

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.17.044

自身免疫性胰腺炎的胰腺外表现

王荣欣¹ 秦 俭¹ 胡水清² 孙长怡¹ 曹 涛¹

(首都医科大学宣武医院 1 急诊科 2 消化内科 北京 100053)

摘要: 自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)是一种特殊类型的胰腺炎,其发病机制与自身免疫密切相关。2010 年公布的诊断标准主要从血清学、影像学、组织学、胰腺外器官受累和激素治疗反应五方面将其分为 1 型和 2 型。近年来越来越多的资料显示多种胰腺外表现与 AIP 相关,如泪腺和唾液腺病变,硬化性胆管炎,间质性肺炎,肺门、纵膈淋巴结肿大,腹膜后纤维化,肾小管间质性肾炎等。胰腺外病变与 AIP 有相同的病理表现:器官内可见大量的 IgG4 阳性浆细胞浸润,对激素治疗反应良好。本文主要对 AIP 的胰腺外表现作一综述。

关键词: 自身免疫性胰腺炎;胰腺外表现;IgG4 阳性浆细胞

中图分类号: R657.51 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)17-3360-03

Extraintestinal Manifestations of Autoimmune Pancreatitis

WANG Rong-xin¹, QIN Jian¹, HU Shui-qing², SUN Chang-yi¹, CAO Tao¹

(Department of 1 Emergency, Department of 2 Gastroenterology of Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100053, China)

ABSTRACT: Autoimmune pancreatitis (AIP) is a special type of pancreatitis, and is because of autoimmune mechanism. Recently published International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis include Guidelines of the International Association of Pancreatology, classifying AIP into types 1 and 2, using five cardinal features of AIP, namely imaging of pancreatic parenchyma and duct, serology, other organ involvement, pancreatic histology, and an optional criterion of response to steroid therapy. Extrapaneatic presentations can include sclerosing cholangitis, retroperitoneal fibrosis, sclerosing sialadenitis, lymphadenopathy, nephritis, and interstitial pneumonia. Extrapaneatic lesions could be synchronously or metachronously diagnosed with AIP, sharing the same pathological conditions, showing also a favorable result to corticosteroid therapy and distinct differentiation between IgG4-related diseases from the inherent lesions of the corresponding organs. In this article we will review this area mainly based on data from abroad.

Key words: Autoimmune pancreatitis; Extrapaneatic manifestations; IgG4-positive cells

Chinese Library Classification(CLC): R657.51 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)17-3360-03

前言

1961 年, Sarles 第一次报道了一种特发性慢性硬化性胰腺炎, 怀疑是由于自身免疫所致。1975 年, Waldram 组报道两孪生兄弟, 均患有慢性胰腺炎、硬化性胆管炎和干燥综合征。1978 年, 中野和他的同事们首次报道了用激素治疗此类疾病可获得良好疗效。1995 年, 日本吉田研究小组第一次用自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)正式命名这种疾病^[1-3]。目前, AIP 已成为一个被广泛接受的术语, 但该病临床上少见, 发病率约占慢性胰腺炎的 4%-6%^[4]。根据 2010 年国际胰腺病协会 AIP 诊断标准的国际共识, AIP 分为 2 种亚型: 1 型伴有血清 IgG4 水平明显升高, 为淋巴浆细胞硬化性胰腺炎(LPSP); 2 型为特发性导管中心性胰腺炎(IDCIP), 以胰腺粒细胞上皮损害为主, 与 IgG4 无关^[5]。目前报道多种胰腺外病变均与 AIP 密切相

