

Иммуноглобулин G4-ассоциированное заболевание легких у подростка (клиническое наблюдение)

И.К.Ашерова¹, С.Д.Попов², Н.А.Ильина³, В.В.Тараканова¹, А.В.Выборнов¹

1 – Государственное учреждение здравоохранения Ярославской области «Детская клиническая больница № 1»: 150003, Ярославль, проспект Ленина, 12 / 76;

2 – Университетская клиника Уэльса: Кардифф, Великобритания, CF14 4XW;

3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: Санкт-Петербург, 191015, ул. Кирочная, 41

Информация об авторах

Ашерова Ирина Карловна – д. м. н., заведующая отделением пульмонологии Государственного учреждения здравоохранения Ярославской области «Детская клиническая больница № 1»; тел.: (903) 638-28-87; e-mail: irina_asherova@mail.ru

Попов Сергей Дмитриевич – к. м. н., врач отдела клеточной патологии Университетской клиники Уэльса, Кардифф, Великобритания; тел.: (44 292) 074-27-03; e-mail: sergey.popov@wales.nhs.uk

Ильина Наталья Александровна – к. м. н., доцент кафедры лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 323-27-63; e-mail: ilyina-natal@mail.ru

Тараканова Валентина Викторовна – врач-пульмонолог отделения пульмонологии Государственного учреждения здравоохранения Ярославской области «Детская клиническая больница № 1»; тел.: (906) 633-37-79; e-mail: tarakanova_58@list.ru

Выборнов Андрей Владимирович – врач-эндоскопист отделения пульмонологии Государственного учреждения здравоохранения Ярославской области «Детская клиническая больница № 1»; тел.: (903) 825-13-36; e-mail: docandrey59@mail.ru

Резюме

Выделенные недавно иммуноглобулин (Ig) G4-ассоциированные заболевания (IgG4-A3) представляют собой иммунозависимое состояние, которое характеризуется инфильтрацией пораженных органов IgG4-позитивными плазматическими клетками. Изолированное вовлечение легких наблюдается редко, при визуализации оно может имитировать злокачественное новообразование и представляет немалые трудности при диагностике. В приведенном клиническом наблюдении продемонстрирован случай изолированного IgG4-A3 легких у 16-летнего подростка со случайно обнаруженными двусторонними узловыми изменениями на рентгенограмме органов грудной клетки при отсутствии симптомов. В связи с подозрением на злокачественную природу выявленных изменений у пациента выполнены хирургические вмешательства, при этом уровень IgG4 в сыворотке крови был в пределах нормы. Гистологически выявлена значительная лимфоплазмацитарная инфильтрация с образованием лимфоидных фолликулов, перибронхиальный фиброз, облитерация сосудов. По результатам иммуногистохимического исследования показана инфильтрация интерстиция IgG4-позитивными плазматическими клетками. На основании приведенного клинического наблюдения сделан вывод, что при дифференциальной диагностике и обнаружении нодулярных образований на момент постановки диагноза изолированное IgG4-A3 легких необходимо рассматривать даже при отсутствии клинических симптомов со стороны других органов.

Ключевые слова: иммуноглобулин G4-ассоциированное заболевание легких, иммуноглобулин-G4-позитивные плазматические инфильтраты.

Для цитирования: Ашерова И.К., Попов С.Д., Ильина Н.А., Тараканова В.В., Выборнов А.В. Иммуноглобулин G4-ассоциированное заболевание легких у подростка (клиническое наблюдение). *Пульмонология*. 2019; 29 (1): 117–121. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-117-121

Immunoglobulin G4-related lung disease in an adolescent patient (a case report)

Irina K. Asherova¹, Sergey D. Popov², Natal'ya A. Il'ina³, Valentina V. Tarakanova¹, Andrey V. Vybornov¹

1 – Yaroslavl' Pediatric State Teaching Hospital No.1: pr. Lenina 12 / 76, Yaroslavl', 150003, Russia;

2 – University Hospital of Wales, Cardiff, UK, CF14 4XW;

3 – I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russia

Author information

Irina K. Asherova, Doctor of Medicine, Head of Pulmonology Department, Pediatric State Clinical Hospital No.1; tel.: (903) 638-28-87; e-mail: irina_asherova@mail.ru

Sergey D. Popov, Candidate of Medicine, physician, Division of Cell Pathology, University Hospital of Wales, Cardiff, UK; tel.: (44 292) 074-27-03; e-mail: sergey.popov@wales.nhs.uk

