

“拨乱反正”谈甲功异常

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003091

IgG4 相关疾病患者甲状腺功能状况的分析

赵大坤, 刘力源, 余 洋, 高 莹

(北京大学第一医院内分泌科, 北京 100034)

【摘要】目的:总结分析 IgG4 相关性疾病(immunoglobulin 4-related disease, IgG4-RD)患者的甲状腺功能状况,以提高临床医生对 IgG4-RD 患者监测甲状腺功能的重视。**方法:**以“IgG4 相关疾病”为检索词,通过电子病例系统检索 2005 年 7 月至 2020 年 9 月于北京大学第一医院住院诊断为 IgG4-RD 患者的临床资料,分析 IgG4-RD 患者治疗前甲状腺功能的状况,及部分有随访资料患者甲状腺功能的改变。**结果:**共检索到 IgG4-RD 患者 89 例,其中男性 69 例,女性 20 例。有甲状腺功能检测结果的 66 例(74.2%)患者中,甲状腺功能异常者 21 例(低 T3 综合征 12 例,亚临床甲减/临床甲减 8 例,中枢性甲减 1 例)。其中 5 例有随访结果,随着 IgG4-RD 的治疗,3 例在随访过程中甲状腺功能恢复正常;1 例亚临床甲减的患者甲状腺功能无明显变化;1 例低 T3 综合征的患者低 T3 程度改善。**结论:**IgG4-RD 患者中发生甲状腺功能异常者并不少见,低 T3 综合征是其中最主要的表现。对于 IgG4-RD 患者的甲状腺功能异常需鉴别病因。部分患者治疗 IgG4-RD 疾病本身后甲状腺功能可能恢复。

【关键词】甲状腺功能; 低 T3 综合征; IgG4 相关性疾病

【中图分类号】R581.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-04-28

Analysis of thyroid function status in patients with immunoglobulin 4-related disease

Zhao Dakun, Liu Liyuan, Yu Yang, Gao Ying

(Department of Endocrinology, Peking University First Hospital)

【Abstract】Objective: To summarize and analyze the data of thyroid function of patients with immunoglobulin 4-related disease (IgG4-RD), so as to raise the clinicians' awareness on monitoring the thyroid function of patients. **Methods:** The clinical data of IgG4-RD patients who were hospitalized and diagnosed in Peking University First Hospital from July 2005 to September 2020 were collected through searching the electronic medical record retrieval system by using “immunoglobulin 4-related diseases” as the key word. We analyzed the thyroid function status and the changes before and after the treatment of IgG4-RD patients and the changes of thyroid function of some patients with follow-up data. **Results:** A total of 89 IgG4-RD patients (69 males and 20 females) were enrolled in the current study. Among 66 patients (74.2%) with thyroid function test results, 21 patients had thyroid dysfunction, including non-thyroid illness syndrome (NTIS, n=12), subclinical or overt hypothyroidism (n=8) and central hypothyroidism (n=1). Among them, 5 patients had the follow-up results, 3 patients got the normalization of thyroid function during the course of treatment and one patient remained subclinical hypothyroidism. And the decreased T3 level was improved in one patient with NTIS. **Conclusion:** Thyroid dysfunction is common in IgG4-RD patients, and NTIS is the main manifestation. The etiology of thyroid dysfunction in patients with IgG4-RD needs to be identified. The thyroid dysfunction may be restored in some patients with the treatment of IgG4-RD.

【Key words】thyroid function; non-thyroid illness syndrome; immunoglobulin 4-related disease

IgG4 相关性疾病(immunoglobulin 4-related disease, IgG4-RD)是一种免疫介导的纤维炎性紊乱性

作者介绍: 赵大坤, Email:dakun.anyi@163.com,

研究方向: 糖尿病及甲状腺疾病的研究和治疗。

通信作者: 高 莹, Email:bjgaoying@yahoo.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81900711); 首都卫生发展科研专项资助项目(编号: CFH2018-2-4074)。

优先出版: [\(2022-09-16\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20220915.1010.002.html)

