



ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ ПО ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ ГЛАЗА

УДК 617.375-002

IgG4-связанный хориоретинит (клиническое наблюдение)

Е.Е. Гришина¹, И.А. Казанцева¹, С.В. Лищук², А.А.Рябцева¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-клинический институт им. Владимирского», Москва;

² ЗАО «Европейский медицинский центр»

РЕФЕРАТ

IgG4-связанная болезнь – специфический воспалительный процесс, который характеризуется повышенной концентрацией иммуноглобулинов IgG4, инфильтрацией тканей различных органов IgG4-плазматическими клетками и, вследствие этого, развитием выраженного фиброза пораженной ткани. Сегодня известны различные органы-мишени, в которых развивается IgG4-связанная болезнь. Однако имеются единичные сведения о вовлечении оболочек

глаза в IgG4-ассоциированный склерозирующий процесс. В статье описывается редкий случай IgG4-связанной болезни с преимущественным поражением глаз, слюнных желез, легкого, клиновидной пазухи, периферических лимфоузлов.

Ключевые слова: IgG4-связанная болезнь, хориоретинит. ■

Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в упомянутых материале и методах.

Офтальмохирургия.– 2015.– № 3.– С. 65-68.

ABSTRACT

IgG4-related chorioretinitis (a case report)

E.E. Grishina¹, I.A. Kazantseva¹, S.V. Lishchuk², A.A. Ryabtseva¹

¹ The Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute;

² The European Medical Center Ltd.

The IgG4-related disease is a specific inflammatory disorder characterized by the presence of elevated serum IgG4, inflammatory infiltrates rich of IgG4-positive plasma cells and subsequent fibrosis. Many organs and systems are described to be involved by IgG4-related disease with only the single cases of uvea and retina involvement. The article presents

a rare case of IgG4-related disease with a primary involvement of the eyes, salivary glands, sphenoid sinus and lymph nodes.

Key words: IgG4-related disease, chorioretinitis. ■

No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned.

Ophthalmosurgery.– 2015.– No. 3.– P. 65-68.

Для корреспонденции:

Гришина Елена Евгеньевна, докт. мед. наук, профессор, ведущ. научн. сотрудник офтальмологического отделения;

Казанцева Ирина Александровна, докт. мед. наук, профессор, руководитель патологоанатомического отделения;

Рябцева Алла Алексеевна, докт. мед. наук, профессор, руководитель офтальмологического отделения

ГБУЗ МО «Московский областной научно-клинический институт им. Владимирского»

Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Лищук Сергей Владимирович, зав. патоморфологической лабораторией

ЗАО «Европейский медицинский центр»

Адрес: 127018, Москва, ул. Октябрьская, 33а

Тел.: (495) 933-6655

IgG4-связанная болезнь – специфический воспалительный процесс, который характеризуется повышенной концентрацией иммуноглобулинов подкласса IgG4, инфильтрацией тканей различных органов IgG4-плазматическими клетками. Последствием такого воспаления является выраженный фиброз и рубцевание пораженной ткани [1, 4, 10].

Впервые Comings D.E. с соавт. (1967) описали случай семейного мультифокального фибросклероза с очагами ретроперитонеального и медиастинального фиброза, склерозирующего холангита, тиреоидита Риделя и псевдотумора орбиты [3]. В последующем данное клиническое наблюдение расценили как вариант IgG4-связанной болезни. Знаковое открытие сделали Наmano Н. с соавт.: в сыворотке больных склерозирующим аутоиммунным панкреатитом они обнаружили высокое содержание IgG4 [5]. Около 10 лет назад IgG4-связанные болезни были выделены в самостоятельную нозологическую форму.

В настоящее время к IgG4-связанным болезням можно отнести аутоиммунный панкреатит, склерозирующий холангит, тиреоидит Риделя, ретроперитонеальный фиброз, тубулоинтерстициальный нефрит и т.д. Ежегодно этот список пополняется. Сегодня известны многие органы-мишени, в которых возможно развитие очагов фиброза на фоне инфильтрации IgG4-плазматическими клетками. Среди них, прежде всего, поджелудочная железа, печень и желчевыводящие пути [9, 12, 14]. Описано поражение щитовидной железы, молочной железы, предстательной железы, почек, легких, кожи, лимфатических узлов и костного мозга и т.д. [7]. Возможно сочетанное или изолированное поражение слюнных желез, слезных желез, экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки [2, 6, 16, 17]. У большинства пациентов наблюдаются мультиорганные поражения. Клинические проявления варьируют в широких пределах в зависимости от комбинации пораженных органов и выраженности процесса.

