

# IgG4 相关性眼病研究进展

房旭<sup>1</sup>,张丽琼<sup>1</sup>,周媛<sup>2</sup>,刘子睿<sup>3</sup>

基金项目:黑龙江省自然科学基金项目(No. D200949);黑龙江省教育厅科学技术研究项目(No. 11541219);黑龙江省卫生厅科研项目(No. 2007-222);哈尔滨市科技局资助项目(No. 2007RFQXS090)

作者单位:<sup>1</sup>(150000)中国黑龙江省哈尔滨市,哈尔滨医科大学附属第一医院眼科;<sup>2</sup>(150010)中国黑龙江省哈尔滨市第一医院眼科;<sup>3</sup>(150010)中国黑龙江省哈尔滨市儿童医院眼科

作者简介:房旭,硕士研究生,研究方向:神经眼科。

通讯作者:张丽琼,毕业于哈尔滨医科大学,博士,副教授,副主任,研究方向:神经眼科、青光眼。zhanglq600@sina.com

收稿日期:2016-04-21 修回日期:2016-08-02

## Research progress of IgG4 - related ocular disease

Xu Fang<sup>1</sup>, Li - Qiong Zhang<sup>1</sup>, Yuan Zhou<sup>2</sup>, Zi - Rui Liu<sup>3</sup>

**Foundation items:** Project of Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (No. D200949); Science and Technology Research Project of Education Department of Heilongjiang Province (No. 11541219); Scientific Research Project of Heilongjiang Provincial Department of Health (No. 2007 - 222); Project Supported by Harbin Science and Technology Bureau (No. 2007RFQXS090)

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, First Hospital Affiliated to Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China;<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, The First Hospital of Harbin, Harbin 150010, Heilongjiang Province, China;<sup>3</sup>Department of Ophthalmology, Harbin Children's Hospital, Harbin 150010, Heilongjiang Province, China

**Correspondence to:** Li - Qiong Zhang. Department of Ophthalmology, First Hospital Affiliated to Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China. zhanglq600@sina.com

Received:2016-04-21 Accepted:2016-08-02

## Abstract

• IgG4 - related ocular disease, a chronic systemic disease with IgG4, is characterized by elevated serum levels of IgG4 and a dense lymphoplasmacytic infiltrate rich in IgG4 - positive plasma cells in involved ocular adnexa such as lacrimal glands, extraocular muscles, infraorbital nerve and so on. It is often the first symptom of systematic disease. IgG4-related ocular disease has a good response to steroids. In this article we will review relevant literatures of this disorder.

• **KEYWORDS:** eye disease; lacrimal glands; extraocular muscles; infraorbital nerve; immunoglobulin G; steroids

**Citation:** Fang X, Zhang LQ, Zhou Y, et al. Research progress of IgG4-related ocular disease. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(9):1665-1667

## 摘要

IgG4 相关性眼病是一种与 IgG4 密切相关的慢性系统性疾病,是以血清 IgG4 水平升高及 IgG4 阳性浆细胞浸润泪腺、眼外肌、眶下神经等眼部附属器为特征,而且经常是全身系统性病变的首发症状。糖皮质激素对该病治疗有效。本文就近年来 IgG4 相关性眼病的病因发病机制、临床表现、诊断及治疗方面的最新进展进行综述。

**关键词:**眼疾病;泪腺;眼外肌;眶下神经;免疫球蛋白 G;激素

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.9.16

**引用:**房旭,张丽琼,周媛,等. IgG4 相关性眼病研究进展. 国际眼科杂志 2016;16(9):1665-1667

## 0 引言

IgG4 相关性疾病 (immunoglobulin G4 related disease, IgG4-RD) 是最近几年被认识的一种系统性疾病,是一种与 IgG4 淋巴细胞密切相关的慢性系统性疾病。以血清中 IgG4 水平升高,组织和器官中大量 IgG4 阳性细胞弥漫性浸润,多灶性纤维化及闭塞性静脉炎为特征,IgG4-RD 可以累及全身多个器官和系统,常见受累器官包括泪腺、唾液腺、胰腺等,累及的器官由于慢性炎症及纤维化过程可出现弥漫性肿大<sup>[1-2]</sup>。当 IgG4-RD 出现眼部症状时,则称为 IgG4 相关性眼病 (IgG4 relative ocular disease, IgG4-ROD)。由于该病最近几年才提出,到目前没有大规模的流行病学调查,对本病眼部病变认识不足,且 IgG4-RD 常以眼部症状首诊于眼科,故误诊误治比较普遍。因此提高对该类疾病的认识进而减少误诊,改善预后十分重要。为此本文就国内外 IgG4-ROD 的最新进展综述如下。

