



Оригинальная статья

Клинико-морфологические особенности IgG4-связанного забрюшинного фиброза

Лищук С.В.¹ • Дубова Е.А.¹ • Павлов К.А.¹ • Борбат А.М.¹ • Удалов Ю.Д.¹

Актуальность. Забрюшинный фиброз (ЗФ) – редкое заболевание, характеризующееся фиброзно-воспалительными изменениями мягких тканей забрюшинного пространства с вовлечением в процесс прилежащих органов и структур. В настоящее время часть наблюдений ЗФ относят к проявлению IgG4-связанной болезни. **Цель** – провести сравнительное клинико-морфологическое изучение IgG4-связанного ЗФ и идиопатического (не связанного с IgG4) ЗФ. **Материал и методы.** Работа основана на комплексном морфологическом исследовании операционного и биопсийного материала от 12 пациентов с ЗФ. Помимо исследования препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, проводили иммуногистохимическое исследование с определением абсолютного количества CD138⁺ клеток, IgG⁺ и IgG4⁺ в воспалительных инфильтратах, а также соотношений IgG4/IgG и IgG4/CD138 клеток. **Результаты.** Доля пациентов с IgG4-связанным ЗФ составила 66,7% (8 из 12). Среди пациентов с IgG4-связанным ЗФ преобладали лица мужского пола, средний возраст пациентов составил 54,9 ± 10,3 года, при этом идиопатический

ЗФ развивался одинаково часто у людей более молодого возраста независимо от пола. IgG4-связанный ЗФ у всех пациентов сопровождался вовлечением в патологический процесс прилежащих структур и органов, тогда как при идиопатическом ЗФ только в половине наблюдений отмечено вовлечение стенки аорты в патологический процесс. При морфологическом исследовании препаратов при IgG4-связанном ЗФ выявлены признаки, характерные для IgG4-связанного заболевания: выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация, вихреобразный фиброз и облитерирующий флебит. Количество IgG4-позитивных плазматических клеток в инфильтратах составило 25 и более в 1 поле зрения, а соотношение плазматических клеток IgG4⁺/IgG⁺ и IgG4⁺/CD138 составило более 50% во всех наблюдениях. В наблюдениях идиопатического ЗФ в препаратах отсутствовали признаки IgG4-связанной болезни, количество IgG и IgG4-плазматических клеток в воспалительных инфильтратах было значительно ниже, при этом соотношение плазматических клеток IgG4⁺/IgG⁺ в инфильтрате составляло менее 10%. **Заключение.** Среди

всех наблюдений ЗФ большую долю составляет IgG4-связанный ЗФ, являясь частью системной аутоиммунной IgG4-связанной болезни. Дифференциальный диагноз должен строиться на морфологической оценке и результатах иммуногистохимического исследования с обязательным выявлением экспрессии IgG, CD138 и IgG4 в пораженных тканях, что в ряде случаев позволит избежать ненужного хирургического вмешательства. Достоверный диагноз определяет дальнейшую терапевтическую тактику ведения больных.

Ключевые слова: забрюшинный фиброз, IgG, IgG4, морфологические критерии

Для цитирования: Лищук СВ, Дубова ЕА, Павлов КА, Борбат АМ, Удалов ЮД. Клинико-морфологические особенности IgG4-связанного забрюшинного фиброза. Альманах клинической медицины. 2020;48(2):110–6. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-010.

Поступила 16.10.2019; доработана 22.10.2019; принята к публикации 23.10.2019; опубликована онлайн 23.03.2020

Забрюшинный фиброз (ЗФ) – редкое заболевание, характеризующееся развитием воспаления и фиброза в мягких тканях забрюшинного пространства и других органах брюшной полости. Первое наблюдение ЗФ, сопровождавшееся обструкцией мочеточников, сделано французским урологом J. Albarra еще в 1905 г. (цит. по [1], с. 1049). В 1948 г. два аналогичных случая описал доктор J. Ormond, благодаря которому идиопатический ЗФ известен нам под названием болезни Ормонда [2]. Обычно фибро-воспалительный процесс поражает ткани вокруг брюшного отдела аорты, подвздошных артерий и мочеточников [1, 3, 4]. Забрюшинный фиброз подразделяют на два типа:

идиопатический и вторичный. Первый тип составляет около двух третей всех наблюдений ЗФ, и его патогенез до конца не известен. Причиной второго типа ЗФ становятся злокачественные опухоли, инфекции, а также длительный прием некоторых лекарственных препаратов [5–8].

