Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg., 2021 ; 54(1) : 135-144

Derleme / Review Report

DOI: 10.20492/aeahtd.809877

İMMÜNGLOBÜLİN G4- İLİŞKİLİ HASTALIK

IMMUNOGLOBULIN G4- RELATED DİSEASE

Erdal BODAKÇİ[1], Reşit YILDIRIM[1]

ÖZET

İmmunglobulin-G4 (IgG4) ilişkili hastalık, esas olarak herhangi bir organı aynı anda veya farklı zamanlarda tutabilen fibro-inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık genellikle bir tümörü taklit ederek gözyaşı bezlerini, orbitaları, major tükürük bezlerini, pankreası, safra kanallarını, retroperitoneal alanı, akciğerleri, böbrekleri, aortu, meninksleri ve tiroid bezini etkileyebilen organ büyümesi ile karşımıza çıkmaktadır. Bu yeni hastalığın arkasındaki immünopatogenez henüz açıklanamamıştır. Hastalığın histopatolojik ayırt edici özellikleri arasında IgG4 pozitif plazma hücrelerinin baskın olduğu yoğun lenfoplazmositik infiltrasyonlar, storiform fibrozis ve obliteratif flebit bulunmaktadır. IgG4-ilişkili hastalık tanısı önemli bir klinik sorundur ve basit bir tanısal testi yoktur. Tanıdaki en önemli sorun, IgG4-ilişkili hastalığın sıklıkla hem klinik hem de radyolojik olarak maligniteyi taklit eden bulgularla ortaya çıkabilmesidir. Bu nedenle, yanlışlıkla malignite teşhisini önlemek için IgG4-ilişkili hastalığı, etkilenen organın malign bir tümöründen (kanser veya lenfoma) doğru ve zamanında ayırmak çok önemlidir. Doğru tedavinin verilebilmesi için IgG4-ilişkili hastalığını etkilenen organın benzer inflamatuvar hastalıklarından da ayırmak gereklidir. Pek çok tanı kriterleri önerilmiş ve nihayetinde IgG4-ilişkili hastalık için ilk kapsamlı tanı kriterleri 2011 yılında oluşturulmuştur. 2019 yılında da yeni klasifikasyon kriterleri oluşturulmuştur. Hastalık genellikle steroide iyi yanıt verir, ancak bazen özellikle yüksek risk faktörleri taşıyan hastalarda nüksler görülmektedir. Bu nedenle, aktif hastalığı olanlarda rituksimab gibi B hücre azaltıcı ajan gerekebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: *İmmünglobülin G4, Lenfoplazmositik inflamasyon, IgG4 ilişkili hastalık, Storiform fibrozis*

ABSTRACT

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a fibro-inflammatory disease that can involve essentially any organ simultaneously or metachronously. The disease often presents with organ enlargement that mimics a tumor and can affect the lacrimal glands, orbits, major salivary glands, pancreas, bile ducts, retroperitoneum, lungs, kidneys, aorta, pachymeninges and thyroid gland. The immunopathogenesis behind this new disease has not yet been clarified. Histopathologic hallmarks of IgG4-RD include dense lymphoplasmacytic infiltrations with a predominance of IgG4-positive plasma cells, storiform fibrosis and obliterative phlebitis. The diagnosis of IgG4-RD is a significant clinical challenge, and there is no simple diagnostic test for IgG4-RD. One problem in its diagnosis is that IgG4-RD frequently presents both clinically and radiologically with findings that mimic malignancy. It is therefore critical to differentiate IgG4-RD from a malignant tumor (cancer or lymphoma) of the affected organ in an accurate and timely manner to avoid a misdiagnosis of malignancy. It is also necessary to differentiate IgG4-RD from similar inflammatory diseases of the affected organ for application of the appropriate therapy. Diagnostic criteria for several IgG4-RDs have been proposed, and comprehensive diagnostic criteria for IgG4-RD were firstly established in 2011 later on in 2019, new classification criteria were defined. The disease usually responds well to steroids, but sometimes relapses especially in patients carrying high risk factors. Highly active diseases may therefore require B-cell depletion agent such as rituximab.

Keywords: *Immunoglobulin G4, Lymphoplasmacytic inflammation, IgG4-RD, Storiform fibrosis*

[1] Eskişehir Osmangazi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Geliş Tarihi / Submitted : Ekim 2020 / October 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Ocak 2021 / January 2021

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:
Erdal BODAKÇİ
Eskişehir Şehir Hastanesi Romatoloji Kliniği, Eskişehir, Türkiye
Gsm: +90 532 780 65 36
E-posta: drebodakci@gmail.com

Yazar Bilgileri /Author Information:
Erdal BODAKÇİ (ORCID: 0000-0002-0402-1525),
Reşit YILDIRIM (ORCID: 0000-0003-4040-0212) E-mail: celeng18@gmail.com

Derleme çalışması olduğu için etik kurul onayı gerekmemektedir.

1.GİRİŞ

Immünglobulin-G4 ilişkili hastalık (IgG4-İH), tümör benzeri kitle, lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu, stroriform fibrozis ve her zaman olmasa da serumda IgG4 seviyelerinin artmış olduğu sistemik bir hastalıktır. 2003 yılında organa sınırlı olduğu düşünülen otoimmun pankreatit, Mikulicz sendromu (MH), orbital psödotümör, riedel tiroidit, retroperitoneal fibrozis gibi hastalıkların ortak histopatolojik özellikler gösterdiğinin tespit edilmesiyle beraber IgG4-İH tanımlanmıştır **(Tablo 1)** (1). Günümüzde IgG4-İH, göz, safra yolları, aort, parotis ve submandibular glandlar, pankreas, böbrek, akciğer ve hipofizi de tutabilen geniş spektrumda multisistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarla beraber farkındalık kısmen artmış olsa da hala benign tümöral lezyonlar gibi tedavi edilen ve enfeksiyöz olarak yaklaşılan bu nedenle tanısı ve tedavisi geciken pek çok hasta bulunmaktadır (2).