Диагноз IgG4-связанной болезни устанавливается на основании увеличения размеров пораженного органа и/или нарушения его функции,

повышенной концентрации IgG4 в сыворотке больного, увеличении соотношения фракции IgG4 к общему количеству IgG (IgG4/IgG >30%), характерных гистологических изменений биоптата, выраженного эффекта от лечения глюкокортикоидами [11]. Гистологическая картина IgG4-связанной болезни характеризуется лимфоплазмочитарной инфильтрацией IgG4-плазматическими клетками, сториоформным фиброзом, облитерирующим флебитом [4]. Сториоформный, т.е. «муаровый», «вихревидный», имеющий специфический рисунок с разнонаправленным расположением фиброзных пучков, фиброз выражен в разной степени в различных органах. В слезных, слюнных железах и лимфатических узлах в отличие от органов гепатопанкреатобилиарной системы редко определяют грубый фиброз [15]. Последний факт связывают с более ранним обращением к врачу и более ранним установлением диагноза у больных дакриoadенитом, сиалоаденитом и лимфаденитом в связи с локализацией процесса в доступных для исследования органах.

Имеются единичные сведения о вовлечении оболочек глаза в IgG4-ассоциированный склерозирующий процесс [8, 13]. Представляем редкий случай IgG4-ассоциированного увеита.

Из истории заболевания известно, что 5 лет назад больная Т., 57 лет, после перенесенной ОРВИ отметила увеличение правой подчелюстной слюнной железы. Гистологическое исследование удаленной слюнной железы выявило воспалительную природу образования с реактивной гиперплазией лимфоидной ткани.

Впервые обратилась к офтальмологу 2 года назад, когда заметила снижение зрения правого глаза. Острота зрения правого глаза была 0,06, не корригировала. При офтальмоскопии диагностирована экссудативная отслойка сетчатки в центральных отделах глазного дна. Острота зрения левого глаза была равна 1,0. Изменений на глазном дне левого глаза не было отмечено.

В это же время при общем обследовании были выявлены увеличенная вторая (левая) подчелюстная слюнная железа и образование в правой клиновидной пазухе. Произведено удаление левой подчелюстной слюнной железы и образования в правой клиновидной пазухе. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования позволили исключить опухолевую природу образований. Было высказано предположение о реактивной гиперплазии лимфоидной ткани.

Лечение глюкокортикоидами в виде ретробульбарных инъекций

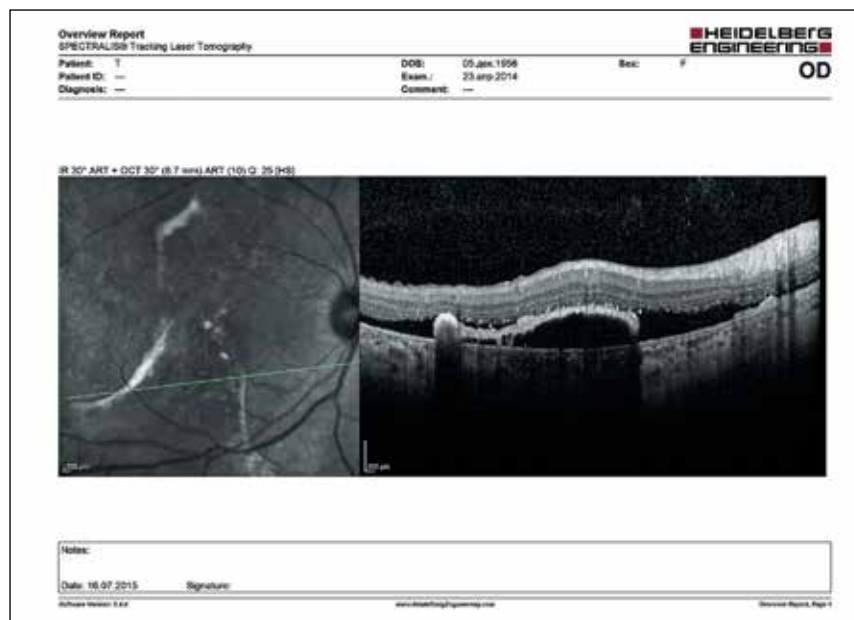


Рис. 1. Оптическая когерентная томограмма глазного дна OD: участки пролиферации пигментного эпителия с элементами интравитреального фиброза, которые чередуются с дефектами пигментного эпителия



Рис. 2. Глазное дно OS: в центральных отделах складки сетчатки

привело к регрессии экссудативной отслойки сетчатки и улучшению остроты зрения до 0,4.

