

结核与风湿性疾病如影相随



广州医科大学附属第二医院

风湿免疫科 黄文辉



主要内容

1. 病例摘要
2. 诊断思路
3. IgG4相关性肺疾病与肺结核
4. 结核与风湿性疾病



病例摘要

中年男性，慢性病程。

双眼眶、下颌部肿大，发现“肝占位”5年余。

入院后查血常规未见明显异常，尿常规：尿糖（+）；尿蛋白（+）、尿潜血阳性；CEA、CA199稍高，AFP正常，未能排除肝胆疾病相关肿瘤，建议行PET-CT检查，结果回报提示双肺多发斑片状、结节状致密影伴代谢增高，肝左、右叶条片状高代谢灶，双侧眶周（外侧为主）及鼻咽部软组织增厚伴代谢增高，双侧颌下腺增大伴代谢增高，双侧肺门、纵膈、膈上、盆腔双侧壁多发高代谢增大淋巴结，上述改变均考虑感染性改变，以IgG4相关性疾病可能性大，后完善风湿相关指标提示IgG4 26.9g/L,ESR 73mm/h,T-spot（+）；其余自身抗体未见明显异常，建议行颌下腺、肺部、肝脏病灶穿刺送病理并行IgG4免疫组化，但患者拒绝活检。

治疗方案:激素+CTX+HCQ。

经上述治疗后患者眼眶及下颌部肿胀逐渐好转，激素逐渐减停。

治疗3个月后复查血沉快，T-spot仍阳性，复查胸部CT示“两肺多发病变（两肺上叶多发小结节状、斑片状密度增高影，边缘模糊），考虑结核”。

调整方案:激素+艾拉莫德+沙利度胺+抗结核药物强化方案治疗8个月。

治疗期间多次复查，血IgG4水平有所下降，但仍间断出现眼眶及下颌部肿大，予增加激素剂量后能缓解。

病例摘要

2019-05返院复查相关指标:

血常规未见明显异常; 尿常规: 尿红细胞(+); 尿白细胞(+);
相关肿瘤指标: CEA 26.1ug/L; CA199 34.7kU/L;
生化: IL-6 12.1ng/L; IgG4 12.2g/L; C3 0.8g/L,
C4 0.09g/L

复查PET-CT提示: 眶周、腮腺、颌下腺、胆管、前列腺代谢增高, 考虑为IgG4相关疾病。双上肺陈旧性肺结核: 右下肺前基底段及左下肺外基底段钙化灶;

暂停激素一周后, 2019-05行双侧颌下腺体及淋巴结经皮穿刺活检术, 病理: 左侧颌下腺: 可见唾液腺呈小叶状排列, 间质纤维组织增生, 较多淋巴细胞、浆细胞、泡沫样组织细胞、杜顿巨细胞等浸润, 免疫组化: 组织细胞CD68(+), 浆细胞CD138(+), CD20(+), IgG(+), IgG4(-)。(左侧颌下腺)慢性黄色肉芽肿性炎。(右侧颌下腺)可见唾液腺呈小叶状排列, 间质纤维组织增生, 较多淋巴细胞、浆细胞和局灶性泡沫样组织细胞、杜顿巨细胞等浸润; 免疫组化: IgG(+), IgG4灶性(+), IgG4/IgG<40%。淋巴结病理: 可见淋巴细胞和组织样细胞, 未见明确肿瘤。

目前治疗方案: 美卓乐12mg qd+艾拉莫德+沙利度胺

随访情况: 患者症状减轻, 一般情况可。

诊断思路

多脏器肿大+血清IgG升高



完善相关检查：

三大常规、CRP、ESR、PCT、病原体相关检查、风湿相关指标、IgG4、血清尿液免疫固定电泳、肿瘤指标、受累脏器增强CT、PET-CT、淋巴结活检以及受累器官穿刺活检(尤其IgG4免疫组化)