Tablo-1: IgG4 ilişkili hastalığın komponenti olarak kabul edilen eski tanımlamalar (1)

Mikulicz sendromu (sialadenit, dakroadenit)
Küttner sendromu (izole submandibular bez hastalığı)
Riedel tiroidit
Multifokal fibrosklerozis
Retroperitoneal fibrozis (Ormond hastalığı)
Otoimmun pankreatit tip 1
Mediastinal fibrozis
Periaortitis ve periarteritis
İnflamatuvar aortik anevrizma
İdiyopatik hipokomplementemik tubulointerstisyel nefrit
İnflamatuvar psödotümör (orbita, akciğer, böbrek)

2.EPİDEMİYOLOJİ

Hastalığın prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Japonya' da 2007-2016 yılları arasını kapsayan bir çalışmada 100.000'de 0.8 olan prevalansın yıllar içerisinde 3'e yükseldiği tespit edilmiştir (3). Hastalık hakkındaki farkındalığın artması ile önümüzdeki yıllarda daha net veriler ortaya çıkacaktır. Hastalık genel olarak orta ve ileri yaş popülasyonunda daha sık görülmektedir. Klinik başvuru şekline göre cinsiyetler arasında hastalığın görülme sıklığı değişmektedir. Alerjik hastalık öyküsü, Mikulicz sendromu (sialadenit ve dakriyoadenit) ve tiroidit kadınlarda daha sık iken, otoimmün pankreatit, retroperitoneal fibrozis ve sklerozan kolanjit erkeklerde daha sık görülmektedir (4). Pediatrik popülasyonda hastalığın klinik karakteristiği erişkin popülasyon ile benzer olmakla beraber, yapılan çalışmalarda göz tutulumu ve dakriyoadenitin daha sık görüldüğü bir klinik tablonun olduğu gözlenmiştir (5).

3.PATOGENEZ

Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalarla CD4+ ve foliküler T hücrelerinin temel aktör olduğu, B ve T hücrelerinin aracı olduğu otoimmün bir süreç olduğu kabul görmektedir. lgG4, komplemanı aktive etme yeteneği çok düşük ve aktif Fc reseptörüne düşük afinitede bağlanma gösteren bir moleküldür. Bu nedenle non-inflamatuvar bir immünglobulin olarak kabul edilmektedir (6). IgG4 molekülünün patojenik olduğuna dair elimizde herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda anneksin A11, laminin 511, galektin-3 ve prohibitin gibi otoantijenlerin CD4+ T helper ve sitotoksik T hücreleri tetikleyici rol oynadıkları düşünülmektedir (6). IgG4-İH, temelde inflamatuvar ve fibrotik olmak üzere iki faza ayrılmaktadır. İnflamatuvar fazda yukarıda söz edilen antijenlerin aktivasyonuyla beraber özellikle CD4+ sitotoksik T lenfositlerden granzim ve perforin salgılanır. Bunun yanı sıra IL-1B, IL-6, TGF-beta ve interferon gamma gibi fibroziste rol oynayan sitokinlerin salınımı gerçekleşir (6). Aktive olan lenfosit ailesi, plazmoblastların da etkisiyle tutulum olan bölgede fibroblast akvitasyonu ve kollajen üretimiyle beraber ikinci faz olan fibrotik fazın başladığı düşünülmektedir. B hücre tedavileri (rituksimab gibi) sonrası fibroziste azalma olması, B hücrelerinin fibrotik süreçte ne kadar önemli olduğunu gösteren bir diğer kanıt olarak kabul edilmektedir (6).

4. KLİNİK BULGULAR

4.1.Genel Bakış

IgG4-İH, sistemik bir hastalıktır ve tüm organlar etkilenebilir. Hastalığın klinik semptomları tutulan organa ve tutulum şiddetine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Etkilenen organlarda kitle, hipertrofi, organomegali şeklinde görülebilirken klinik belirti olmaksızın tesadüfen saptanan radyolojik ve histolojik bulgular ile de ortaya çıkabilir. Genellikle subakut seyirlidir ve konstitüsyonel semptomlar gözlenmez. Hastaların %60 ila 90' ında birden fazla organ etkilenir (2). Hastalar genellikle tanı anında kendilerini iyi hissederler ve genellikle ateş gözlenmez. Bununla birlikte, birçok organ tutulumu olan hastalar, tanı konulmadan önce genellikle aylar içinde yaklaşık 9-14 kilo kaybederler. Özellikle kilo kaybedenlerde otoimmün pankreatitin neden olduğu ekzokrin pankreas yetmezliğine bağlı yetersiz sindirim enzimi ve bunun sonucunda yetersiz kaloriye bağlı olması muhtemeldir. IgG4-İH' nın seyri çeşitlidir ve genellikle subakut bir başlangıçla kendini gösterir ve ilerleyici organ yetmezliğine yol açar. Lenfadenopati yaygındır ve astım veya alerji semptomları hastaların yaklaşık %40' ında mevcuttur (7). En sık görülen organ tutulumu otoimmün pankreatit olup %60 oranındadır, ikincisi sialadenittir (%34), ardından tübülointerstisyel nefrit (%23), dakriyoadenit (%23), periaortit (%20) izler (8). Birçok organın bir arada tutulması tanıyı kolaylaştırırken bazen tek organ tutulumu ile başlayabilir ve aylar, yıllar sonra diğer organ tutulumları tek tek eklenebilir. Bu da tanıyı zorlaştırabilir. Birçok merkezden 765 hastanın dahil edildiği bir kohort çalışmasında organ tutulum paternine göre hastalık 4 gruba ayrılmış (9). Her grubun görülme sıklığı benzer olup %20-30'u oluşturmakta (9).

Bu fenotip gruplandırmasına göre:
Grup 1- Pankreato- hepato- biliyer hastalık

Grup 2- Retroperitoneal fibrozis ve / veya aortit
Grup 3- Baş ve boyunla sınırlı hastalık
Grup 4- Klasik Mikulicz sendromu sistemik tutulumla beraber.

Organ tutulumlarına göre hastalığı tek tek inceleyelim:

4.2.Lenfadenopati
Hastalığın sık görülen bir belirtisidir. Genellikle hastalığın diğer klinik veya laboratuvar bulguları ile birlikte görülür ancak ilk veya tek belirtisi ve asemptomatik olabilir. Lenfadenopatiler sayıca fazla ve birçok yerde görülebilir. Genelde 2 cm'nin altında olup nadiren de 5 cm'ye kadar da görülebilirler (10). Genellikle lenf bezleri hassas ve sert değil, lastik gibidir. Yaygın lenfadenopati sıklıkla klinik ve / veya histolojik olarak lenfoma, Castleman hastalığı veya yaygın maligniteye benzer ve bu nedenle bu hastalıklardan ayırt edilmesi gerekir (11). Lenf nodu biyopsisi ile histolojik tanı, diğer hastalıklardan ayırt etmek için, özellikle de lenfadenopatiye diğer organ bulgularının eşlik etmediği durumlarda gereklidir. Ama lenf nodu biyopsileri tanı için genellikle sorunludur. Bundan dolayıdır ki IgG4-İH için patognomik olan storiform fibrozis lenf biyopsilerinde pek görülmez. Dolayısıyla lenf bezinde çok sayıda IgG4 + plazma hücresi görülebilir ve birçok hastalıkta da bulunabilir. Çoğunlukla eozinofil infiltrasyonuna sahiptir. Lenfadenopatili hastalar, yüksek serum IgG4, serum IgG ve IgE, poliklonal hipergamaglobulinemi ve eritrosit sedimantasyon hızında yükselmeler gösterebilir.