Через 6 мес. после заболевания правого глаза снизилась острота зрения левого глаза. Больная была обследована в нашем институте. Острота зрения правого глаза составила 0,4, левого глаза – 0,1. Внутриглазное давление обоих глаз 19 мм по Маклакову грузиком 10 г. Оба глаза спокойны. Передний отдел обоих глаз не изменен.

Преломляющие среды правого глаза прозрачны. На глазном дне правого глаза обнаружены обширные поля пролиферации пигментного эпителия с участками фиброза. При оптической когерентной томографии диагностированы участки пролиферации пигментного эпителия с элементами интратетинального фиброза, которые чередуются с дефектами пигментного эпителия (рис. 1).

В задних отделах стекловидного тела левого глаза был виден мелкоклеточный выпот. При офтальмоскопии и оптической когерентной томографии глазного дна левого глаза диагностирована экссудативная отслойка сетчатки (рис. 2, 3).

Одновременно с офтальмологическим исследованием была проведена позитронно-эмиссионная томография всего тела. На серии томограмм были выявлены изменения в подмышечном лимфатическом узле справа, правом легком и лимфатических узлах корня правого легкого, скорее всего воспалительного характера. Учитывая системный характер заболевания, мультиорганное поражение и данные морфологиче-

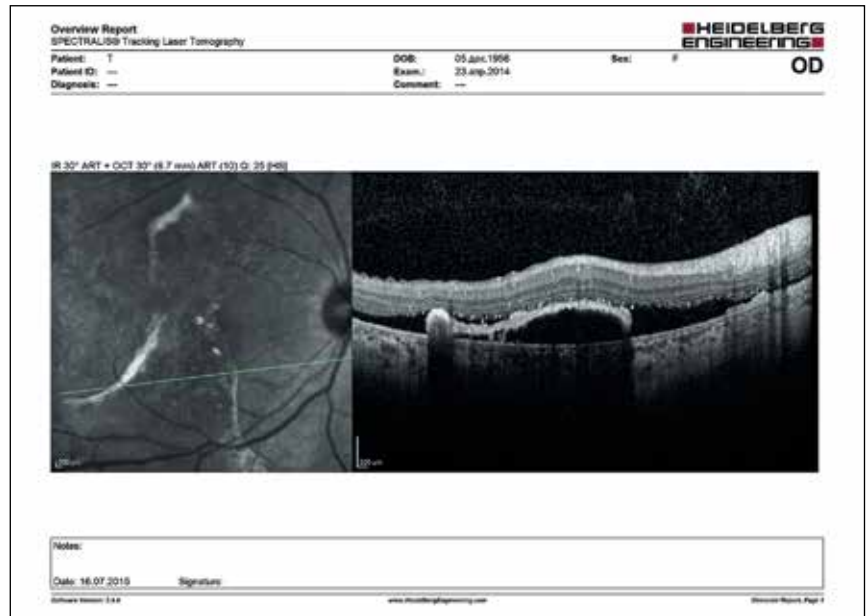


Рис. 3. Оптическая когерентная томограмма глазного дна OS: экссудативная отслойка сетчатки

ского исследования слюнных желез и образования в клиновидной пазухе, было высказано предположение об IgG4-связанной болезни и произведен пересмотр препаратов и блоков удаленной слюнной железы. На исследование был представлен фрагмент плотно-эластичной ткани с неровными краями 2 см x 5 см x 7 см, на разрезе серого цвета однородного вида. При увеличении x40 видна слюнная железа с узлообразованием за счет полей «плотного» сториформного фиброза, атрофии железистой ткани, густой воспалительной лимфоплазмочитарной инфильтрацией. При большем увеличении x100 (рис. 4) просматриваются сохраненные железистые ацинусы (справа сверху), атрофия ацинусов (снизу и слева). В центре препарата видно замещение ткани железы «плотным» сториформным фиброзом (рис. 5). Воспалительный, преимущественно плазмноклеточный инфильтрат стенок сосудов сопровождался облитерацией просвета вены – облитерирующим флебитом (рис. 6). Иммуногистохимическое исследование с антителами к IgG4 выявило большое количество IgG4-положительных клеток (рис. 7). При исследовании сыворотки крови был выявлен высокий уровень IgG4: 454,0 мкг/мл при норме 2 мкг/мл. Больная получила курс системной терапии глюкокортикоидами. В результате лече-

