

·临床研究·

IgG4相关疾病合并急性脑梗死1例报道并文献分析

朱落颖¹,程敏¹,杨华夏^{2a},朱天刚¹,王洁^{2b},郭淮莲¹

作者单位

1. 北京大学人民医院神经内科
北京 100044

2. 北京协和医院
a. 风湿免疫科,
b. 神经内科
北京 100005

收稿日期

2020-12-07

通讯作者

郭淮莲
guoh@bjmu.edu.cn

摘要 目的:探讨IgG4相关疾病合并急性脑梗死的临床特点。**方法:**报道我院收治的IgG4相关疾病合并急性脑梗死1例,并结合相关文献进行回顾性分析。**结果:**56岁的中年男性首因支气管哮喘、肾功能不全、唾液腺和泪腺肿大、全身多发淋巴结肿大等诊断为IgG4相关疾病,10个月 after 患者出现右侧肢体无力、言语障碍、面瘫,诊断为急性脑梗死。搜索既往报道的IgG4相关疾病累及颅内动脉的表现,可有短暂性脑缺血发作、急性脑梗死、颅内动脉扩张性病变等表现。**结论:**IgG4相关疾病可累及颅内动脉,取得受累动脉的病理可支持诊断。但颅内动脉活检标本往往难以获得,需结合全身表现及早诊断及治疗。

关键词 IgG4相关疾病;急性脑梗死;缺血性卒中;神经系统;颅内动脉

中图分类号 R741;R741.02;R741.05;R743;R746 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncej.20201230

本文引用格式:朱落颖,程敏,杨华夏,朱天刚,王洁,郭淮莲. IgG4相关疾病合并急性脑梗死1例报道并文献分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(12): 754-755, 758.

IgG4 相关疾病 (IgG4-related disease, IgG4-RD) 是一种免疫介导的纤维炎性疾病,其特征是肿瘤样反应性病变,富含 IgG4 阳性浆细胞的致密淋巴浆细胞性浸润,星形胶质纤维化,以及(但并非总是)血清 IgG4 浓度升高。该疾病直到 2003 年才被确认为全身性疾病,缘于在自身免疫性胰腺炎患者中发现了胰腺外表现^[1]。IgG4-RD 可累及一个或多个器官,导致器官肿大、组织损伤,几乎每个器官系统均有该病累及的相关报道,包括胆道、唾液腺、眶周组织、肾脏、肺、淋巴结、脑膜、主动脉、乳房、前列腺、甲状腺、心包和皮肤^[2,3]。

IgG4-RD 累及中枢神经系统的表现包括 IgG4 相关性垂体炎、眶后受累及肥厚性脑膜炎^[4]。IgG4 相关性垂体炎主要见于中老年男性,表现为各种程度的垂体功能低下和尿崩症,磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 可见垂体茎和(或)垂体增厚^[5]。眶后受累主要表现为眶后神经肿胀及视野缺损^[6]。IgG4 相关性脑膜炎是一种肥厚性脑膜炎,涉及炎症以及脑和(或)脊髓中脑膜(通常为硬脑膜)的弥漫性或局灶性增厚。肥厚性脑膜炎可表现为局限性或弥漫性硬脑膜增厚或灶性肿块^[7]。越来越多的 IgG4-RD 神经系统受累的表现被报道,提示我们应该关注 IgG4-RD 的颅内表现。IgG4-RD 合并急性脑梗死少见,我们最近收治 1 例 IgG4-RD 合并急性脑梗死患者,报道如下。

1 资料与方法

1.1 病历资料

男,58岁,因“右侧肢体无力、言语障碍4天”收住入院。入院4天前突发右侧肢体无力,伴言语障碍,主要表现为找词困难,数分钟后右侧肢体无力、失语较前好转,无头痛、恶心、呕吐、视物模糊,无视野缺损,无大小便失禁。至我院急诊完善头颅MRI示:左侧部分岛叶、颞叶及半卵圆中心梗死灶(急性-

亚急性期),见图1。双侧基底节区、半卵圆中心多发腔隙灶。既往史、个人史、婚育史和家族史:于北京某医院诊断IgG4-RD10个月,有肾脏受累、肺部受累、前列腺受累、淋巴结病、Mikulicz病,予甲强龙输注序贯甲泼尼龙口服,并规律随访减量;目前口服甲泼尼龙16 mg qd+环磷酰胺100 mg qd,病情控制稳定。前列腺电切术后2年;吸烟30余年,约20支/天,戒烟2年;否认饮酒史;育有1子,体健;家族史无特殊。

