

A Newly Recognized Histologic Pattern of IgG4-related Lymphadenopathy

Expanding the Morphologic Spectrum

汇报人：宋 征
指导老师：刘坦坦

IgG4相关疾病（IgG4-RD）

- 近年来新发现的一组免疫介导的系统性炎症纤维化疾病
- 包括纤维性甲状腺炎，硬化性唾液腺炎，和腹膜后纤维化等
- 几乎可发生于任何器官
- 临床表现：淋巴结肿大，结外肿块，红细胞沉降率升高，多克隆性高丙种球蛋白血症，IgG4、IgG及IgE血清水平升高，产生自身抗体等
- 对激素治疗反应良好

IgG4-RD准确诊断的三要素

强支持证据（组织学支持证据）：

- 组织病理学特征
- 免疫组化染色（IgG4和IgG染色）结果

但确证尚需结合：

- 临床特征和影像学特征

IgG4-RD的组织病理学特征

最主要形态学特征（两个方面）：①组织学特征。②组织内IgG4+浆细胞数增多（或者IgG4：IgG比值增大），（注意：血清IgG浓度升高或组织内IgG4+浆细胞数增多并不是特异性的诊断指标）

□ 主要组织病理学特征：①大量淋巴浆细胞浸润、②车辐状（席纹状）纤维化、③闭塞性静脉血管炎

➤ 对绝大多数病例：可信病理诊断要求2/3原则

➤ 多数病例：有大量淋巴浆细胞浸润、车辐状（席纹状）纤维化。但淋巴结、肺、少数涎腺和泪腺等例外，车辐状（席纹状）纤维化和闭塞性脉管炎可不明显或缺乏

□ 相关组织病理学特征：①脉管炎但腔没有闭塞、②嗜酸性粒细胞增多，但二者既不特异也不敏感

IgG4-RD的主要组织病理学特征

①大量淋巴浆细胞浸润

- **淋巴细胞弥漫浸润**：主要为**T**细胞，散在小灶**B**细胞
 - **浆细胞**：必须成分，有时为主要成分
 - **嗜酸性粒细胞**：少到中等量，少数病例（嗜酸性粒细胞血管中心性纤维化）可为主要成分
 - **散在巨噬细胞**
-

IgG4-RD的主要组织病理学特征

②车辐状（席纹状）纤维化

- 梭形细胞（纤维母细胞和肌纤维母细胞）以一中心呈放射状排列，其中有淋巴浆细胞浸润，但穿刺活检等小组织标本纤维化可不明显

③闭塞性静脉血管炎

- 大量淋巴浆细胞浸润静脉血管壁和腔
- 部分性闭塞静脉血管壁炎细胞浸润支持诊断IgG4-RD
- 完全性闭塞性静脉血管壁要求做弹力纤维染色以明确
- 有静脉血管闭塞但没有淋巴细胞和浆细胞浸润不能作为IgG4-RD的诊断依据
- 与中等大小静脉相伴的动脉很少有炎症累及
- 但动脉炎不排除IgG4-RD，IgG4-RD的动脉炎为非坏死性淋巴浆细胞浸润，伴有/不伴有序贯腔闭塞，闭塞静脉血管炎相似

不支持IgG4-RD的组织病理学特征

除非同时合并有IgG4-RD的病变，以下两种特征不支持IgG4-RD：

- 上皮样细胞肉芽肿
- 以中性粒细胞浸润为主时

例如：肉芽肿伴多血管炎（以前的Wegener肉芽肿）
：中性粒细胞浸润、坏死、巨细胞

诊断共识： 推荐IgG4-RD的诊断术语

□ IgG4-RD病理诊断：赞同“三层”诊断术语

- 组织学特征：①大量淋巴浆细胞浸润、②车轮状（席纹状）纤维化、③闭塞性静脉血管炎
- 诊断高特异性（组织病理学诊断）：组织学特征+IgG4/IgG染色
- 确诊（综合诊断）：组织学特征+IgG4/IgG染色+临床检查

- 组织学高度提示IgG4-RD
- 组织学提示IgG4-RD可能
- IgG4-RD组织病理学证据不足

□ 器官特异性诊断标准

- 多数器官组织学特征相似，但少数器官有特殊性，诊断结合二者：
组织学特征及IgG4+浆细胞数或IgG4/IgG比值

IgG4相关疾病的诊断标准

临床特征	典型表现
临床检查 (1)	单器官/多器官的弥漫性/局限性肿大或包块
血清学 (2)	血清 IgG4升高 (> 1350 mg/L)
组织病理学 (3)	①显著的淋巴细胞和浆细胞浸润，伴纤维化； ②IgG4 阳性/IgG阳性浆细胞>40%， 且IgG4阳性浆细胞>10个/HPF

注：确诊：(1) + (2) + (3)，可能：(1) + (3)，可疑：(1) + (2)

- 在2011年，日本学者总结归纳IgG4-RD的临床表现及特点，在此基础上，提出了IgG4-RD的综合诊断标准



Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. Mod Pathol, 2012,25:1181-1192

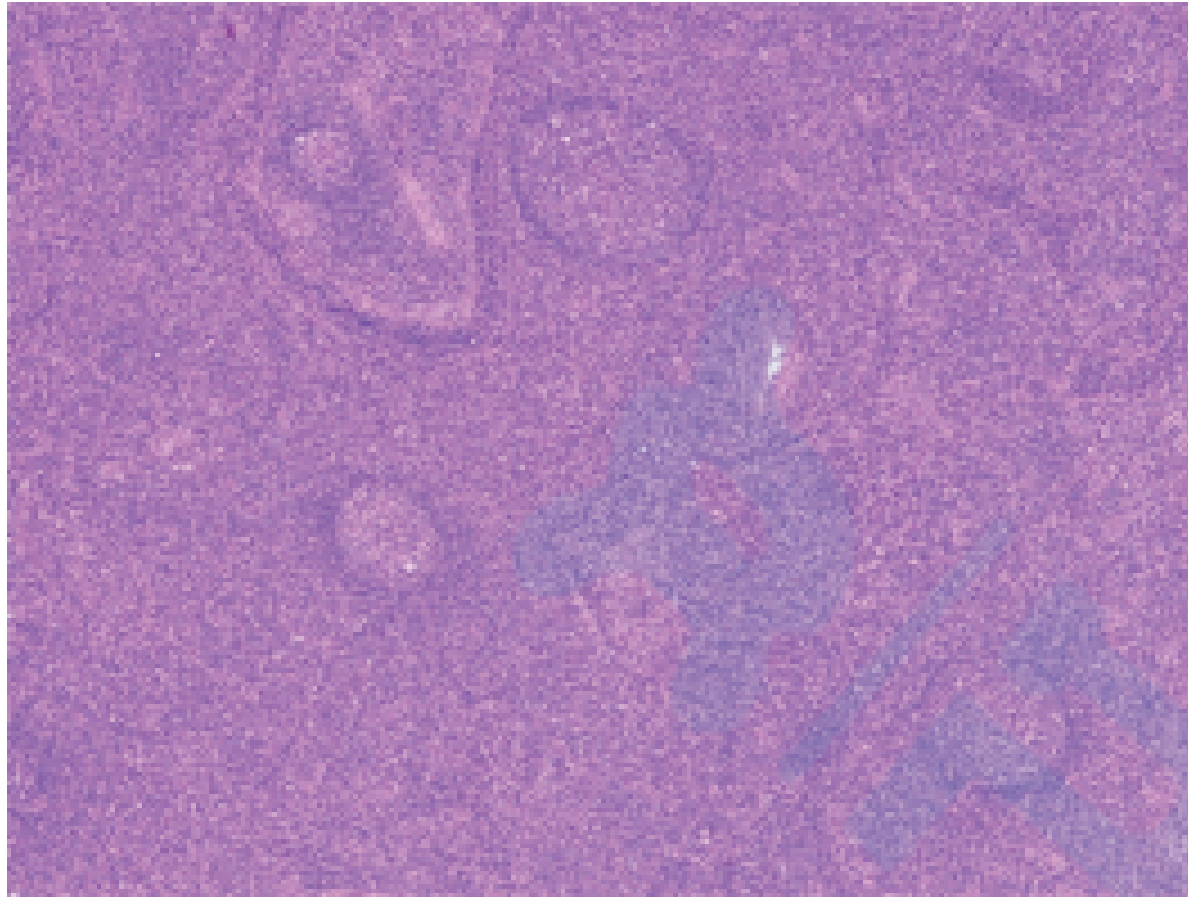
IgG4相关淋巴结病

- 发生于淋巴结内的IgG4-RD
- 可出现单个或多个淋巴结无痛性肿大
- 组织学类型：
 - ✓ I 多中心Castleman病样
 - ✓ II 反应性滤泡增生型
 - ✓ III 滤泡间浆细胞及免疫母细胞增多型
 - ✓ IV 生发中心进行性转化型（PTGC）
 - ✓ V 炎性假瘤型

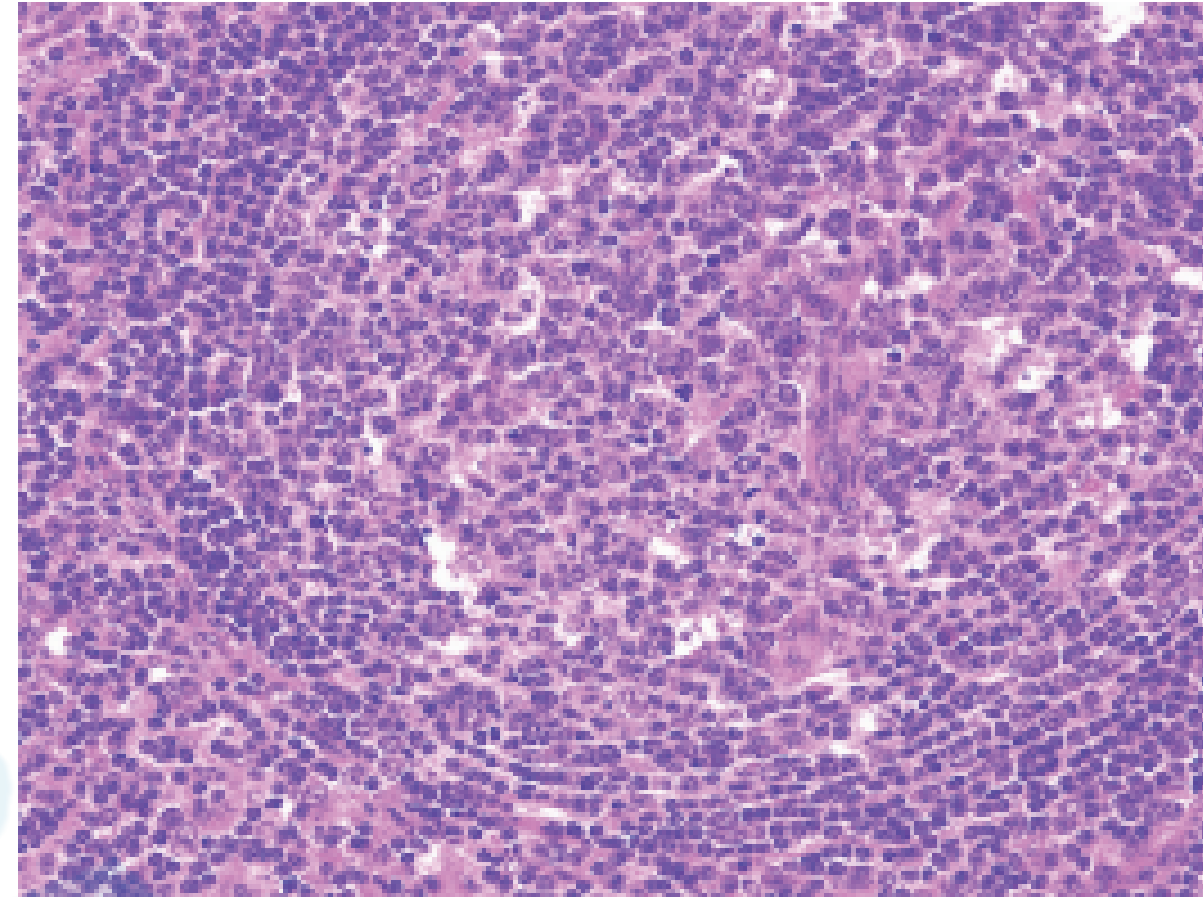
分型	病理类型	IgG4 阳性浆 细胞分布	淋巴结 受累范围
I 型	多中心 Castleman 病样	滤泡间	系统性
II 型	反应性滤泡增生型	滤泡间	局灶性
III 型	免疫母细胞与浆细胞致滤泡间扩张型	滤泡间	系统性
IV 型	生发中心进行性转化样(PTGC 型)	生发中心	局灶性/系统性
V 型	炎性假瘤样	滤泡间	局灶性

