

自身免疫性胰腺炎的临床和病理特征

张赫男 综述 孙丽梅 审校

(中国医科大学基础医学院病理教研室, 沈阳 110001)

[摘要] 自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)是一种罕见的具有独特的临床和组织形态学特点、以自身免疫性为病因的慢性胰腺炎。由于AIP患者的其他器官或部位常有相似的组织学改变,且都有免疫球蛋白G4 (immunoglobulin G4, IgG4)阳性浆细胞组织内浸润增多,以及对类固醇激素治疗有效,由此提出了一种全新的与IgG4相关的全身性疾病(IgG4-associated systemic disease, ISD)的临床病理概念。本文主要阐述AIP及ISD的临床表现、诊断标准、病理学特点及其相关的胰腺外器官表现。

[关键词] 自身免疫性胰腺炎; 免疫球蛋白G4; 组织病理学; 免疫球蛋白G4相关的全身性疾病
doi:10.3969/j.issn.1673-2588.2011.04.017

Clinical and pathological features of autoimmune pancreatitis

ZHANG Henan, SUN Limei

(Department of Pathology, Basic Medical College, China Medical University, Shenyang 110001, China)

[Abstract] Autoimmune pancreatitis (AIP) is a rare disorder of autoimmune etiology that is associated with special clinical, histological, and morphologic features. Because AIP patients show similar histological changes in different organs or tissues, such as the increased immunoglobulin G4 (IgG4)-positive cell infiltrate and therapeutic effect to steroid treatment, a new clinicopathological concept of IgG4-related systemic disease (ISD) has been proposed. In this review, we will discuss the clinical and histological features, diagnostic criteria in AIP and ISD. The associated extrapancreatic manifestations are also discussed.

[Key words] autoimmune pancreatitis; immunoglobulin G4; histopathology; immunoglobulin G4-associated systemic disease

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)是一种少见的慢性胰腺炎,最早在1961年被描述为“胰腺原发性炎性硬化”^[1]。在后来的报道中使用了多种名称,其中包括淋巴浆细胞性硬化性胰腺炎、慢性硬化性胰腺炎、非酒精性导管破坏性慢性胰腺炎和炎性假瘤^[2-5]。AIP的概念最早由Yoshida等^[6]在1995年提出。在其报道中,1例患有慢性胰腺炎的患者表现有高免疫球蛋白血症、自体抗体阳性,并对类固醇激素治疗有效。因此,作者认为自身

免疫的机制很可能是发病原因。之后,许多对于这种独特的慢性胰腺炎的研究,包括对于其临床特征、血清学、组织化学以及免疫组织化学的发现,论证了其自身免疫机制的发病机制。AIP现在已经成为一个被广泛接受的名词。大部分患者患有高免疫球蛋白血症,尤其是免疫球蛋白G4 (immunoglobulin G4, IgG4)水平的升高^[7-8],可能还伴有针对乳铁传递蛋白、II型和IV型碳酸酐酶、类风湿因子、平滑肌抗原和核抗原的自体抗体^[9]。免疫组织化学检测显

收稿日期:2011-04-17 修回日期:2011-05-30

作者简介:张赫男,硕士研究生,主要从事胰腺炎的病理学研究。

通信作者:孙丽梅, E-mail:limeisun@hotmail.com

示 CD8⁺ 和 CD4⁺ T 细胞优势,伴随很少 B 细胞^[10]。AIP 通常对于类固醇激素的治疗反应良好^[11-12]。本文将阐述 AIP 的临床表现和组织学特点及其相关的胰腺外器官表现。