В последнее десятилетие в ходе изучения IgG4-связанной болезни было установлено, что у части пациентов с идиопатическим ЗФ в биоптатах фиброзных масс из забрюшинного пространства в воспалительных инфильтратах выявляется большое количество IgG4⁺ плазматических клеток, что также сопровождается значительным повышением уровня IgG4 в сыворотке крови. В связи с этим было введено понятие IgG4-связанного



ЗФ как редкого проявления IgG4-связанной болезни. В дальнейшем, по мере понимания патогенеза IgG4-связанной болезни, количество наблюдений IgG4-связанного ЗФ стало расти [1, 5]. При этом для установления диагноза IgG4-связанного ЗФ применяются те же гистологические критерии, что и для IgG4-связанных поражений других локализаций: выраженная лимфоплазматическая инфильтрация; фиброз, который хотя бы частично имеет вихреобразный (муаровый, «сториформный») рисунок; облитерирующий флебит [9, 10].

Целью настоящего исследования было сравнительное клиничко-морфологическое изучение IgG4-связанного и идиопатического, не связанного с IgG4, ЗФ.

Материал и методы

Работа основана на комплексном морфологическом исследовании консультативного, биопсийного и операционного материала от 12 больных с ЗФ в возрасте от 32 до 65 лет, поступившего в патологоанатомическое отделение ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна в 2017–2019 гг.

Материал для морфологического исследования был фиксирован в 10% нейтральном забуференном формалине. Гистологическая проводка осуществлена в вакуумном аппарате стандартным методом изопропил/этанол. Гистологические срезы толщиной 4–5 мкм готовились непосредственно перед окрашиванием гематоксилином и эозином и иммуногистохимической реакцией. Монтирование проводилось на положительно заряженные стекла с высушиванием в соответствии с рекомендациями производителя. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к IgG, IgG4 и CD138 выполнялось автоматизированным методом с помощью иммуногистостейнера Ventana BenchMark Ultra с депарафинизацией и демаскировкой в аппарате. Абсолютное значение плазматических клеток, CD138⁺ клеток, IgG⁺ и IgG4⁺ клеток определялось в 3 полях зрения при большом увеличении объектива ×40 (ПЗБУ), в участках их наибольшего скопления. Нами оценивалось соотношение IgG4/IgG клеток, а также IgG4/CD138 клеток.

Статистический анализ количественных данных проводили с использованием программного пакета Statistica 10.0. Оценку количественных данных с нормальным распределением проводили с помощью t-критерия Стьюдента для независимых групп. Количественные данные с ненормальным распределением оценивали

согласно критериям Манна – Уитни, а также методом Краскела – Уоллиса. Результаты исследования представлены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). За критический уровень значимости (p) при проверке гипотез было принято значение 0,01.

Результаты

IgG4-связанный ЗФ был диагностирован у 8 пациентов, идиопатический, не связанный с IgG4, – у 4. Среди больных с IgG4-связанным ЗФ было 6 мужчин и 2 женщины (соотношение мужчин и женщин составило 3:1), возраст колебался от 36 до 67 лет. В группе с идиопатическим ЗФ были 2 женщины в возрасте 31 и 42 лет и 2 мужчин в возрасте 32 и 37 лет.

IgG4-связанный ЗФ в 4 наблюдениях проявился симптомами сдавления и окклюзии артерий нижних конечностей в виде болевых ощущений при ходьбе, у 2 пациентов – отеками нижних конечностей, еще у 2 – симптомами сдавления мочеточников в виде нарушения мочеиспускания и болей в поясничной области. У 2 пациентов с идиопатическим ЗФ в клинической картине преобладали симптомы сдавления брюшного отдела аорты, еще у 2 изменения в забрюшинном пространстве были выявлены случайно при обследовании по другим причинам. При лучевых методах исследования оба типа ЗФ характеризовались наличием в забрюшинном пространстве гетерогенных нечетко ограниченных масс. При этом во всех наблюдениях IgG4-связанного ЗФ отмечалось вовлечение близлежащих органов и структур: в 3 наблюдениях пораженные ткани в виде муфты охватывали аорту и подвздошные артерии, в 1 наблюдении отмечалось «слияние» масс со стенкой аорты, у 2 пациентов процесс распространялся на стенку мочеточника, еще у 2 – вокруг нижней полой вены. При идиопатическом ЗФ у 2 пациентов определялось распространение патологически измененных тканей вокруг стенки аорты, тогда как у 2 других пациентов процесс носил локализованный характер.

В 50% наблюдений ЗФ (у 6 пациентов) была выполнена диагностическая толстоигольная пункционная биопсия пораженных тканей забрюшинного пространства. У остальных пациентов проведено оперативное вмешательство в объемах, зависящих от области поражения и степени вовлеченности прилежащих структур.