疾病, 其主要特征是受累器官弥漫性或局灶性增大、血清 IgG4 水平升高, 病理可见 IgG4 阳性浆细胞和淋巴细胞浸润^[1-4]。该病几乎可累及全身任意器官且常出现多器官受累。国外报道 IgG4-RD 可累及甲状腺。目前国内关于 IgG4-RD 患者甲状腺功能情况的报道较少, 本文旨在回顾性分析近年来北京大学第一医院诊断为 IgG4-RD 患者的甲状腺功能及治疗随访情况, 以提高临床医生对 IgG4-RD 患者甲状腺功能异常的重视。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以“IgG4 相关疾病”为检索词,通过电子病例系统检索 2005 年 7 月至 2020 年 9 月北京大学第一医院诊断为 IgG4-RD 的患者 89 例,入选患者符合 2011 年 IgG4-RD 的诊断标准^[5]:①1 个或多个器官存在典型的弥漫性、局限性肿大或团块;②血清 IgG4 水平增高($>1350 \text{ mg/L}$);③组织病理学显示:弥漫性淋巴浆细胞浸润及纤维化;IgG4 阳性浆细胞浸润, IgG4 阳性浆细胞/IgG 阳性浆细胞 $>40\%$,且 >10 个 IgG4 阳性浆细胞/HP。满足①+②+③则确诊该病;满足①+③则拟诊该病;满足①+②则疑诊该病。排除恶性肿瘤、结缔组织病及其他临床表现与 IgG4-RD 相似的疾病。

1.2 方法

采集 IgG4-RD 患者的临床诊治信息,包括年龄、性别、受累器官、血清游离三碘甲腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离四碘甲腺原氨酸(free thyroxine, FT4)、促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH)、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)、抗核抗体(anti-nuclear antibodies, ANA)、免疫球蛋白 G(immunoglobulin, IgG)、免疫球蛋白 4(immunoglobulin 4, IgG4)、补体 3(complement 3, C3)、补体 4(complement 4, C4) 等临床资料及治疗随访信息。

按照 2017 年中国《成人甲状腺功能减退症诊治指南》^[6] 将甲状腺功能减退(简称甲减)分为以下情况:①临床甲减:血 TSH 升高、FT4 降低;②亚临床甲减:血 TSH 升高、FT4 正常;③中枢性甲减:由垂体受累诱发的甲减。对上述患者进行随访,有 5 例获得随访的甲状腺功能结果。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布的计量资料用 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示,2 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。2 组间率的比较采用卡方检验和 Fisher 确切概率法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 一般特征

89 例 IgG4-RD 患者中,男性 69 例,女性 20 例,男女比例为 3.5:1,平均年龄为 (62.3 ± 10.9) 岁,年龄范围 33~86 岁。单个器官受累者 29 例(32.6%),2 个及 2 个以上器官受累者

60 例(67.4%)。

2.2 甲状腺受累情况

所有患者中仅 1 例查体发现甲状腺肿大。该患者彩超提示甲状腺右叶实质性肿物,进一步行粗针穿刺病理提示甲状腺滤泡性肿瘤。另 1 例因亚临床甲减、彩超提示甲状腺左叶低回声行甲状腺粗针穿刺,病理显示甲状腺良性病变。上述 2 例患者的甲状腺病理均未见 IgG4 阳性浆细胞浸润。此外,甲状腺彩超怀疑甲状腺为 IgG4-RD 受累者 1 例,但未行甲状腺穿刺活检。

2.3 甲状腺相关实验室检查

89 例 IgG4-RD 患者中,行甲状腺功能检测者 66 例(74.2%),其中甲状腺功能异常者 21 例(31.8%),包括低 T3 综合征 12 例(18.2%);甲减 9 例(13.6%),其中亚临床甲减/临床甲减 8 例(12.1%),中枢性甲减 1 例(1.5%)。12 例低 T3 综合征者均伴有严重的基础疾病,如重症肺部感染、终末期肾病等。9 例甲减患者中 IgG4-RD 累及单器官者 1 例,8 例为 2 个及 2 个以上器官受累。其余 45 例患者甲状腺功能正常。1 例中枢性甲减的 IgG4-RD 患者,以中枢性尿崩症为主要表现,垂体增强核磁示部分空蝶鞍、蝶窦炎症,考虑 IgG4 相关性垂体炎,依据甲状腺功能诊断为中枢性甲减。66 例患者中有 22 例行 TPOAb、TgAb 检测,2 例抗体阳性。各组甲状腺功能及抗体情况见表 1。

2.4 甲减及甲状腺功能正常组 IgG4-RD 患者各临床指标的比较

比较原发甲减($n=8$)与甲状腺功能正常($n=45$)的 IgG4-RD 患者的临床特征(表 2),2 组间年龄、男女比例、血清 IgG 及 IgG4 水平、血清 C3 和 C4 水平、ANA、TPOAb 及 TgAb 阳性率、2 个及 2 个以上器官受累率等差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.5 5 例患者甲状腺功能的随访情况