- I 型：

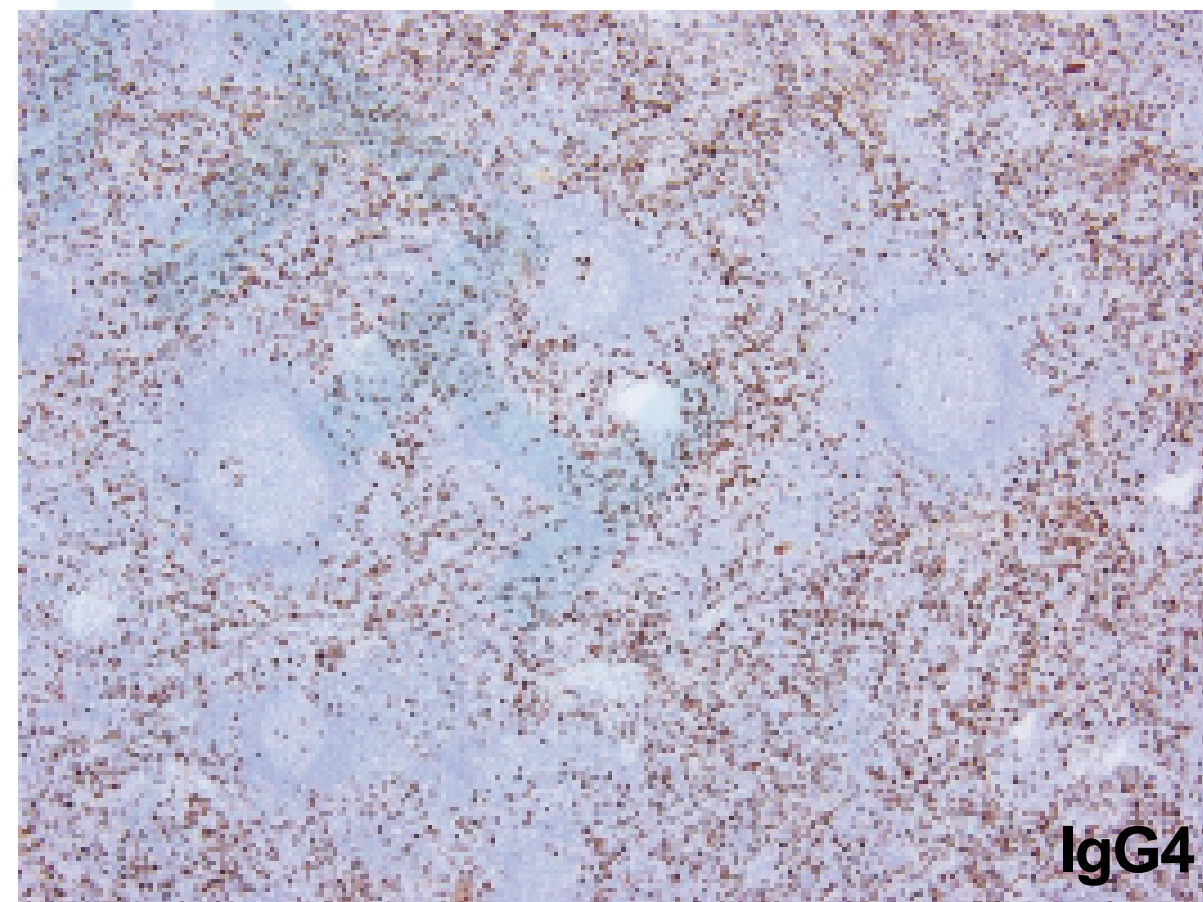
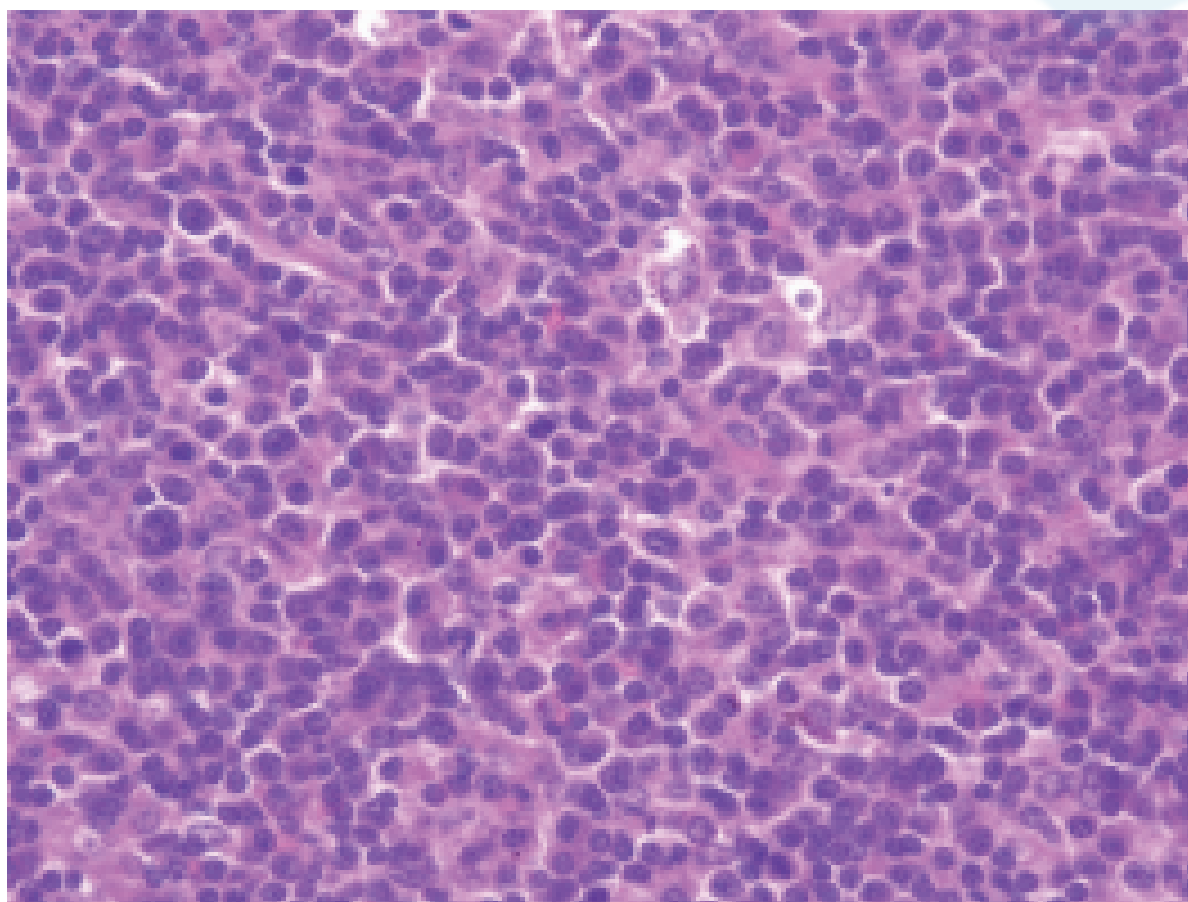
- 生发中心正常或增大，血管穿插其中
- 滤泡间区扩张，大量浆细胞浸润，嗜酸性粒细胞散在分布



(a)



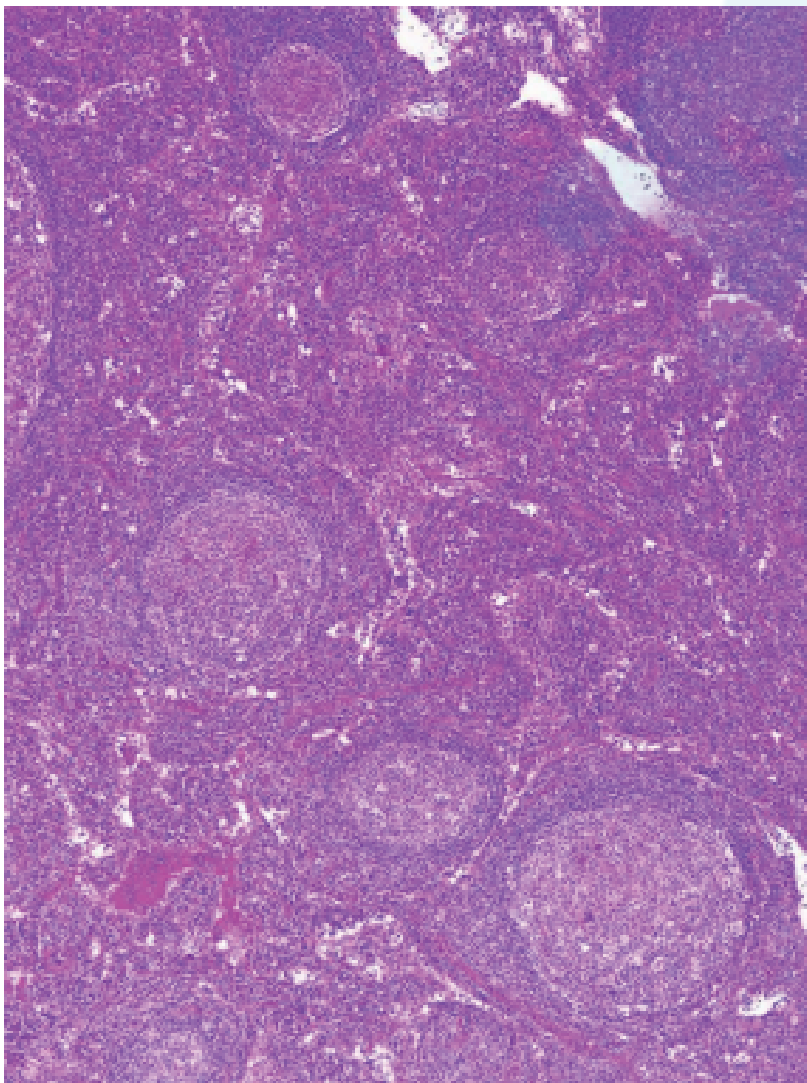
(b)