1 AIP 的临床特征和诊断

AIP 是一种罕见的具有独特的临床和组织形态学特点^[12-13]、以自身免疫性为病因的慢性胰腺炎。大部分关于 AIP 的文献来自于日本,发病范围随着人们对它的认识的增加而增加^[14]。欧洲的几个国家、美国、韩国也已经对其进行过阐述^[15]。临床上,患者可表现为腹部疼痛、体质量减轻、黄疸,以及肝功能检查具有梗阻性特征。影像学检查通常显示弥散的胰腺增大,但也可成像为肿瘤样的局部肿胀。胰腺导管多显示为弥散性或节段性狭窄。AIP 的这种表现可与胰腺癌相仿。直到最近,几乎所有的 AIP 都是从手术前诊断为胰腺癌后经历胰十二指肠切除术的患者中诊断出来的^[16-17]。尽管对于这种疾病的认识有所增长,如何区别 AIP 与胰腺癌仍旧是一个挑战,尤其是对于影像学检查显示为肿胀样病变的患者。由于 AIP 对于类固醇治疗反应如此良好,正确的术前诊断非常关键。最近,梅奥临床医院对于 AIP 的临床诊断标准进行了总结,它包括 AIP 在组织学、影像学、血清学、其他器官受累以及对于类固醇激素治疗的反应在内的 5 种主要特征。这一诊断标准被总结成用来记忆的 HISORt [组织学 (Histology); 胰腺影像 (I-imaging); 血清学 (S-serology); 其他受累器官 (O-other organ involvement); 对类固醇激素治疗的反应 (Rt-response to steroid)]^[18]。HISORt 诊断标准具体可总结为:1) 组织学。淋巴浆细胞性浸润,席纹状硬化,闭塞性静脉炎, IgG4 阳性浆细胞增多,粒细胞上皮病损 (granulocytic epithelial lesion, GEL)。2) 胰腺影像。弥散的胰腺增大或肿瘤样的局部肿胀,胰腺导管弥散性或节段性狭窄。3) 血清学。IgG4 > 140 mg/dL。4) 其他受累器官。如胆管、腮腺/泪腺、纵膈淋巴结、腹膜后和肾。5) 对类固醇激素治疗的反应。

血清 IgG4 水平的升高是这种疾病的独特表现,并且是 AIP 的主要诊断指标。Hamano 等^[7]首先报道了血清 IgG4 水平的升高对诊断 AIP 具有很高的敏感性(95%)和特异性(97%)。但是,一些研究已经发现升高的血清 IgG4 水平也可以发生在异位性皮炎、哮喘、一些寄生虫病、寻常性天疱疮和落叶性天疱疮中^[19-22]。这些表明它还不是完全特异的。在

最近的一个大型病例研究中, Ghazale 等^[23]发现升高的血清 IgG4 水平是一个特征性但非诊断性的特征。但是, 3% ~ 10% 的未患 AIP 的患者也会出现血清 IgG4 水平升高,这些疾病包括原发性硬化性胆管炎、胰腺癌、急性和慢性胰腺炎,甚至还有那些完全没有患胰腺疾病的患者。这项研究表明仅凭升高的血清 IgG4 水平不足以用来诊断 AIP。

2 AIP 的组织学病理特征

从大体标本来看, AIP 可能弥散性地影响到整个胰腺,或仅仅从局部影响胰头,这在临床表现和放射成像上都与胰腺癌相似。受累的胰腺由于致密的纤维化可能变得非常坚硬。然而,尽管在影像学检查中可能显示有肿块的存在,但实际上通常没有界限清楚的肿块或结节。由于胰腺实质纤维化,胰腺的腺叶结构会被纤维化破坏^[2]。钙化一般很少发生。胰腺导管表现为弥散性或节段性狭窄。总胆管经常受累,表现为管壁增粗,管腔狭窄,近端部分扩张。显微镜下 AIP 典型的组织学特征是致密的纤维化,伴随局部席纹状、炎细胞浸润、胰腺导管周围弥漫性淋巴浆细胞性浸润、闭塞性静脉炎和腺泡萎缩。其中,闭塞性静脉炎对 AIP 具有确诊性的意义。显著的淋巴滤泡反应也是 AIP 的一个病理特征。

