

остеолиз в практике ревматолога. Терапевтический архив. 2015; 3: 88–91. DOI:10.17116/terarkh20158738891

10. Torg JS, DiGeorge AM, Kirkpatrick JA, Trujillo MM. Hereditary multicentric osteolysis with recessive transmissen: a new syndrome. J. Pediatr. 1969; 75: 243–252.

11. Faber MR, Verlaak R, Fiselier TJ, Hamel BC, Franssen MJ, Gerrits GP. Inherited multicentric osteolysis with carpal-tarsal localization, mimicking juvenile idiopathic arthritis. Eur. J. Pediatr. 2004; 163 (10): 612–618.

12. Garbers E, Reuther F, Delling G. Report of rare case of Gorham-Stout disease of both shoulders: bisphosphonate treatment and shoulder replacement. Case Rep. Rheumatol. 2011; 5:65142.

13. Bennett WM, Houghton DC, Beals RC. Nephropathy of idiopathic multicentric osteolysis. Nephron. 1980; 25: 134–138.

© Подчерняева Н.С., Шпитонкова О.В., 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-3-115-118

<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-3-115-118>

Н.С. Подчерняева, О.В. Шпитонкова

IgG₄-АССОЦИИРОВАННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ С ПОРАЖЕНИЕМ ОРБИТЫ У ДЕВОЧКИ 5 ЛЕТ

ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ
(Сеченовский Университет), Москва, РФ



В статье представлен случай IgG₄-ассоциированного заболевания (IgG₄-АЗ) с поражением орбиты у девочки 5 лет. IgG₄-АЗ представляет собой хроническое иммуноопосредованное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся опухолеподобной инфильтрацией тканей различных органов плазматическими клетками, экспрессирующими IgG₄, и эозинофильной инфильтрацией с последующим развитием своеобразного волокнистого фиброза и облитерирующего флебита и с повышением уровня IgG₄ в сыворотке крови у ряда пациентов. Большинство клинических наблюдений касается людей зрелого и пожилого возраста. У детей IgG₄-АЗ, особенно младшего возраста, встречается редко, поэтому описание каждого случая представляет большой интерес для педиатров и специалистов различного профиля, работающих с больными детского возраста.

Ключевые слова: IgG₄-ассоциированное заболевание, воспалительная псевдоопухоль орбиты, дети.

Цит.: Н.С. Подчерняева, О.В. Шпитонкова. IgG₄-ассоциированное заболевание с поражением орбиты у девочки 5 лет. Педиатрия. 2018; 97 (3): 115–118.

N.S. Podchernyaeva, O.V. Shpitionkova

IgG₄-ASSOCIATED DISEASE WITH ORBIT LESION IN A 5-YEAR-OLD GIRL

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The article presents the case of IgG₄-associated disease (IgG₄-AD) with orbit lesion in a 5-year-old girl. IgG₄-AD is a chronic immune-mediated disease of unknown etiology characterized by tumor-like infiltration of various organs tissues with plasma cells expressing IgG₄ and eosinophilic infiltration followed by the development of fibrous fibrosis and obliterating phlebitis, and with increase of IgG₄ levels in serum in a number of patients. The majority of clinical observations are associated with mature and older patients. In children, especially young, IgG₄-AD is rare, so the description of each case is interesting for pediatricians and various specialists working with pediatric patients.

Контактная информация:

Подчерняева Надежда Степановна – д.м.н.,
проф. каф. детских болезней ФГАОУ ВО Первый
Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ
Адрес: Россия, 119881, г. Москва,
ул. Б. Пироговская, 19, стр. 1
Тел.: (499) 248-40-41, E-mail: n-cherny2011@mail.ru
Статья поступила 21.03.18,
принята к печати 20.05.18.

Contact Information:

Podchernyaeva Nadezhda Stepanovna – MD., prof.
of Pediatric Diseases Department, Medical Faculty,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: Russia, 119881, Moscow,
B. Pirogovskaya, 19/1
Tel.: (499) 248-46-22, E-mail: n-cherny2011@mail.ru
Received on Mar. 21, 2018,
submitted for publication on May 20, 2018.

Keywords: *IgG₄-associated disease, orbit inflammatory pseudotumor, children.*

Quote: *N.S. Podchernyaeva, O.V. Shpitonkova. IgG₄-associated disease with orbit lesion in a 5-year-old girl. *Pediatrics*. 2018; 97 (3): 115–118.*

IgG₄-ассоциированное заболевание (IgG₄-АЗ) представляет собой хроническое иммуноопосредованное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся опухолеподобной инфильтрацией тканей различных органов плазматическими клетками, экспрессирующими IgG₄, и эозинофильной инфильтрацией с последующим развитием своеобразного волокнистого фиброза и облитерирующего флебита и с повышением уровня IgG₄ в сыворотке крови у ряда пациентов [1].