4.3. Otoimmün Pankreatit (OİP)
Pankreas, IgG4-İH' ta tanımlanan ilk organdır. Şu anda bilinen iki OİP alt tipi tanımlanmıştır. Tip 1 OİP, IgG4-İH'un pankreas tutulum şekli olup dünya çapında OİP' nin en yaygın formu ve lenfoplazmositik sklerozan pankreatit histopatolojik özellikleriyle karakterizedir (12). Öte yandan tip 2 OİP, IgG4-iH ile ilişkili olmayıp idiyopatik kanal merkezli kronik pankreatit (IDCP) olarak bilinir (13). Tip 2 OİP, Tip 1 OİP' den daha nadir görülmekte ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarına eşlik eder. OİP' nin kronik pankreatitli hastaların %2' sini oluşturduğu tahmin edilmektedir (14). Genellikle pankreasta kitle veya ağrısız tıkanma sarılığı olarak ortaya çıkar ve pankreas kanseri ile karıştırılabilir. Tip 1 OİP' li bazı hastalar akut, tekrarlayan veya kronik pankreatit atakları ile karakterizedir. OİP sıklıkla diabetes mellitus ile ilişkilidir. Tip 1 OİP' li hastaların çoğunda, IgG4 ile ilişkili sklerozan kolanjit, lenfadenopati, tükürük veya gözyaşı bezi tutulumu gibi başka bir IgG4 ile ilişkili durum vardır. Tip 1 OİP tanısında en önemli nokta, onu pankreas kanserinden ayırmadaki zorluktur.

En önemli fark IgG4 seviyesi olup OİP hastalarının %86,4' ünde serum IgG4 seviyelerinde yükselme tespit edilmiştir (15). Tip 1 OİP' nin radyolojik özellikleri arasında gecikmiş kontrastlanmayla birlikte pankreasın yaygın genişlemesi, "sosis" şeklindeki pankreas ve organı çevreleyen bir ödem halesi yer alır. Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografide (ERCP) veya manyetik rezonans kolanjiyopankreatografide (MRCP), OİP ana pankreas kanalının düzensiz ve daralması ile karakterizedir. Pankreas kanserini dışlamak için endoskopik ultrason (EUS) kılavuzluğunda ince iğne aspirasyonu ile histopatolojik tanıya gidilebilir.

4.4. Sklerozan Kolanjit
Genellikle tip 1 OİP ile birlikte görülür. Nadiren OİP yokluğunda görülür. Tanı genelde OİP birlikteliği ile rahatlıkla konulabilir. Bu hastalarda tipik olarak tıkanma sarılığı görülür. Primer sklerozan kolanjiti (PSK), kolanjiyokarsinomdan ayırt etmek zordur. Koledoktan alınmış biyopside IgG4+ plazma hücrelerinin infiltrasyonu, şiddetli fibrozis görülürken serumda artmış IgG4 düzeyi ve glukokortikoidlere dramatik yanıt ile ayrımı yapılabilir. PSK' da kolanjiyografik bulgular; boncuklu, bant benzeri darlık, divertikül benzeri görünümler varken IgG4 ilişkili sklerozan kolanjitte ise segmental tutulumdan ziyade uzun bir darlık ve sonrasında dilatasyon daha sık görülür.

4.5. Tükürük ve Gözyaşı Bezi Tutulumu
Lakrimal ve tükürük bezlerinin iki taraflı simetrik şişmesinden oluşan Mikulicz hastalığı olarak bilinen bozukluk, günümüzde IgG4-İH'nin bir formu olarak kabul edilmektedir. IgG4 ile ilişkili sialadenitte, submandibuler bezler daha sık etkilenirken, Sjögren sendromunda parotis bezi büyümesi baskındır. Ağız kuruluğu genellikle IgG4 ile ilişkili sialadenite de eşlik eder. Genellikle Sjögren sendromundan daha hafiftir ve Sjögren sendromunun tersine, immünosupresyon ile iyileşebilir (16). IgG4 ile ilişkili dakriyoadenitte, (genellikle iki taraflı) lakrimal bezlere ek olarak, bazen ekstraoküler kaslar, orbital yağ dokuları, göz kapakları, trigeminal sinir dalları gibi diğer dokular ve nazolakrimal kanal da tutulur. IgG4 ile ilişkili dakriyoadenitte serum IgG4 seviyeleri, IgG4 ile ilişkili organ tutulum olan diğer formlarda (1070 ± 813 mg / dL), olmayanlara (197 ± 59 mg / dL) göre anlamlı olarak daha yüksektir (17). IgG4 ile ilişkili pankreatitli hastaların yaklaşık yüzde 40' ında ayrıca tükürük veya gözyaşı bezi tutulumu vardır (18). IgG4 ile ilişkili sialoadenit ve dakriyoadenitte patolojik bulgular, IgG4 pozitif hücreler ile lenfoplazmositik infiltrasyonu tipik bulgulardır. Fibrozis ve obliteratif flebit bazen submandibuler bezlerdeki doku örneklerinde bulunur. Minör tükürük bezi biyopsiside IgG4 hastalığını teşhis etmek için kullanılabilir (19). Primer sjögren sendromu ile ayrımında; serolojik testlerin negatifliği (antinükleer antikor, anti-Ro / SSA ve anti-La / SSB otoantikorları), daha yüksek bir alerjik rinit ve bronşiyal astım sıklığı, tükürük ve gözyaşı bezlerinin büyük olmasına rağmen ağız ve göz kuruluğunun hafif olması ile klinik olarak ayrım sağlanabilir.

4.6. Dakriyoadenit ve Orbital Tutulum
IgG4 ile ilişkili oftalmik hastalık, IgG4-İH hastalarının yaklaşık %17-23' ünde görülür (20). İki bezde klinik hastalığın başlangıcı asenkron olsa da bilateral lakrimal bez tutulumu tipiktir. Eş zamanlı tükürük bezi tutulumu yaygındır ve ekstra oftalmik belirtiler hastaların yaklaşık % 70-80' inde görülür (21). Orbital psödotümörlerin yüzde 25 ile 50' sini oluşturuyor gibi görünmektedir (21). Kullanılan tanı kriterlerine bağlı olarak IgG4 başlangıçta nongranülomatöz olmayan idiyopatik orbital inflamas

yon olarak teşhis edilen vakaların yaklaşık yüzde 5 ile 25' ini oluşturur (22). Orbital miyozitin bir nedeni olarak kabul edilir ve bu hastalığı olan hastalar arasında en sık proptozise yol açan orbital miyozittir (23).