表 3 所示为 5 例患者随访到甲状腺功能的变化,4 例亚临床甲减的 IgG4-RD 患者分别应用了糖皮质激素、免疫抑制剂和(或)利妥昔单抗治疗,仅 1 例 $\text{TSH}>10 \mu\text{IU}/\text{mL}$ 的亚临床甲减患者治疗初期口服左甲状腺素钠(L-T4),3 个月后停用。其中 3 例亚临床甲减在随访 13~94 个月后甲状腺功能恢复正常;1 例亚临床甲减患者虽然同时予口服糖皮质激素、免疫抑制剂治疗,随访 18 个月时甲状腺功能仍未恢复。1 例出现低 T3 综合征的 IgG4-RD 患者,应用糖皮质激素治疗 2 月后 FT3 水平较前升高(从 2.26 pmol/L 升至 2.79 pmol/L),但仍为低 T3 状态。

表 1 66 例 IgG4-RD 患者甲状腺功能及甲状腺抗体的检测情况

临床指标	亚临床甲减/临床甲减($n=8$)	中枢性甲减组($n=1$)	低 T3 综合征组($n=12$)	功能正常组($n=45$)
FT3/($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	3.75(3.29, 4.36)	3.20	3.27(2.79, 3.43)	4.02(3.76, 4.51)
FT4/($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	13.42(12.17, 14.80)	8.50	14.28(13.03, 15.11)	14.67(13.07, 15.97)
TSH/($\mu\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$)	7.37(6.24, 8.68)	0.64	1.47(0.43, 3.15)	1.75(1.23, 2.60)
TPOAb(阳性例数/检测例数)	1/4	-	0/4	0/14
TgAb(阳性例数/检测例数)	0/4	-	1/4	0/14

注:亚临床甲减/临床甲减组包含亚临床甲减 7 例,临床甲减 1 例;“-”表示未测,44 例未进行 TPOAb 及 TgAb 的检测

表 2 甲减组与甲状腺功能正常组各临床指标的比较

指标	甲减组(n=8)	甲状腺功能正常组(n=45)	检验值	P 值
年龄/岁	60.75 ± 17.73	61.82 ± 8.50	-	0.871
性别(男/女)	3/5	35/10	3.627	0.057
IgG/(g·L ⁻¹)	17.80(14.48,60.30)	18.00(14.50,26.30)	165.000	0.856
IgG4/(g·L ⁻¹)	2.47(1.67,36.78)	7.71(2.99,20.75)	135.000	0.298
C3/(g·L ⁻¹)	0.62 ± 0.32	0.73 ± 0.28	0.801	0.331
C4/(g·L ⁻¹)	0.11 ± 0.09	0.16 ± 0.08	0.328	0.063
ANA(阳性例数/检测例数)	2/7	17/41	0.051	0.821
TPOAb(阳性例数/检测例数)	1/4	0/14	-	0.222
TgAb(阳性例数/检测例数)	0/4	0/14	-	-
2 个及 2 个以上器官受累率	7(87.50)	31(68.89)	0.424	0.515

注: IgG、IgG4、C3、C4、ANA 结果缺失者分别为 2 例、1 例、1 例、1 例和 5 例。检验值包含 F 值、 χ^2 值和 U 值

表 3 5 例 IgG4-RD 患者甲状腺功能的随访情况

病	性	年龄/岁	主要诊断	治疗药物	随访	FT3/(pmol·L ⁻¹)	FT4/(pmol·L ⁻¹)	TSH/(μIU·mL ⁻¹)	随访前	随访后
					时间/月	随访前	随访后	随访前		
1	男	52	IgG4 相关性肾小管间质肾病; 腹膜受累可能; 腮腺、颌下腺受累可能; 淋巴结受累可能	甲泼尼龙、硫唑嘌呤、利妥昔单抗	47	3.28	3.66 ^a	13.14	9.29 ^a	13.42
2	女	85	腹主动脉周围炎; 双侧腮腺受累可能; IgG4-RD 相关性胰腺炎	利妥昔单抗	13	4.05	4.87 ^a	13.70	12.17 ^a	7.84
3	男	84	IgG4 相关性肾病; IgG4 相关性胰腺炎	糖皮质激素、环磷酰胺	94	3.32	3.17	11.98	13.62	6.90
4	男	61	IgG4 相关性胆管炎; IgG4 相关性胆管炎	强的松、来氟米特、环磷酰胺	36	3.58	4.58	17.85	12.75	6.30
5	男	61	IgG4 相关性肾小管间质性肾病	甲泼尼龙	2	2.26	2.79	11.09	14.12	2.21
										2.54

