“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。

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：https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20220915.1010.002.html（2022-09-16）

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（≥1 350 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 ± 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α=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TSH>10 μIU/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/（pmol·L^{-1}）	3.75（3.29，4.36）	3.20	3.27（2.79，3.43）	4.02（3.76，4.51）
FT4/（pmol·L^{-1}）	13.42（12.17，14.80）	8.50	14.28（13.03，15.11）	14.67（13.07，15.97）
TSH/（μIU·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

病例	性别	年龄/岁	主要诊断	治疗药物	随访时间/月	FT3/（pmol·L^{-1}）		FT4/（pmol·L^{-1}）		TSH/（μIU·mL^{-1}）	
						随访前	随访后	随访前	随访后	随访前	随访后
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	2.19[a]
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	5.38[a]
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	2.81
4	男	61	腹主动脉周围炎；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	6.17
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 pathophysiology 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）