## 1 病因及发病机制

IgG4-ROD 的确切病因和发病机制目前仍不十分清楚。但是大多数研究者认为该病的发生发展是由多种因素导致:(1)遗传易感性:日本 AIP 研究小组发现,患者中 HLA DRB1 \* 0450 和 DQB1 \* 0401 的表达频率明显增加<sup>[3]</sup>。韩国研究发现,HLA DRB1 \* 0701 和 DQB1 \* 0202 与韩国 AIP 患者发病有关,同时在长时间的随访发现,韩国 AIP 患者的复发可能与 DQB1 序列 57 位点的天冬氨酸被替代有关<sup>[4]</sup>。(2)自身免疫因素:文献报道,有学者发现抗乳铁蛋白抗体和抗碳酸酐酶 II 抗体升高可能与 IgG4-RD 的发病有关,且血清中 IgG4 水平与抗碳酸酐酶 II 抗体有一定相关性<sup>[5-6]</sup>。在 IgG4-RD 患者中,也发现了抗纤溶酶原结合蛋白。(3)过敏因素:有学者研究发

现,在 IgG4-RD 患者中,Th2 细胞和 Treg 细胞免疫反应增强,血清 IgE 和嗜酸性粒细胞增高。部分患者有过敏史。(4)IgG4 分子的独特作用:至于 IgG4 分子是作为组织破坏性抗体发病还是由于某种刺激继发产生,目前尚不明确,学者更倾向后者,许多疾病 IgG4 水平均可升高,因此,IgG4 升高不能作为 IgG4-RD 发病的主要病因<sup>[7]</sup>。

## 2 病变特点和临床特点及病理学特征

IgG4 相关性眼病可以累及泪腺和其他的多种眼附属器组织<sup>[8]</sup>。根据发生的部位不同可以伴有周围结构受压的不同症状,如突眼、复视、斜视、视野缺损等,往往没有炎症或眶周疼痛的症状和体征。IgG4-ROD 的患者多伴有全身系统疾病,大多数患者有过敏性疾病史,如湿疹、支气管哮喘、过敏性鼻炎等。

IgG4 相关性眼病患者最常见的临床表现就是双侧泪腺的无痛性肿大<sup>[9]</sup>,当在临床上遇到双侧泪腺肿大的患者时应考虑该病可能性,以避免漏诊和误诊的可能性。在 1980 年代的时候,一个叫米库利次的研究学者分析了一病因不清楚的,主要临床表现为成对的泪腺、腮腺和颌下腺腺体肿大的病例。在后来的研究分析中,发现肿胀的腺体中有淋巴细胞弥漫性的浸润,故称此病为米库利次病(Mikulicz's disease, MD)<sup>[10]</sup>,当时仅认为是属于眼眶疾病,并不认为是全身性疾病,目前研究认为,米库利次病是 IgG4 相关性疾病<sup>[11-13]</sup>。IgG4 相关性眼病患者可以出现多条眼外肌的肿大,而且眼外肌的肿大没有规律性,但是现在还没有 IgG4-ROD 患者单独只有眼外肌肿大的报道,眼外肌的肿大往往多伴随其他的眼附属器病变一起出现,在一部分眼外肌受累及的病例中眼球运动不受限<sup>[14]</sup>,但也有眼外肌累及的病例中出现眼球运动受限的报道<sup>[15]</sup>;到现在为止研究发现,在 IgG4 相关性眼病患者中,最多见的是眶下神经的病变<sup>[16-17]</sup>,而且患者没有出现眶下神经病变的感觉障碍表现,目前也无患者出现感觉障碍的相关报道,文献报道<sup>[18]</sup>,在 IgG4 相关性眼病患者中,存在眶下神经病变的患者都能发现眼外肌肿大的证据;患者可能存在视神经病变的临床表现<sup>[19]</sup>,具体原因现在不清楚,可能与 IgG4 阳性浆细胞浸润和自身免疫反应有关<sup>[20]</sup>。该病以肿瘤样增生、席纹状纤维化、闭塞性静脉炎、病变组织 IgG4 阳性浆细胞浸润、血清 IgG4 水平升高为特征。