При макроскопическом исследовании биоптаты были представлены тяжами ткани белесоватого цвета длиной от 1 до 2 см, диаметром около 2 мм. Операционный материал в подавляющем

Лищук Сергей Владимирович – канд. мед. наук, заведующий патологоанатомическим отделением¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0372-5886>

✉ 123182, г. Москва, ул. Живописная, 46, Российская Федерация. Тел.: +7 (499) 190 94 90. E-mail: slishuk@fmbcfmba.ru

Дубова Елена Алексеевна – д-р мед. наук, врач-патологоанатом¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7115-538X>

Павлов Константин Анатольевич – канд. мед. наук, врач-патологоанатом¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9076-8907>

Борбат Артем Михайлович – канд. мед. наук, врач-патологоанатом¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9699-8375>

Удалов Юрий Дмитриевич – д-р мед. наук, заместитель генерального директора по медицинской части¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9739-8478>

¹ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»; 123182, г. Москва, ул. Живописная, 46, Российская Федерация

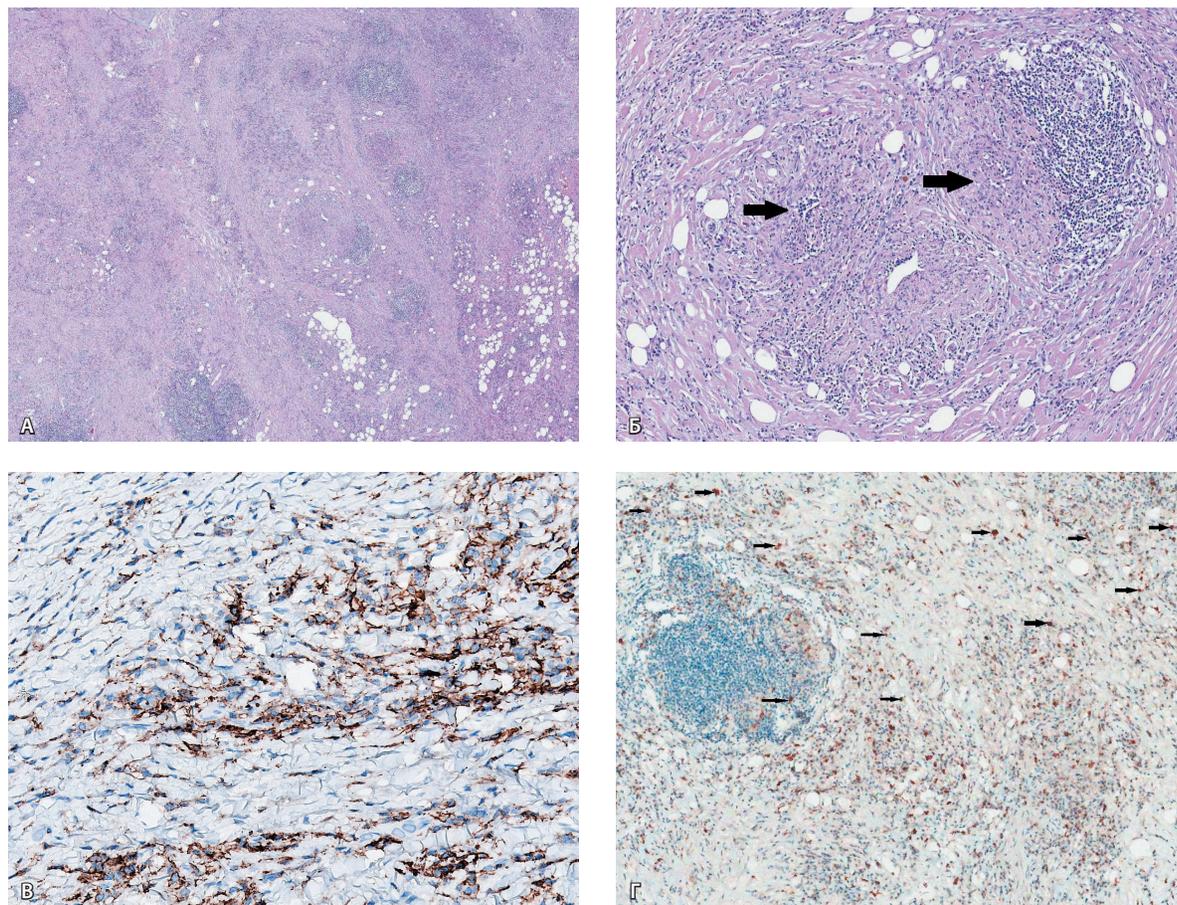


Рис. 1. Морфологическая картина IgG4-связанного забрюшинного фиброза: **А** – вихреобразный фиброз и выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация мягких тканей забрюшинного пространства (окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$); **Б** – облитерирующий флебит (указан стрелкой) (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$); **Б'** – экспрессия CD138 в плазматических клетках воспалительного инфильтрата (коричневая метка) (иммуногистохимическое исследование, $\times 200$); **Г** – экспрессия IgG4 (указано стрелками) в плазматических клетках воспалительного инфильтрата (иммуногистохимическое исследование, $\times 200$)