4.7. Retroperitoneal Fibrozis

İdiyopatik retroperitoneal fibrozis, nadir görülen bir klinik durumdur; tahmini yaygınlık 100.000 kişi başına 1.38'dir (24). 40-60 yaş arası orta yaşlı bireyleri etkiler ve erkek/kadın oranı 3' e 1 olarak bildirilmiştir (24). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar, retroperitoneal fibrozisin yaklaşık %60' ının IgG4-İH ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle günümüzde IgG4 ile ilişkili retroperitoneal fibrozis olarak adlandırılmaktadır (25). IgG4 ile ilişkili retroperitoneal fibrozis özellikle infrarenal aorta, iliak arterler, üreterleri de içerecek şekilde tutuluma sebep olur. Kronik inflamatuvar ve fibrotik değişikliklerden dolayı obstrüktif üropati oluşturarak hidronefroza sebep olur. IgG4 ile ilişkili retroperitoneal fibrozis, bol miktarda IgG4 pozitif hücre infiltrasyonunu gösterir (24). IgG4-İH, genellikle retroperitoneal viseral malignite olarak yanlış tanı alır ve ameliyatla tedavi edilir. Steroid tedavisine yanıt verdiği için doğru ve erken tanı ile tedavisi önemlidir (25).

4.8. Aortit ve Periaortit

IgG4-İH, enfeksiyöz olmayan aortitin nedenlerinden biri olup aort rezeksiyonu yapılan hastaların patoloji serilerinde görülmüştür (26). Ayrıca IgG4-İH, anevrizmalara sebep olabilir. Özellikle retroperitoneal fibrozise eşlik eder. Radyolojik görüntülemelerde periaortit / periarterit ve damar duvarında kalınlaşma ile tanınabilir (26). Özellikle pozitron emisyon tomografisi (PET) ile FDG tutulumu görülebilir. IgG4 düzeyinin bu tür hastalarda yüksek olması tanıyı kolaylaştırır.

4.9. Tiroid Hastalığı

Riedel tiroiditi, tiroid bezinin IgG4-İH' nın tutulum şeklidir. Sert guatr olarak ortaya çıkan ve bitişik dokularda baskıya bağlı semptomlar (örneğin nefes darlığı, disfaji, ses kısıklığı) üretebilen nadir bir tiroidit formudur. Sitoloji her zaman tanısal değildir ve tanı genellikle maligniteyi dışlamak ve klinik semptomları hafifletmek için sıklıkla yapılan tiroid rezeksiyonundan sonra konur. Bununla birlikte, Hashimoto tiroiditi gibi diğer tiroidit formları ve hipotiroidizm de görülebilir.

4.10. Akciğer ve Plevral Hastalık

Genellikle OİP ve retroperitoneal fibrozis ile birliktelik gösterir (27). Çoğu hastada akciğerde tesadüfen saptanan asemptomatik lezyonlar ile prezente olur. Klinik olarak öksürük, nefes darlığı, ateş, göğüs ağrısı ve hemoptizi gibi spesifik olmayan klinik semptomlar vardır. Viseral veya pariyetal plevrada kalınlaşma görülebilir. Radyolojik olarak, IgG4 ile ilişkili akciğer lezyonları; nodüller, yuvarlak şekilli buzlu cam opasiteleri, alveolar interstisyel ve bronkovasküler kalınlaşmalar şeklinde görülür (27).

4.11. Böbrek Hastalığı

Tübülointerstsiyel nefrit (TIN), membranöz glomerülonefrit ve diğer glomerüler lezyonlar ve piyelit gibi çok çeşitli renal bulguları topluca IgG4 ile ilişkili böbrek hastalığı olarak adlandırılır. Genelde ileri yaşta ve erkeklerde sık görülür. Akut ve kronik böbrek yetmezliği şeklinde prezente olabilir. Hastaların çoğunda başka organ tutulumları da mevcuttur. Yüksek serum IgG4 seviyeleri, IgG4 ile ilişkili böbrek hastalığında en önemli serolojik bulgudur (28). IgG4 ile ilişkili böbrek hastalığının kesin tanısı için histopatolojik bulgular zorunludur. Tomografide sıklıkla gözlenen karakteristik görüntüleme bulguları vardır. Bunlar; çok sayıda düşük yoğunluklu lezyon, böbrek büyümesi, böbrekte hipovasküler soliter kitle ve renal pelvis düzensizliği olmaksızın renal pelvik duvarın hipertrofik lezyonu şeklinde görülebilir (28).

4.12. Diğer İlgili Organlar ve Dokular

Vaka raporları ve küçük vaka serilerinde açıklanan diğer organ ve dokuların tutulumu şunları içerir: Kutanöz psödolenfoma alt kümesini içeren deri hastalığı, otoimmün hepatite benzeyen IgG4-hepatopati ve hepatik inflamatuvar psödotümör, OİP ile ilişkili lenfoplazmositik gastrit, sklerozan mastit ve memenin inflamatuvar psödotümörleri, IgG4 ilgili hipofizitis, pakimenenjit, prostatit, overlerde IgG4 ile ilişkili hastalık, konstriktif perikardit, nazofarengeal hastalık ve amiloidoz gibi nadir durumlar da görülebilir.

5. TANI

IgG4-İH' in tanısı, karakteristik histopatolojik, klinik, serolojik ve radyolojik bulguların kombinasyonuna dayanır. Genel olarak ilgili organların tümör benzeri şişliği, IgG4-pozitif plazma hücrelerinden zengin bir lenfoplazmositik infiltrasyon ve karakteristik özelliklere sahip storiform fibrozis ile tanı konulur. Ek olarak hastaların %60 ila 70'inde yüksek serum IgG4 konsantrasyonları bulunur. IgG4 hastalığından şüphelendirecek ve yüksek ihtimalle IgG4-İH çıkacak durumlar şunlardır:

- Nedeni bilinmeyen pankreatit
- Sklerozan kolanjit
- İki taraflı tükürük ve / veya gözyaşı bezi büyümesi
- Retroperitoneal fibrozis
- Orbital psödotümör veya proptoz

Bu koşullardan en az biriyle gelen hastalar için IgG4-İH olasılığı, yüksek serum IgG4 seviyeleri, alerjik semptomlar ve / veya diğer fibrotik süreçler de mevcutsa önemli ölçüde artar.