Natal'ya A. Il'ina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Radiology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (921) 323-27-63; e-mail: ilyina-natal@mail.ru

Valentina V. Tarakanova, pulmonologist, Pulmonology Department, Pediatric State Clinical Hospital No.1; tel.: (906) 633 37-79; e-mail: tarakanova_58@list.ru

Andrey V. Vybornov, endoscopist, Pulmonology Department, Pediatric State Clinical Hospital No.1; tel.: (903) 825 13-36; e-mail: docandrey59@mail.ru

Summary

Immunoglobulin G4-related disease is a recently recognized systemic immune-mediated condition characterized by lymphoplasmacytic infiltrate in various organs with IgG4 positive plasma cells. Isolated lung involvement is rare, difficult to diagnose and can mimic primary lung malignancy on imaging. We report the case of an isolated IgG4-related interstitial lung disease in a 16-year-old asymptomatic male adolescent with incidentally found bilateral nodular lesions by chest radiograph. The patient underwent surgical interventions for assumption of malignancy. Serum IgG4 levels was normal. Histological examination revealed significant lymphoplasmacytic infiltrate with lymphoid follicle formation, peribronchial fibrosis, vascular obliteration. Prominent interstitial IgG4 positive plasma cell infiltrate was identified by immunohistochemistry. Isolated IgG4-related lung dis-

ease should be taken into account as a possible differential diagnosis of mass-forming lesions, even when no other organ manifestation is clinically apparent at the time of diagnosis.

Key words: IgG4-related lung disease, IgG4 positive plasma cell infiltrates.

For citation: Asherova I.K., Popov S.D., Pina N.A., Tarakanova V.V., Vybornov A.V. Immunoglobulin G4-related lung disease in an adolescent patient (a case report). *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (1): 117–121 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-117-121

Иммуноглобулин (Ig) G4-ассоциированные заболевания (IgG4-A3) – сравнительно недавно выделенная группа болезней, которые представляют собой иммунозависимое состояние, характеризующееся диффузной или очаговой воспалительной инфильтрацией пораженных органов и тканей плазматическими клетками, экспрессирующими IgG4 с последующим развитием облитерирующего флебита и фибросклероза соответствующих органов, сопровождающееся повышением содержания Ig в сыворотке крови [1–3]. Течение заболевания отличается агрессивностью разной степени с поражением одного органа (например, поджелудочной железы) или мультисистемной заинтересованностью. Природа фиброзирующего процесса, характерного для IgG4-A3, до конца неясна, однако все проявления данного заболевания в целом хорошо поддаются терапии иммуносупрессантами, в частности глюкокортикостероидами (ГКС), особенно при ранней инициации такого лечения, что определяет необходимость и важность ранней диагностики и разработки соответствующих диагностических критериев [3].

В представленном клиническом наблюдении изолированного IgG4-A3 легких рассматриваются проблемы диагностики и связанные с этим ошибки, допущенные при выборе лечебной тактики.

У подростка Р. в возрасте 16 лет при флюорографическом обследовании, выполненном в связи с положительной реакцией Манту (12 мм) обнаружены массивные очаговые изменения в обоих легких. Мальчик был изначально здоров, активно занимался спортом, болел крайне редко. Вредных привычек, лекарственной непереносимости не отмечено, вакцинирован своевременно в соответствии с рекомендациями. Наследственность не отягощена. При клиническом обследовании патологии не выявлено, жалобы отсутствовали, толерантность к физической нагрузке была удовлетворительной. Признаков активного воспаления в гемограмме, биохимическом анализе крови не обнаружено. Заподозрен тубер-

кулез, что послужило основанием для направления подростка в противотуберкулезный диспансер.

При проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) в V, VI и VIII сегментах правого легкого выявлены неправильной формы образования с неровными, полициклическими контурами (максимальный размер – до 5,5 см) с наличием крупного петрификата в VIII сегменте (рис. 1А, В). Все образования прилежали к плевре, медленно накапливали контраст с незначительным контрастированием в артериальную фазу. Прослеживалась связь с субсегментарными и сегментарными бронхами, которые «обрывались» у входа в образование. В I–II сегментах левого легкого визуализировалось округлое образование с неровными и нечеткими контурами, с включением кальция в периферических отделах и локальным утолщением костальной плевры (см. рис. 1С).

При бронхоскопии обнаружена полная обтурация за счет внешнего сдавления VIII сегментарного бронха справа. Слизистая бронхов на всем протяжении не изменена.