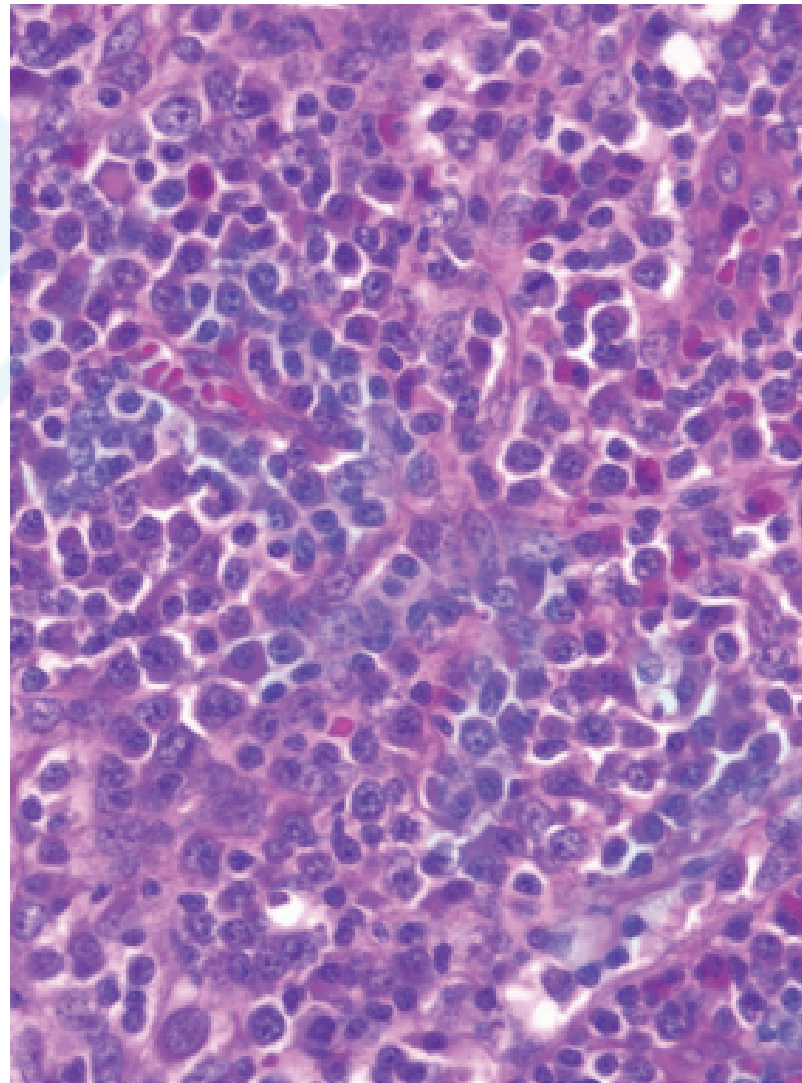
IgG4

- **II 型：**

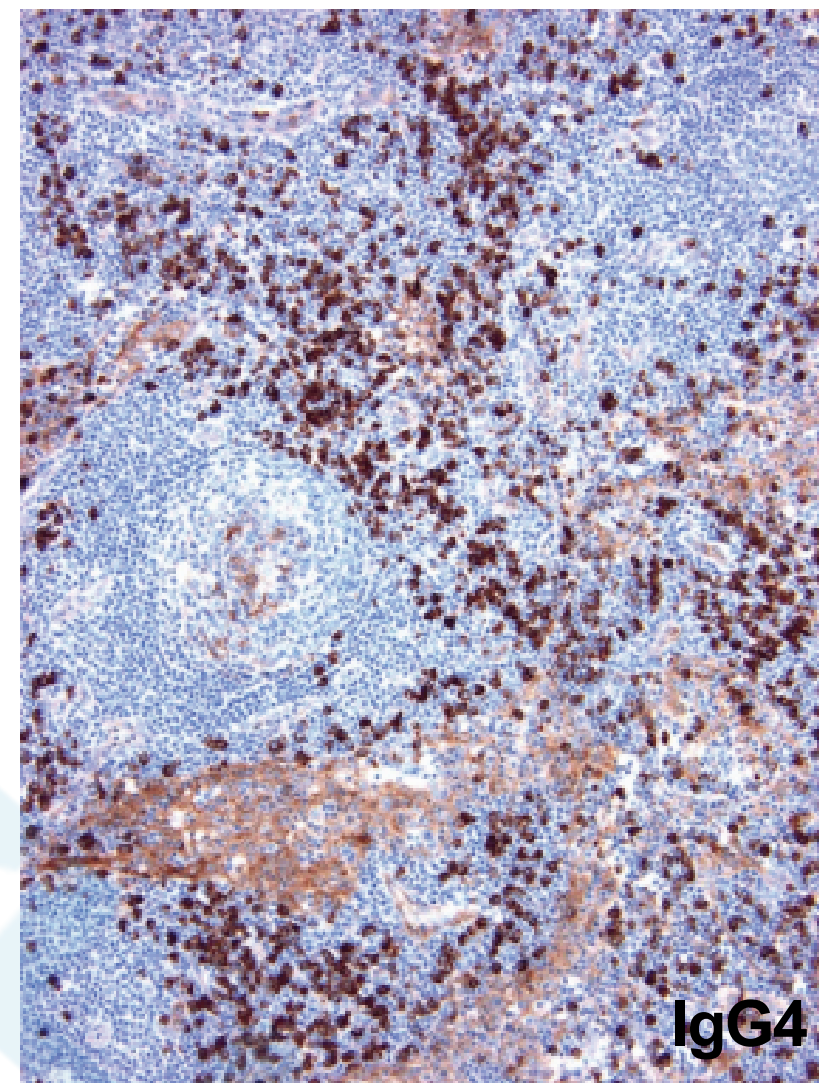
- **淋巴结结构完整**
- **滤泡增生，套区边界清楚**
- **滤泡间区少到中量浆细胞浸润，嗜酸性粒细胞及小淋巴细胞散在分布**



(a)



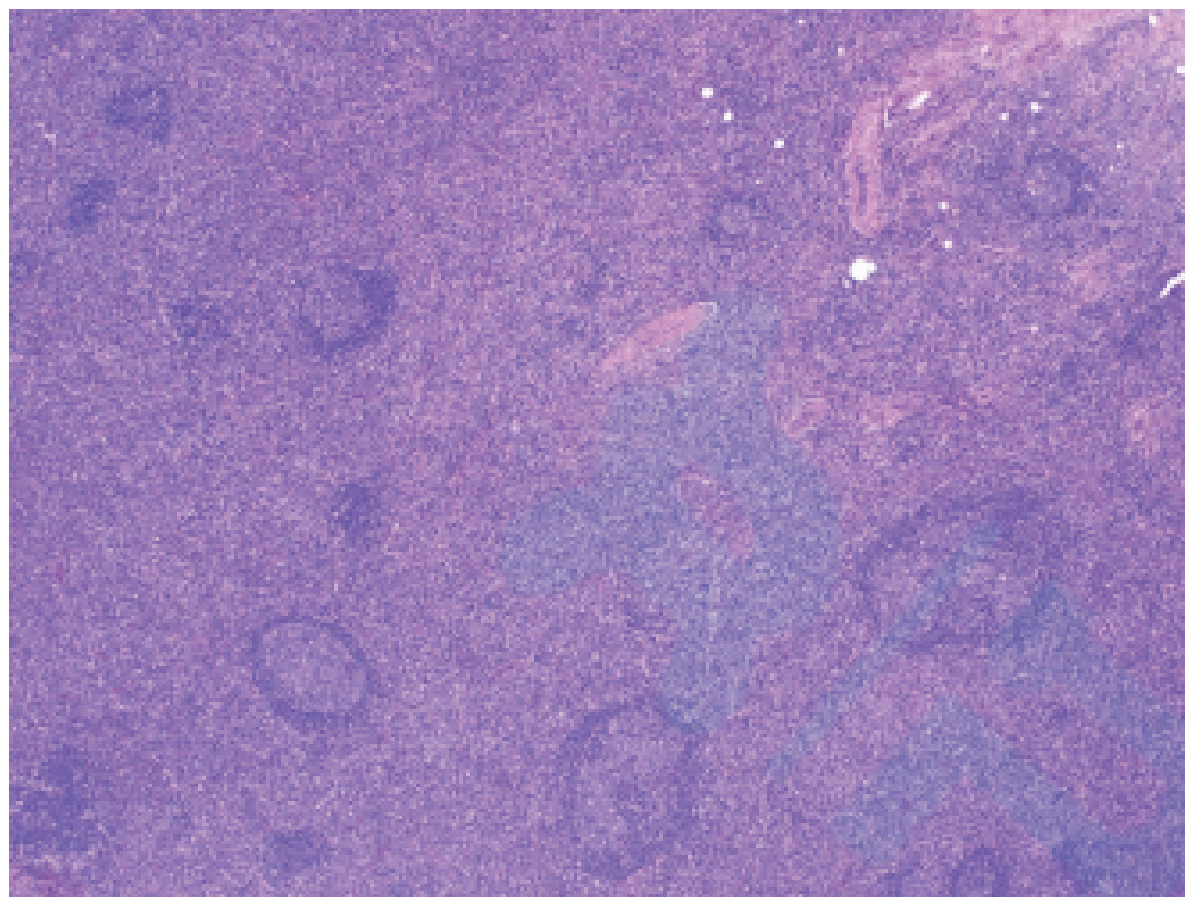
(b)



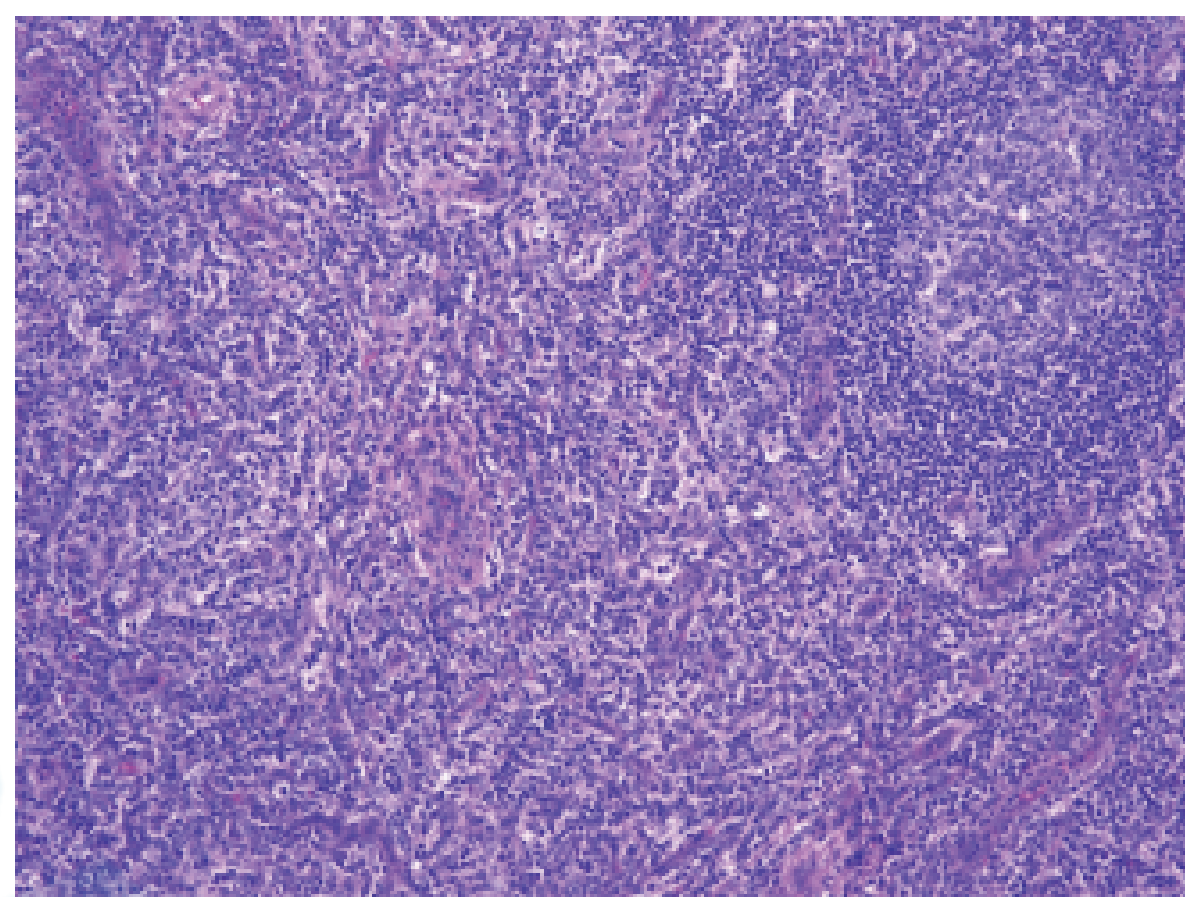
(c)