入院查体:体温36.9℃,脉搏85次/分,呼吸21次/分,血压118/98 mmHg。心脏、肺部、腹部查体无特殊。肢端皮温及颜色正常,动脉搏动对称,未闻及动脉杂音。神经系统查体:神志清楚,不完全运动性失语,时间和空间定向力正常,计算力稍减退,查体合作。双侧额纹对称,闭目有力,左侧鼻唇沟变浅,口角右偏,伸舌稍左偏;右利手,四肢肌张力正常,左侧上下肢肌力5级、右侧上肢肌力5级,右侧下肢肌力5级;右侧跟膝胫试验欠稳准,轮替动作正常,睁眼、闭眼站立尚可;右上肢、右下肢针刺觉减退,余肢体针刺痛觉正常;双侧温觉、触觉、位置觉正常,双侧音叉振动觉正常;双侧肱二头肌反射(+++)、双侧肱三头肌反射及桡骨膜反射(++),右侧膝腱反射亢进,左侧膝腱反射活跃,双侧跟腱反射减弱;双侧掌颞反射(-),双侧Hoffmann征均(-),双侧Babinski征(-),右侧Chaddock征(+),左侧Chaddock征(-);脑膜刺激征阴性;植物神经检查未见明显异常。

入院后完善检查:血尿便常规、血沉、C反应蛋白、乙肝表面抗原、丙肝病毒抗体、艾滋病抗体、梅毒抗体、肿瘤标志物、糖化血红蛋白、空腹血糖均未见异常;叶酸:2.89 ng/mL(参考范围:4.2~19.8 ng/mL);同型半胱氨酸:19.90 μmol/L(参考范围:0~15 μmol/L);免疫球蛋白G4:10500.0 mg/L(参考范围80~1400 mg/L);肌酐:115 μmol/L(参考范围:59~104 μmol/L);D-二聚体:562 ng/mL(参考范围:

围:0~263 ng/mL)。心电图未见异常。颅内及颅外血管超声多普勒未见明显异常。头颅磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)检查未见明显异常。头颅MRI增强:左侧部分岛叶、颞叶及半卵圆中心梗死灶(急性-亚急性期),较前范围缩小;双侧基底节区、半卵圆中心多发腔隙灶。视频脑电图:在发作间期,全导阵发性出现少量低~中波幅 θ 波,有时复合少量中波幅 δ 波,持续时间2~7 s。结合患者存在IgG4相关疾病,我们完善了相关检查,超声心动图提示心脏结构及心内血流未见异常,右心声学造影未见右向左分流;大动脉彩超提示升主动脉、主动脉弓、降主动脉、腹主动脉正常,未见狭窄或扩张。双上肢动脉超声结果提示未见异常。追溯入院前血管超声:下肢动脉(入院前5个月)超声未见异常;下肢静脉示左小腿内侧皮下浅表静脉曲张,右小腿肌间静脉增宽;正电子发射断层成像术(positron emission tomography, PET)(入院前10个月)示肺门及纵隔多发代谢增高淋巴结,双肾、前列腺、腮腺、下颌腺摄取增高,全身大中动脉未见异常。

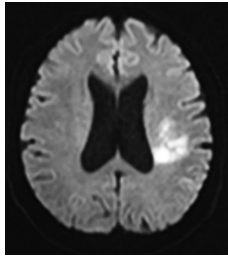


图1 患者头颅磁共振DWI像示左侧半卵圆中心高信号影

诊断:①IgG4相关疾病;②急性脑梗死(左侧部分岛叶、颞叶及半卵圆中心)。予丹红及丁苯酞改善循环治疗,余继续美卓乐16 mg qd+环磷酰胺100 mg qd治疗IgG4相关疾病、碳酸钙D3 600 mg qd补钙治疗,加用氯吡格雷50 mg qd抗板、阿托伐他汀10 mg qn调脂治疗;建议患者可复查PET/CT进一步评估原发病及动脉炎症情况,与患者沟通后患者暂拒绝行PET检查。经前述治疗后患者言语不利症状改善,右侧肢体肌力较前恢复后出院。