Проводилась дифференциальная диагностика с туберкулезом: диаскинтест – отрицательный, микобактерий туберкулеза в бронхоальвеолярной жидкости, в т. ч. методом полимеразной цепной реакции, не выявлено; тем не менее пациент с диагнозом множественных туберкулом легких направлен в центральную фтизиопульмонологическую клинику; 09.03.17 проведена расширенная биопсия правого легкого. При гистологическом исследовании описано разрастание фиброзной ткани в виде пересекающихся пучков веретеновидных клеток и очагово-диффузной лимфоидной инфильтрации, а также участки, напоминающие организующуюся пневмонию, зоны обызвествления. Установлен диагноз воспалительная миофибробластическая опухоль.

30.03.17 вновь проводилась видеоассистированная торакоскопия с комбинированной резекцией левого легкого. В результате гистологического исследования возникло подозрение на грибковое поражение – споротрихоз. Проведено дополнительное обследование – микроскопия и посев бронхоальвеолярной жидкости на грибы, просмотр послеоперационного материала со специфической окраской по Грокотту и PAS, поиск антигена *Aspergillus*, тест на галактоманнан. Подтверждения грибковой инфекции не получено. Исключены иммунодефицитные состояния, антинуклеарные антитела также не обнаружены.

При экспертном пересмотре гистологических препаратов указывается на фокусы разрастания соединительной ткани различной зрелости, гипертрофию эпителия бронхиол без каких-либо других изменений, перибронхиальный фиброз с выраженной лим-

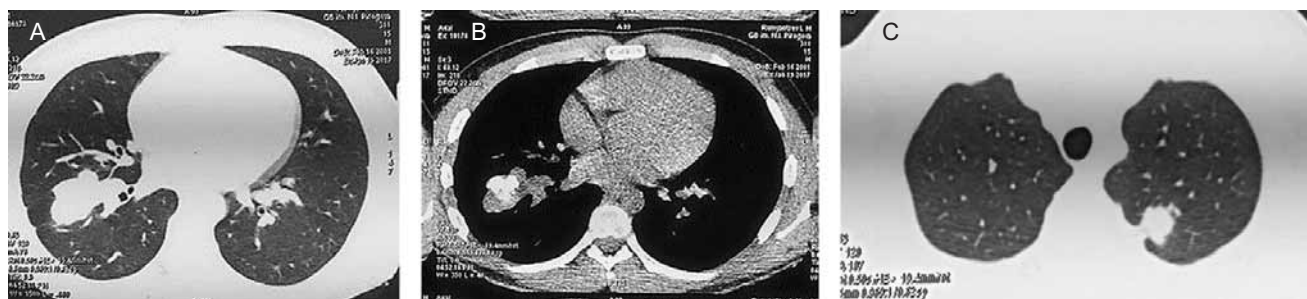


Рис. 1. Компьютерно-томографическая картина органов грудной клетки пациента Р. – объемное образование в медиальных отделах VIII сегмента нижней доли правого легкого: А, В – форма образования округлая, неправильная, с неровными, полициклическими контурами; С – образование содержит массивное обызвествление и обтурирует VIII сегментарный бронх. В заднем субсегменте I–II сегментов верхней доли левого легкого выявляется аналогичное образование, расположенное субплеврально, с более выраженными лучистыми контурами и локальным утолщением костальной плевры

Figure 1. Chest CT scans of the patients R. Nodular lesion is seen medially at the 8th segment of the lower right lobe: A and B, the nodule is irregular, round-shaped, with rough margin; C, the nodule contains a large calcification. The nodule obstructs the S8 segment bronchus. A similar subpleural nodule with more prominent spicular margin and local thickening of the costal pleura is seen at the posterior subsegment of the S1+2 segment of the upper left lobe (C)