病理学检查是诊断 AIP 的“金标准”,但组织学诊断有时会很困难,尤其是对于来自针穿刺活检的少量组织,兼由这个疾病的不均匀分布。继 Hamano 等^[7]对于升高的血清 IgG4 水平在诊断 AIP 中的作用报道后,有大量研究报道了 IgG4 免疫组织化学在胰腺以及其他器官中对于诊断 AIP 的作用^[23-26]。所有的研究都指出:增多的胰腺 IgG4 阳性浆细胞浸润对于诊断 AIP 是一个很有帮助的标志。然而,像血清 IgG4 水平一样, IgG4 免疫组织化学对于 AIP 也并不是完全特异的。胰腺中 IgG4 阳性浆细胞浸润的适度增加 (> 10 细胞/高倍视野) 可见于 72% 的 AIP, 但也可见于 11% 的酒精性慢性胰腺炎和 12% 的胰腺腺癌病例中。当病理组织很小或 IgG4 阳性浆细胞只有轻度浸润时 (5 ~ 10 细胞/高倍视野), 通过分析 IgG4 免疫染色而诊断 AIP 时应该格外注意。自从 AIP 被认定为是一种全身性的疾病,并在其他器官中也发现了高水平的 IgG4 阳性浆细胞浸润以后,一些研究者希望在有胰腺疾病临床证据而没有胰腺活组织检查或手术探查必要的病例中,胰腺外组织的 IgG4 免疫组织化学检测可能对 AIP 的诊断有所帮助^[25,27]。

最近已经认识到了AIP的2种临床和病理学亚型,并将其命名为I型和II型^[28]。I型AIP通常具有以上所述的组织学特征。这2种亚型之间在组织学上有相似的地方,但II型AIP是以粒细胞上皮病变(granulocytic epithelial lesion, GEL)为特征的。主要表现为胰腺导管的中性粒细胞浸润和/或伴有导管上皮损伤^[29]。至于这2种亚型是代表不同疾病还是同一疾病的不同阶段现在仍不清楚。一个最近的大型调查证明^[30]:I型和II型AIP的临床表现尽管有所交叉,但是有明确的不同之处。I型AIP患者的年龄比II型的要大[(62±14)岁 vs. (48±19)岁],并且大多具有血清IgG4水平升高(80% vs. 17%)的特点。I型比II型更易累及患者的近端胆管、腹膜后、肾或唾液腺(60% vs. 0),并且更易复发(47% vs. 0)。

3 AIP中的胰腺外器官受累

患有AIP的病人经常具有其他脏器或部位受累的表现。早在1984年人们就已经认识到慢性胰腺炎与硬化性胆管炎和干燥综合症的联系^[31]。20年以后,Kamisawa等^[32]通过论证了在AIP中的IgG4阳性浆细胞全身性的广泛浸润,包括胰腺周围组织、胆管、胆囊、肝门、胃黏膜、结肠黏膜、唾液腺、淋巴结和骨髓^[32]等其他部位,从而第1次提出了全身性IgG4疾病的概念。他们用IgG4相关的全身性疾病(ISD)这一名称来阐述这一现象。在后来的几个其他的研究中也证实了这些观察结果^[24-25,33-34]。人们把ISD定义为一种以血清IgG4水平升高、显著的淋巴浆细胞浸润和增多的IgG4阳性浆细胞浸润,伴随致密间质硬化为特征的综合症。尽管与ISD相关的硬化可能损害或甚至破坏部分受到影响的器官,但这一炎性进程通常对类固醇治疗有很好的反应^[13]。尽管在已有的报道中证明了胰腺是AIP最普遍的受累器官,但这未必是在这个全身性疾病中的首要表现。在Kamisawa等^[35]报道中,有过2个在硬化性涎腺炎的进展中患上AIP的患者。