关, 如泪腺和唾液腺病变, 硬化性胆管炎, 间质性肺炎, 肺门、纵膈淋巴结肿大, 腹膜后纤维化, 肾小管间质性肾炎等。

1 泪腺、唾液腺病变

Milosavljevic T 等^[6]报道 AIP 合并泪腺和唾液腺病变者占 14%-39%, Kamisawa T 等^[7]统计 327 例亚洲地区 AIP 患者, 发现合并泪腺和唾液腺病变占 4%-22%, 伴血清 IgG4 水平明显增高, 激素治疗均取得良好疗效。以往认为这是干燥综合征的表现, 目前主要考虑为 Mikulicz 病或 Kuettner 肿瘤所致, 大多数病灶显示双侧对称性分布。Kuettner 肿瘤是一种慢性硬化性涎腺炎, 主要侵及颌下腺, 质地坚硬。Mikulicz 病侵及泪腺、唾液腺, 呈现无痛性、对称性的肿胀^[8]。根据文献资料^[2,8,9]显示二者与干燥综合征不同主要见于以下几方面: (1) 与干燥综合征相比, AIP 泪腺和唾液腺病变外分泌功能正常或轻微受损, 表现为轻微或可忽略不计的口眼干燥^[8]; (2) AIP 大部份发生在颌下腺, 而干燥综合征常见于腮腺^[9]; (3) 与干燥综合征相比, AIP 泪腺和唾液腺病变 SS-A/Ro 和 SS-B/La 的自身抗体显示阴性结果; (4) 与干燥综合征相比, AIP 泪腺和唾液腺病变显示在受影

作者简介: 王荣欣(1978-), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 主要从事急诊内科危重症、多脏器功能不全的研究,

电话: 13381188112, E-mail: wangrongxin@sina.com

(收稿日期: 2014-12-22 接受日期: 2015-01-17)

响的组织中大量的 IgG4 阳性浆细胞浸润,间质纤维化,腺泡萎缩、破坏,必要时可采取腺体活检以明确诊断^[8]; (5)与干燥综合征相比,AIP 泪腺和唾液腺病变显示对糖皮质激素治疗反应良好^[2,7,8]。

2 胆道系统疾病

胆道是 AIP 最常受累的部位,Kamisawa T 等^[7]对亚洲地区 327 例患者调查显示累及胆管者占 60%-81%,主要表现为胆管狭窄,容易误诊为原发性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC),二者应仔细鉴别,可以从临床特点、影像(如胆道造影、超声检查、超声内镜、导管内超声内镜、CT 和 MRI)、病理结果等方面综合判断。就病史特点而言,SC 伴 AIP 在老年男性中常见,经常并发梗阻性黄疸,而 PSC 较常见于年轻和中年患者,有时并发炎症性肠病^[5,7,10,11]。硬化性胆管炎(SC)伴有自身免疫性胰腺炎(AIP)主要以低位胆管狭窄为主^[7],有时广泛分布于胆道系统,表现为从肝门到肝外胆管的局限狭窄和肝内胆管多发狭窄,狭窄范围较长,远端胆管扩张,而 PSC 呈现 1-2 毫米的短狭窄,修剪树的外观和憩室样外翻^[2,10]。SC 伴 AIP 超声显示肝内或肝外胆管管壁增厚,其病理结果与胰腺组织表现一致,炎症位于胆管壁全层,但 PSC 相关的炎症主要侵及胆管内层。肝活检 SC 伴 AIP 显示大量 IgG4 阳性浆细胞浸润在汇管区,但 PSC 只有少数浸润^[2,10,11,12]。SC 伴 AIP 局部胆管狭窄,临床上需要与胆管癌加以区别,其有时是很难单独通过胆道造影来区分,有必要进行一系列检查加以鉴别,如超声内镜(EUS)、导管内超声(IDUS)、细胞学检查、组织活检等^[2,13]。对比胆管细胞癌,SC 伴 AIP 导管内超声内镜显示内低回声区增厚,而管腔和外高回声区正常。活检显示大量 IgG4 阳性浆细胞浸润在胆管壁。SC 伴 AIP 在激素治疗后胆道造影显示病变及时改善, IDUS 由于细胞浸润及水肿减轻胆管壁增厚也相应减轻,但不像胆道造影改善那么明显^[2,13]。