1.2 方法

在Pubmed数据库输入关键词“IgG4 related disease、intracranial、nervous system、ischemic stroke”,在中国知网、万方数据库检索关键词“IgG4相关疾病、颅内动脉、神经系统、卒中”,检索时间至2021年1月4日,归纳所有IgG4相关疾病累及颅内动脉的报道,进行描述性分析。

2 结果

通过前述方法归纳结果,共检索到72篇文献,其中有4个IgG4相关疾病累及颅内动脉的病例^[8-11],其病例特点分别为:①49岁男性,表现为颈部淋巴结肿大、反复脑卒中及短暂性脑缺血发作,PET检查见腹膜后病变、多发淋巴结肿大及摄取增高,颈部淋巴结病理支持IgG4-RD诊断,予小剂量激素治疗后原发病好转、随访16个月未再有脑卒中发作;②47岁女性,患有IgG4-RD,先后患乙状静脉窦血栓、右侧大脑半球微梗死,间接免疫荧光示神经元细胞对IgG4有广泛的反应性;③40岁女性,患多发扩张性颅内血管病变及蛛网膜下腔出血,后动脉瘤术后

病理见管壁有IgG4阳性浆细胞浸润,符合IgG4-RD特点,提示颅内动脉为IgG4-RD的靶器官之一;④64岁男性,反复出现尺桡动脉、胫前及胫后动脉闭塞,规律抗血小板治疗情况下仍出现脑梗死,颞浅动脉活检符合IgG4-RD特点。

3 讨论

本例患者以剧烈干咳为初发表现,当地医院考虑支气管哮喘,予对症治疗后效果不佳。完善胸部CT示肺内多发结节,病程中肌酐进行性升高,伴尿滴沥不尽、尿急、尿频;在外院检查纵隔7组淋巴结活检示散在小淋巴细胞,免疫组化IgG散在(+),IgG4(±),外周血IgG4水平显著升高;予激素及免疫抑制剂治疗后IgG4及肌酐水平明显降低,考虑IgG4-RD诊断明确。本次出现急性起病的右侧肢体无力、言语障碍,头颅磁共振DWI像示左侧部分岛叶、颞叶及半卵圆中心高信号,急性脑梗死诊断明确。IgG4-RD并发脑梗死临床少见,故整理报道,供同道参考。该患者既往无高血压、糖尿病、高脂血症等脑血管病危险因素,入院检查颅内外血管超声检查未见明显异常,头颅MRA检查未见明显异常,心电图及超声心动未见异常,右心声学造影未见右向左分流,不支持动脉粥样硬化性脑梗死及心源性栓塞。结合病史,考虑IgG4-RD相关性脑血管病变可能性大。

2006年Kasashima等^[12]报道1例IgG4-RD合并炎症性腹主动脉瘤的病例,引发了大家对IgG4-RD血管病变(IgG4-related disease vascular, IgG4-RDV)的关注。根据IgG4-RDV血管受累及的机制分为血管壁炎症(最多见的为主动脉炎)和影响血管周围组织(多表现为腹膜炎)。此处我们主要关注动脉受累。

在动脉受累的相关研究中,最易受累的为大中动脉。主动脉受累最为常见(15%~20%)^[13],其主要表现为动脉壁增厚,其他少见的表现包括动脉瘤和狭窄;冠状动脉受累紧随其后,外周动脉中颈动脉、肠系膜动脉、脾动脉、椎动脉、肾动脉、锁骨下动脉壁的受累也有报道^[14]。我们对该患者的主动脉及上下肢动脉进行了超声检查,均未见异常。下肢静脉超声示左小腿内侧皮下浅表静脉曲张,右小腿肌间静脉增宽。最新的研究表明,IgG4-RD中2型T辅助细胞(Th2)和调节性T细胞(Treg)比例更高,与之相关的细胞因子水平增加。其中Th2细胞因子(IL-4和IL-13)和Treg细胞因子(IL-10和TGF β)的生成过多可通过增加血清IgG4水平、增强IgG4阳性浆细胞的浸润和纤维化来促进IgG4-RD的发病^[15-17],而IgG4-RDV的致病机制尚不明确,主要在于IgG4-RDV的罕见性及获取组织标本的困难性。无独有偶,有学者发现外周血Th17/Treg细胞亚群与急性缺血性脑卒中的病情严重程度及预后密切相关^[18],提供了IgG4-RD等自身免疫疾病相关脑血管损伤的潜在线索。由于IgG4-RD表现的多样性,临床医师较全面的认识和明确的诊断能够尽早开始临床治疗。