胰腺外的表现还包括硬化性胆管炎、腹膜后硬化、硬化性涎腺炎(Kuttner氏肿瘤)、淋巴腺病、间质性肾炎和间质性肺炎等。已经在其他器官部位的炎性假瘤,比如肝、乳腺、下垂体、纵膈、眼眶、主动脉、Riedel氏甲状腺炎,以及IgG4相关的前列腺炎中的硬化性病变中也已经报道过IgG4阳性浆细胞浸润的增多^[36-42]。

4 小 结

总之,AIP是一种具有独特的临床和组织学特点的罕见的自身免疫性疾病。人们首先把它描述为一种原发的胰腺紊乱,并可能与其他自身免疫病因相关。它的临床特征可能反映了这个疾病的不同阶段或变化以及胰腺的外在表现。这些临床表现包括轻度的急性再发性胰腺炎、与原发硬化性胆管炎的临床表现相似的胆管和胰管梗阻,以及易与胰腺癌相混淆的胰腺肿块。在各式各样的胰腺和肝胆疾病的鉴别诊断中,应该把AIP包含其中。尽管升高的血清IgG4水平在AIP的诊断中有所帮助,胰腺活检和病理检查仍是必要的。特征性的影像学发现和对于类固醇激素治疗的良好反应也具有同样重要的诊断意义。

参 考 文 献

- [1] Sarles H, Sarles JC, Muratore R, et al. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas-an autonomous pancreatic disease? [J]. *Am J Dig Dis*, 1961, 6(7): 688-698.
- [2] Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas [J]. *Hum Pathol*, 1991, 22(4): 387-395.
- [3] Sood S, Fossard DP, Shorrock K. Chronic sclerosing pancreatitis in Sjogren's syndrome: a case report [J]. *Pancreas*, 1995, 10(4): 419-421.
- [4] Ectors N, Maillet B, Aerts R, et al. Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis [J]. *Gut*, 1997, 41(2): 263-268.
- [5] Wreesmann V, van Eijck CH, Naus DC, et al. Inflammatory pseudotumour (inflammatory myofibroblastic tumour) of the pancreas: a report of six cases associated with obliterative phlebitis [J]. *Histopathology*, 2001, 38(2): 105-110.
- [6] Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis [J]. *Dig Dis Sci*, 1995, 40(7): 1561-1568.
- [7] Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(10): 732-738.
- [8] Hirano K, Kawabe T, Yamamoto N, et al. Serum IgG4 concentrations in pancreatic and biliary diseases [J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 367(1/2): 181-184.
- [9] Okazaki K, Uchida K, Ohana M, et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response [J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(3): 573-581.
- [10] Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis [J]. *Gut*, 2003, 52(5): 683-687.
- [11] Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N, et al. Treating patients with