Tanı için en önemli adım, tutulan organın histopatolojik değerlendirilmesidir. Histolojisi genel olarak IgG4-pozitif plazma hücreleri, lenfoplazmositik doku infiltrasyonunu içerir; buna storiform özelliklere sahip fibrozis ve sıklıkla obliteratif flebit ve doku eozinofilisi eşlik eder. Ancak histopatoloji bulguları IgG4-İH tanısı için önemli olsa da bu tür bulgular hiçbir zaman IgG4-İH için tek başına tanısal değildir. Patoloji bulguları her zaman klinik, serolojik ve radyolojik veriler ile birlikte değerlendirilmelidir. IgG4-İH' in tanısı, ancak bu dört veriden elde edilen bulguların dikkate alınarak ve po

tansiyel taklitçilerin dışlanmasıyla konulabilir. Serum IgG4 seviyeleri ölçülmelidir, tek başına diagnostik olmamasına rağmen tanıda önemli bir yardımcıdır; çünkü serum IgG4 konsantrasyonları bu hastalık için yeterince ne duyarlı ne de spesifiktir (29). Bu bulguların bir kombinasyonuna dayanarak 2011 yılında belirli tanı kriterleri oluşturulmuştur (30) **(Tablo 2).** 2019 yılında Amerikan Romatoloji Koleji ve Avrupa Romatizma ile Mücadele Birliği tarafından IgG4-İH sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir. Bu sınıflandırma ile klinik, serolojik, radyolojik ve patolojik verilere dayanarak giriş kriterleri, dışlama ve dahil edilme kriterleri oluşturulmuştur (31) **(Tablo 3)**. IgG4-İH sınıflandırma kriterleri, üç aşamalı bir süreç izler. Birincisi, bir hastanın IgG4-İH 'den en sık etkilenen 11 organdan en az birini içerdiğini göstermektir: pankreas, tükürük bezleri, safra kanalları, orbitalar, gözyaşı bezleri, böbrekler, akciğerler, aort, retroperiton, pakimeninksler veya tiroid bezi (Riedel tiroiditi). İkinci adım, dışlama kriterlerini değerlendirmektir. IgG4-İH sınıflandırma kriterleri, IgG4-İH' nin birçok potansiyel taklitçisi nedeniyle yalnızca alternatif bir tanıya dayanmayan mutlak dışlama kriterlerini içeren ilk kriterleridir. IgG4-İH için dışlama kriterleri arasında enfeksiyon olmaksızın tekrarlayan ateş, hızlı radyolojik ilerleme ve belirgin nötrofilik inflamasyon dahil 32 klinik, serolojik, radyolojik ve patolojik özellik bulunur. Bu özelliklerden herhangi birinin varlığı, hastayı IgG4-İH sınıflandırmasından çıkarır. Üçüncü adım dahil edilme kriterleridir. IgG4-İH sınıflandırma kriterleri, giriş kriterleri karşılanırsa, hiçbir dışlama kriteri yoksa toplam puan ≥ 20'ye ulaşırsa karşılanır (31).

6. LABORATUVAR BULGULARI

Serum IgG4 düzeyi IgG4-İH tanısı için en duyarlı ve özgül laboratuvar testi olarak bildirilmektedir ve hastaların %84' ünde (1586/1883) yüksek serum IgG4 seviyeleri (≥135 mg / dL) bildirilmiştir ve ortalama serum IgG4 seviyesi 769 mg / dL'dir (32). Serum IgG4 düzeyinin ≥ 135 mg/dl olması tanıda önemlidir. Hastaların %34' ünde periferik eozinofili olduğu belirtilmiştir. Serolojik testlerde IgG4-İH hastalarının sırasıyla %61, %58, %41, %32 ve %20' sinde poliklonal hipergamaglobulinemi, IgE yükselmesi, hipokomplementemi, antinükleer antijen varlığı ve romatoid faktör varlığı saptanmıştır (32).

7. HİSTOPATOLOJİ

Tipik morfolojik özellikler yoğun lenfoplazmositik infiltrasyon, obliteratif flebit ve hafif-orta şiddette eozinofil inflitrasyonudur. Doku örneklerinde bu histopatolojik özelliklerin varlığı immünhistokimyasal boyama sonuçları ile birlikte olduğunda IgG4-İH tanısını kuvvetle destekler (33).

7.1. Yoğun Lenfoplazmositik İnfiltrasyon

Küçük lenfositler ve araya karışmış plazma hücrelerinin diffüz dağılımından oluşur. Lenfositlerin çoğu T lenfositlerdir, arada B-hücre kümeleri de görülür. Plazma hücreleri lenfosit infiltrasyonunun olmazsa olmaz komponentidir. Hafif ya da orta şiddette eozinofil infiltrasyonu görülebilir. Nötrofiller nadirdir (33).

7.2. Storiform Tipte Fibrozis

Fibroblast ya da miyofibroblastlardan oluşan iğsi hücrelerin oluşturduğu gevşek helezonik dağılım şeklidir. Storiform fibrozis IgG4 ilişkili pankreatit, IgG4 ilişkili retroperitoneal fibrozis ve IgG4 ilişkili TIN için tipik olmakla birlikte IgG4 ilişkili MH ve IgG4 ilişkili lenfadenopatilerde ise nadir görülür (33).

7.3. Obliteratif Flebit

Venöz yapıların yoğun lenfoplazmositik infiltrasyon ile tıkanmasını ifade eder. Lenfosit ve plazma hücreleri hem ven duvarı hem de lümeninde görülür. Nadiren arterit de görülebilir. IgG4 pozitif plazma hücrelerinin varlığı IgG4-İH tanısı için gerekli olmakla birlikte tanısal değildir; çünkü çeşitli inflamatuar infiltratlarda da bulunabilir. IgG4 immün boyamasının semikantitatif analizi ise ayrımı sağlar. Her büyük büyütme alanında 10–50 IgG4 pozitif plazma hücresi arasında değişen çeşitli cut-off değerleri mevcuttur. IgG4+ plazma hücrelerinin IgG+ plazma hücrelerine oranının %50' den fazla olması tanı için oldukça destekleyicidir. Öte yandan organ tutulumunun ileri evrelerinde plazma hücrelerinin azalıp fibrozisin artmasına bağlı olarak tanı koymak güçleşir (33).

8. AYIRICI TANI

IgG4-İH pek çok organı tutabilmesi nedeniyle kesin tanıya giderken malignite, inflamatuvar ve infeksiyöz nedenlerin mutlaka dışlanması gerekmektedir (34) **(Tablo 4).** Klinik pratikte serum IgG4 düzeyleri hastalığın tanısına yaklaşımda sık kullanılsa da hastalık için spesifik değildir (29).