多脏器肿大+血清IgG4升高+受累脏器IgG4+浆细胞浸润



IgG4相关疾病

诊断思路

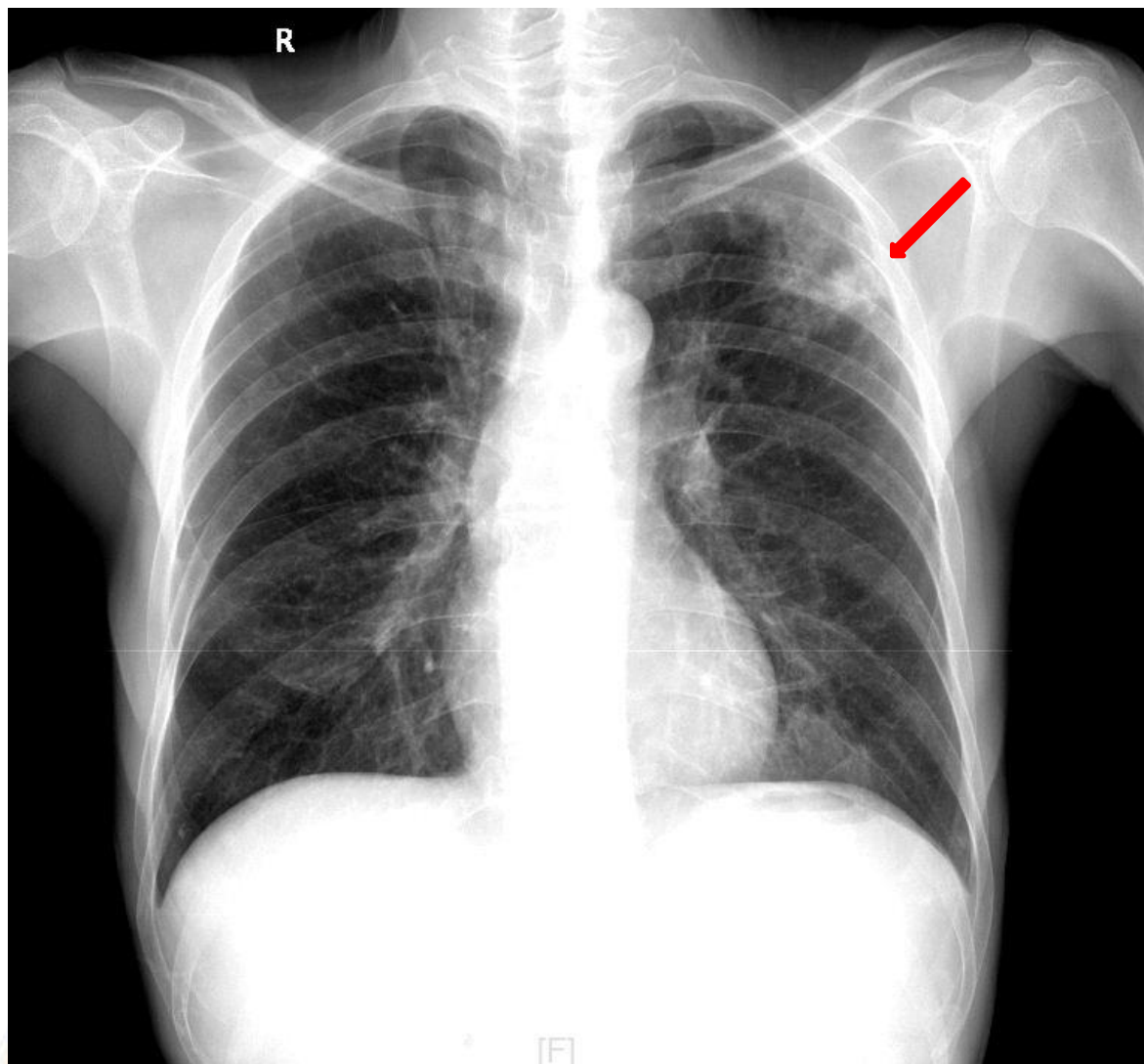
仍需以下疾病鉴别诊断：

- 1.感染：细菌、病毒、真菌、寄生虫
- 2.肿瘤：淋巴瘤、多中心Castleman病、
- 3.结节病
- 4.干燥综合征
- 5.ANCA相关性血管炎
- 6.Erdheim-Chester病（ECD脂质肉芽肿病）

病理镜下特点主要为泡沫样组织细胞黄色肉芽肿性增生浸润，常发生于 50 岁年龄段，男性较女性多见，最常见的是长骨受累（32%）、硬脑膜（25%），可出现广泛的组织浸润。

- 7.RDD(窦组织细胞增生伴巨大淋巴细胞结病)