- **III 型：**

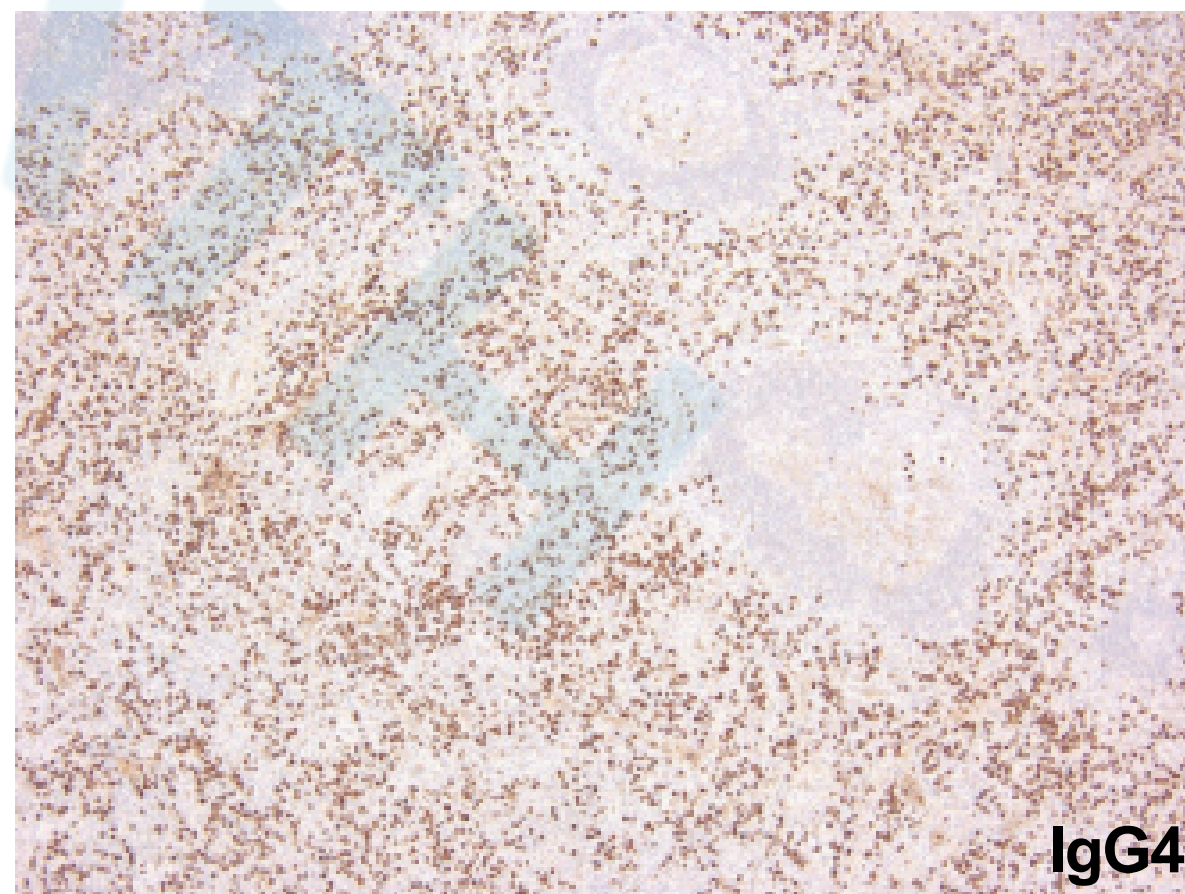
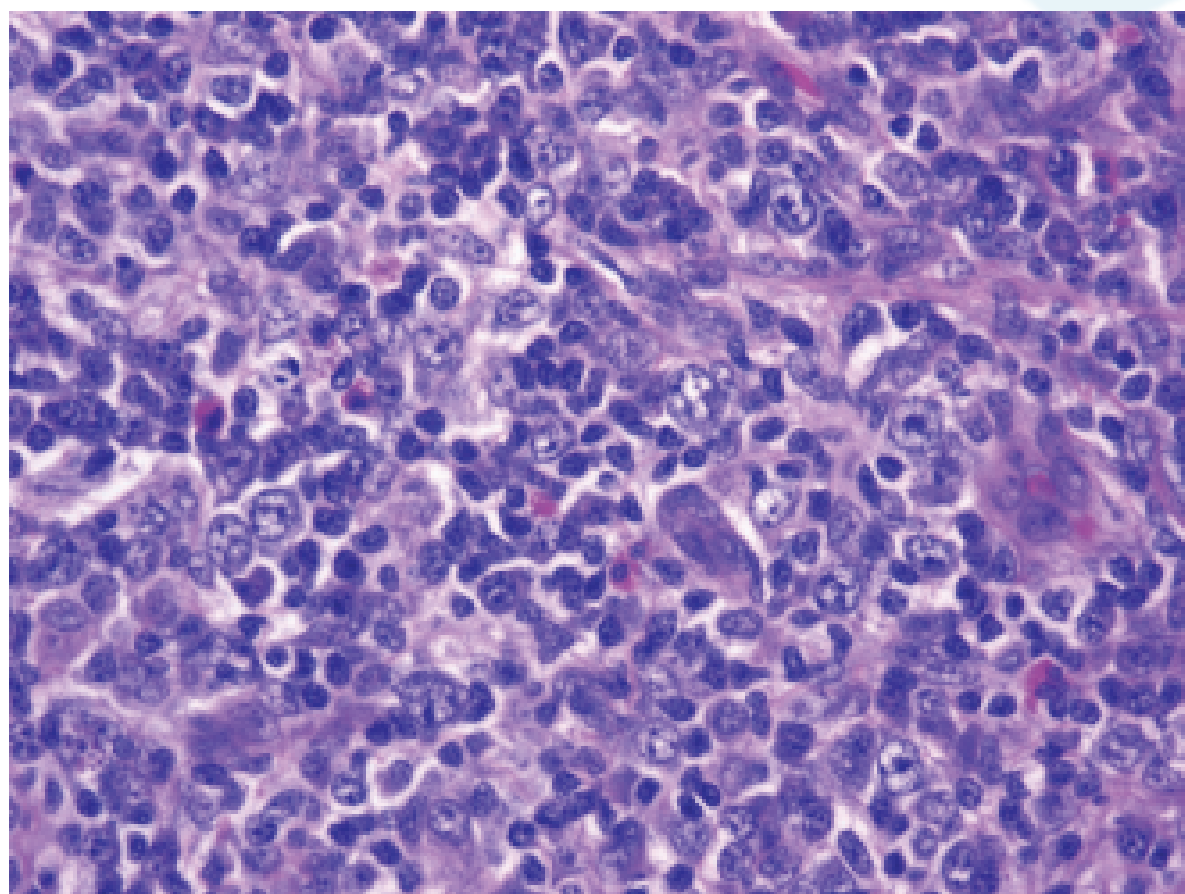
- **生发中心正常或萎缩**
- **滤泡间区显著扩张，血管增生明显**
- **其内细胞成分多样，包括成熟与不成熟浆细胞、小淋巴细胞、免疫母细胞及嗜酸性粒细胞**



(a)



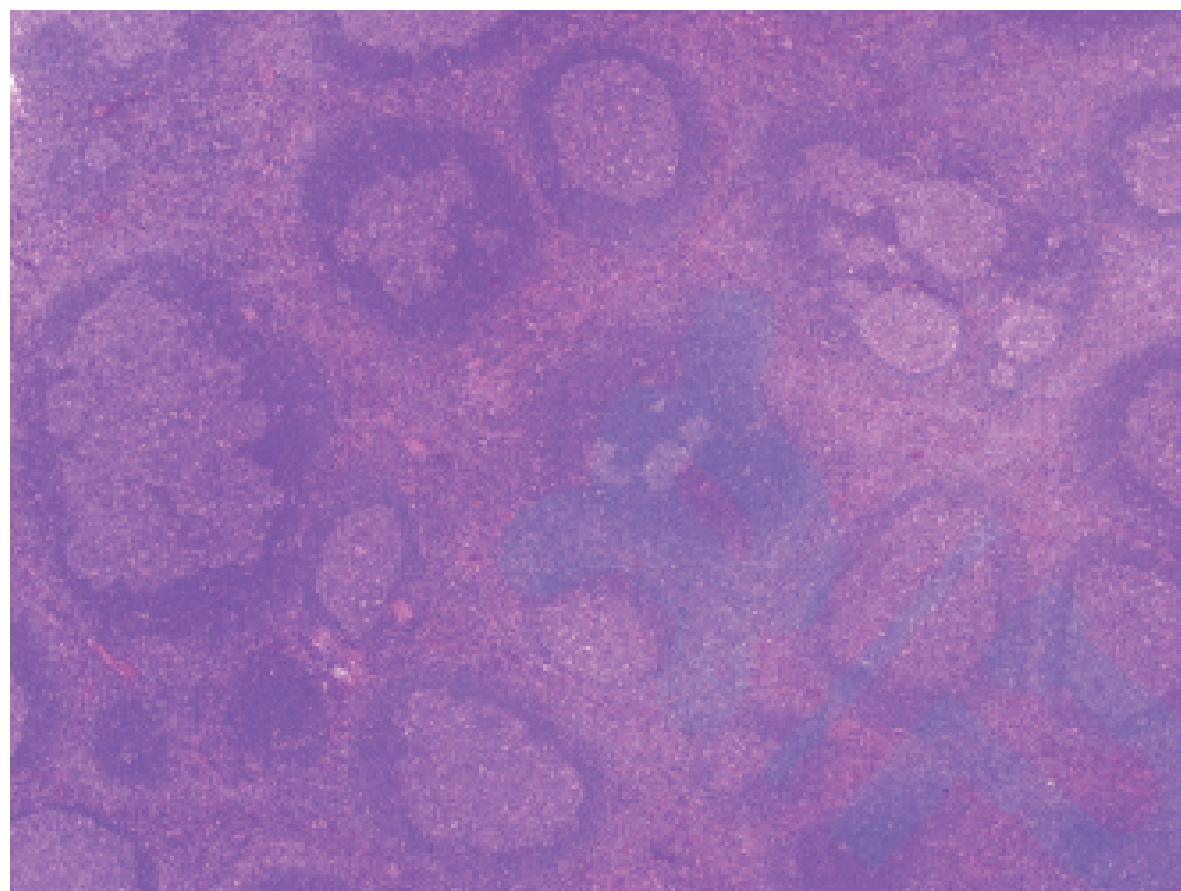
(b)