большинстве случаев был представлен фрагментами серовато-беловатой плотноэластической ткани размерами от $1 \times 1 \times 0,5$ см до $8 \times 5 \times 3,5$ см.

При гистологическом исследовании во всех наблюдениях IgG4-связанного ЗФ выявлялась жировая и волокнистая соединительная ткань с выраженной и умеренной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией с примесью эозинофилов, одиночными лимфоидными фолликулами; выраженным очаговым «вихреобразным» фиброзом вокруг сосудов и нервных стволиков (рис. 1А), а также с признаками облитерирующего флебита (рис. 1Б). Среднее количество плазматических клеток в воспалительном инфильтрате в 1 ПЗБУ составило $75,3 \pm 17,5$ клетки. При иммуногистохимическом исследовании было подтверждено, что воспалительный инфильтрат представлен лимфоцитами и плазматическими клетками, при этом среднее

количество плазматических клеток, иммуно-позитивных с антителом к CD138 (рис. 1Б), достигало $72,2 \pm 19,3$ в 1 ПЗБУ (варьировало от 57 до 102 клеток). Абсолютное количество IgG-позитивных клеток варьировало от 43 до 100 в 1 ПЗБУ, при этом среднее их количество составило $72 \pm 15,7$. Абсолютное число IgG4⁺ плазматических клеток (рис. 1Г) в инфильтратах колебалось от 25 до 76, в среднем было $46,5 \pm 15,2$ в ПЗБУ. Соотношение IgG4⁺ и IgG⁺ плазматических клеток составило от 53,7 до 75,3% (среднее $61 \pm 10,1\%$). В связи с частым фоновым окрашиванием препаратов на IgG и невозможностью определения соотношения IgG4⁺/IgG⁺ плазматических клеток нами было вычислено соотношение IgG4⁺/CD138⁺, которое варьировало от 50,4 до 72,4% (среднее $58,4 \pm 9,3\%$).

При микроскопическом исследовании препаратов от пациентов с идиопатическим ЗФ во всех

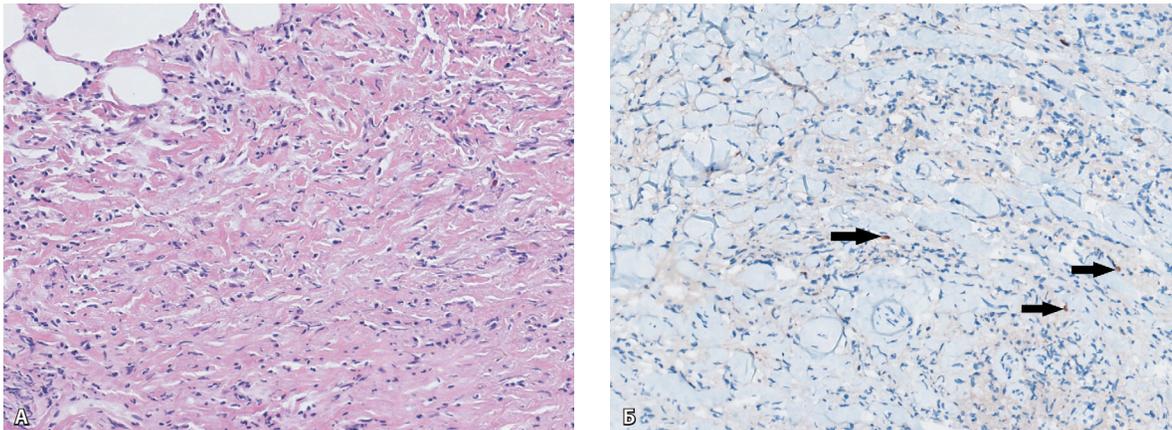


Рис. 2. Морфологическая картина идиопатического забрюшинного фиброза: **А** – ламеллярный фиброз мягких тканей забрюшинного пространства (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$); **Б** – единичные IgG4⁺ плазматические клетки (указаны стрелками) воспалительного инфильтрата (иммуногистохимическое исследование, $\times 200$)