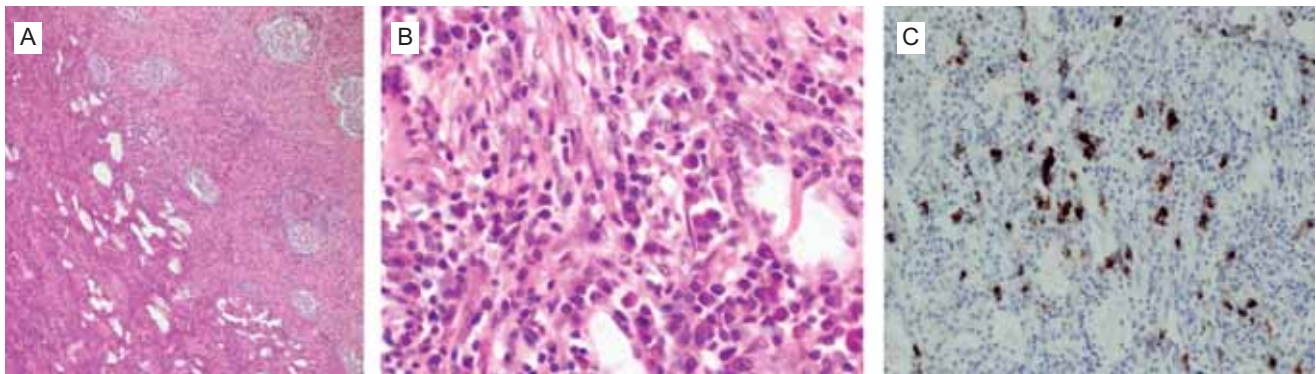


Рис. 2. Гистологический препарат: А – выраженная интерстициальная инфильтрация, фиброз и лимфоидные фолликулы; В – выраженная плазмноклеточная инфильтрация; С – иммуногистохимическая экспрессия IgG4 в плазматических клетках
 Figure 2. Histological examination of the patient R.: A, significant interstitial infiltration, fibrosis and lymphoid follicles; B, significant plasmacytic infiltration; C, Immunohistochemical IgG4 expression in plasma cells

фолазмоцитарной инфильтрацией и образованием лимфоидных фолликулов, выраженное сужение просвета сосудов (рис. 2А, В). Проведено иммуногистохимическое исследование, по результатам которого в значительном числе плазматических клеток обнаружена выраженная экспрессия IgG (см. рис. 2С). В инфильтрате выявлены IgG4-позитивные клетки – от 150 до 350 в поле зрения. Экспрессия α -гладкомышечного актина (α -SMA), являющегося одним из маркеров миофибробластов, выявлена только в гладкомышечных клетках сосудов и бронхов.

Таким образом, у пациента Р. гистологически верифицировано IgG4-связанное заболевание. В дальнейшем проводился поиск других специфических очагов поражения, для чего в дополнение к клинико-anamnestическому обследованию выполнена КТ органов брюшной полости с контрастным усилением. Патологии не выявлено. При повторной КТ ОГК слева на фоне деформированного легочного рисунка во II сегменте левого легкого выявлено уплотнение легочной ткани без видимых просветов бронхов, неправильно округлой формы, с включением кальция, утолщение костальной плевры (рис. 3).

Для дифференциального диагноза между специфическим поражением легких в рамках основного заболевания и фиброзными послеоперационными изменениями проведена позитронно-эмиссионная КТ, совмещенная с мультиспиральной КТ.



Рис. 3. Результаты повторной компьютерной томографии органов грудной клетки пациента Р.: субплеврально в заднем субсегменте I–II сегментов верхней доли левого легкого выявляется неправильной формы уплотнение легочной ткани с неровными, лучистыми контурами, прилежащее к косой междолевой плевре. В окружающей легочной ткани определяются послеоперационные изменения – единичная воздушная булла, плевропульмональные тяжи и плевральные наложения

Figure 3. Repeated chest computed tomography of the patient R.: a focal irregular lung tissue consolidation with rough spiculated margin is seen at the posterior subsegment of the S1+2 segment of the upper left lobe adjacent to the oblique interlobar fissure. Postoperative lesions, such as a solitary air-filled bulla and pleuropulmonary adhesions, are seen in the surrounded lung parenchyma

Данных о наличии активной специфической ткани не получено. Подтверждено наличие двустороннего плевропневмофиброза, малый плевральный выпот справа.

Обнаружен единичный мелкий очаг склероза в теле правой подвздошной кости.

От медикаментозной терапии решено в настоящее время воздержаться при условии тщательного наблюдения пациента.

IgG4-A3 представляет собой иммунозависимое системное заболевание, способное имитировать воспалительные, инфекционные и злокачественные образования. Воспалительная инфильтрация органов и тканей плазматическими клетками, экспрессирующими IgG4, обычно сопровождается их повышенным содержанием в сыворотке крови [1–3]. В итоге происходит развитие облитерирующего фибрита и фибросклероза, природа которого остается не вполне ясной [4]. Многие патологические состояния, которые ранее расценивались как различные органоспецифичные заболевания, оказались проявлениями системного IgG4-A3. Наиболее распространены аутоиммунный панкреатит, склерозирующий холангит, холецистит, дакрио- и сиаладенит, ретроперитонеальный фиброз, интерстициальный нефрит. Поражение легких встречается существенно реже, причем болеют в основном взрослые и пожилые люди [5].