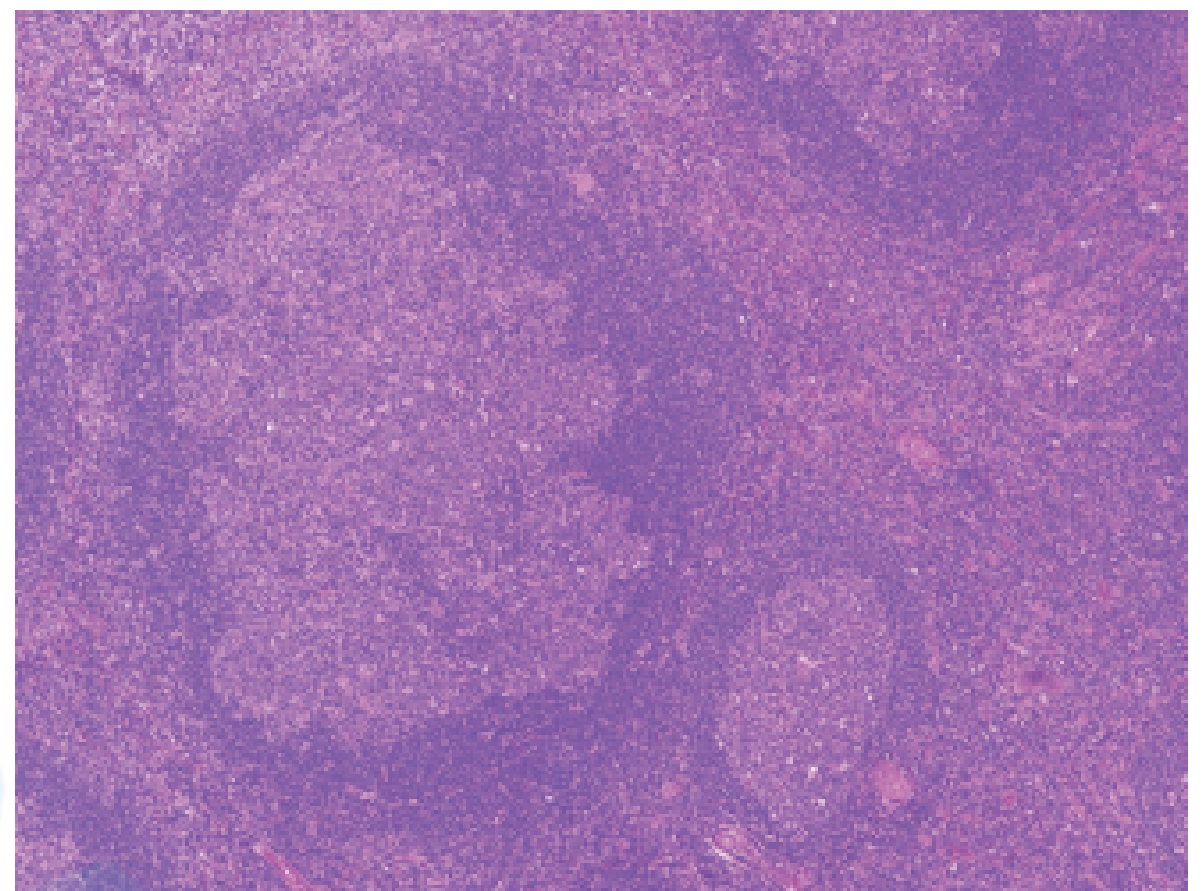
IgG4

- **IV 型：**

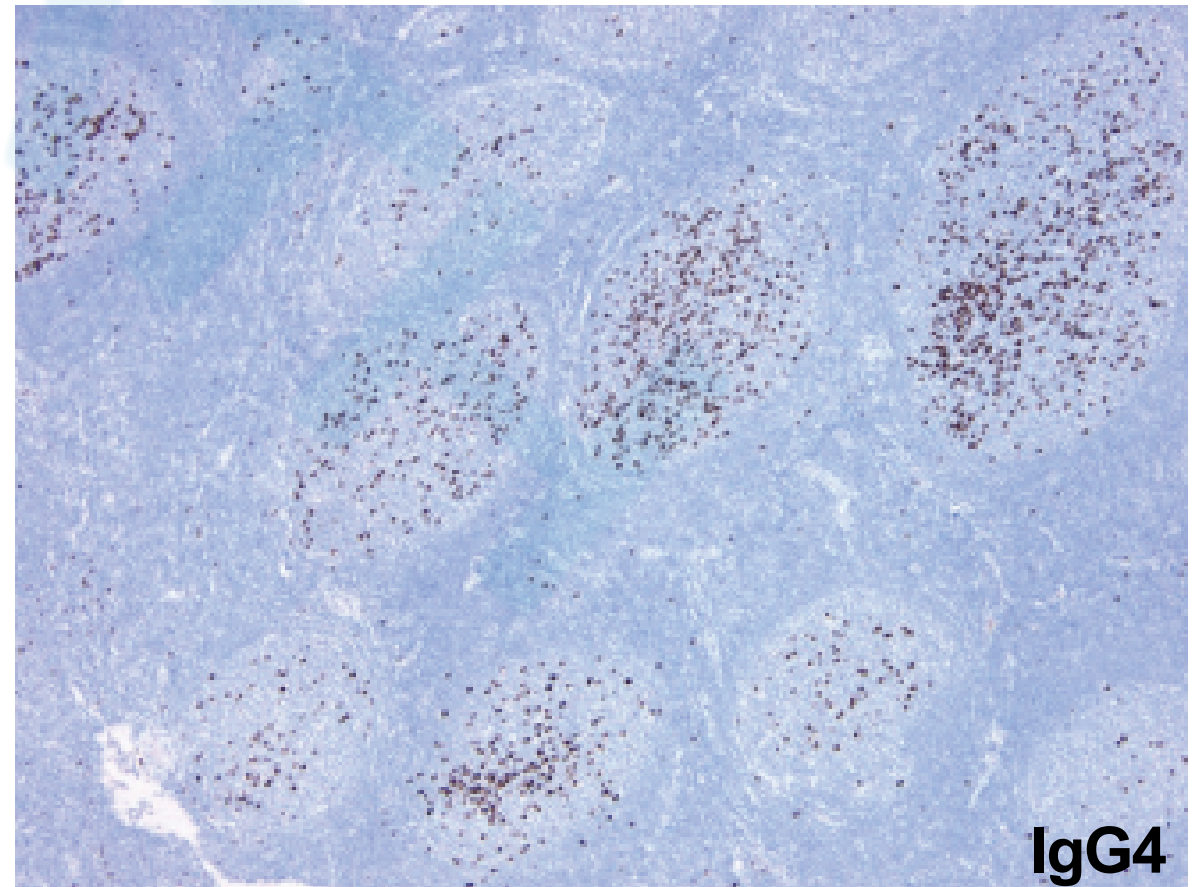
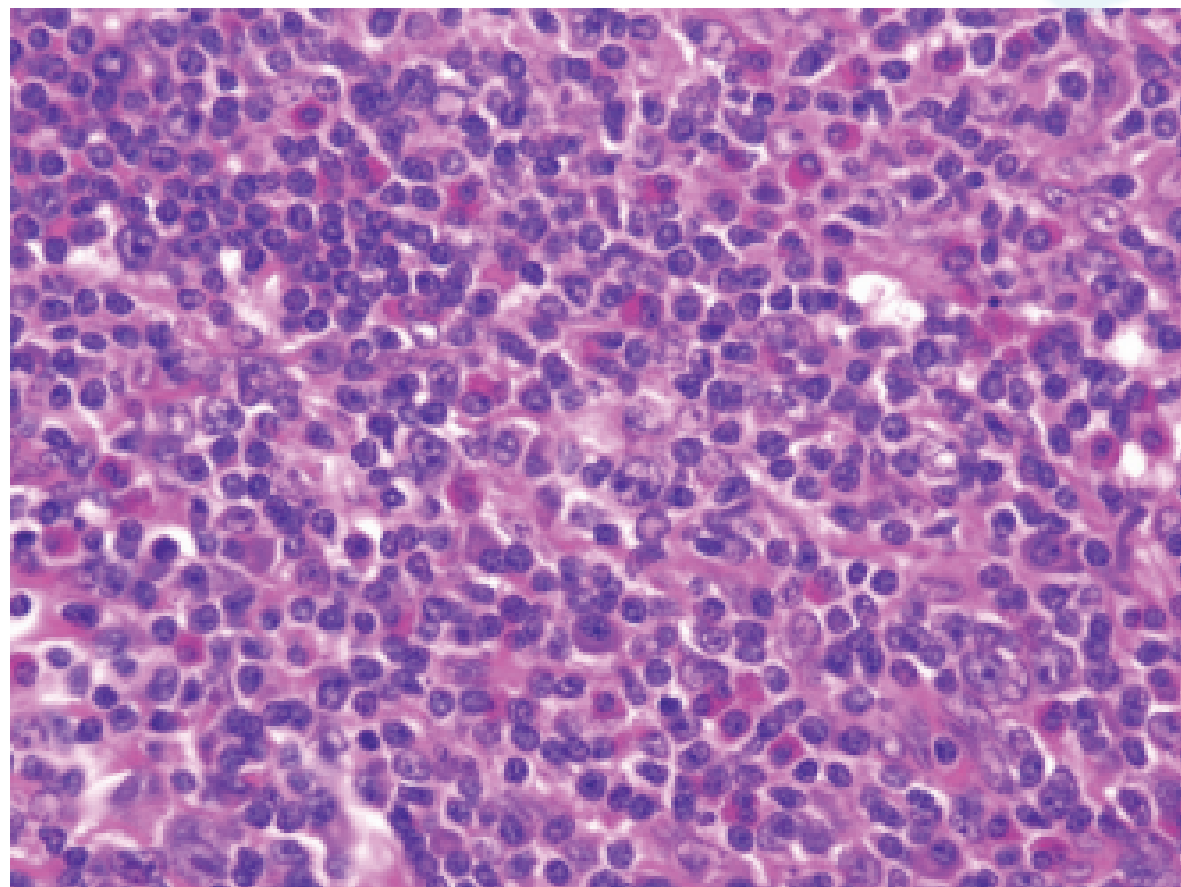
- **淋巴滤泡数目增多，生发中心显著增生**
- **其内大量成熟浆细胞、浆样细胞、小淋巴细胞、中心细胞、中心母细胞浸润，
散在嗜酸性粒细胞**
- **滤泡间区无扩张，大量嗜酸性粒细胞浸润**



(a)



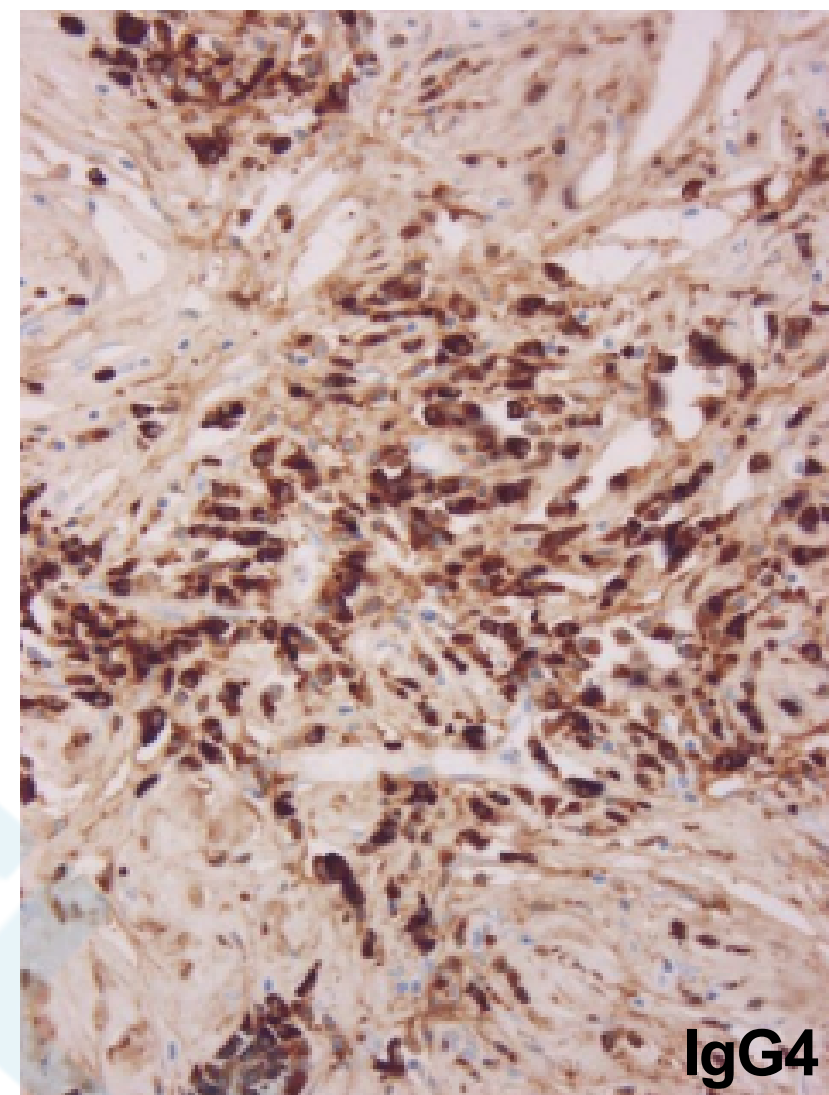
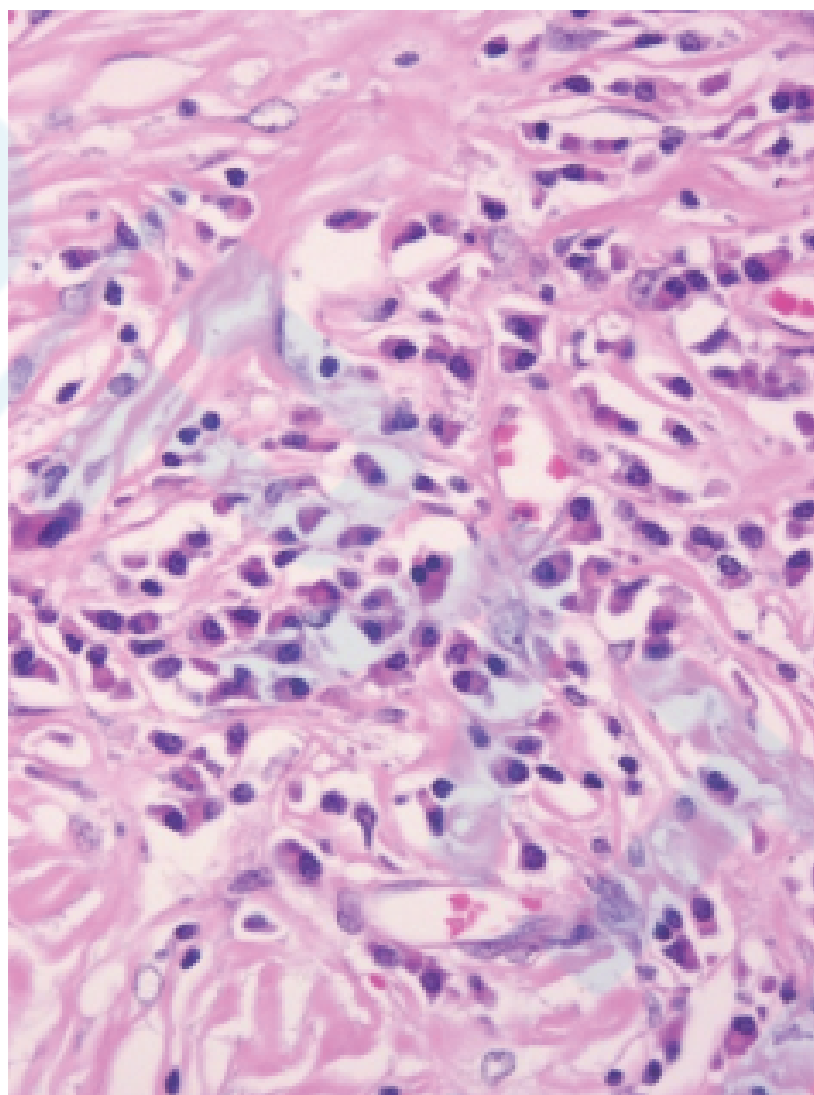
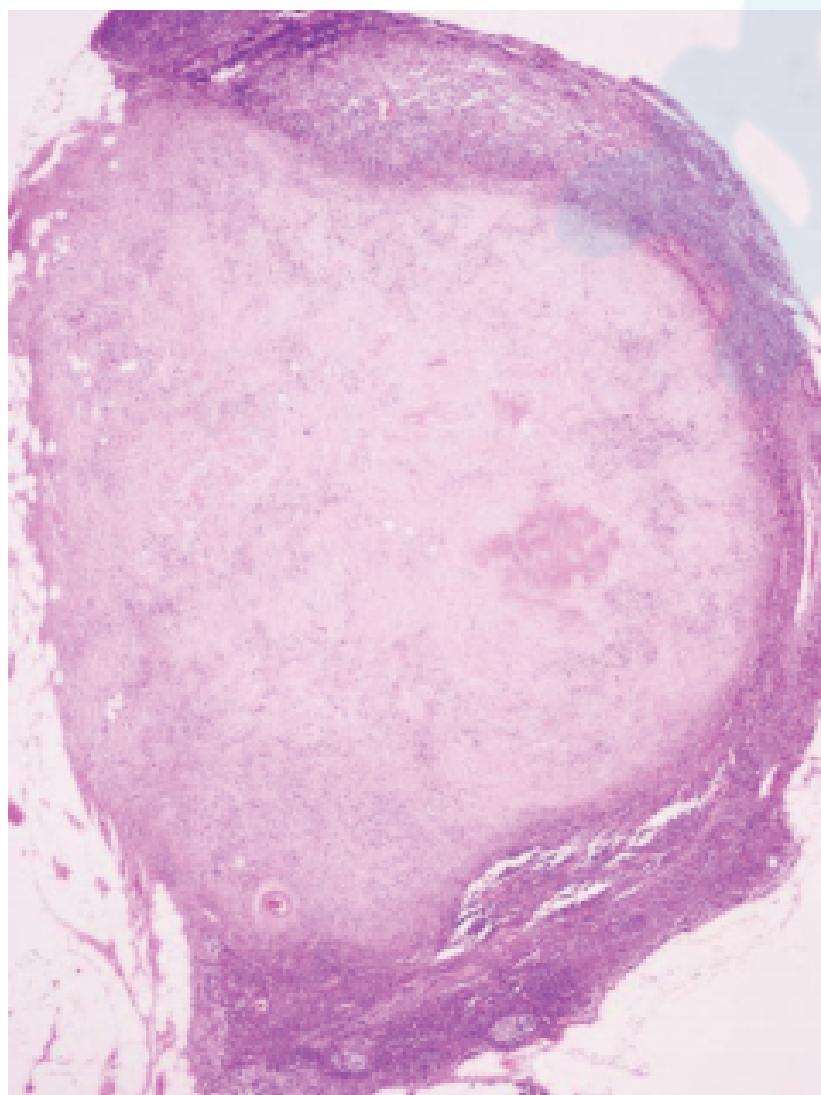
(b)