## 3 诊断标准

IgG4-RD 诊断标准符合 2011 年 CDC (centers for disease control) 诊断标准<sup>[21]</sup>:(1)临床检查显示单一或多个器官特征性弥漫/局灶性增大或肿块;(2)血清 IgG4 水平增高( $\geq 1.35\text{g/L}$ );(3)组织病理学检查显示大量淋巴细胞、浆细胞浸润和纤维化,以及 IgG4 阳性浆细胞浸润(IgG4 阳性浆细胞/IgG 阳性浆细胞 $>40\%$ , IgG4 阳性浆细胞 $>10$ /高倍视野)。明确诊断:(1)+(2)+(3);很可能诊断:(1)+(3);可能诊断:(1)+(2)。并除外其他自身免疫病和恶性肿瘤。若患者以单一器官受累表现为主,不能满足综合诊断标准时也可根据脏器特异性诊断标准进行诊断。

然而,对于 IgG4-ROD 国际上尚没有统一的诊断标准。2013 年日本研究学者指出,IgG4-ROD 的诊断标准为在受累眼眶组织中 IgG4 阳性浆细胞/IgG 阳性浆细胞 $>40\%$ 或 IgG4 阳性细胞 $>30$ /高倍视野<sup>[22]</sup>。2015 年时日本 IgG4-ROD 研究人员最新提出的诊断标准:(1)影像学检

查发现眼附属器受累的证据;(2)IgG4 阳性浆细胞/IgG 阳性浆细胞 $\geq 40\%$ 或 IgG4 阳性细胞 $>50$ /高倍视野;(3)血清 IgG4 水平增高( $\geq 1.35\text{g/L}$ )<sup>[23]</sup>。由于解剖结构的关系,眼部结构受累仅凭物理检查很难确定,需要借助影像学检查加以明确,CT 和 MRI 等影像学检查可发现双侧泪腺弥漫性对称性肿大,或者受累组织肿大,包块浸润,如眼外肌肿大,弥漫性、异质性团块包绕,可以同时伴有其他免疫性疾病。血清学 IgG4 升高( $\geq 1.35\text{g/L}$ )是考虑本病最重要的血清学特征,对本病有较高的提示意义,但非特异性标志、多种疾病均可导致血清 IgG4 升高,如系统性红斑狼疮、系统性血管炎、异位性皮炎、哮喘、多中心型 Castleman 病、天疱疮、恶性肿瘤及 10% 胰腺癌患者中亦可见到<sup>[24]</sup>,故不能将其作为评估疾病活动及疗效的唯一生物学标志,应结合临床表现、组织活检、影像学检查等综合考虑后进行诊断。

## 4 治疗

目前,IgG4-RD 和 IgG4-ROD 的治疗均没有统一的治疗标准。研究发现,大多数 IgG4 相关性眼病患者对糖皮质激素的治疗反应是敏感的,但是长期的应用糖皮质激素不良反应可能会增多,且在糖皮质激素减量阶段特别的容易复发<sup>[25]</sup>。

据一些文献的报道,在 64 例 IgG4 相关性疾病以唾液腺、泪腺肿胀为主要临床表现的患者,有 25 例以泼尼松的起始剂量 10~30mg/d 开始,在有多个器官组织并发症的 13 例患者中以起始剂量为 40~60mg/d 开始治疗,另有因症状轻或因拒绝激素治疗而未进行激素治疗的 26 例患者。经过一段时间的激素治疗后,患者临床症状和体征都有了显著的改观,泪腺肿胀也会明显地减轻许多。由于过早的糖皮质激素减量或不能长期维持糖皮质激素治疗而复发的有 15 例<sup>[14]</sup>。

现在尽管糖皮质激素治疗可明显减轻大多数 IgG4-ROD 患者的临床症状,但是仍有一部分患者对激素治疗反应不敏感或存在激素减量期间复发或对激素不耐受情况出现,后来免疫抑制剂和利妥昔单抗逐渐被科研人员报道发现。据相关文献报道,对于 IgG4 相关性眼病患者,免疫抑制剂和利妥昔单抗有利于持续减轻患者症状,减少复发<sup>[26]</sup>,而且研究发现利妥昔单抗可以明显降低血清 IgG4 的水平,但是不降低其他 IgG 亚型水平。关于 IgG4-ROD 的标准化治疗方案,仍需进一步研究统一规范。

## 5 结论

IgG4-ROD 是最近才被大家认识的免疫性疾病,特征是以血清 IgG4 水平升高及 IgG4 阳性浆细胞浸润泪腺、眼外肌等眼部附属器。IgG4-ROD 患者最常见的临床表现为双侧泪腺的无痛性肿大,并且往往伴有眶下神经增粗或眼外肌肿大等其他眼附属器病变一同出现。现在病因和发病机制不明,缺乏大样本的流行病学调查,目前,国际缺乏对该病的统一诊断标准,因此目前诊断仍有困难,临床上易漏诊和误诊。而且没有规范的治疗标准,亟待经大型研究后,获得对此病的诊断和临床治疗指南,使患者及时得到规范诊治,使病情得以控制,提高生活质量,改善预后。