3 呼吸系统疾病

AIP 的呼吸系统表现多样,Hirano K 等^[14]报道 30 例 AIP 患者,4 例合并间质性肺炎,占 13.3%,2 例出现呼吸衰竭。胸部 CT 显示肺部蜂窝状,毛玻璃样阴影,支气管壁增厚,呈现高血清 KL-6 水平,肺泡内 IgG4 阳性浆细胞浸润。国外另有 AIP 合并间质性肺炎的个案报道,所有患者均显示激素治疗效果良好^[15,16]。炎性假瘤是 AIP 的另一种呼吸道病变,表现为 IgG4 阳性浆细胞浸润的肉芽肿、阻塞性静脉炎等,这些特征与胰腺病变相似。炎性假瘤经常被误诊为肺肿瘤,但不像肺部肿瘤,其对激素治疗反应良好^[17]。呼吸系统的另一种表现为肺门及纵膈淋巴结肿大,根据 Kamisawa T 等^[7]报道,327 例 AIP 患者合并肺门淋巴结肿大者占 3%-10%,予以激素治疗后明显缓解。国外另有资料显示用铈 67 对 24 例 AIP 患者进行显像,16 例(67%)显示肺门及纵膈淋巴结肿大,伴有血清 IgG4 水平增高,明显高于无淋巴结肿大组(758 VS 239 mg/dl; $p = 0.0044$),予以 4 周糖皮质激素治疗后,淋巴结肿大亦有所好转^[18]。

4 其它系统疾病

AIP 并发肾脏病变通常表现为肾小管间质性肾炎。在临床上,患者可出现肾功能不全、血管炎或“肾脏包块”等。亚洲人群肾脏受累约占 4%-11%^[7],欧美国家统计占 35%^[9],经过激素治疗后均可得以缓解^[6,7]。腹膜后纤维化是以腹膜后纤维组织增生为特征的疾病,病变呈现急性和慢性炎性细胞浸润和硬化,可见大量 IgG4 阳性的浆细胞浸润,目前资料显示约占 AIP 的 4%-13%^[7]。曾有文献报道,22 例 AIP 患者合并 3 例输尿管肿块导致的肾盂积水,最后确诊为腹膜后纤维化所致,胰腺及输尿管活检示大量 IgG4 阳性浆细胞浸润,经激素治疗后明显缓解^[19]。此外,还可见于其他系统疾病,近期有报道在其他器官中也发现了 IgG4 阳性浆细胞浸润的硬化性病变,包括肝脏、乳房、IgG4 相关前列腺炎、甲状腺炎、硬化性肠系膜炎、纵膈、主动脉、眼眶和胃的炎性假瘤等^[2,6,7,20],详见表 1^[2]。

Table 1 Extrapancreatic lesions complicated with autoimmune pancreatitis

Close association	Possible association
	Hypophysitis
	Autoimmune neurosensory hearing loss
Lachrymal gland inflammation	Uveitis
Sialoadenitis	Chronic thyroiditis
Hilar lymphadenopathy	Pseudotumor (breast, lung, liver)
Interstitial pneumonitis	Gastric ulcer
Sclerosing cholangitis	Swelling of papilla of Vater
Retroperitoneal fibrosis	IgG4 hepatopathy
Tubulointerstitial nephritis	Aortitis
	Prostatitis
	Schonlein-Henoch purpura
	Autoimmune thrombocytopenia

5 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)

原发性导管中心性胰腺炎(IDCP)为 AIP-2 型,目前在亚洲流行主要为 1 型,而欧美地区国家则表现为 AIP-1 和 AIP-2 混合存在。该型往往不伴发我们以上谈到的那些疾病,缺乏特异的血清学标志及典型胰腺外器官病变,诊断大多需靠细致的组织病理学检查,导致临床诊断困难^[21]。国外资料报道大约有 20%-30%的 AIP-2 型患者合并炎症性肠病,AIP 可能增加 IBD 患者的范围和严重性,值得进一步研究^[22]。

6 总结

AIP 是一种与免疫因素密切相关的特殊类型的胰腺炎,在我国发病率低,近年来逐渐引起人们的重视,多种胰腺外病变与其紧密相关,其胰腺外病变与 AIP 有相同的病理条件,糖皮