IgG4

- **V 型：**

- 淋巴结内大部分区域为玻璃样变性的纤维组织
- 可见少许残存的淋巴滤泡和局灶密集的淋巴细胞
- 硬化区域内成熟浆细胞、小淋巴细胞和嗜酸性粒细胞浸润



IgG4

目的

描述IgG4相关淋巴结病的新组织学形态

材料与amp;方法

- 来自台湾成大医院1例，37岁，男性
- 免疫组化：IgG、IgG4
- EBER原位杂交RNA测序
- IGH基因克隆性重排

结果

- 双侧颈部包块1月余，进行性增大，伴左眼下垂、突出、视力模糊
- CT示双侧面部、颈部、锁骨上淋巴结肿大，病变累及左眶后及左肝
- 血清IgG4显著增高，低蛋白血症，高丙种球蛋白血症，血清Kappa/Lambda异常，嗜酸性粒细胞增多，血清学EBV感染
- 双侧颈部淋巴结两次病理活检

结果

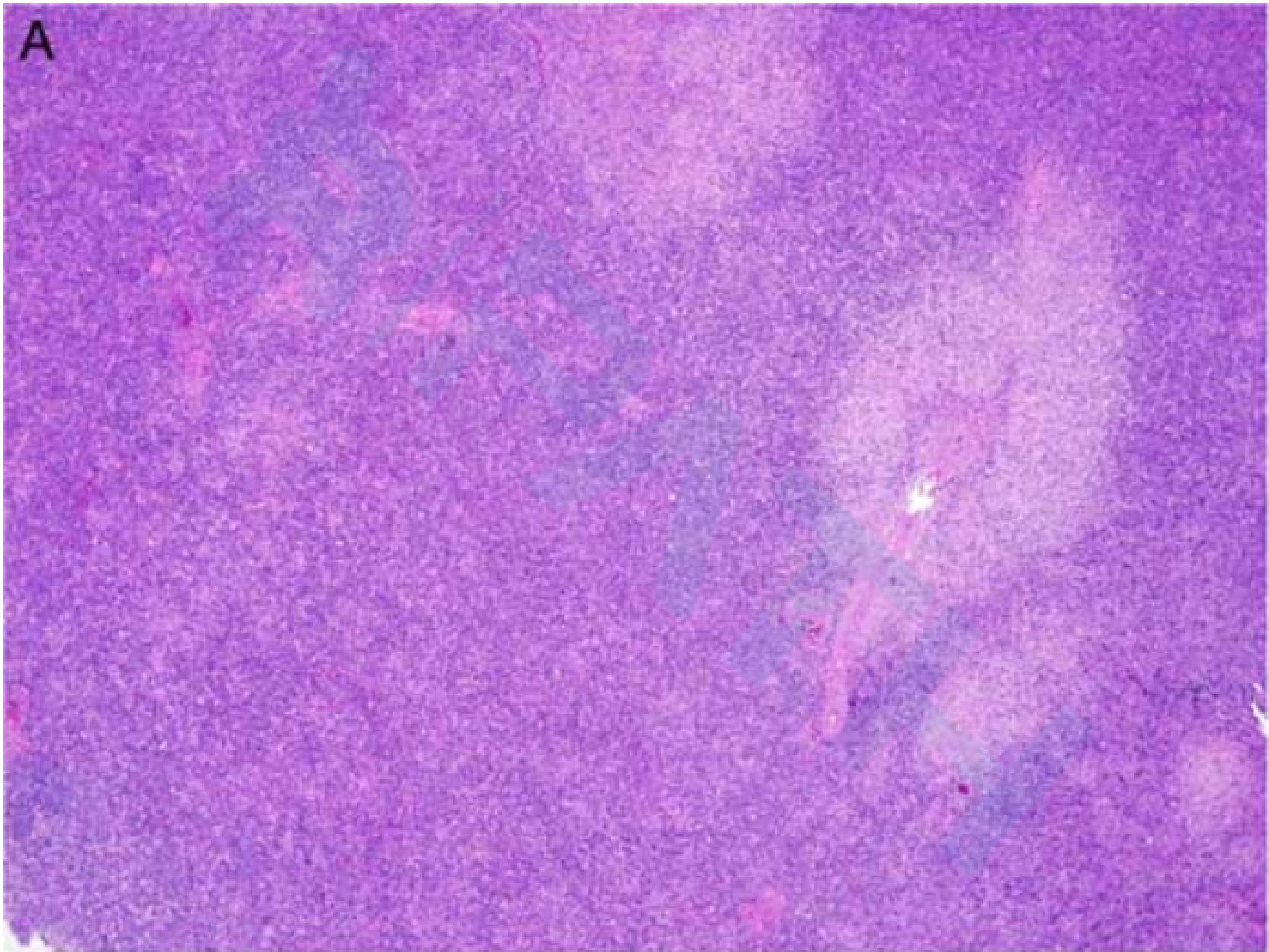
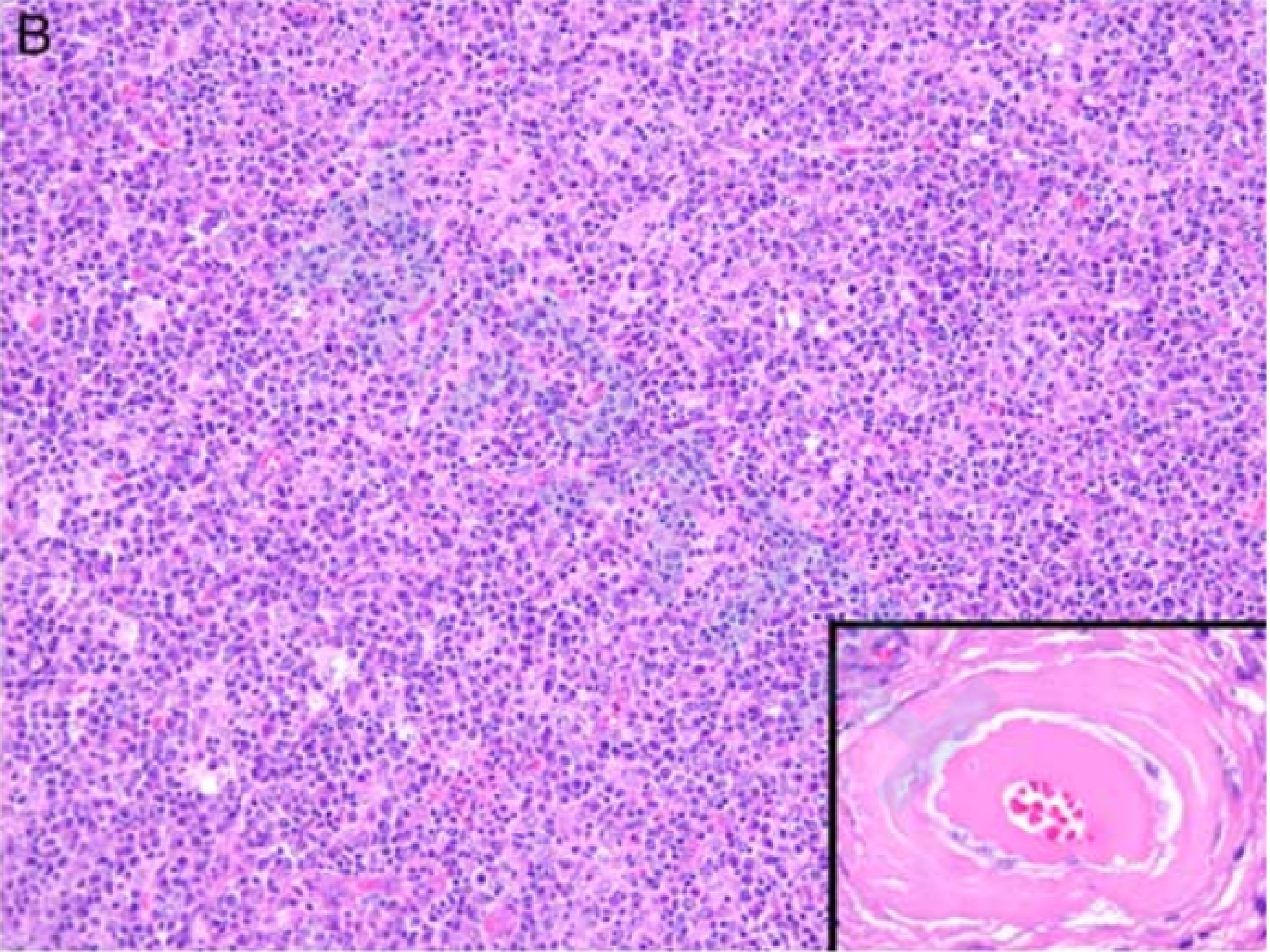
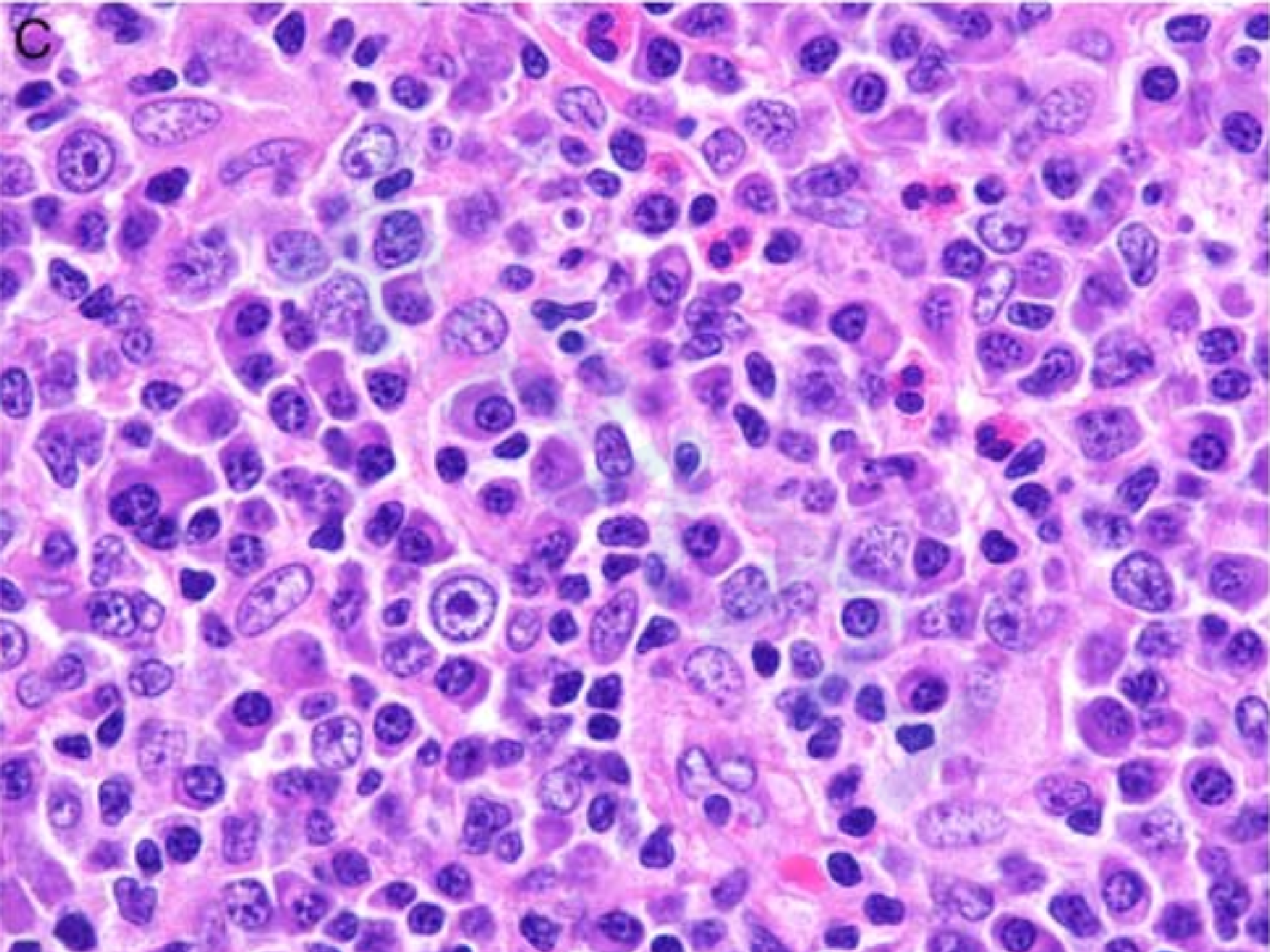