наблюдениях определялся «ламеллярный» фиброз (рис. 2А), умеренно и слабовыраженная хроническая воспалительная инфильтрация, представленная преимущественно лимфоцитами, макрофагами и плазматическими клетками. В 3 наблюдениях воспалительные инфильтраты определялись в стенке вен мелкого калибра, при этом признаков облитерирующего флебита не было выявлено ни в одном наблюдении. При иммуногистохимическом исследовании количество плазматических клеток, иммунопозитивных с антителом к CD138, было в 3,5 раза меньше ($p < 0,01$), чем при IgG4-связанном ЗФ, и достигало $34,3 \pm 9,1$ клетки в 1 ПЗБУ. Среднее количество IgG-позитивных клеток составило $22,3 \pm 5,7$ в 1 ПЗБУ. Количество IgG4⁺ в воспалительном инфильтрате было $4 \pm 2,7$ клетки (0–8) (рис. 2Б). Соотношение IgG4⁺/IgG⁺ в среднем составляло $4,7 \pm 3,1\%$ (от 1 до 8%), соотношение IgG4⁺/CD138⁺ было в среднем $6,5 \pm 2,9\%$ (от 1 до 9%).

Обсуждение

IgG4-связанный ЗФ – редкое и относительно недавно выделенное заболевание, поэтому точные данные о его распространенности отсутствуют. Согласно имеющимся немногочисленным эпидемиологическим данным, заболеваемость идиопатическим ЗФ в Финляндии варьирует от 0,1 до 1,38 на 100 тыс. населения [11], в Нидерландах составляет 1,3 на 100 тыс. населения [12]. В результате исследований в Америке и Японии установлено, что доля IgG4-связанного ЗФ среди диагностированного ранее идиопатического ЗФ составила 57% (13/23) и 59% (10/17) соответственно [13, 14]. Таким образом, можно предположить,

что из всех пациентов с идиопатическим ЗФ около 60% – это пациенты с IgG4-связанным ЗФ. В серии наших наблюдений доля пациентов с IgG4-связанным ЗФ составила 66,7%. При этом, согласно данным литературы, доля поражений тканей забрюшинного пространства при IgG4-связанной болезни варьирует от 3 до 19% [1, 5]. Среди наших пациентов с IgG4-связанным ЗФ преобладал мужской пол, а их средний возраст составил $54,9 \pm 10,3$ года. При этом идиопатический ЗФ развивался одинаково часто у людей обоих полов более молодого возраста. Эти данные в целом соответствуют результатам зарубежных исследований [1, 15].

Забрюшинный фиброз не имеет специфических симптомов на ранних стадиях. По мере прогрессии заболевания фибросклеротические ткани могут окружать и сдавливать внутренние органы с развитием соответствующей симптоматики [16]. Забрюшинный фиброз часто локализуется вокруг брюшного отдела аорты, поджелудочной железы, почек, мочеточников и нижней полой вены. Эти органы могут повреждаться одновременно или постепенно. Поражение почек и мочеточников сопровождается развитием гидронефроза, болями в области поясницы и спины и даже острой почечной недостаточностью. У пациентов с компрессией нижней полой вены появляются отеки нижних конечностей [1]. Аналогичная клиническая картина была характерна и для серии наших наблюдений. В нашей работе IgG4-связанный ЗФ у всех пациентов сопровождался вовлечением в патологический процесс прилежащих структур и органов, тогда как при идиопатическом ЗФ только в половине

наблюдений было отмечено вовлечение стенки аорты в патологический процесс.

Основным лабораторным показателем IgG4-связанной болезни считается повышение концентрации IgG4 в сыворотке крови. IgG4 составляет менее 5% от всего пула иммуноглобулинов класса G. При этом концентрация IgG4 в сыворотке крови не подтверждает и не исключает диагноз IgG4-связанной болезни [17, 18]. Показано, что у 3–30% пациентов с IgG4-связанной болезнью концентрация IgG4 в сыворотке не изменена, однако при гистологическом и иммуногистохимическом исследовании пораженных тканей обнаруживаются необходимые диагностические критерии IgG4-связанной болезни [1]. Мониторинг концентрации IgG4 в сыворотке крови важен для выявления пациентов с IgG4-связанной болезнью, а также для прогнозирования рецидива заболевания на ранних стадиях [19].