Tablo-2: IgG4 ilişkili hastalık tanı kriterleri (28), 2011

1-Tek ya da multipl organda diffüz/lokalize şişlik ya da kitle/nodüler lezyon varlığını gösteren klinik bulgular
2-Artmış serum IgG4 düzeyi (≥135 mg/dl)
3- Histopatolojik bulgular:
- Belirgin lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu ile birlikte fibrozis
- IgG4+ plazma hücre infiltrasyonu: IgG4+/IgG+ hücre oranının ≥%40 ve büyük büyütmede>10 IgG4+ plazma hücresi

Kesin tanı:(1)+(2)+(3)
Kuvvetle olası tanı: (1)+(3)
Olası tanı: (1)+(2)
Bu kriterlerin duyarlılığı, biyopsi örneklerinin yetersizliği nedeniyle IgG4 ilişkili pankreatit için düşükse de IgG4 ilişkili MH ya da böbrek hastalığı için yeterlidir.

Tablo-3: 2019 Amerikan Romatoloji Koleji ve Avrupa Romatizma ile Mücadele Birliği IgG4-İH için sınıflandırma kriterleri (31)

a) Giriş Kriterleri:
Tipik organ tutulumunun klinik veya radyolojik bulguların olması: pankreas, tükürük bezleri, safra kanalları, orbitalar, lakrimal bezler, böbrek, akciğer, aorta, retroperiton, pakimenengit veya tiroid bezinden birinin tutulmuş olması ve tutulan organın hipertrofisi veya tümör benzeri bir kitlenin varlığı veya bu organlardan birinin etyolojisi belirsiz lenfoplazmasitik infiltrasyonunun eşlik ettiği inflamatuvar sürecin patolojik kanıtının olması.
b) Dışlama Kriterleri: Aşağıdaki öğelerden herhangi birinin varlığı hastayı IgG4-İH sınıflandırmasından çıkarır**.**
1. Klinik Dışlama Kriterleri: Ateşin olması, glukokortikoidlere yanıt vermemesi.
2. Serolojik Dışlama Kriterleri: Açıklanamayan lökopeni ve trombositopeninin olması, periferik eozinofili, pozitif antinötrofil sitoplazmik antikor, pozitif SSA/Ro veya SSB/La antikorları, pozitif çift sarmal DNA, RNP veya Sm antikorların varlığı, diğer hastalık spesifik antikorların ve kriyoglobulineminin olması.
3. Radyolojik Dışlama Kriterleri: Hızlı radyolojik ilerleme, Erdheim-Chester hastalığı ile uyumlu uzun kemik anormallikleri ve splenomegali dahil, yeterince araştırılmamış malignite veya enfeksiyon için şüpheli bilinen radyolojik bulguların olması
4. Patolojik Dışlama Kriterleri: Yeterince değerlendirilmemiş maligniteyi düşündüren hücresel bulgular, inflamatuar miyofibroblastik tümör ile uyumlu belirteçler, nekrotizan vaskülit, belirgin nekroz, başlıca granülomatöz enflamasyon ve makrofaj / histiositik bozukluğun patolojik özellikleri dahil olmak üzere belirgin nötrofilik inflamasyon, Hashimoto tiroiditi (sadece tiroid etkilenirse) ,bilinen Castleman hastalığı ve Crohn hastalığı veya ülseratif kolit tanısı (sadece pankreatobiliyer hastalığı mevcutsa) olması.
Eğer giriş kriterleri sağlanıyorsa ve dışlama kriterlerinden herhangi bir eşleşme yoksa bir sonraki basamak olan dahil edilme kriterlerine geçilebilir.
c) Dahil edilme kriterleri: Her bir kriter içindeki maddeler, sınıflandırma olasılığını artırma veya azaltma derecelerine göre puanlandırılarak düzenlenmiştir.
1. Histopatoloji
- Bilgi vermeyen biyopsi (0)
- Yoğun lenfositik infiltrat (+4)
- Yoğun lenfositik infiltrasyon ve obliteratif flebit (+6)
- Obliteratif flebitin eşlik ettiği veya etmediği yoğun lenfositik infiltrat ve storiform fibroz varlığı (+13)

2. İmmünboyama: 0-16 arasında puanlama yapılır.
- Eğer IgG_4+/IgG oranı %0-40 veya belirsiz* ve bir büyütmede 0-9 IgG_4+ hücrenin olması (0)
- Eğer (1) IgG_4+/IgG oranı ≥%41 ve belirsiz veya bir büyütmede 0-9 IgG_4+ hücrenin olması veya (2) IgG_4+/IgG oranı %0-40 veya belirsiz veya bir büyütmede ≥10 IgG_4+ hücrenin olması (+7)
- Eğer (1) IgG_4+/IgG oranı %41-70 arasında ise ve bir büyütmede ≥10 IgG_4+ hücrenin olması veya (2) IgG_4+/IgG oranı ≥%71 ve bir büyütmede 10-50 arasında IgG_4+ hücrenin olması (+14)
- IgG_4+/IgG oranı ≥%71 ve bir büyütmedeki IgG_4+ hücrenin ≥51 olması (+16)

3. Serum IgG_4 Konsantrasyonu
- Ölçülemeyen veya normal ise (0)
- Normal ile üst limitin 2 katı arasında olması (+4)
- Normal üst limitin 2-5 kat arasında olması (+6)
- Normal üst limitin ≥5 kat üzerinde olması (+11)

4. Bilateral lakrimal, Parotis, Sublingual ve Submandibuler bezler
- Bezlerden herhangi birinin tutulumu yoksa (0)
- Bezlerden 1 tanesi tutulmuşsa (+6)
- Bezlerden 2 veya daha fazla tutulmuşsa (+14)

5. Göğüs
- Herhangi bir tutulumun olmaması veya göğüs incelemesi yapılmamışsa (0)
- Peribronkovasküler ve septal kalınlaşma olması (+4)
- Toraksta paravertebral bant benzeri yumuşak dokunun olması (+10)

6. Pankreas ve Biliyer ağaç
- Herhangi bir tutulum olmaması veya inceleme yapılmamışsa (0)
- Diffüz pankreas büyümesi (lobülasyon kaybının olması) (+8)
- Diffüz pankreas büyümesi ve kapsül nedeniyle yeterince genişleyememe (+11)
- Pankreas (yukardakilerin biri) ve safra kanallarının tutulması (+19)

7. Böbrek
- İnceleme yapılmamışsa veya listelenen öğelerden hiçbiri mevcut değilse (0)
- Hipokomplemantemi (+6)
- Renal pelvis kalınlaşması / yumuşak doku varlığı (+8)
- Bilateral renal kortekste düşük yoğunluklu alanlar (+10)