Figure1. IgG4相关淋巴结病形态学特征

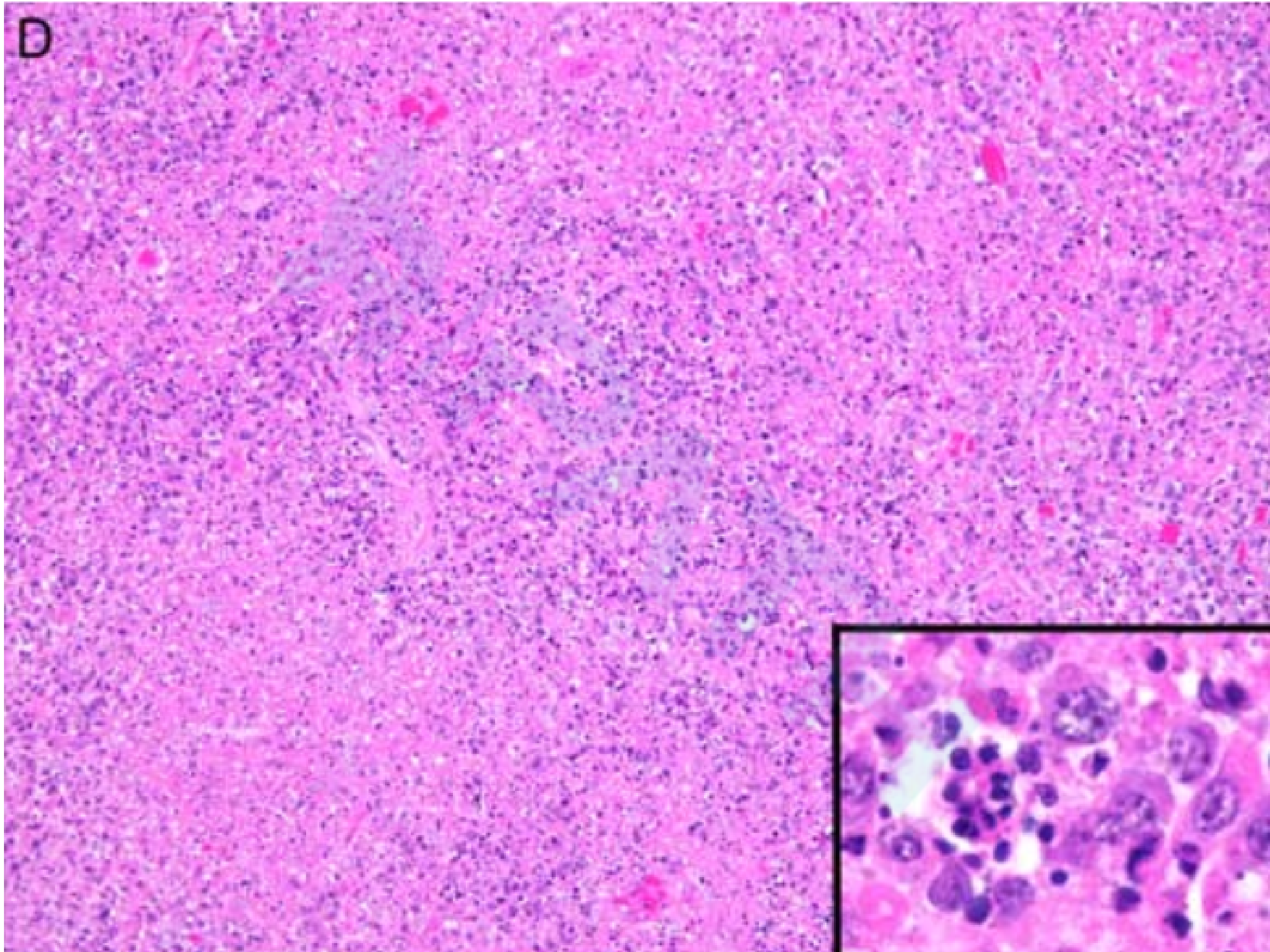
B





C

D



结果

- 免疫组化：
 - 大淋巴细胞LCA, CD19, CD20, PAX-5, CD30, MUM1, BCL-2 (+)
 - 浆细胞CD138 (+) , Kappa/Lambda=1:1

结果



Figure2. IgG4相关淋巴结病的免疫组化与原位杂交

结果

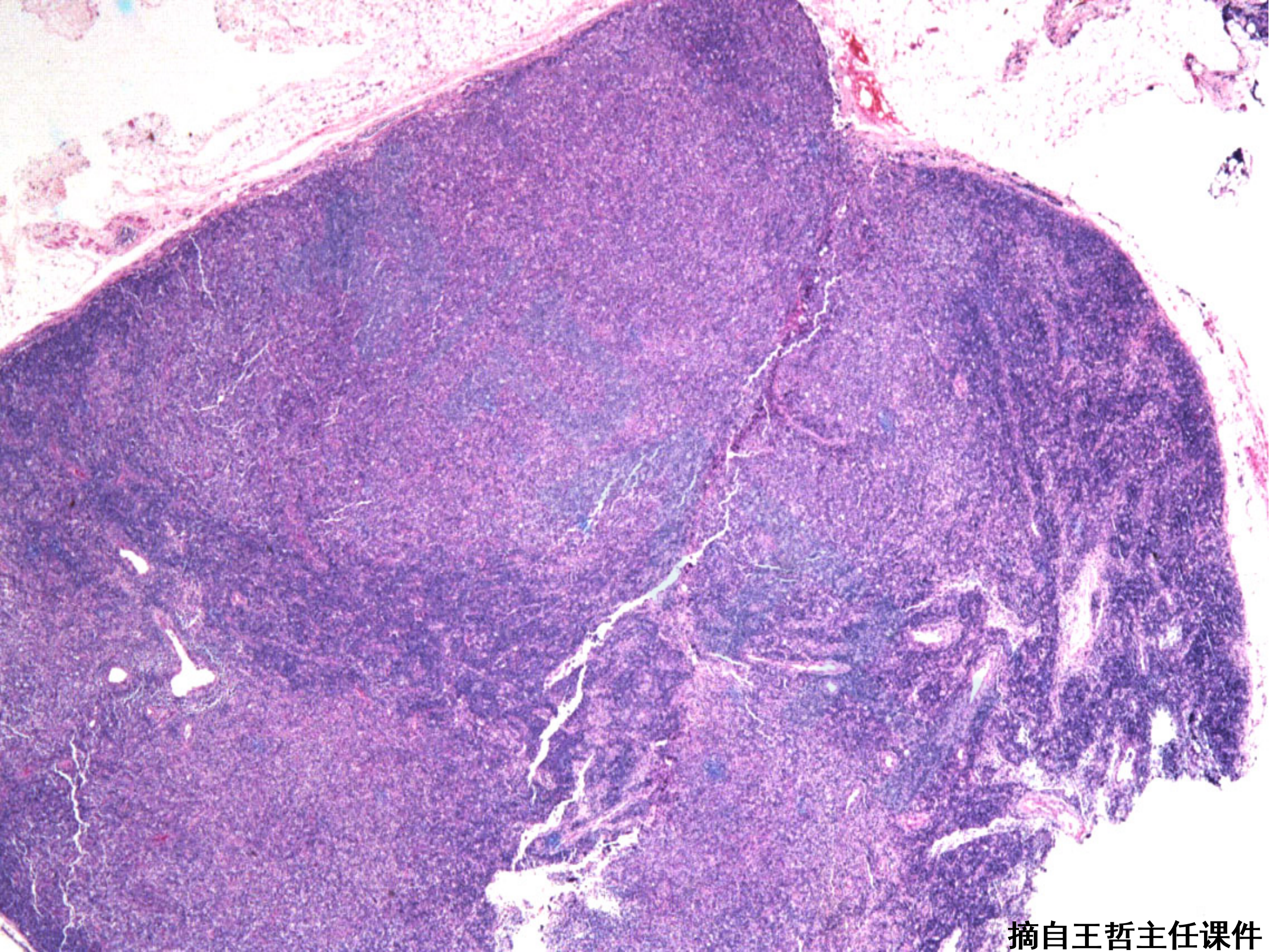
- **IGH基因重排阴性**
- **结合临床特征、组织学、免疫组化及基因检测，支持IgG4相关性淋巴结病**
- **新组织学类型：传染性单核细胞增多症样**
- **随访：激素治疗后，淋巴结肿大消退，1年后大部分症状消失**

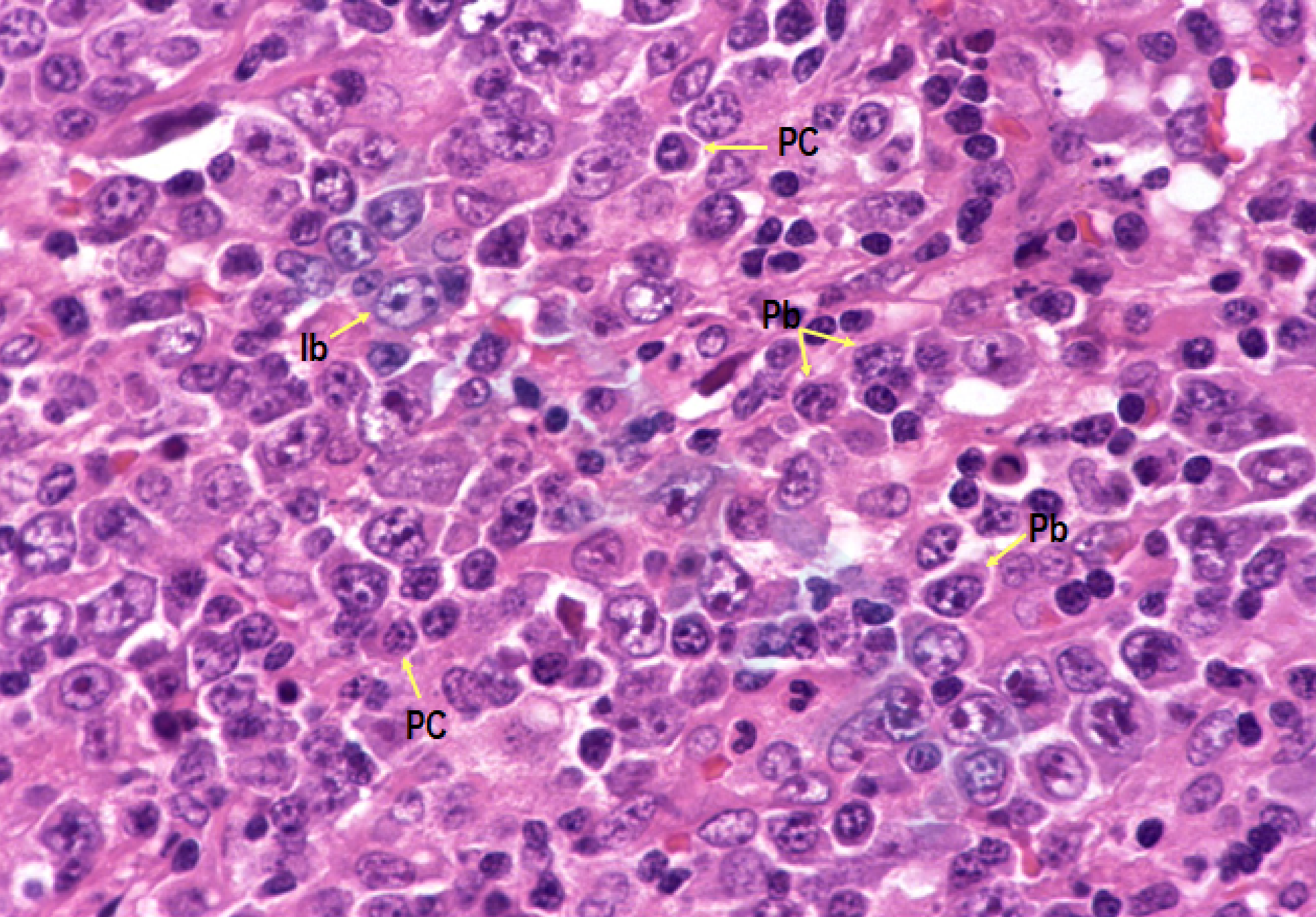
传染性单核细胞增多症

- 初次感染**EBV**的淋巴细胞增殖性疾病
- 多见于青少年
- 典型三联征：发热、咽峡炎和淋巴结肿大
- 常为自限性，通常在**1-3周**缓解
- 外周血异型淋巴细胞 $> 10\%$
- 血清**EBV**抗体阳性，嗜异性抗体阳性
- 症状不典型，需做淋巴结活检除外淋巴瘤