- autoimmune pancreatitis; results from a long-term follow-up study [J]. *Pancreatology*, 2005, 5(2/3): 234-240.
- [12] Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, et al. Autoimmune pancreatitis[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(25): 2670-2676.
- [13] Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: The mayo clinic experience[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4(8): 1010-1016.
- [14] Okazaki K. Autoimmune pancreatitis is increasing in Japan[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(5): 1557-1558.
- [15] Kim KP, Kim MH, Lee SS, et al. Autoimmune pancreatitis: it may be a worldwide entity [J]. *Gastroenterology*, 2004, 126(4): 1214.
- [16] Hardacre JM, Iacobuzio-Donahue CA, Sohn TA, et al. Results of pancreaticoduodenectomy for lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis[J]. *Ann Surg*, 2003, 237(6): 853-859.
- [17] Weber SM, Cubukcu-Dimopulo O, Palesty JA, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimic of pancreatic carcinoma[J]. *J Gastrointest Surg*, 2003, 7(1): 129-137.
- [18] Chari ST. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features; introducing the Mayo Clinic's HISORt criteria[J]. *J Gastroenterol*, 2007, 42(Suppl 18): 39-41.
- [19] Aalberse RC, Van Milligen F, Tan KY, et al. Allergen-specific IgG4 in atopic disease[J]. *Allergy*, 1993, 48(8): 559-569.
- [20] Rock B, Martins CR, Theofilopoulos AN, et al. The pathogenic effect of IgG4 autoantibodies in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) [J]. *N Engl J Med*, 1989, 320(22): 1463-1469.
- [21] Bhol K, Mohimen A, Ahmed AR. Correlation of subclasses of IgG with disease activity in pemphigus vulgaris[J]. *Dermatology*, 1994, 189(Suppl 1): 85-89.
- [22] Ding X, Diaz LA, Fairley JA, et al. The anti-desmoglein 1 autoantibodies in pemphigus vulgaris sera are pathogenic[J]. *J Invest Dermatol*, 1999, 112(5): 739-743.
- [23] Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer[J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(8): 1646-1653.
- [24] Deshpande V, Chicano S, Finkelberg D, et al. Autoimmune pancreatitis: a systemic immune complex mediated disease[J]. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30(12): 1537-1545.
- [25] Deheragoda MG, Church NI, Rodriguez-Justo M, et al. The use of immunoglobulin g4 immunostaining in diagnosing pancreatic and extrapancreatic involvement in autoimmune pancreatitis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5(10): 1229-1234.
- [26] Zhang L, Notohara K, Levy MJ, et al. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis[J]. *Mod Pathol*, 2007, 20(1): 23-28.
- [27] Kamisawa T, Tu Y, Nakajima H, et al. Usefulness of biopsying the major duodenal papilla to diagnose autoimmune pancreatitis: a prospective study using IgG4-immunostaining[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(13): 2031-2033.
- [28] 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.
- [29] Zamboni G, Luttgies J, Capelli P, et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens[J]. *Virchows Arch*, 2004, 445(6): 552-563.
- [30] Sah RP, Chari ST, Pannala R, et al. Differences in clinical profile and relapse rate of Type 1 vs Type 2 autoimmune pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(1): 140-148.
- [31] Montefusco PP, Geiss AC, Bronzo RL, et al. Sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis, and Sjogren's syndrome: a syndrome complex[J]. *Am J Surg*, 1984, 147(6): 822-826.
- [32] Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease [J]. *J Gastroenterol*, 2003, 38(10): 982-984.
- [33] Ohara H, Nakazawa T, Sano H, et al. Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2005, 31(3): 232-237.
- [34] Neild GH, Rodriguez-Justo M, Wall C, et al. Hyper-IgG4 disease: report and characterisation of a new disease[J]. *BMC Med*, 2006, 4(23): 1-8.
- [35] Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N, et al. IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy[J]. *Pancreatol*, 2006, 6(1/2): 132-137.
- [36] Sakata N, Tashiro T, Uesugi N, et al. IgG4-positive plasma cells in inflammatory abdominal aortic aneurysm: the possibility of an aortic manifestation of IgG4-related sclerosing disease [J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(4): 553-559.
- [37] Mehta M, Jakobiec F, Fay A. Idiopathic fibroinflammatory disease of the face, eyelids, and periorbital membrane with immunoglobulin G4-positive plasma cells[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2009, 133(8): 1251-1255.
- [38] Zen Y, Harada K, Sasaki M, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? [J]. *Am J Surg Pathol*, 2004, 28(9): 1193-1203.
- [39] Zen Y, Kasahara Y, Horita K, et al. Inflammatory pseudotumor of the breast in a patient with a high serum IgG4 level: histologic similarity to sclerosing pancreatitis[J]. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29(2): 275-278.
- [40] Wong S, Lam WY, Wong WK, et al. Hypophysitis presented as inflammatory pseudotumor in immunoglobulin G4-related systemic disease[J]. *Hum Pathol*, 2007, 38(11): 1720-1723.
- [41] Inoue M, Nose N, Nishikawa H, et al. Successful treatment of sclerosing mediastinitis with a high serum IgG4 level [J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 55(10): 431-433.
- [42] Yoshimura Y, Takeda S, Ieki Y, et al. IgG4-associated prostatitis complicating autoimmune pancreatitis[J]. *Intern Med*, 2006, 45(15): 897-901.