Номенклатура заболеваний и синдромов, связанных с патологическим накоплением IgG4, продолжает развиваться и уточняться [6]. В настоящее время в литературе можно встретить не один десяток терминов, относящихся к этой нозологической группе (IgG4-связанное системное заболевание, IgG4-связанное склерозирующее заболевание, мультифокальный фибросклероз, IgG4-мультиорганное лимфопролиферативное заболевание, системный IgG4-связанный плазмоцитарный синдром, гипер-IgG4-болезнь и т. п.). Отсутствие единой терминологии усложняет как взаимопонимание специалистов, так и информационный поиск.

Среди ранее диагностируемых состояний, которые оказались проявлениями IgG4-сопряженных заболеваний, – синдром Микулича (дакрио- и сиалоаденит), опухоль Кюттнера (поражение подчелюстных желез), тиреоидит Риделя, эозинофильный ангиоцентрический фиброз (поражение орбиты,

верхних дыхательных путей), мультифокальный фибросклероз (орбита, щитовидная железа, средостение, ретроперитонеальное пространство и т. п.), воспалительная псевдоопухоль (орбита, легкие, почки и т. п.), болезнь Ормонда (ретроперитонеальный фиброз), периаортит и периаартериит, воспалительная аневризма аорты, тубулоинтерстициальный нефрит.

Концентрация IgG4 в сыворотке крови всех 4 подклассов Ig минимальна, составляя 4 % общего содержания (0,35–0,51 мг / мл) и подвержена значительным колебаниям (10–1,4 мг / мл). Уровень IgG4 в сыворотке редко превышает 2 мг / мл. Его содержание в целом выше у мужчин и лиц старшего возраста [4, 5, 7].

Наряду с IgE, IgG4 принимает участие в патогенезе atopических процессов (бронхиальная астма, atopический дерматит). Его синтез частично стимулируется Th2-зависимыми цитокинами. IgG4 не активирует комплемент, утрачивает способность формировать циркулирующие иммунные комплексы.

Концентрация IgG4 может повышаться при различных бактериальных, вирусных, паразитарных инфекциях. Его роль в развитии системного фибросклероза остается неопределенной.

Ключ к диагностике — гистопатологические исследования, позволяющие обнаружить в тканях опухолеподобные плотные лимфоплазматические инфильтраты, образованные Ig4-позитивными клетками, «мраморный» фиброз и облитерирующий флебит. Нередкой находкой является тканевая эозинофилия — от легкой до умеренной степени. В позднюю фазу заболевания фиброз может доминировать. Подобные изменения могут возникать в любом органе и системе.

Обнаружение гранулем и нейтрофильная инфильтрация не согласуются с IgG4-A3. Всегда требуется дифференциальный диагноз с лимфомами.

В рассмотренном клиническом наблюдении уровень IgG4 не превышал референсных значений, что не противоречит установленному диагнозу. Безусловно, при повышенном уровне IgG4 в сыворотке крови вероятность диагноза увеличивается, хотя в 40 % случаев концентрация IgG4 может быть нормальной, несмотря на классические гистопатологические изменения.

В то же время повышенный уровень IgG4 может наблюдаться и при других патологических состояниях, а именно — при болезни Кастремана, аллергических нарушениях, синдроме Черджа—Стросс, раке легкого, саркоидозе, поэтому учитывается обнаружение в пораженных тканях > 30–50 плазматических клеток с повышенным содержанием IgG4 в поле зрения (в почках допускается > 10). Соотношение IgG4 и общего уровня IgG превышает 40 % [2, 7]. Верифицировать диагноз позволяет иммуногистохимическое исследование.

Для Ig4-A3 заболеваний возможно как мультиорганное поражение (60–90 %), так и вовлечение одного органа, как в описанном случае. Клиническая

симптоматика развивается подостро, по мере увеличения патологических масс. Характерно отсутствие повышенной температуры тела и других общих проявлений. В 40 % случаев отмечаются симптомы БА или аллергии, характерна лимфоаденопатия. Нередко возможны случайные, как в представленном случае, радиологические или гистологические находки.