Представление о IgG₄-АЗ, как об определенной нозологии, было сформировано относительно недавно. В 2010 г. Н. Takahashi и соавт. [2] были сформулированы концепция новой нозологии и ее название, а в 2011 г. Н. Umehara и соавт. [3] предложили комплексные диагностические критерии.

Этиология и патогенез IgG₄-АЗ не расшифрованы, ему присущи признаки как аутоиммунного, так и аллергического заболеваний. В настоящее время неясно, являются ли IgG₄ патогенными или появляются в ответ на какой-то другой первичный патологический процесс [4, 5].

Проявления IgG₄-АЗ чрезвычайно многообразны и включают множество, в т.ч. и описанных ранее в качестве самостоятельных нозологий, клинических синдромов (см. таблицу).

Поражение при IgG₄-АЗ может быть моноорганым или полиорганым. Клинические симптомы могут быть очень выраженными или, напротив, заболевание может быть клинически асимптомным и выявлено при случайном обследовании [7].

Японские комплексные или всесторонние диагностические критерии IgG₄-АЗ (2011) [3] включают клинические, лабораторные и гистологические признаки:

1) клинические данные, указывающие на наличие характерного диффузного или локального увеличения или опухолевидного образования в одном или многих органах;

2) повышение в сыворотке крови IgG₄ – 135 мг/дл;

3) гистологические признаки: а) выраженная лимфоцитарная и плазматитарная инфильтрация и фиброз; б) инфильтрация IgG₄+ плазматическими клетками с соотношением IgG₄+ / IgG+клеток – 40% и при наличии – 10 IgG₄+ плазматических клеток в поле зрения при большом увеличении.

Диагноз IgG₄-АЗ считают:

- достоверным при наличии 1-го, 2-го и 3-го критериев;

- вероятным при наличии 1-го и 3-го критериев;

- возможным при наличии 1-го и 2-го критериев.

IgG₄-АЗ является редким заболеванием и встречается преимущественно у людей зре-

лого и пожилого возраста [5]. В мета-обзоре Karim и соавт. [6] сообщают лишь о 25 случаях IgG₄-АЗ у детей (64% девочки), средний возраст которых составил 13 лет. Наиболее частыми проявлениями заболевания были поражение орбиты (44%), IgG₄-ассоциированные панкреатит (12%) и холангит (8%), а также IgG₄-ассоциированное поражение легких (8%). У 28% детей отмечалось IgG₄-ассоциированное поражение только одного органа: поражение щитовидной железы (ЩЖ), сиалоаденит, мезентериит, лимфаденопатия, дакриоцистит, синоназальное поражение или образование в печени. У 3 детей было поражение почек в сочетании с другими симптомами. Системный вариант IgG₄-АЗ (поражение 2 и более органов) отмечался у 40% больных. Повышение уровня IgG₄ в сыворотке было обнаружено у 70% пациентов. В качестве препарата выбора был использован преднизолон в дозе 1–2 мг/кг/сут, он был эффективен у 83% больных; 43% детей также получали еще один базисный препарат (микофенолата мофетил, азатиоприн, метотрексат). Ритуксимаб был использован для лечения 4 детей с рефрактерным заболеванием, что привело к значительному улучшению.

В качестве иллюстрации приводим наше клиническое наблюдение.

Девочка 5 лет 4 мес поступила в ревматологическое отделение Университетской детской клинической больницы Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с жалобами на изменения цвета кожи век левого глаза, асимметрию глазных щелей.

В раннем анамнезе обращает на себя внимание появление атопического дерматита на первом году жизни (аллерген не выявлен), а в последующем – сезонного аллергического ринита.

Заболевание началось остро 27.10.2016, когда появился отек век обоих глаз. Лечилась по поводу гнойного конъюнктивита, так как из одного глаза было гнойное отделяемое. Предполагали наличие синусита, получала антибактериальную терапию, на фоне которой отечность уменьшилась, однако через 5 дней отек век левого глаза появился вновь, кожа век приобрела розово-синюшную окраску.

В феврале 2017 г. была проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) орбит. Слева в мягких тканях вдоль нижнего края орбиты и в парабульбарной клетчатке по нижнему краю глазного яблока было обнаружено мягкотканное образование 3x2x3 см без четких границ, тесно прилежащее к глазному яблоку. Левое глазное яблоко было смещено кнутри и краниально, т.е. были выявлены признаки псевдоопухоли левой орбиты. Онкологом было сделано заключение о наличии параорбитального образования левой глазничной области.

В феврале 2017 г. была направлена в ФГБУ МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца для решения вопроса о хирургическом лечении, где 4.04.17 была произведена транскутанная орбитотомия с биопсией.