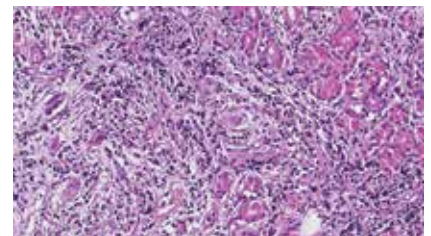


Рис. 4. Гистологический препарат слюнной железы. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x100. Сохраненные железистые ацинусы (справа сверху), атрофия ацинусов (снизу и слева)

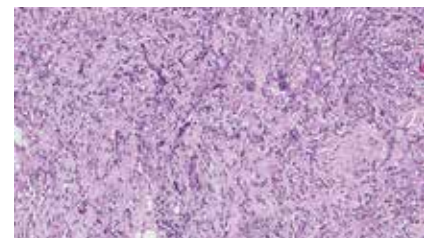


Рис. 5. Гистологический препарат слюнной железы. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x100. Сториформный фиброз

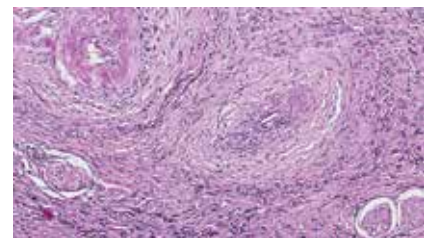


Рис. 6. Гистологический препарат слюнной железы. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x100. Облитерирующий флебит

ния улучшилась острота зрения левого глаза. На месте экссудативной сетчатки слева появились обширные поля пролиферации пигментного эпителия сетчатки с точечными очажками фиброза (рис. 8) Изменения на глазном дне правого глаза остались прежними.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании мультиорганного поражения, данных гистологического и иммуногистохимического исследования биоптата пораженных тканей, высокого уровня IgG4 в сыворотке, положительного эффекта от применения глюкокортикоидов установлен диагноз IgG4-ассоциированной болезни с преимущественным поражением

слюнных желез, легкого, клиновидной пазухи, глаз, периферических лимфоузлов.

Преимущественное поражение пигментного эпителия сетчатки не случайны. Хорошо известно, что именно пигментный эпителий сетчатки экспрессирует хоминговые цитокины лимфоидных клеток – VCA-1 (B-cell attracting chemokine-1) или CXCL13 [18].

При обследовании больных с задними увеитами IgG4-связанный хориоретинит должен быть включен в дифференциально-диагностический ряд заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Казанцева И.А., Лищук С.В. IgG4-связанная склерозирующая болезнь // Архив патологии. – 2001. – Т. 73, № 3. – С. 40-43.
2. Andrew N., Kearney D., Selva D. IgG4-related orbital disease: a meta-analysis and review // Acta Ophthalmol. – 2013. – Vol. 91. – P. 694-700.
3. Comings D.E., Skubi K.B., Van Eyes J., Motulsky A.G. Familial multifocal fibrosclerosis // Ann. Intern. Med. – 1967. – Vol. 66. – P. 884-892.
4. Deshpande V., Zen Y., Chan J.K. et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease // Mod. Pathol. – 2012. – Vol. 25. – P. 1181-1192.