Рассматриваются 4 варианта радиологического паттерна — солидные узлы, как у пациента Р., округлые затенения по типу «матового стекла», альвеолярно-интерстициальный тип поражения («сотовое» легкое, бронхоэктазы, диффузный симптом «матового стекла»), а также бронховаскулярный, сопровождающийся утолщением бронховаскулярных пучков и междольковых перегородок [8]. Имеется также описание медиастанальной лимфоаденопатии [5] и утолщения плевры [5, 9, 10]. Возможна персистенция рентгенологических изменений.

Изменения, обусловленные Ig4-A3, хорошо поддаются лечению системными ГКС, при этом положительный эффект наблюдается уже в течение 2 нед. терапии. При отсутствии своевременно начатого лечения с прогрессированием фиброза ответ на ГКС ухудшается.

Второй вариант — использование моноклональных антител, обладающих специфичностью к CD20-антигену, обнаруживаемому на поверхности В-лимфоцитов [5, 7]. Так, продемонстрировано быстрое снижение уровня IgG4 в сыворотке крови на фоне лечения при приеме ритуксимаба.

Данные длительного катамнеза IgG4-связанных заболеваний легких пока не опубликованы, однако имеются указания на связь с лимфомами, раком легких и поджелудочной железы, отмечается также высокий риск малигнизации [11, 12].

Заключение

Таким образом, IgG4-A3 — это недостаточно хорошо известное широкому кругу врачей воспалительное системное заболевание, которое может развиваться не только у взрослых и пожилых людей, но и, как в представленном случае, — в молодом возрасте. В качестве торакальных изменений отмечается заинтересованность легочной паренхимы, дыхательных путей, средостения и плевры. Диагноз базируется на результатах биопсии и уровне IgG4 в сыворотке крови.

Знание этой патологии позволит своевременно начать эффективную терапию и избежать необоснованных хирургических вмешательств.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявлен.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

- Sedhom R., Sedhom D., Strair R. IgG-4 related disease: A mini-review *J. Rare Dis. Res. Treat.* 2017; 2 (2): 18–23. DOI: 10.29245/2572-9411/2017/2.1089.

2. Kamisawa T., Zen Y., Pillai S., Stone J.H. IgG4-related disease. *Lancet*. 2015; 385 (9976): 1460–1471. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60720-0.
3. Stone J.H., Zen Y., Deshpande V. IgG4-related disease. *N. Eng. J. Med.* 2012; 366 (6): 539–551. DOI: 10.1056/NEJMra1104650.
4. Zen Y., Inoue D., Kitao A. et al. IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33 (12): 1886–1893. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181bd535b.
5. Ryu J.H., Sekiguchi H., Yi E.S. Pulmonary manifestations of immunoglobulin G4-related sclerosing disease. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (1): 180–186. DOI: 10.1183/09031936.00025211.
6. Stone J.H. IgG4-related disease: nomenclature, clinical features, and treatment. *Semin. Diagn. Pathol.* 2012; 29 (4): 177–190. DOI: 10.1053/j.semmp.2012.08.002.
7. Moutsopoulos H.M., Fragouli G.E., Stone J. Overview of IgG4-related disease/UpToDate. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-igg4-related-disease>
8. Inoue D., Zen Y. et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology*: 2009; 251 (1): 260–270. DOI: 10.1148/radiol.2511080965.
9. Yamashita K., Haga H., Kobashi Y. et al. Lung involvement in IgG4-related lymphoplasmacytic vasculitis and interstitial fibrosis: report of 3 cases and review of the literature. *Am. J. Surg. Pathol.* 2008; 32 (11): 1620–1626. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318172622f.
10. Sekiguchi H., Horie R., Utz J.P., Ryu J.H. IgG4-related systemic disease presenting with lung entrapment and constrictive pericarditis. *Chest*. 2012; 142 (3): 781–783. DOI: 10.1378/chest.11-2608.
11. Patel M., Kumar B., Diep M.L., Nandurkar D. IgG4 related lung disease. *Can. Respir. J.* 2016; 2016: 1409281. DOI: 10.1155/2016/1409281.
12. Choi I.H., Jang S.H., Lee S. et al. A case report of IgG4-related disease clinically mimicking pleural mesothelioma. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. 2014; 76 (1): 42–45. DOI: 10.4046/trd.2014.76.1.42.

Поступила 03.10.18
Received October 03, 2018