先前已有文献报道了IgG4-RD在多个器官系统的表现。然而,IgG4-RD合并脑梗死临床少见,我们在此报道1例,提醒临床医生关注IgG4-RD合并脑梗死的情况。

补充声明:我们已经征得患者本人意见,同意发表该报道。

术野,有利于清除脑内深部血肿,有效减少医源性损伤,促进患者神经功能的恢复^[14-16]。

经单因素及 Logistic 回归分析可知,年龄 ≥ 60 岁、继发脑室出血、肺部感染均是高血压脑出血预后不良的独立危险因素,而神经内镜辅助 3D-slicer 导航术式、入院时 GCS 评分均是保护性因素(均 $P<0.05$)。这提示了随着年龄的增加、入院时 GCS 评分的减少以及继发脑室出血、肺部感染的出现,高血压脑出血患者的预后不良风险更高。而神经内镜辅助 3D-slicer 导航下微创手术治疗的实施可在一定程度上改善患者预后,值得临床重点关注。分析原因,随着年龄的增加,患者机体抵抗力随之降低,不利于术后恢复;入院时 GCS 评分的减少反映了病情的严重,增加了临床治疗难度,预后不佳;继发脑室出血、肺部感染的发生亦会增加临床治疗的难度,预后不良。

综上所述,神经内镜辅助 3D-slicer 导航应用于高血压脑出血手术中的效果明显,有利于促进患者的康复。随着年龄的增加、入院时 GCS 评分的减少以及继发脑室出血、肺部感染的出现,高血压脑出血患者的预后不良风险更高,应予以重视。

参考文献

[1] Zhao XH, Zhang SZ, Feng J, et al. Efficacy of neuroendoscopic surgery versus craniotomy for supratentorial hypertensive intracerebral hemorrhage: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Brain Behav, 2019, 9: 1471-1472.
[2] Peng J, Wang H, Rong X, et al. Cerebral Hemorrhage and Alcohol Exposure: A Review[J]. Alcohol Alcohol, 2020, 55: 20-27.

[3] 伍学斌,康强,曾胜田,等. 3D-Slicer 联合 Sina 软件在高血压脑出血神经内镜手术的应用[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2018, 23: 363-365.
[4] 谢国强,王欣,郝五记,等. 基于 3D Slicer 软件探讨高血压脑出血血肿体积诊断的准确性[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2019, 46: 17-20.
[5] 孟伟,孙来生,陈新成,等. 3D-slicer 软件辅助神经内镜下微创手术治疗高血压脑出血的疗效分析[J]. 世界复合医学, 2019, 5: 193-195.
[6] 张义彪,徐敬斌,高亚峰,等. 3D-Slicer 辅助定位微创软通道引流术治疗中等量高血压脑出血的疗效观察[J]. 临床神经外科杂志, 2019, 23: 169-172.
[7] 赵健,李晓辉,谢国强,等. 3D-slicer 软件在高血压脑出血微创穿刺引流术中应用[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2018, 44: 299-302.
[8] 李晓腾,陈荣彬,李一明,等. 内镜下微侵袭手术治疗高血压脑出血的预后影响因素[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2018, 23: 149-151.
[9] 许光涛,赵宗茂,孔亚波,等. 3D-Slicer 辅助定位微创软通道手术治疗老年高血压脑出血的临床研究[J]. 河北医科大学学报, 2018, 39: 658-661.
[10] 黄龙,茅国兴. 3D slicer 软件辅助下微创穿刺联合阿托伐他汀钙治疗高血压脑出血的疗效分析[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29: 118-122.
[11] 熊金丹,颜福根,李家志,等. 3D-slicer 辅助软通道引流对高血压脑出血患者手术效果及预后情况的影响[J]. 中国医师进修杂志, 2019, 42: 932-935.
[12] 张茂彬,孙宇. 3D Slicer 联合手机 sina 软件辅助定位神经内镜下治疗高血压脑出血的临床应用价值[J]. 中国医刊, 2019, 54: 1361-1364.
[13] 谢国强,师蔚,陈尚军,等. 3D-slicer 软件在高血压脑出血神经内镜微创手术治疗的应用价值[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2017, 22: 109-111.
[14] 崔亚辉,闫伟,蒋雨虹,等. 3D_slicer 软件对高血压脑出血患者早期血肿准确性的评估分析[J]. 浙江临床医学, 2019, 21: 1140-1141.
[15] 怀鹏,王溪,王维,等. 神经内镜下幕上高血压脑出血清除术临床研究[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2019, 19: 661-665.
[16] 杨俊,王刚,郑仕奇,等. 立体定向血肿引流术与神经内镜治疗高血压脑出血的疗效对比[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14: 330-332.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第 755 页)