影像学检查（2014-06 胸片）



描述：两肺血管纹理增多，左上肺斑片状、结节状高密度影，境界清楚，余肺未见实质性病变。

结论：不排除肺结核。

影像学检查（2014-06 胸部CT）

2014-6胸部CT

[检查所见]胸廓前后径增宽，呈桶状改变，双肺纹理稀疏、紊乱，双肺实质内见散在囊状透亮影，**双上肺及右肺中叶可见沿支气管分布散在云絮状、斑片状、点状多形态模糊影**，气管及叶、段支气管无狭窄，肺门、纵隔结构清晰，隆突前见一肿大淋巴结。心脏无扩大，右侧胸膜见一枚点状致密影，双侧胸膜近膈面处亦可见数枚小软组织密度隆起，胸腔无积液，胸壁未见确切异常。

[印象]1、肺气肿，双上肺及右肺中叶沿支气管分布散在多形态病灶，首先**考虑感染性病变**，结核与其它感染鉴别，请结合既往资料及病史，建议复查；

2、右侧胸膜点状钙化，双侧胸膜近膈面数枚小结节，建议复查；

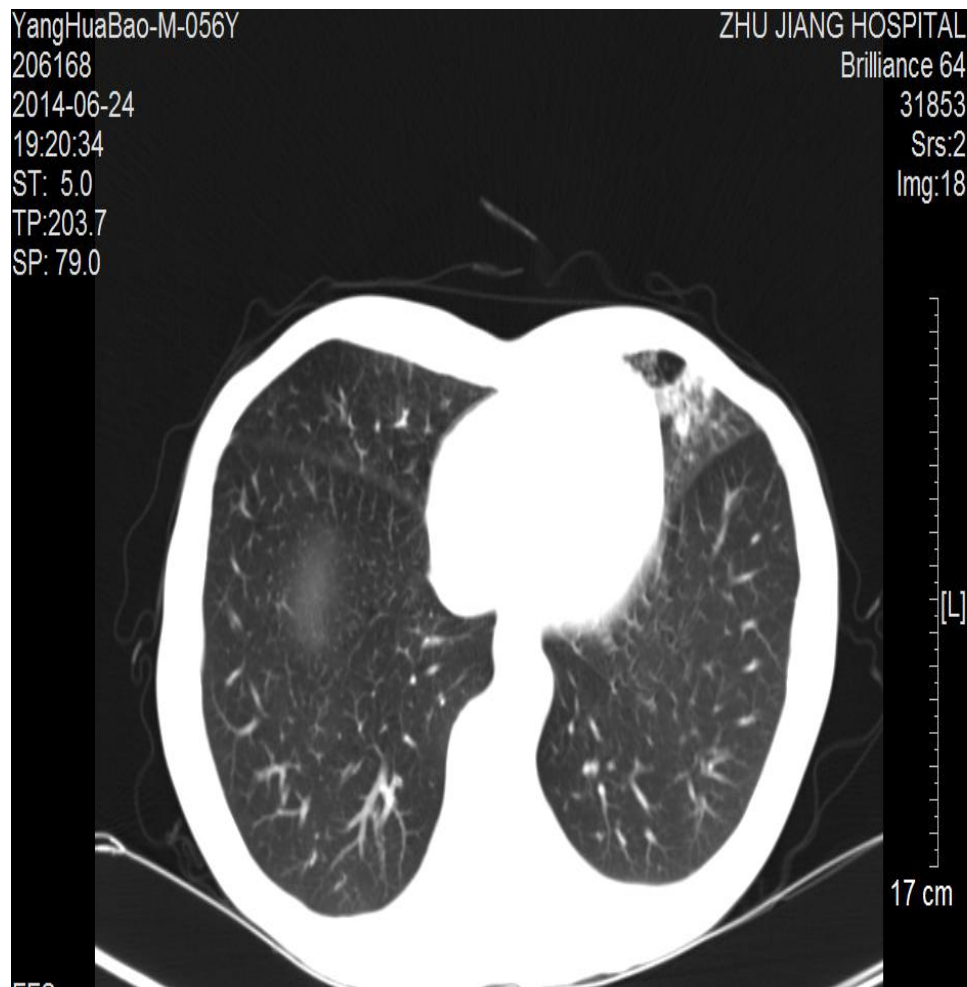
影像学检查（2014-08 胸部CT）

2015-8胸部CT

[检查所见] 两肺多发小类圆形透亮影同前，右肺尖多发条索、小结节影，境界清楚，左上肺尖后段见多发条索、斑点、小结节、斑片状影，邻近胸膜粘连，左肺上叶下舌段见条片状影，内见扩张支气管，气管及叶、段支气管无狭窄，肺门、纵隔见数枚稍肿大淋巴结。心脏无扩大，胸膜无结节，胸腔无积液，胸壁未见确切异常。对比2015-06-25 CT片无明显变化。