## 参考文献

1 Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European

- League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2569-2581
- 2 Takahashi H, Yamamoto M, Suzuki C, *et al.* The birthday of a new syndrome; IgG4-related disease constitute a clinical entity. *Autoimmun Rev* 2010;9(9):591-594
- 3 Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, *et al.* HLA DRB10405 – DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 2002; 122(5):1264-1269
- 4 Park do H, Kim MH, Oh HB, *et al.* Substitution of aspartic acid at position 57 of the DQbeta1 affects relapse of autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2008;134(2):440-446
- 5 Okazaki K, Uchida K, Ohana M, *et al.* Autoimmune – related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2 – type cellular immune response. *Gastroenterology* 2000;118(3):573-581
- 6 Aparisi L, Farre A, Gomez-Cambroner L, *et al.* Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gut* 2005;54(5):703-709
- 7 苏玉莹, 王晨琼, 董凌莉. IgG4 相关性疾病的发病机制及进展. 中华临床医师杂志(电子版)2014;8(14):2713-2717
- 8 Mulay K, Aggarwal E, Jariwala M, *et al.* Orbital immunoglobulinG4 – related disease: case series and literature review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014;42(7):682-687
- 9 魏世辉, 李红阳. 提高对 IgG4 相关性眼病的认识. 中华眼科杂志 2015;51(12):881-884
- 10 Lee S, Tsiaras A, McCann JD, *et al.* Mikulicz's disease: a new perspective and literature review. *Eur J Ophthalmol* 2006; 16(2):199-203
- 11 Zhang L, Smyrk TC. Autoimmune pancreatitis and IgG4 – related systemic diseases. *Int J Clin Exp Pathol* 2010;3(5):491-504
- 12 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. *Ann Rheum Dis* 2009;68(8):1310-1315
- 13 Verit A, Yeni E, Unal D, *et al.* Idiopathic retroperitoneal fibrosis mimicking a pelvic tumor: a case of pericystitis plastica. *Yonsei Med J* 2003;44(3):548-550
- 14 Sogabe Y, Ohshima K, Azumi A, *et al.* Location and frequency of lesions in patients with IgG4-related ophthalmic diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252(3):531-538
- 15 崔莉, 罗莎, 陈楠 等. IgG4 相关性疾病眼部病变的临床表现及影像学特征分析. 眼科 2015;24(5):309-312
- 16 Katsura M, Mori H, Kunimatsu A, *et al.* Radiological features of IgG4-related disease in the head, neck, and brain. *Neuroradiology* 2012;54(8):873-882
- 17 Ohshima K, Sogabe Y, Sato Y. The usefulness of infraorbital nerve enlargement on MRI imaging in clinical diagnosis of IgG4-related orbital disease. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56(4):380-382
- 18 Hardy TG, McNab AA, Rose GE. Enlargement of the infraorbital nerve: an important sign associated with orbital reactive lymphoid hyperplasia or immunoglobulin G4 – related disease. *Ophthalmology* 2014;121(6):1297-1303
- 19 Lu LX, Della-Torre E, Stone JH, *et al.* IgG4-related hypertrophic pachymeningitis: clinical features, diagnostic criteria, and treatment. *JAMA Neurol* 2014;71(6):785-793
- 20 Inoue D, Zen Y, Sato Y, *et al.* IgG4-related perineural disease. *Int J Rheumatol* 2012;2012:401890
- 21 Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, *et al.* Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012;22(1):21-30
- 22 Japanese study group of IgG4 – related ophthalmic disease. A prevalence study of IgG4 – related ophthalmic disease in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 2013;57(6):573-579
- 23 Goto H, Takahira M, Azumi A, *et al.* Diagnostic criteria for IgG4 – related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol* 2015;59(1):1-7
- 24 Okazaki K, Umehara H. Are classification criteria for IgG4-RD now possible? The concept of IgG4 – related disease and proposal of comprehensive diagnostic criteria in Japan. *Intern J Rheumatol* 2012;2012:357071
- 25 林玮, 张文. IgG4 相关性疾病. 中华临床免疫和变态反应杂志 2010;4(4):307-311
- 26 Kamisawa T, Chari ST, Lerch MM, *et al.* Recent advances in autoimmune pancreatitis: type 1 and type 2. *Gut* 2013;62(9):1373-1380