注: 甲状腺功能参考范围如下, 标注 a 的表示试剂盒参考范围为 TSH: 0.56~5.91 μIU/mL, FT3: 3.28~6.47 pmol/L, FT4: 7.64~16.03 pmol/L; 未标注者表示试剂盒参考范围为 TSH: 0.55~4.78 μIU/mL, FT3: 3.5~6.5 pmol/L, FT4: 11.48~22.7 pmol/L

3 讨 论

IgG4-RD 是一类系统性自身免疫性疾病, 表现为单个或多个受累器官肿大性病变、席纹状纤维化、闭塞性静脉炎、IgG4 阳性浆细胞浸润, 常伴有血清 IgG4 水平的升高。既往有关自身免疫性胰腺炎 (autoimmune pancreatitis, AIP) 及 IgG4-RD 患者甲状腺功能的研究报道显示, 甲减患病率在 AIP 患者中为 10.4%~26.8%^[7-10], IgG4-RD 患者为 19%^[11]。本研究中甲减患病率为 13.6%, 略低于国外研究结果。除甲减外, 本研究中低 T3 综合征占 18.2%, 是 IgG4-RD 中甲状腺功能异常最主要的原因。因此 IgG4-RD 患者甲状腺功能异常并不少见, 临床实践中需注意监测甲状腺功能。

比较甲减组与功能正常组的 IgG4-RD 患者的临床资料, 2 组年龄、男女比例及 ANA 的阳性率亦无差异, 与既往报道^[7-9,11,14]一致。本文中绝大部分甲减患者为原发性甲减, 需考虑 IgG4-RD 累及甲状腺或 IgG4-RD 合并甲状腺疾病的可能。目前里德

尔甲状腺炎明确为 IgG4-RD 甲状腺受累的表现^[12], 该病表现为逐渐进展的组织纤维化, 可侵袭周围器官, 甲状腺自身抗体一般无明显增高^[13]。本研究中 2 例行甲状腺粗针穿刺的结果均不支持该诊断。Komatsu K^[7] 及 Watanabe T^[11] 等研究发现 AIP 或 IgG4-RD 合并甲减者, TgAb 阳性率明显增高, 而 TPOAb 阳性率与甲状腺功能正常者相比无差异。同 Shimizuguchi R 等^[9] 的研究结果一致, 本研究中未发现 IgG4-RD 患者发生甲减与甲状腺自身抗体相关, 这可能是因为本研究检测甲状腺自身抗体的患者较少。Komatsu K 等^[7] 报道, AIP 患者出现甲减与 HLA 抗原无关, 而文献报道 HLA 与桥本甲状腺炎的遗传易感性有关^[15-16], 因此作者认为甲减可能与 AIP 直接相关。Watanabe T 等^[11] 报道, IgG4-RD 患者临床甲减组甲状腺体积明显增大, 在应用糖皮质激素联合 L-T4 治疗后, 1 例患者甲状腺体积缩小, 因此推测甲减可能为 IgG4-RD 累及甲状腺所致。本研究中甲减组患者未发现有甲状腺肿大者, 且行穿刺者甲状腺病理亦不支持 IgG4-RD 相关改变, 因此推测

甲减并不是 IgG4-RD 累及甲状腺的结果。综上, IgG4-RD 患者发生甲减的机制及其与甲状腺自身抗体的关系仍有待进一步研究。

血清 IgG、IgG4、C3、C4 水平共同反应 IgG4-RD 的疾病活动度,且 IgG、IgG4 水平与受累器官数目有关^[17]。Watanabe T 等^[11]报道 IgG4-RD 患者中发生甲减的患者较甲状腺功能正常者 IgG、IgG 水平明显升高,C3 水平明显降低;而与既往多数报道^[7-9,14]一致,本研究中甲减组与功能正常组 IgG、IgG4、C3、C4 水平,2 个及 2 个以上器官受累的发生率无统计学差异,提示甲状腺功能状态可能独立于 IgG4-RD 的疾病活动状态。

IgG4-RD 常规治疗包括糖皮质激素或联合免疫抑制剂、生物制剂^[18]。IgG4-RD 患者的甲状腺功能异常是否能通过治疗 IgG4-RD 本身得到改善,结论并不一致。本研究 5 例随访病例中通过针对 IgG4-RD 治疗,3 例亚临床甲减甲状腺功能恢复,1 例维持亚临床甲减,1 例低 T3 综合征患者低 T3 程度改善。既往研究报道,应用糖皮质激素治疗 IgG4-RD 或 AIP 后仍需补充 L-T4 的甲减患者均为临床甲减患者^[7,11],在糖皮质激素治疗后亚临床甲减状态可能得到改善^[7,9,11],上述结果表明糖皮质激素能否改善 IgG4-RD 或 AIP 患者的甲状腺功能与甲减程度相关。因此,IgG4-RD 出现甲减时,在针对 IgG4-RD 治疗后,其甲状腺功能可能不能完全恢复,部分患者仍需补充 L-T4,有条件者应完善甲状腺抗体检测及甲状腺病理检查以明确甲减病因,并在治疗过程中监测甲状腺功能的变化。