В ходе операции удален конгломерат ткани хрящевой плотности, стелющийся вдоль нижней орбитальной стенки. По данным гистологического обследования сделано заключение о наличии в ткани биоптата признаков фиброзирующего эпителиоидно-клеточного гранулематозного воспаления в сочетании с продуктивным васкулитом. Препараты были направлены на кафедру патологической анатомии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова для проведения дифференциального диагноза между лимфопролиферативным заболеванием, гранулематозом Вегенера, туберкулезом, саркоидозом. В биоптате были обнаружены признаки хронического воспаления, вероятно, с иммунным генезом. Наличие в лимфоидных образованиях Т- и В-лимфоцитов, макрофагов и отсутствие экспрессии Вс12 позволили сделать заключение в пользу воспалительной псевдоопухли орбиты с реактивной гиперплазией лимфоидной ткани. Возникло предположение о IgG₄-АЗ. Был определен уровень IgG₄ в сыво-

ротке крови, но его значения соответствовали норме. В ФГБУ Гематологический научный центр МЗ России был проведен иммуногистохимический анализ препаратов, выявлено, что соотношение IgG₄⁺/IgG⁺ клеток составляет не менее 40%. Морфологическая картина характеризовалась явлениями фибросклероза с воспалительной инфильтрацией, возможно при иммуноопосредованном процессе, прежде всего IgG₄-АЗ.

В послеоперационном периоде 16.05.2017 у девочки вновь появился отек верхнего левого века, гиперемия конъюнктивы левого глазного яблока. С 20.06.2017 больная получала инъекции дексаметазона ретробульбарно, что привело к некоторому улучшению, однако полной регрессии заболевания отмечено не было. Повторно 2.10.2017 была проведена КТ, где был отмечен продолженный рост образования левой глазницы мягкотканной плотности, основная масса которого была расположена пристеночно у наружной и нижней стенок глазницы размером 3,3x0,7x2,3 см.

Таблица

Проявления IgG₄-ассоциированного заболевания (по Kagit и соавт. [6])

Поджелудочная железа	Аутоиммунный панкреатит 1-го типа
Печень и желчевыводящие пути	IgG ₄ -ассоциированный склерозирующий холангит IgG ₄ -ассоциированный холецистит IgG ₄ -ассоциированная гепатопатия
Почки	Интерстициальный нефрит Мембранозная нефропатия
Урологические проявления	IgG ₄ -ассоциированный простатит IgG ₄ -ассоциированное поражение мочеточников Поражение яичек при IgG ₄ -АЗ
Легкие	IgG ₄ -ассоциированная интерстициальная болезнь/интерстициальная пневмония Поражение бронхов/астма-подобные клинические проявления Поражение плевры при IgG ₄ -АЗ Легочная гипертензия
Щитовидная железа (ЩЖ)	Тиреоидит Риделя Фиброзирующий тиреоидит Хашимото
Нервная система	Инфандибулярный гипофизит Гипертрофический пахименингит IgG ₄ -ассоциированный гипофизит Воспалительная псевдоопухоль мозга Нейропатия
Лимфатические узлы	IgG ₄ -ассоциированная лимфаденопатия с поражением нескольких узлов
Другие абдоминальные проявления	Воспалительные псевдоопухли Ретроперитонеальный фиброз Обструкция тонкой кишки вызванная IgG ₄ -АЗ IgG ₄ -ассоциированное заболевание желудка с хроническими язвами IgG ₄ -ассоциированный эзофагит
Кожные проявления	Эритематозные, подкожные папулы или узлы, обусловленные IgG ₄
Орбитальные и офтальмологические проявления	Воспалительная псевдоопухоль орбиты Склерит IgG ₄ -ассоциированная ретинопатия с повышением вязкости крови из-за гипергаммаглобулинемии Компрессия тройничного или глазничного нервов Обструкция носослезного канала
Кардиоваскулярные проявления	IgG ₄ -ассоциированный периаортит IgG ₄ -ассоциированный аортит Перикардит IgG ₄ -ассоциированная болезнь коронарных артерий
Слезные и слюнные железы	IgG ₄ -ассоциированная болезнь Микулича IgG ₄ -ассоциированное поражение подчелюстной железы (опухоль Кётнера)
Другие проявления	IgG ₄ -ассоциированный медиастинит IgG ₄ -ассоциированный миозит Мультифокальный фибросклероз Повышенный риск злокачественных процессов в легких, толстой кишке и особенно MALT-лимфомы