传染性单核细胞增多症

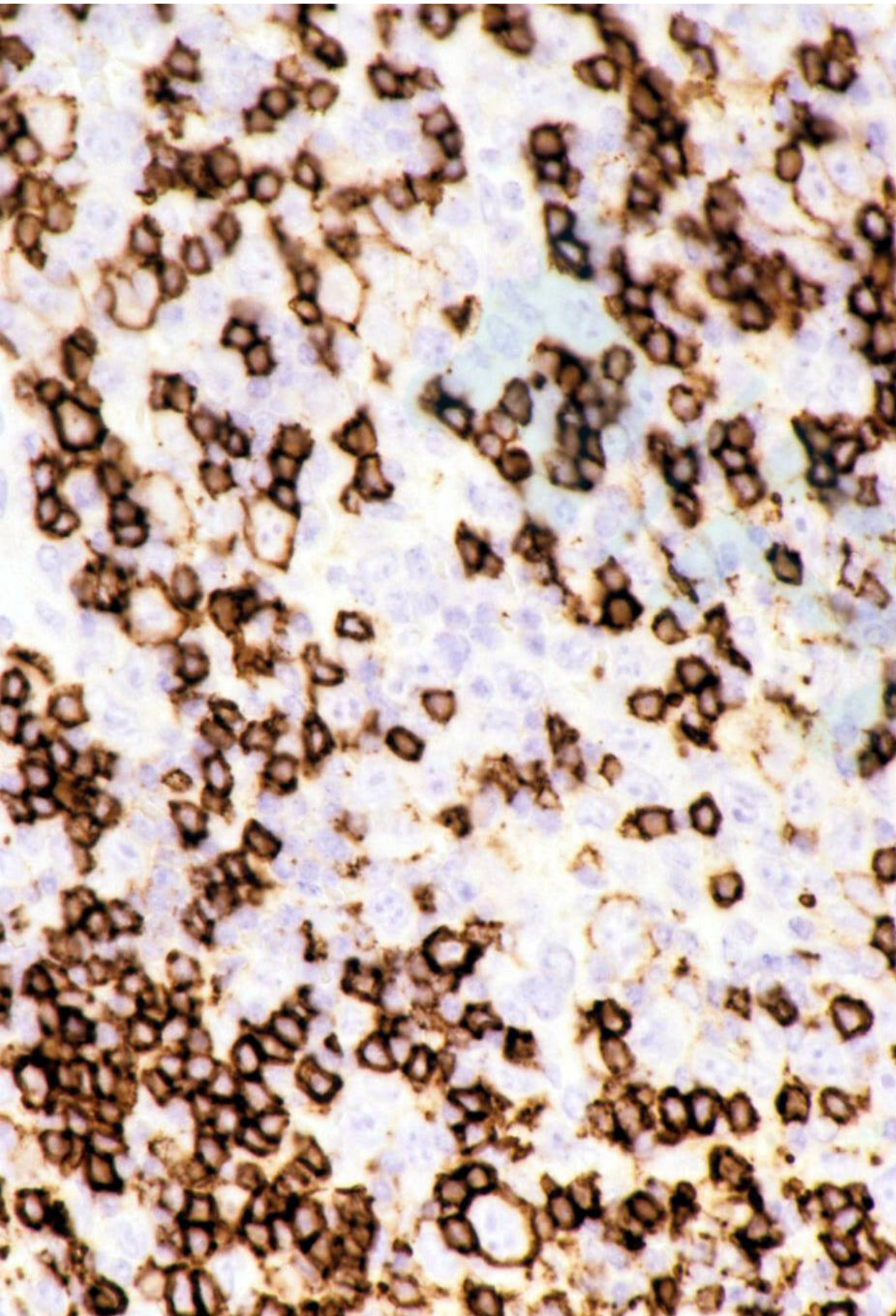
- 组织学：
 - ✓ 淋巴结结构破坏，淋巴窦存在
 - ✓ 副皮质区增生，可见“斑驳样”区域
 - ✓ 细胞形态多样，可见B细胞分化谱
 - ✓ 可见R-S样细胞
 - ✓ 无纤维化



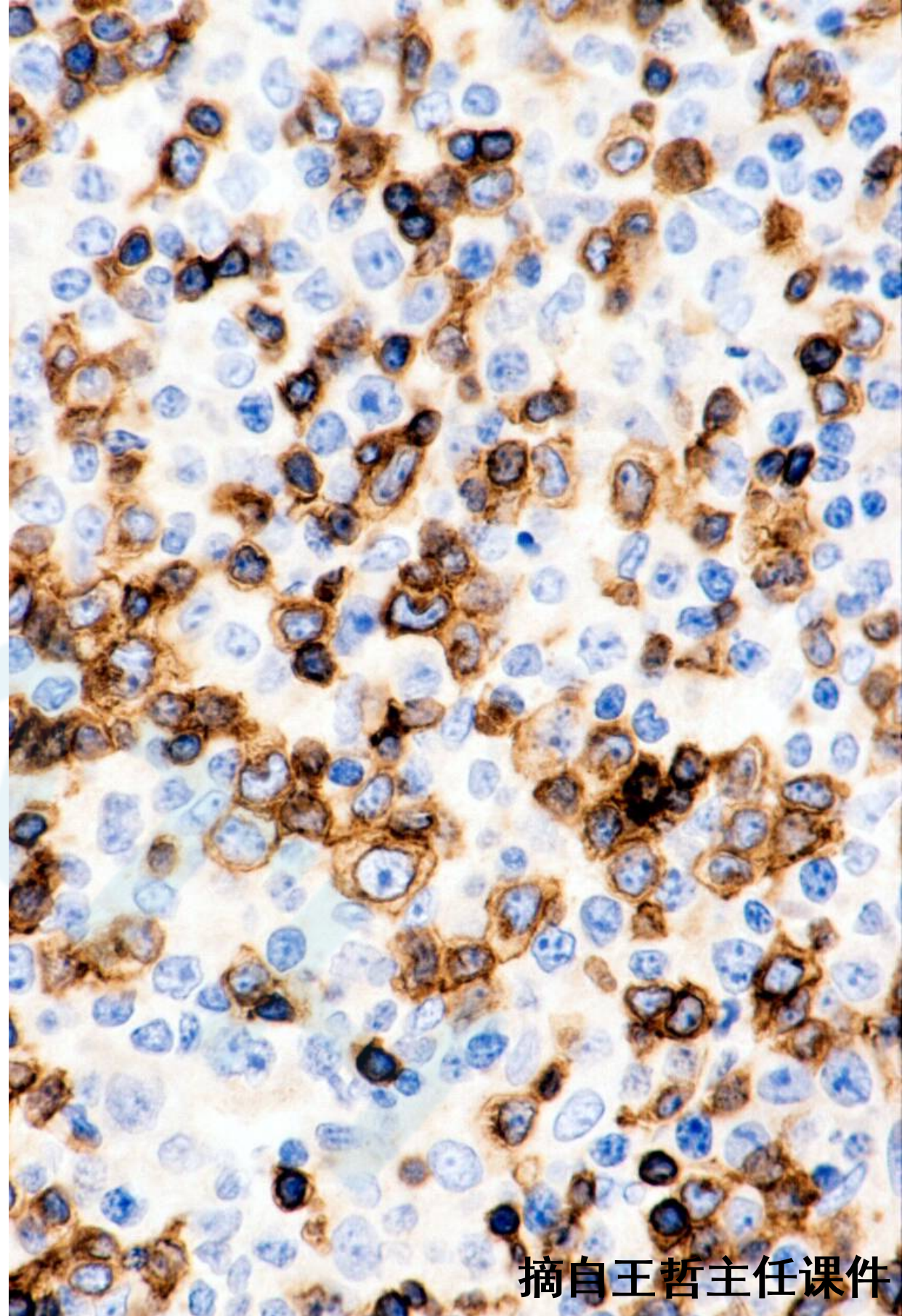


传染性单核细胞增多症

- 免疫组化：
 - **CD20、CD3示淋巴细胞混合性增生**
 - **大细胞CD30、CD15强弱不等+**
 - **EBER+**
 - **基因重排阴性**

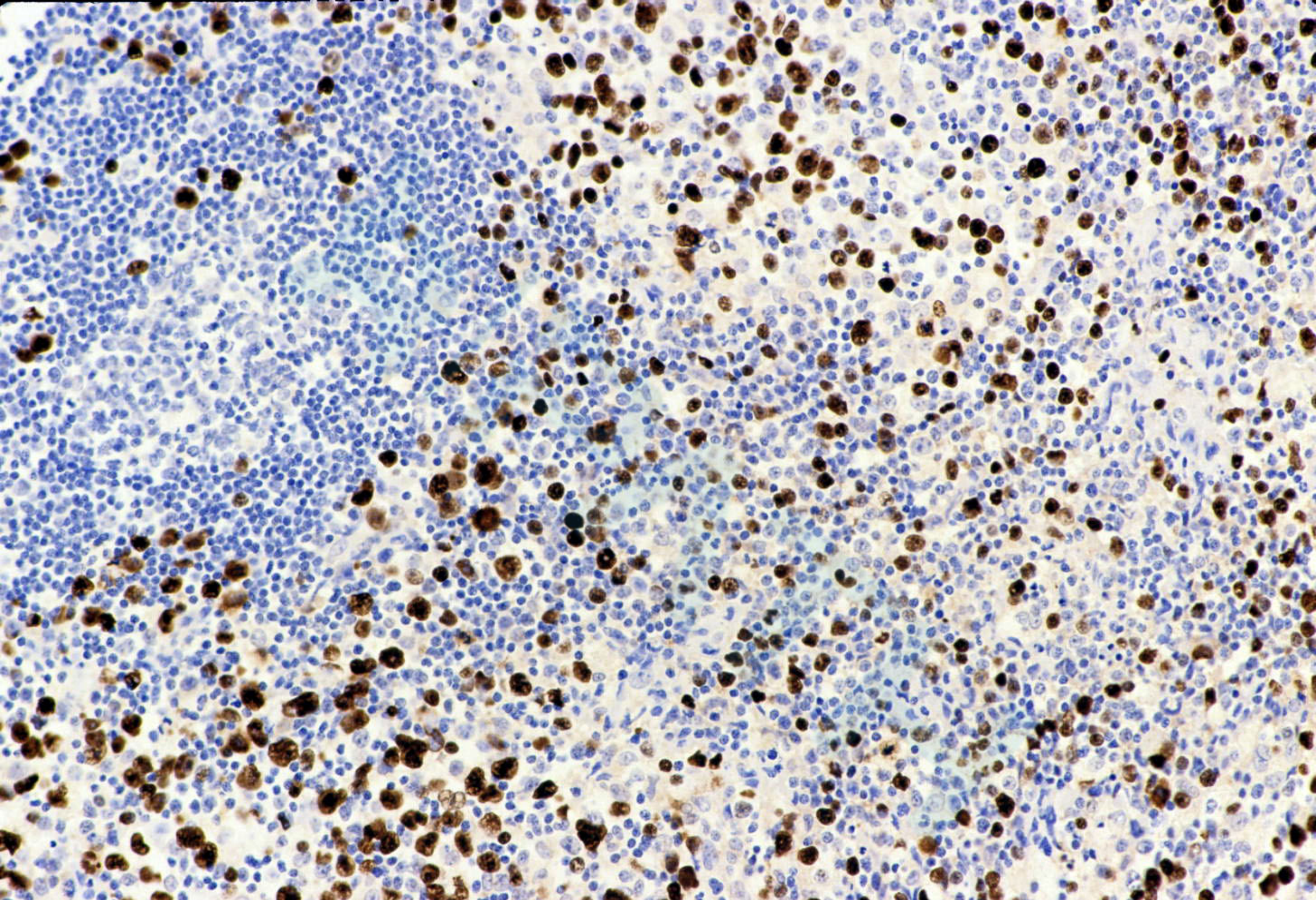


CD20



CD3

摘自王哲主任课件



EBER

摘自王哲主任课件

结果

TABLE 1. Clinicopathologic Features of IgG4-related Lymphadenopathy

		n/N (%)				
		Mean Age	Sex	EBV	IgG4	IgG4
	N	(Range) (y)	(M:F)	Positivity	Level* (> 86.4 mg/dL)	Level† (> 280 mg/dL)
Type I	5	57.8 (28-75)	5:0	4/4 (100)	3/3 (100)	2/3 (67)
Type II	7	57.4 (30-70)	6:1	1/3 (33)	4/5 (80)	3/5 (60)
Type III	4	76.0 (73-80)	4:0	2/2 (100)	2/3 (67)	1/3 (33)
Type IV	5	55.8 (42-68)	3:2	2/4 (50)	0/1 (0)	0/1 (0)
Type V	5	44.4 (27-62)	3:2	1/4 (25)	0/1 (0)	0/1 (0)
Type VI	1	37	1:0	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)
Total	27	56.8 (27-80)	22:5	11/18 (61)	10/14 (71)	7/14 (50)

All cases showed > 100 IgG4⁺ cells/high-power microscopic field (×400).
*The cut-off value for the upper limit of normal in our hospital.
†The cut-off value for 2-fold the upper limit of normal in the literature.
F indicates female; M, male.

鉴别诊断

- I 型：多中心Castleman病和自身免疫疾病相关淋巴结病（类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮）
- II 型：淋巴滤泡反应性增生
- III 型：血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤
- IV 型：自限性PTGC和结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤
- V 型：炎性假瘤和炎性肌纤维母细胞瘤
- VI 型：自身免疫疾病相关淋巴结病，传染性单核细胞增多症和年龄相关的EBV⁺B细胞淋巴增殖疾病

结论

1. 本例拓宽了IgG4相关淋巴结病的组织学谱
2. 对此病的鉴别诊断有帮助
3. 淋巴结内富于浆细胞，应高度怀疑此病

Thanks for
your
attention!