[印象]两上肺多发病灶，多为肺结核灶，对比2015-06-25CT片无明显变化。左肺上叶下舌段纤维化灶伴支气管扩张。

影像学检查（抗结核治疗前后）



2014年10月起抗痨治疗8个月

诊断思路

2015-06 血常规未见明显异常

胸部CT：双上肺及右肺中叶可见沿支气管分布散在云絮状、斑片状、点状多形态模糊影。考虑感染性病变。

T-spot (+)

抗感染效果不佳

原发病改变？
肺结核？

完善更多检查：PCT、G试验、真菌抗原三项、痰培养、支原体抗体、呼吸道病毒检测、PPD皮试、支纤镜刷片、肺部病灶穿刺活检等

有

无

鉴别原发病与肺结核
根据结果决定治疗方案

经验性抗结核预防治疗
治疗后评估疗效

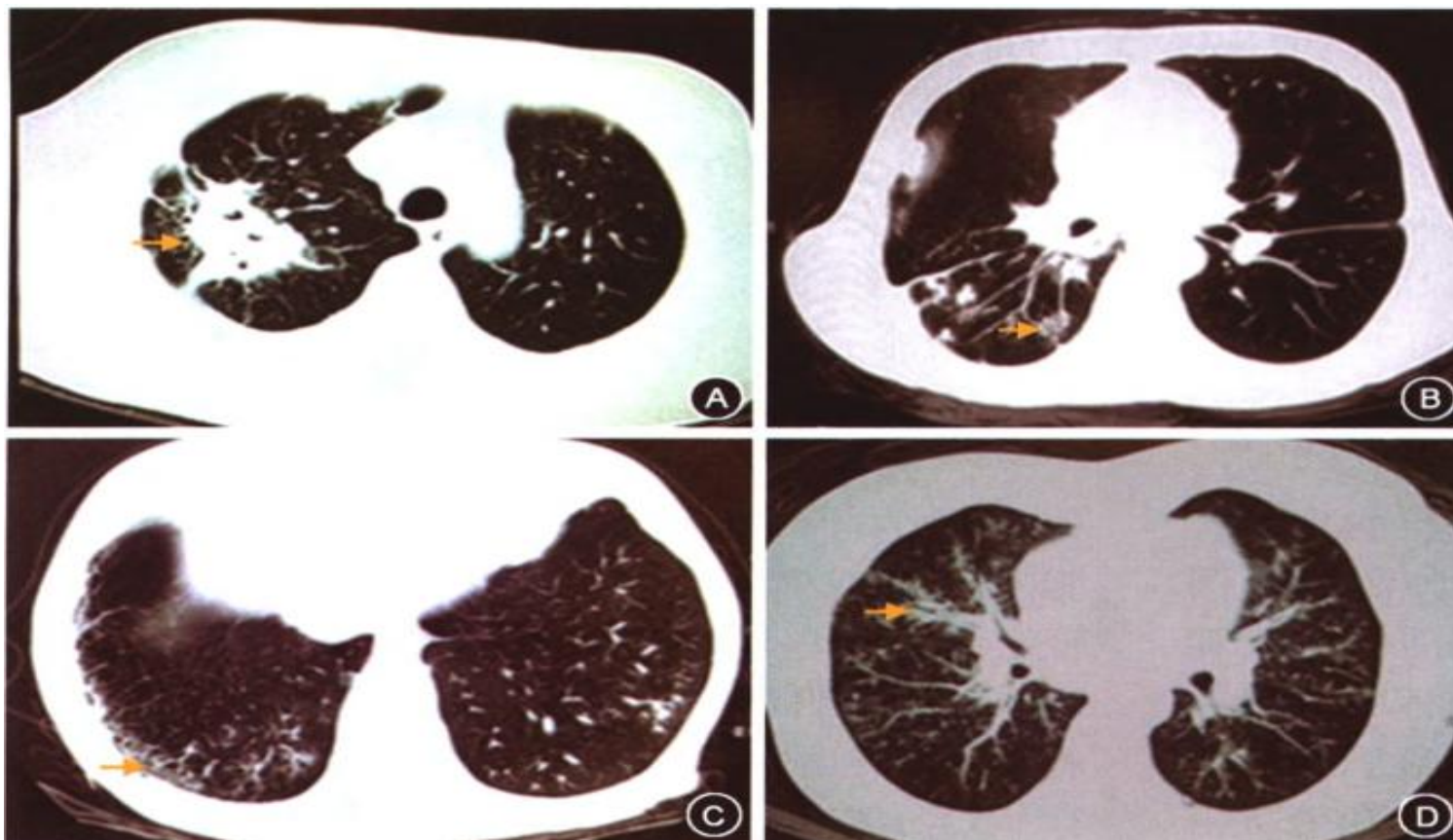
IgG4相关性肺疾病

- IgG4相关性肺疾病（IgG4-RLD）是IgG4-RD累及胸腔内所致，伴或不伴胸腔外其他脏器所累。
- 2003年Kamisawa等首次报道了自身免疫性胰腺炎伴间质性肺炎的个案，这是有关IgG4-RLD最早的报道。
- 目前国内对IgG4-RLD了解不深，而其肺内影像学表现多样，特别是只有肺部受累时，很可能容易误诊、漏诊。
- IgG4-RLD为罕见病，据日本学者研究，50岁以上男性发病率比女高多。

IgG4相关性肺疾病

- IgG4-RLD胸部影像学可出现下列任何一种胸内病变：
如肺门或纵膈淋巴结病、支气管壁或支气管血管束增厚、小叶间隔增厚、结节影、浸润影和（或）渗出，以上为诊断该病的必要条件之一。
- Inoue等将该病的肺部影像学分为以下4种类型：
实性结节团块型、圆形磨玻璃型、肺泡间质型、支气管血管束型。

IgG4相关性肺疾病



- A. 影像学表现为右肺上叶尖端团块影（实性结节团块型）
- B. 影像学表现肺内多发实性结节和多发圆形磨玻璃影（实性结节和圆形磨玻璃影混合型）
- C. 影像学表现近胸膜下多发网格影，部分呈蜂窝状（肺泡间质型）
- D. 影像学表现支气管及支气管血管束增厚（支气管血管束型）