Для подтверждения диагноза ЗФ необходимо гистологическое и иммуногистохимическое исследование пораженных тканей. В развитии ЗФ можно выделить 3 стадии: 1) диффузная клеточная инфильтрация лимфоцитами, гистиоцитами и эозинофилами; 2) соединительнотканые фиброзные изменения с постепенным формированием коллагеновых волокон; 3) диффузное разрастание рубцовой ткани [4]. Важно отметить, что поражения забрюшинного пространства при IgG4-связанном ЗФ гетерогенны и асимметричны: в одних участках изменения носят преимущественно фиброзный характер, а в других преобладает воспалительная инфильтрация. Типичные гистологические изменения могут быть легко обнаружены в крупных образцах операционного материала, тогда как в биоптатах из забрюшинного пространства это может вызвать определенные трудности.

В биопсийном и операционном материале от пациентов с IgG4-связанным ЗФ нами были выявлены признаки, характерные для IgG4-связанной болезни, такие как выраженная лимфоплазматическая инфильтрация, в том числе с формированием лимфоидных фолликулов с центрами, вихреобразный фиброз и облитерирующий васкулит. При иммуногистохимическом исследовании плазматические клетки окрашивались с антителами к IgG4, количество IgG4-позитивных плазматических клеток составило 25 клеток и более в 1 ПЗБУ, а соотношение плазматических клеток IgG4⁺/IgG⁺ в инфильтрате было существенно повышено и составило более 50% во всех наблюдениях. В наблюдениях идиопатического

ЗФ в препаратах отсутствовали основные диагностические критерии IgG4-связанной болезни, количество IgG и IgG4-плазматических клеток в воспалительных инфильтратах было значительно ниже, при этом соотношение плазматических клеток IgG4⁺/IgG⁺ в инфильтрате составляло менее 10%.

При лечении неосложненного IgG4-связанного ЗФ в качестве препаратов первой линии, как и при других проявлениях IgG4-связанной болезни, используют глюкокортикоиды [19], которые подавляют активность лейкоцитов и моноцитов. Примерно у половины пациентов уменьшаются или полностью исчезают патологические изменения органов и тканей, нормализуется уровень IgG4 в сыворотке крови [1]. При возникновении резистентности к глюкокортикоидам или рецидиве заболевания возможно добавление иммуносупрессивных препаратов (микофенолата мофетил, азатиоприн, метотрексат, такролимус и др.) [20]. Хирургическое вмешательство обычно необходимо только у пациентов с неконтролируемым течением болезни и при развитии осложнений [1].

Заключение

Таким образом, среди всех наблюдений идиопатического ЗФ большую долю составляет IgG4-связанный ЗФ, будучи частью системной аутоиммунной IgG4-связанной болезни. К основным морфологическим отличиям IgG4-связанного ЗФ от не связанного с IgG4 идиопатического ЗФ относятся более выраженная воспалительная инфильтрация с преобладанием в инфильтрате лимфоцитов и плазматических клеток, «вихреобразный» характер фиброза и облитерирующий флебит. При иммуногистохимическом исследовании количество плазматических клеток в инфильтратах, экспрессирующих IgG4, составляет более 50% от всех плазматических клеток. При не связанном с IgG4 идиопатическом ЗФ фиброз более выражен и имеет «ламеллярную» структуру, воспалительная инфильтрация незначительная, а количество IgG4⁺ плазматических клеток в инфильтратах составляет менее 10% от всех плазматических клеток. В связи с этим дифференциальный диагноз должен строиться на морфологической оценке и результатах иммуногистохимического исследования с обязательным выявлением экспрессии IgG, CD138 и IgG4 в пораженных тканях, что в ряде случаев позволит избежать ненужного хирургического вмешательства. Достоверный диагноз определяет дальнейшую терапевтическую тактику ведения больных. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено в рамках проведения диссертационной работы С.В. Лищука «Патоморфологические критерии диагностики IgG4-связанной болезни», финансирование осуществлялось за счет средств на утвержденные НИР.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Лищук С.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных; Дубова Е.А. – формирование групп пациентов, набор материала, анализ результатов, написание текста, редактирование рукописи; Павлов К.А. – анализ и интерпретация результатов исследования, статистическая обработка данных, написание текста статьи; Борбат А.М. – анализ и интерпретация результатов, редактирование текста; Удалов Ю.Д. – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