8. Retroperiton
- İnceleme yapılmamışsa veya listelenen öğelerden hiçbiri mevcut değilse (0)
- Abdominal aort duvarının yaygın kalınlaşması (+4)
- İnfrarenal aort veya iliak arterlerin çevresindeki çevresel veya anterolateral yumuşak doku varlığı (+8)

Toplam puan: IgG4-İH sınıflandırma kriterleri, giriş kriterleri karşılanırsa ve hiçbir dışlama kriteri yoksa toplam puan ≥ 20'ye ulaşırsa karşılanır.

belirsiz***:** Patoloğun infiltrasyon içindeki pozitif boyanan hücrelerin sayısını immün boyanın kalitesiyle ilgili bir nedenden dolayı net bir şekilde belirleyemediği, sayamadığı yine de hücre sayısının en az 10/büyütme olduğunu belirleyebildiği bir durumu ifade eder.
IgG4-İH: İmmunglobulin-G4 ilişkili hastalık, RNP: ribonukleoprotein, Sm: Smith

Tablo-4: IgG4- ilişkili hastalığın ayırıcı tanısı (34)

Pankreatohepatobiliyer tutulum (pankreas kanseri, sklerozan kolanjit, kolanjiyoselüler karsinoma)
Retroperitoneal fibrozis (diğer nedenler; infeksiyöz, idiyopatik)
Aortit/periaortitis (infeksiyonlar, Takayasu arteriti, Behçet hastalığı)
Baş boyun tutulumu (Sjögren sendromu, orbital psödotümör (*ANCA ilişkili vaskülitler)
Pulmoner tutulum (Sarkoidoz, malignite, interstisyel akciğer hastalığı)
Generalize lenfadenopati (Sarkoidoz, lenfoma, multisentrik Castleman hastalığı, Tüberküloz)
Diğer (tiroid, renal)

*ANCA: Antinötrofil sitoplazmik antikorlar

Multisentrik Castleman hastalığı, sarkoidoz, granülomlu polianjit gibi hastalıklarda da serum IgG4 düzeyleri yüksek olabilmektedir (29). Bu nedenle histopatolojik inceleme tanıda en önemli yere sahiptir. Pankreatik tutulumda tümör ile ayrımı çok önemlidir. Radyolojik görüntülemede diffüz tutulum yapmasıyla 'sosis şekli pankreas' tümörden ayrımında yardımcı rol oynayabilir. Tanıda endoskopik ultrasonografi kullanılabilir. Biyopsi ile kesin ayrımın yapılamadığı durumlarda ise steroid tedavisine verilen klinik ve radyolojik yanıt yardımcı olabilir. Sklerozan kolanjitten ayrımı zor olup histopatolojik tanı gerektirir. IgG4 ilişkili retroperitoneal fibroziste, ekstraperitoneal tutulumun olması, radyolojik olarak infrarenalden iliak bölgeye kadar periaortitin eşlik etmesi retroperitoneal fibrozisin diğer nedenleri ile ayrımında kullanılabilir. IgG4 ilişkili aortit veya periaortit tespit edilmesi güç ve ayırıcı tanısı çok zor klinik bir durumdur. Hastanın yaşı, cinsiyeti, sistemik semptomların varlığı, serum IgG4 düzeyleri ve mümkünse histopatolojik tanıya gidilmelidir. Sjögren sendromu sıklıkla bayanlarda görülmekle beraber, biyopside IgG4 ilişkili hastalığa spesifik stroiform fibrozis, obliteratif flebit gibi bulgular görülmez (35).

9. TEDAVİ

9.1. Tedavinin Genel Prensipleri

IgG4-İH, sessiz seyreden doğası, fibrozis ile karakterize patogenezi ve nadir olması sebebiyle erken tanı konmaması halinde ciddi organ hasarına yol açabilen son yıllarda farkındalığı artan bir hastalıktır. Yakın geçmişte tanımlanan bir hastalık olması sebebiyle standart bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Genel tedavi yaklaşımımız gözlemsel çalışmalar, vaka serileri ve otoimmün pankreatit hastalarından elde edilen verilerin sonucunda ortaya çıkmıştır. Tedaviye başlanmadan önce hastalığın yaygınlığı ve organ hasarı iyi değerlendirilmelidir. Bu nedenle her hastadan tam kan sayımı (özellikle eozinofil düzeyi), böbrek ve karaciğer fonksiyonları, pankreas enzimleri (amilaz ve lipaz düzeyleri), serum IgG, IgG4 ve IgE düzeyleri, C3 ve C4 düzeyleri (tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemli) mutlaka istenmelidir. Pankreas tutulumu şüphesi olan veya pankreatik tutulum varlığında fekal elastaz düzeyleri ekzokrin pankreas rezervini göstermede önemli bir yer tutmaktadır. Tübülointerstisyel nefrit açısından idrar analizi yapılmalıdır. Asemptomatik proteinüri görülebilmekle beraber, çoğu hastada tutulum olmasına rağmen normal idrar analizi görülür. Her hastaya toraks, abdominal ve pelvik bilgisayarlı tomografi ile görüntüleme yapılmalıdır. Olanaklar dahilinde bazal bir PET-BT görüntülemenin yapılması hem hastalığın yaygınlığı hem de tedaviye yanıtın takibinde önerilmektedir (36). Asemptomatik lenfadenopati, insidental pulmoner nodüller, hafif submandibular bez şişliği gibi progresif olmayan kozmetik bir sorunun olmadığı sınırlı hastalık varlığında 6 ay aralıklarla yakın takip yapılmalı, klinik ve laboratuvar olarak bir progresyon olması halinde tedavi de düşünülebilir (37). Tüm semptomatik aktif vakalarda (lakrimal bez tutulumu veya orbital psödotümör, proptozisi olanlar, submandimular veya parotis bezi şişliği olanlar, böbrek tutulumu, otoimmün pankreatit, hidronefroza neden olan retroperitoneal fibrozis, aort anevrizması) ve asemptomatik olup radyolojik ya da laboratuvar olarak organ tutulumunun tespit edildiği durumlarda (aortit veya periaortit, retroperitoneal fibrozis) tedavinin başlanması önerilmektedir (37).

Steroidler tedavinin temel basamağını oluşturur. Dirençli olgularda rituksimab ve diğer immünsupresif tedavi yaklaşımları önerilmektedir. Organ disfonksiyonuna yol açan mekanik obstrüksiyon varlığında cerrahi işlemler de tedavinin bir parçasıdır (35).