IgG4相关性肺疾病

诊断IgG4-RLD的重点在于病理特征性改变：

(1) 支气管血管束周围、小叶间隔和（或）胸膜下出现大量淋巴浆细胞浸润

(2) IgG4+/IgG+细胞比值 $>40\%$ 和（或）IgG4+细胞 >10 个高倍视野

(3) 闭塞性脉管炎

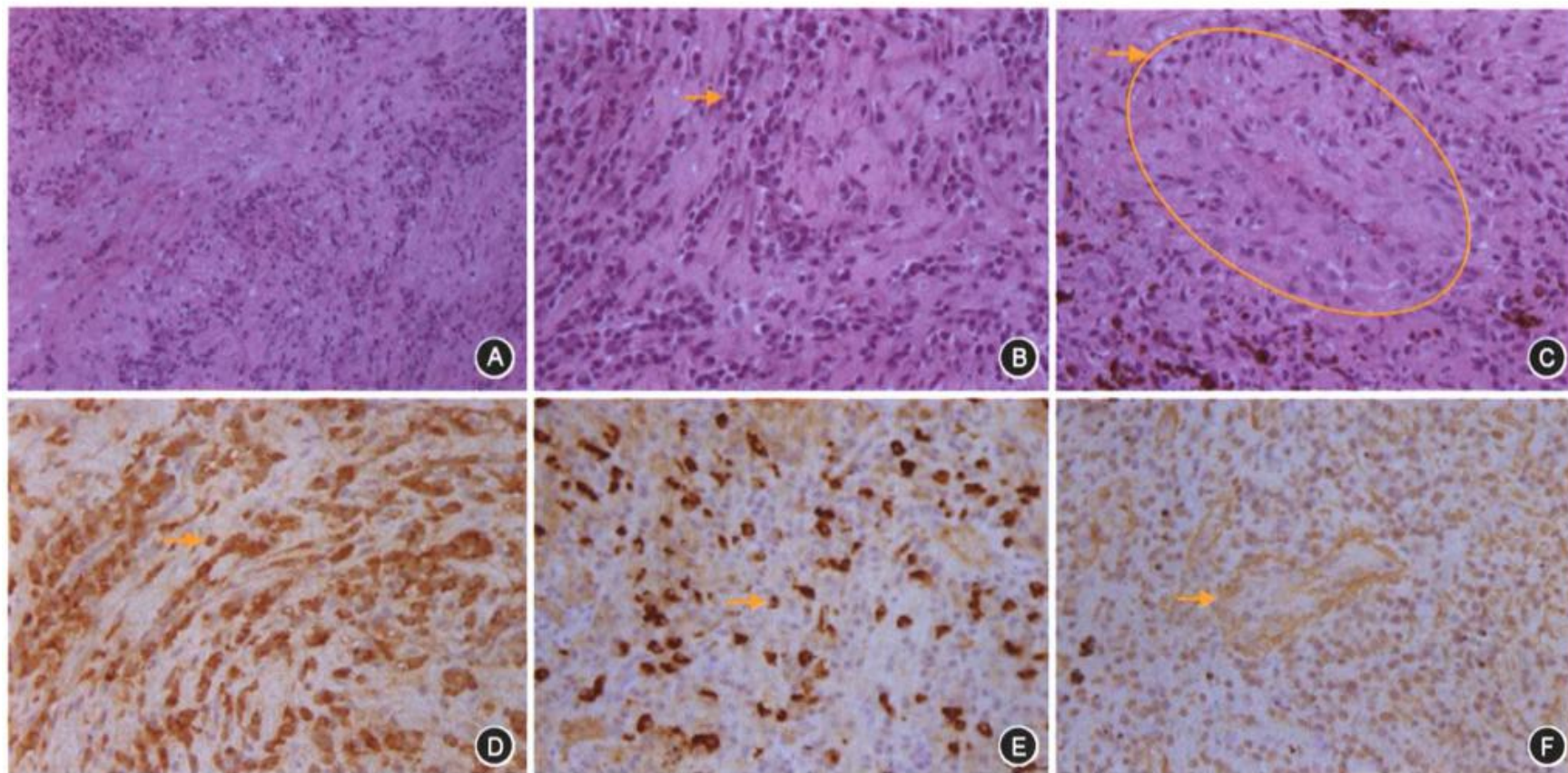
(4) 席纹样纤维化

若同时出现4种特征性病理改变，结合影像学改变，即使血清学IgG4不高，也可确诊；

若出现3种特征性病理改变，结合影像、血清IgG4升高，可确诊；

若出现2种特征性病理改变，同时存在胸外脏器受累明显证据，再结合胸内影像、血清IgG4升高，也可确诊。

Ig4相关性肺疾病



注:A. 间质纤维化伴大量浆细胞浸润(HE $\times 100$);B. 间质大量浆细胞浸润(箭头所示)(HE $\times 400$);C. 血管闭塞(圆圈所示)(HE $\times 400$);D. 间质大量 IgG 阳性浆细胞浸润(箭头所示)(免疫组化 $\times 400$);E. 间质大量 IgG4 阳性浆细胞浸润(箭头所示)(免疫组化 $\times 400$);F. SMA 血管管腔狭窄闭塞(箭头所示)(免疫组化 $\times 400$)

IgG4相关性肺疾病与肺结核

	IgG4相关性肺疾病	肺结核
临床症状	多见：咳嗽、咳痰、咯血、胸闷、气促等呼吸道症状，伴或不伴多脏器肿大；少见：发热、体重减轻、盗汗、潮热等全身中毒症状	可见咳嗽、咳痰、咯血等呼吸道症状，还有发热、盗汗、午后潮热、体重减轻等全身中毒症状。
实验室检查改变	多见IgG以及IgG4水平↑ CRP多为正常	ESR↑、CRP↑、PPD皮试（++~+++）；T-spot（+）、抗酸杆菌痰涂片（+）、痰培养可见结核分枝杆菌
CT表现	肺门或纵膈淋巴结病、支气管壁或支气管血管束增厚、小叶间隔增厚、结节影、浸润影和（或）渗出等	活动期：小叶中心分布结节“肉芽征”、“反晕征”；实变影、空洞；间质改变；支气管扩张；非活动期：支气管血管束紊乱，索条影，钙化灶，小结节影，肺实变影。