- Lian L, Wang C, Tian JL. IgG4-related retroperitoneal fibrosis: a newly characterized disease. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(11):1049–55. doi: 10.1111/1756-185X.12863.
- Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet.* 2006;367(9506):241–51. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68035-5.
- Казанцева ИА, Лищук СВ. Новая системная патология – IgG4-связанная склерозирующая болезнь. Клиническая и экспериментальная морфология. 2013;(2):12–7. [Kazantseva IA, Lishchuk SV. [IgG4-related sclerosing disease – a new systemic pathology]. *Clinical and Experimental Morphology.* 2013;(2):12–7. Russian.
- Пальцева ЕМ, Должанский ОВ, Морозова ММ, Лищук СВ, Степаненко АБ, Чарчян ЭР, Федоров ДН. IgG4-связанный хронический периаортит с ретроперитонеальным фиброзом. *Архив патологии.* 2014;76(2):32–5. [Paltseva EM, Dolzhansky OV, Morozova MM, Stepanenko AB, Charchyan ER, Fedorov DN, Lishchuk SV. [IgG4-related chronic periaortitis with retroperitoneal fibrosis]. *Archive of Pathology.* 2014;76(2):32–5. Russian.
- Fujimori N, Ito T, Igarashi H, Oono T, Nakamura T, Niina Y, Hijioaka M, Lee L, Uchida M, Takayanagi R. Retroperitoneal fibrosis associated with immunoglobulin G4-related disease. *World J Gastroenterol.* 2013;19(1):35–41. doi: 10.3748/wjg.v19.i1.35.
- Urban ML, Palmisano A, Nicastro M, Corradi D, Buzio C, Vaglio A. Idiopathic and secondary forms of retroperitoneal fibrosis: a diagnostic approach. *Rev Med Interne.* 2015;36(1):15–21. doi: 10.1016/j.revmed.2014.10.008.
- Tzou M, Gazeley DJ, Mason PJ. Retroperitoneal fibrosis. *Vasc Med.* 2014;19(5):407–14. doi: 10.1177/1358863X14546160.
- Rossi GM, Rocco R, Accorsi Buttini E, Marvisi C, Vaglio A. Idiopathic retroperitoneal fibrosis and its overlap with IgG4-related disease. *Intern Emerg Med.* 2017;12(3):287–99. doi: 10.1007/s11739-016-1599-z.
- Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(12):1812–9. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181f7266b.
- Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, Klöppel G, Heathcote JG, Khosroshahi A, Ferry JA, Aalberse RC, Bloch DB, Brugge WR, Bateman AC, Carruthers MN, Chari ST, Cheuk W, Cornell LD, Fernandez-Del Castillo C, Forcione DG, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasahira S, Kawa S, Kawano M, Lauwers GY, Masaki Y, Nakanuma Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani DV, Smyrk TC, Stone JR, Takahira M, Webster GJ, Yamamoto M, Zamboni G, Umehara H, Stone JH. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012;25(9):1181–92. doi: 10.1038/modpathol.2012.72.
- Uibu T, Oksa P, Auvinen A, Honkanen E, Metsärinne K, Saha H, Uitti J, Roto P. Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis. *Lancet.* 2004;363(9419):1422–6. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16100-X.
- van Bommel EF, Jansen I, Hendriks TR, Aarndt AL. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine (Baltimore).* 2009;88(4):193–201. doi: 10.1097/MD.0b013e3181afc420.
- Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, Shinagare S, Sainani N, Hassserjian RP, Deshpande V. Rethinking Ormond's disease: "idiopathic" retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore).* 2013;92(2):82–91. doi: 10.1097/MD.0b013e318289610f.
- Zen Y, Onodera M, Inoue D, Kitao A, Matsui O, Nohara T, Namiki M, Kasashima S, Kawashima A, Matsumoto Y, Katayanagi K, Murata T, Ishizawa S, Hosaka N, Kuriki K, Nakanuma Y. Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(12):1833–9. doi: 10.1097/pas.0b013e3181b72882.
- Stone JR. Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(1):88–94. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283412f7c.
- Lin W, Lu S, Chen H, Wu Q, Fei Y, Li M, Zhang X, Tian X, Zheng W, Leng X, Xu D, Wang Q, Shen M, Wang L, Li J, Wu D, Zhao L, Wu C, Yang Y, Peng L, Zhou J, Wang Y, Sha Y, Huang X, Jiao Y, Zeng X, Shi Q, Li P, Zhang S, Hu C, Deng C, Li Y, Zhang S, Liu J, Su J, Hou Y, Jiang Y, You X, Zhang H, Yan L, Zhang W, Zhao Y, Zeng X, Zhang F, Lipsky PE. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(11):1982–90. doi: 10.1093/rheumatology/kev203.
- Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, Mahajan VS, Della Torre E, Lee H, Kulikova M, Deshpande V, Pillai S, Stone JH. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):190–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205233.
- Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, Sekigami Y, Carruthers M, Wallace ZS, Deshpande V, Stone JH, Pillai S. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(3):679–87. doi: 10.1016/j.jaci.2014.03.034.
- Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, Chari ST, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart PA, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahashi H, Takahira M, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster GJ, Witzig TE, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH; Second International Symposium on IgG4-Related Disease. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(7):1688–99. doi: 10.1002/art.39132.
- Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, Witzig TE, Wallace ZS, Hart PA, Deshpande V, Smyrk TC, Chari S, Stone JH. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1171–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206605.