参考文献

[1] T Kamisawa, N Funata, Y Hayashi, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease[J]. J Gastroenterol, 2003, 38: 982-984.
[2] John H Stone, Yoh Zen, Vikram Deshpande. IgG4-related disease[J]. N Engl J Med, 2012, 366: 539-551.
[3] ZS Wallace, RP Naden, S Chari, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79: 77-87.
[4] MA Abdelrazek, N Venna, JH Stone. IgG4-related disease of the central and peripheral nervous systems[J]. Lancet Neurol, 2018, 17: 183-192.
[5] A Shimatsu, Y Oki, I Fujisawa, et al. Pituitary and stalk lesions (infundibulo-hypophysitis) associated with immunoglobulin G4-related systemic disease: an emerging clinical entity[J]. Endocr J, 2009, 56: 1033-1041.
[6] T Watanabe, Y Fujinaga, S Kawakami, et al. Infraorbital nerve swelling associated with autoimmune pancreatitis[J]. Jpn J Radiol, 2011, 29: 194-201.
[7] S Goulam-Houssein, JL Grenville, K Mastrocostas, et al. IgG4-related intracranial disease[J]. Neuroradiol J, 2019, 32: 29-35.
[8] A Kondo, R Ikeguchi, Y Shirai, et al. Association of IgG4-Related Arteritis With Recurrent Stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29: 104514.
[9] E Ekizoglu, O Coban, C Ulukan, et al. Intracranial hypertension related to cerebral venous thrombosis; and acute ischemic stroke with micro-infarcts associated with IgG4-related disease[J]. Int J Neurosci,

2018, 128: 1097-1099.
[10] ES Marlin, D Dornbos, DS Ikeda, et al. IgG4-Related Disease: A New Etiology Underlying Diffuse Intracranial Dilating Vasculopathy[J]. World Neurosurg, 2017, 107: 1048. e1015-1048.e1020.
[11] K Ikeoka, T Watanabe, T Ohkawa, et al. IgG4-related small-sized occlusive vasculitis in Mikulicz's disease[J]. J Vasc Surg Cases Innov Tech, 2019, 5: 289-292.
[12] S Kasashima, Y Zen, A Kawashima, et al. Inflammatory abdominal aortic aneurysm: close relationship to IgG4-related periaortitis[J]. Am J Surg Pathol, 2008, 32: 197-204.
[13] D Inoue, K Yoshida, N Yoneda, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94: e680.
[14] L Peng, P Zhang, J Li, et al. IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a distinct spectrum of IgG4-related disease[J]. Arthritis Res Ther, 2020, 22: 103.
[15] A Biernacka, M Dobaczewski, NG Frangogiannis. TGF-beta signaling in fibrosis [J]. Growth Factors, 2011, 29: 196-202.
[16] AJ Reefer, RM Carneiro, NJ Custis, et al. A role for IL-10-mediated HLA-DR7-restricted T cell-dependent events in development of the modified Th2 response to cat allergen[J]. J Immunol, 2004, 172: 2763-2772.
[17] H Tsuboi, N Matsuo, M Iizuka, et al. Analysis of IgG4 class switch-related molecules in IgG4-related disease[J]. Arthritis Res Ther, 2012, 14: R171.
[18] 周发英,彭泽艳,李玲. 急性缺血性脑卒中患者外周血 Th17/Treg 细胞亚群水平的变化及临床意义[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15: 710-713.

(本文编辑:唐颖馨)