Для верификации диагноза и назначения базисной терапии поступила в УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова 14.11.2017. При физикальном осмотре (см. рисунок) обращали на себя внимание синюшность левого века, легкая асимметрия глазных щелей. На коже лица проявления атопического дерматита. Обнаружены множественные лимфоузлы в шейной группе размером до 1 см. Со стороны внутренних органов патологии выявлено не было. Для выявления системности поражения было проведено комплексное клиничко-лабораторно-инструментальное обследование, включая УЗИ периферических и внутрибрюшных лимфатических узлов, слюнных желез, ЩЖ, сердца, органов брюшной полости. Выявлены мелкие единичные надключичные лимфоузлы слева с гиперреактивным центром. При УЗИ поджелудочной железы отмечены линейные дополнительные экосигналы в паренхиме, увеличение размеров до 13x8x15 мм (норма 8 x6x9 мм). Вирсунгов проток, по видимости, с равномерным просветом, размер со стенками 1,2 мм (при УЗИ от 1.08.17 отмечались протоковые изменения поджелудочной железы). По данным КТ органов грудной клетки патологии не обнаружено. С учетом имеющихся данных был поставлен диагноз IgG₄-АЗ с поражением орбиты.

Изменений показателей общего и биохимического анализов крови не отмечено. Уровни иммуноглобулинов соответствовали норме, антинуклеарные антитела обнаружены не были, РФ < 20 МЕ/мл, СРБ 0,19 мг/дл (норма 0–0,8 мг/дл), АТ к протеиназе-3 (сANCA) 0,34 (норма 0–5) Ед/мл, АТ к миелопероксидазе (pANCA) 1,18 (норма 0–5) Ед/мл, С3 компонент Со 110 мг/дл (норма 79–152 мг/дл), С₄ компонент Со 18,3 мг/дл (норма 16–38 мг/дл). Таким образом, признаков лабораторной активности у девочки не выявлено. Однако с учетом продолженного роста псевдоопухли в левой орбите девочке была назначена комплексная базисная терапия: преднизолон перорально в дозе 10 мг/сут (0,55 мг/кг/сут) в течение 4 недель с последующим снижением дозы по 1,25 мг 1 раз в 4 недели до 2,5 мг/сут и дальнейшее лечение преднизолоном в этой дозе до 6 мес; микофенолат натрия в дозе 360 мг/сут 2 раза в день в течение 6 месяцев под контролем лабораторных показателей. Рекомендовано повторить КТ орбит через 6 месяцев.



Рисунок. Отек верхнего и нижнего века левого глаза, синюшность кожи нижнего века, асимметрия глазных щелей.

Данное наблюдение свидетельствует о том, что IgG₄-АЗ может дебютировать и у детей дошкольного возраста. В протоколы обследования больных с неясным диагнозом, особенно при наличии подозрений на наличие опухоли в органах, которые наиболее часто поражаются при IgG₄-АЗ (поджелудочная железа, слюнные железы, орбита, лимфатические узлы), следует проводить иммуногистохимическое исследование биоптатов для его исключения. Следует учитывать, что такие заболевания, как болезнь Микулича, склерозирующий сиалоаденит, воспалительная псевдоопухоль орбиты или другой локализации, идиопатический ретроперитонеальный фиброз и тиреоидит Риделя в настоящее время преимущественно классифицируются как проявление IgG₄-АЗ. Пациентам с IgG₄-АЗ показана интенсивная иммуносупрессивная терапия, при ее отсутствии заболевание прогрессирует с развитием необратимого поражения вовлеченных органов.

Финансирование и конфликт интересов: авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов и финансовой поддержки при подготовке данной публикации.

Литература

1. McNab AA, McKelvie P. IgG4-related ophthalmic disease. Part I: background and pathology. *Ophthalmol. Plast. Reconstr. Surg.* 2015; 31 (2): 83–88.
2. Takahashi H, Yamamoto M, Suzuki C, Naishiro Y, Shinomura Y, Imai K. The birthday of a new syndrome: IgG4-related diseases constitute a clinical entity. *Autoimmun. Rev.* 2010; 9 (9): 591–594.
3. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohara K, Sumida T, Tanaka Y, Mimori T, Chiba T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD). *Mod. Rheumatol.* 2012; 22 (1): 21–30.
4. Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, Pillai SS, Stone JH. IgG-related disease. *Annu. Rev. Pathol.* 2014; 9: 315.
5. Moutsopoulos HM, Fragoulis GE, Stone JH. Overview of IgG4-related disease. *UpToDate.* Topic 16155. Version 12.0.
6. Karim F, Loeffen J, Bramer W, Westenberg L, Verdijk R, van Hagen M, van Laar J. IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2016; 14 (1): 18.
7. Sebastian A, Sebastian M, Misterska-Skóra M, Donizy P, Haloń A, Chlebicki A, Lipiński A, Wiland P. The variety of clinical presentations in IgG4-related disease in Rheumatology. *Rheumatol. Int.* 2018; 38 (2): 303–309.