Clinical and morphological characteristics IgG4-associated retroperitoneal fibrosis

S.V. Lishchuk¹ • E.A. Dubova¹ • K.A. Pavlov¹ • A.M. Borbat¹ • Yu.D. Udalov¹

Background: Retroperitoneal fibrosis (RF) is a rare disease with inflammation and fibrosis of the retroperitoneal soft tissues and adjacent organ involvement. At present, a proportion of RF cases are believed to be IgG4-associated. **Aim:** Clinical and morphological comparison of the IgG4-associated and idiopathic (non-IgG-associated) RF. **Materials and methods:** The study was based on a comprehensive morphological assessment of surgical and biopsy samples taken from 12 RF patients. In addition to hematoxylin eosin stained specimens, we performed immunohistochemistry (IHC) with determination of absolute CD138⁺ counts, IgG⁺ and IgG4⁺ cells in the inflammatory infiltration, as well as IgG4/IgG and IgG4⁺/CD138⁺ ratios. **Results:** The proportion the IgG4-associated RF was 66.7% (8/12). The majority of IgG4-associated RF patients were men, with the mean age of 54.9 ± 10.3 years. Idiopathic RF was found without any gender imbalance in the younger patients. In all cases of IgG4-associated RF, the adjacent organs were also involved, whereas in those with idiopathic RF the aortic wall was involved in only half of the cases. Morphological specimen investigation in IgG4-associated RF showed signs characteristic for an IgG4-associated disorder, such as advanced lymphoplasmocytic infiltration, storiform fibrosis, and obliterating phlebitis. IgG4⁺ plasma cells numbers in the infiltrates was at least 25 per high-power

field, and the IgG4⁺/IgG⁺ and IgG4⁺/CD138⁺ ratios exceeded 50% in all cases. No signs of an IgG4-associated disease were found in idiopathic RF, with significantly lower numbers of IgG⁺ and IgG4⁺ plasma cells in the infiltrations and the IgG4⁺/IgG⁺ ratio below 10%. **Conclusion:** A big proportion of RF is IgG4-associated, being an intrinsic feature of a systemic autoimmune IgG4-associated disease. The differential diagnosis should be based on the morphological assessment and immunohistochemistry results with obligatory identification of CD138, IgG, and IgG4 expression in the involved tissues. In some cases, it allows for avoidance of an unnecessary surgery. Reliable and accurate diagnosis would determine the subsequent treatment strategy of these patients.

Key words: retroperitoneal fibrosis, IgG, IgG4, morphology

For citation: Lishchuk SV, Dubova EA, Pavlov KA, Borbat AM, Udalov YuD. Clinical and morphological characteristics IgG4-associated retroperitoneal fibrosis. Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(2):110–6. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-010.

Received 16 October 2019; revised 22 October 2019; accepted 23 October 2019; published online 23 March 2020

Funding

The study has been performed within a thesis “Criteria for pathomorphological diagnosis of IgG4-related disease” (S.V. Lishchuk, PhD Thesis). No sponsorship has been used.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

S.V. Lishchuk, the study concept and design, data collection and analysis, analysis and interpretation of the study results; E.A. Dubova, recruitment of the patient groups, data collection, analysis of the study results, text writing and editing; K.A. Pavlov, analysis and interpretation of the study results, statistical analysis, text writing; A.M. Borbat, analysis and interpretation of the study results, text editing; Yu.D. Udalov, the paper concept and design, text editing and final approval of the manuscript. All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

Sergey V. Lishchuk – MD, PhD, Head of Department of Pathology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0372-5886>

✉ 46 Zhivopisnaya ul., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 190 94 90. E-mail: slishuk@fmbcfmba.ru

Elena A. Dubova – MD, PhD, Pathologist¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7115-538X>

Konstantin A. Pavlov – MD, PhD, Pathologist¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9076-8907>

Artyom M. Borbat – MD, PhD, Pathologist¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9699-8375>

Yury D. Udalov – MD, PhD, Head Physician¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9739-8478>

¹ State Research Center – Burnasyn Federal Medical Biophysical Center; 46 Zhivopisnaya ul., Moscow, 123182, Russian Federation