IgG4相关性肺疾病与肺结核

	IgG4相关性肺疾病	肺结核
PET-CT表现以及作用	病灶改变无特异性；对于炎性病变的检出有很高的敏感性，但特异性较差； 主要用于发现更多器官的受累情况、引导最佳穿刺活检部位、评估治疗效果	病灶改变多样性； 结核病灶是否浓聚18F-FDG与PPD试验值的大小以及活动性有关；
病理特点	支气管血管束周围、小叶间隔和（或）胸膜下出现大量淋巴浆细胞浸润；IgG4+/IgG+细胞比值 > 40% 和（或）IgG4+细胞 > 10个高倍视野； 闭塞性脉管炎；席纹样纤维化	渗出、增生、变质（干酪样坏死）



结核与风湿性疾病

1. TB是一种严重危害人类健康的感染性疾病。由于结核分枝杆菌本身并不产生内、外毒素，也不产生侵袭性酶类，TB的病理作用主要是由机体自身的免疫应答介导的，因此其致病机制与自身免疫病存在一定的相似性。
2. 近年来的研究提示，HIV感染、自身免疫性疾病以及肿瘤是TB发生最主要的三大危险因素。
3. RAMAGOPALAN等开展一项历时12年的调查研究发现，在曾经住院的患者中，因自身免疫性疾病住院的患者的TB发生率显著高于因其他疾病住院的患者，其中SLE和多发性肌炎患者发生TB的风险概率均在8.0以上，提示自身免疫性疾病能促进TB的发生。

结核与风湿性疾病

一. MTB感染诱导风湿性疾病的发生及相关机制

- 在20世纪初期,有人通过采用含MTB抗原的完全弗氏佐剂皮下注射的方法成功建立了类风湿关节炎的实验动物模型,至今,该方法仍然是应用最为广泛的自身免疫性疾病实验动物模型的建立方法之一。
- 随着近年来自身抗体检测技术的快速发展,研究者发现TB患者体内自身抗体的检出率显著高于普通人群,而且可检出多种 A I D 高度特异的血清标志物,如抗核抗体、类风湿因子、抗中性粒细胞胞质抗体和抗心磷脂抗体等。
- 对于MTB感染诱发自身免疫应答的机制目前并未完全认识清楚,但已有研究者提出了一些较为成熟的假说,其中为多数研究者认可的机制包括分子模拟机制和旁路活化机制。

结核与风湿性疾病

二. 风湿性疾病诱导结核的活化和感染及其相关机制

- 多项研究报道显示风湿性疾病能显著提高MTB的感染概率。此外，研究还发现在患结缔组织病的患者中，肺外结核的发生率也显著高于普通人群，提示风湿性疾病还可能促进 MTB 在机体内的播散感染。
- 风湿性患者本身存在免疫系统紊乱以及功能低下，同时长期应用糖皮质激素和免疫抑制剂会导致机体免疫系统的功能受抑，降低机体的防御能力，显著提高感染的风险。
- 有研究报道，在使用强的松的患者中，每增加1 g 强的松，则MTB感染的危险性就将增加23% 。此外，细胞因子拮抗剂等生物制剂的使用也是 T B 发生风险增加的因素之一。

总结

- 1.结核与风湿性疾病在实验室诊断指标中存在很多的相似结果，在临床表现上也有着很多相似之处，如发热、关节肿痛、结节红斑和黏膜溃疡等。
- 2.两者在疾病发生及进展过程中均存在相互诱导、相互促进的现象，各自的治疗措施也可能对彼此的发生和发展形成重要的影响。（如药物性狼疮）
- 3.临床在对这两种疾病进行诊断的过程中应重视对它们的鉴别诊断，在制定治疗方案时也应充分考虑治疗方案对另一疾病的影响。
- 4.在制定治疗方案前均应进行**MTB**感染的检测，对于存在**MTB**潜伏感染的患者，在条件允许的前提下应首先进行至少**4**周的**TB**预防性治疗，对于活动性**TB**患者，在实施激素或生物制剂治疗时最好实施足量、足疗程的抗结核治疗。

谢谢!