5. Hamano H., Kawa S., Horiuchi A. et al. High serum Ig G4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344 (10). – P. 732-738.
6. Himi T., Takano K., Yamamoto M. et al. A novel concept of Mikulicz's disease as IgG4-related disease // Auris Nasus Larynx. – 2012. – Vol. 39. – P. 9-17.
7. Hirabayashi K., Zamboni G. IgG4-related disease // Pathologica. – 2012. – Vol. 104 (2). – P. 43-55.
8. Lee C.S., Harocopos G.J., Kraus C.L. et al. IgG4-associated orbital and ocular inflammation // J. Ophthalmic Inflamm Infect. – 2015. – Vol. 29. – P. 5-15.
9. Lee Y.S., Lee S.H., Lee M.G. et al. Immunoglobulin g4-related disease mimicking unresectable gallbladder cancer // Gut Liver. – 2013. – Vol. 7 (5). – P. 616-620.
10. Masaki Y., Dong L., Kurose N. et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68. – P. 1310-1315.
11. Masaki Y., Sugai S., Umehara H. IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights // J. Rheumatol. – 2010. – Vol. 37. – P. 1380-1385.
12. Nakazawa T., Naitoh I., Hayashi K. et al. Diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19 (43). – P. 7661-7670.
13. Obno K., Sato Y., Obsbima K. et al. IgG4-related disease involving the sclera // Mod Rheumatol. – 2014. – Vol. 24 (1). – P. 195-198.
14. Okazaki K., Kawa S., Kamisawa T. et al. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis // Pancreas. – 2009. – Vol. 38. – P. 849-866.
15. Okazaki K., Uchida K., Ikeura T., Taraoka M. Current concept and diagnosis of IgG4-related disease in the hepato-bilio-pancreatic system // J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 48. – P. 303-314.
16. Shin Y.U., Oh Y-H., Lee Y.J. Unusual Involvement of IgG4-Related Sclerosing Disease in Lacrimal and Submandibular Glands and Extraocular Muscles // Korean J. Ophthalmol. – 2012. – 26 (3). – P. 216-221.
17. Wallace Z.S., Khosroshahi A., Jakobiec F.A. et al. IgG4-related systemic disease as a cause of «idiopathic» orbital inflammation including orbital myositis, and trigeminal nerve involvement // Surv Ophthalmol. – 2012. – Vol. 57. – P. 26-33.
18. Whitcup S.M., Chan C.C., Li Q., Nussenblatt R.B. Expression of cell adhesion molecules in posterior uveitis // Arch. Ophthalmol. – 1992. – Vol. 110 (5). – P. 662-666.

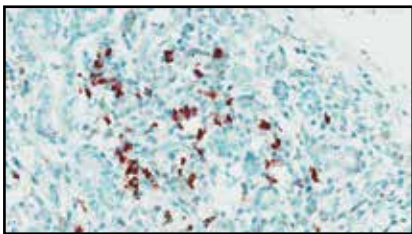


Рис. 7. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к IgG4, увеличение x400. Большое количество IgG4-позитивных плазматических клеток

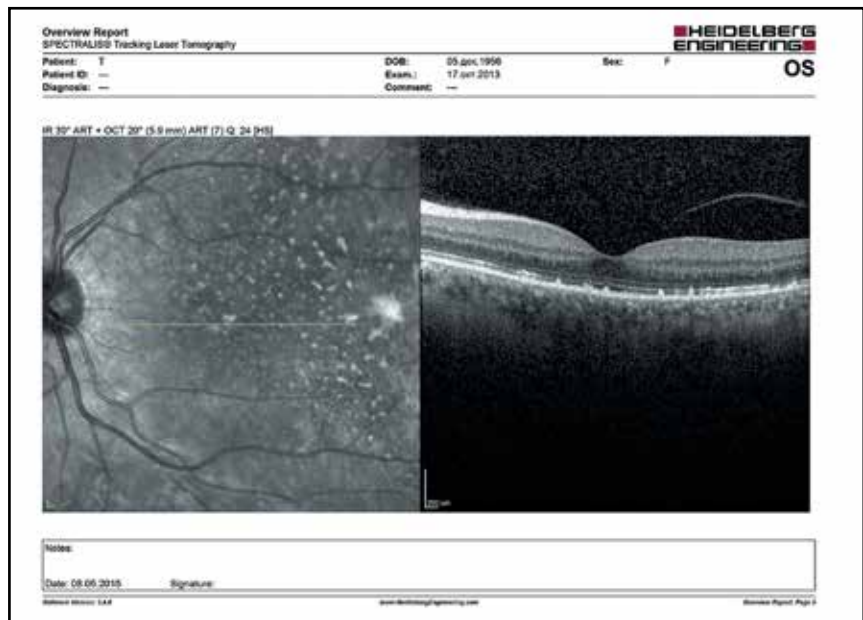


Рис. 8. Оптическая когерентная томограмма глазного дна OS: поля пролиферации пигментного эпителия сетчатки с точечными очажками фиброза в макулярной области

Поступила 28.08.2015