本研究中 1 例中枢性甲减患者由于 IgG4-RD 进展过程中出现垂体受累所致。Shimizuguchi R 等^[9]报道,2 例中枢性甲减患者经糖皮质激素治疗 1 个月后甲状腺功能恢复正常,垂体柄的扩大和垂体激素水平的降低同样得到改善。提示临床 IgG4-RD 诊治过程中,需要随访甲状腺功能的变化。

本研究存在一定局限性:本研究为回顾性研究,甲状腺功能异常的病例缺乏甲状腺相关病理;仅 5 例病例随访了甲状腺功能的变化,对治疗评价的指导意义有限。

综上所述,本研究发现 IgG4-RD 患者甲状腺功能异常者并不少见,低 T3 综合征为主要病因。部分患 IgG4-RD 的亚临床甲减患者通过治疗 IgG4-RD 后甲状腺功能可能恢复。临床实践中,需要在 IgG4-RD 诊治及进展过程中监测甲状腺功能的变化。

参 考 文 献

[1] Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on patho-

physiology and implications for clinical care[J]. Nat Rev Rheumatol, 2020, 16(12):702-714.

[2] Wallace ZS, Zhang YQ, Perugino CA, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts[J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(3):406-412.

[3] Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011[J]. Mod Rheumatol, 2012, 22(1):21-30.

[4] Zhang W, Stone JH. Management of IgG4-related disease[J]. Lancet Rheumatol, 2019, 1(1):e55-e65.

[5] Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease[J]. Mod Pathol, 2012, 25(9):1181-1192.

[6] 陈兵,陈璐璐,高鑫,等.成人甲状腺功能减退症诊治指南[J].中华内分泌代谢杂志,2017,33(2):167-180.

Chen B, Chen LL, Gao X, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of adult hypothyroidism[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2017, 33(2):167-180.

[7] Komatsu K, Hamano H, Ochi Y, et al. High prevalence of hypothyroidism in patients with autoimmune pancreatitis[J]. Dig Dis Sci, 2005, 50(6):1052-1057.

[8] Sah RP, Chari ST. Clinical hypothyroidism in autoimmune pancreatitis[J]. Pancreas, 2010, 39(7):1114-1116.

[9] Shimizuguchi R, Kamisawa T, Endo Y, et al. Hypothyroidism in patients with autoimmune pancreatitis[J]. World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2018, 9(2):16-21.

[10] Abraham SC, Wilentz RE, Yeo CJ, et al. Pancreaticoduodenectomy (Whipple resections) in patients without malignancy: are they all 'chronic pancreatitis'? [J]. Am J Surg Pathol, 2003, 27(1):110-120.

[11] Watanabe T, Maruyama M, Ito T, et al. Clinical features of a new disease concept, IgG4-related thyroiditis[J]. Scand J Rheumatol, 2013, 42(4):325-330.

[12] Yu Y, Liu JM, Yu N, et al. IgG4 immunohistochemistry in Riedel's thyroiditis and the recommended criteria for diagnosis: a case series and literature review[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2021, 94(5):851-857.

[13] Hay ID. Thyroiditis: a clinical update[J]. Mayo Clin Proc, 1985, 60(12):836-843.

[14] Hamano H, Arakura N, Muraki T, et al. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis[J]. J Gastroenterol, 2006, 41(12):1197-1205.

[15] Honda K, Tamai H, Morita T, et al. Hashimoto's thyroiditis and HLA in Japanese[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1989, 69(6):1268-1273.

[16] Klein J, Sato A. The HLA system. Second of two parts[J]. N Engl J Med, 2000, 343(11):782-786.

[17] Igarashi H, Ito T, Oono T, et al. Relationship between pancreatic and/or extrapancreatic lesions and serum IgG and IgG4 levels in IgG4-related diseases[J]. J Dig Dis, 2012, 13(5):274-279.

[18] 滕菲,张文.生物制剂在 IgG4 相关性疾病中的临床应用:现状与前景[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2019,13(6):473-476.

Teng F, Zhang W. Biological agents in IgG4-related disease: advances and future[J]. Chin J Allergy Clin Immunol, 2019, 13(6):473-476.

(责任编辑:冉明会)