质激素治疗可显示出有利的结果。早期诊断、早期治疗将明显改善其预后,但目前大部分资料来源于日本及欧美等国家,值得我们不断探讨以提高诊治水平。

参考文献(References)

- [1] Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, et al. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease[J]. J Gastroenterol, 2011, 46(3): 277-288
- [2] Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, et al. Working members of Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis[J]. J Gastroenterol, 2010, 45(4): 355-369
- [3] Generoso U. Autoimmune pancreatitis: an autonomous disease or a single entity in a complex puzzle of a multi-organ disorder [J]. J Pancreas, 2010, 11(2): 191-192
- [4] Frulloni L, Gabbriellini A, Pezzilli R, et al. Chronic pancreatitis: Report from a multicenter italian survey (pancroinfaisp) on 893 patients[J]. Dig Liver Dis, 2009, 41(4): 311-317
- [5] Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology [J]. Pancreas, 2011, 40(3): 352-358
- [6] Milosavljevic T, Kostic-Milosavljevic M, Jovanovic I, et al. Extraintestinal manifestations of autoimmune pancreatitis[J]. Dig Dis, 2012, 30(2): 220-223
- [7] Kamisawa T, Kim MH, Liao WC, et al. Clinical characteristics of 327 asian patients with autoimmune pancreatitis based on asian diagnostic criteria[J]. Pancreas, 2011, 40(2): 200-205
- [8] Yamamoto M, Harada S, Ohara M, et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjogren's syndrome [J]. Rheumatology (Oxford), 2005, 44(2): 227-234
- [9] Kensuke T, Terumi K, Hajime A, et al. Metachronous extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis [J]. Intern Med, 2010, 49(6): 529-533
- [10] Nishino T, Oyama H, Hashimoto E, et al. Clinicopathological differentiation between sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis [J]. J Gastroenterol, 2007, 42(7): 550-559
- [11] Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy [J]. Gastroenterology, 2008, 134(3): 706-715
- [12] Umemura T, Zen Y, Hamano H, et al. Immunoglobulin G4-hepatopathy: association of immunoglobulin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis [J]. Hepatology, 2007, 46(2): 463-471
- [13] Kitajima Y, Ohara H, Nakazawa T. Usefulness of transpapillary bile duct brushing cytology and forceps biopsy for improved diagnosis in patients with biliary strictures [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(10): 1615-1620
- [14] Hirano K, Kawabe T, Komatsu Y, et al. High-rate pulmonary involvement in autoimmune pancreatitis [J]. Intern Med J, 2006, 36(1): 58-61
- [15] Takato H, Yasui M, Ichikawa Y, et al. Nonspecific interstitial pneumonia with abundant IgG4-positive cells infiltration, which was thought as pulmonary involvement of IgG4-related autoimmune disease[J]. Intern Med, 2008, 47(4): 291-294
- [16] Hamed G, Tsushima K, Yasuo M, et al. Inflammatory lesions of the lung, submandibular gland, bile duct and prostate in a patient with IgG4-associated multifocal systemic fibrosclerosis [J]. Respirology, 2007, 12(3): 455-457
- [17] Zen Y, Kitagawa S, Minato H, et al. IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung[J]. Hum Pathol, 2005, 36(7): 710-717
- [18] Saegusa H, Momose M, Kawa S, et al. Hilar and pancreatic gallium-67 accumulation is characteristic feature of autoimmune pancreatitis[J]. Pancreas, 2003, 27(1): 20-25
- [19] Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis [J]. Lancet, 2002, 359(9315): 1403-1404
- [20] Yoshimura Y, Takeda S, Ieki Y, et al. IgG4-associated prostatitis complicating autoimmune pancreatitis [J]. Intern Med, 2006, 45(15): 897-901
- [21] Chari ST, Kloeppel G, Zhang L, et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: The honolulu consensus document[J]. Pancreatology, 2010, 10(6): 664-672
- [22] Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, et al. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: Clinicopathologic features of 35 cases[J]. Am J Surg Pathol, 2003, 27(8): 1119-1127