9.2. Glukokortikoidler

Tedavinin birinci basamağında genellikle prednizon 0.6 mg/kg/gün (30-40 mg/gün) başlanması önerilmektedir. Farklılıklar olmakla beraber hastaların çoğunluğu 4 hafta içerisinde tedaviye yanıt verir. Tedaviyle beraber haftalar içerisinde semptomlarda azalma, tutulan organlardaki kitlelerin boyutlarında küçülme, organ fonksiyonlarında düzelme ve genellikle serum IgG4 düzeyinde düşme gözlenir. Sonrasında her 2 haftada bir 5 mg olmak üzere doz azaltımı yapılarak hastalığın remisyonda kaldığı en düşük dozda 3-6 ay verilmelidir. Erken doz azaltımının yapıldığı vakalarda erken alevlenmelere de sık rastlanmaktadır. Fibrozisin belirgin olduğu vakalarda tedaviye yanıt düşüktür. Kardiyak tamponada neden olan perikardit, aortit ile birliktelik gösteren aort anevrizması, kranyal veya spinal kord tutulumu olan pakimenenjit vakalarında pulse metilprednizolon tedavisi tercih edilebilir. Her ne kadar hastalık başlangıçta kontrol altına alınsa da belli bir süre sonra steroide bağımlılık gelişmekte ve düşük doz (<5-7 mg/gün) steroid dahi yeterli olmamakta

bu nedenle de yeniden doz artımı ihtiyacı doğmaktadır (38). Steroidin uzun dönem komplikasyonları da göz önüne alındığında steroitten kurtarma tedavileri de ek olarak düşünülmelidir (38).

9.3. İmmünsüpresif Ajanlar

Birden fazla organ tutulumu (3 ve daha fazla), belirgin serum IgG4 düzeyi yüksekliği (>5 kat), serum IgE ve eozinofil yüksekliği gibi relaps riskinin yüksek olduğu ileri yaşlı, diabetes mellitus, hipertansiyon ve osteporoz gibi komorbiteleri olan hastalarda immünsüpresif ajanlar ile kombine tedavi düşünülmelidir (38). Ancak literatürde yeterli sayıda hasta ile yapılmış randomize çalışma sayısı azdır. 215 hasta ile yapılan bir çalışmada kombinasyon tedavisi altında yanıtsızlık oranının monoterapiye göre daha az olduğu tespit edilmiştir (%7, %20). Ancak bu çalışmada randomizasyon yapılmadığı için güvenilirliği de tartışmalıdır (39). 69 hasta ile yapılan randomize bir çalışmada ise mikofenolat mofetil (1-1.5 gr/gün) ve steroid kombinasyon tedavisi alan hastalarda steroid monoterapisine göre daha iyi remisyon yanıtları alındığı (%76, %51) görülmüştür (40). Son yayınlanan bir çalışmada leflunomid ve steroid kombinasyonu ile sadece steroid alan hasta grupları karşılaştırılmıştır. Kombinasyon tedavisi alan grupta remisyonda kalma süresi daha uzun, relaps oranı daha düşük (%18, %42), kümülatif steroid dozunun daha az olduğu gözlenmiştir (41). Siklofosfamid (50-100 mg/gün) ve steroid kombinasyonu alan hastalarda steroid monoterapisine göre relaps daha az görülmüştür (%12, %38) (42).

9.4. Rituksimab

Rituksimab, IgG4 ilişkili hastalık tedavisinde en sık kullanılan biyolojik ajandır. Randomize olmayan prospektif ve retrospektif çalışmalarda rituksimab alan hastaların %67-83 kadarında remisyona ulaşıldığı tespit edilmiştir (38). Bu çalışmalarda rituksimab alan hastalarda kümülatif steroid dozunun daha az olduğu görülmüştür. B hücrelerinin sayısının azalmasıyla beraber organdaki fibrozisin de düzeldiği görülmektedir. IgG4-İH tedavisi için rutin bir uygulama protokolü yoktur. Farklı protokolller mevcut olmakla bebraber, romatoloji pratiği göz önüne alındığında 0 ve 15. günlerde 1000 mg dozunda 6 ayda bir uygulama en sık yapılan yaklaşımdır. Rituksimab tedavisinin verilemediği durumlarda azatiyoprin (2 mg/kg/gün) veya mikofenolat mofetil (2.5 g/gün doza kadar) gibi immünsüpresif ajanlar önerilmektedir (40). Rituksimab veya immünosüpresif ajanlara dirençli olgularda yeniden steroid tedavisine başlanması veya immünsüpresif ajanlar arasında geçiş yapılması düşünülebilir.

9.5. Diğer Tedavi Modaliteleri

Abatacept (anti-CTLA4), inebilizumab (anti-CD19), elotuzumab (anti-SLAMF7 antikoru) gibi pek çok ajanın IgG4 ilişkili hastalık tedavisindeki etkinliğini değerlendiren çalışmalar devam etmektedir (43). Diğer biyolojik ilaçlardan infliksimab, tosilizumab kalsinörin inhibitörleri (özellikle takrolimus) ve Bortezomib (proteaz inhibitörü) refrakter hastalarda kullanılabilir (44-45).

9.6. Hastalığın Monitörizasyonu

Hastaların takibi konusunda net bir algoritma bulunmamaktadır. Genel yaklaşım organ tutulumlarının değerlendirilmesi, semptomların sorgulanması, laboratuvar parametreleri ve gereklilik halinde görüntüleme işlemlerinin yapılması şeklindedir. Ancak son yıllarda patogenezde rol alan pek çok molekülün hastalık aktivitesini belirlemede, hastalığın takibinde ve relapsta kullanılabileceği ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Tanı anında serum IgG4 düzeyi yüksek hastalarda, takip parametresi olarak serum IgG4 düzeyi kullanılabilir. Ancak steroid sonrası vakaların %60 oranında serum düzeylerinde düşme olmamakta, relaps vakalarının %10'unda da serum IgG4 düzeyleri normal olmaktadır (46). Bu nedenle serum IgG4 düzeyleri değerli olsa da tek başına relaps ve takipte kullanılmamalıdır. Benzer biçimde serum IgE ve eozinofil düzeyleri de vakaların %30 ile %40 kadarında yüksektir. Bu iki parametrenin yüksekliği hastalık aktivitesini göstermede IgG4'e göre daha iyi görünmektedir (47). Her ne kadar hastaların belirgin bir kısmında serum akut faz reaktanları (ESH, CRP) normal olsa da retroperitoneal fibrozis ve aortit tutulumu olan vakalarda hastalık takibini ve relapsı değerlendirme diğer parametrelere göre daha kullanışlı görünmektedir (48). T hücre aktivasyonunun bir göstergesi olan solubl serum IL-2 reseptör düzeyleri düzeylerindeki yükseklik ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon mevcut olup steroide iyi yanıt veren hastalarda iyi bir takip parametresi olabilir (49). Dolaşan serum plazmoblast seviyeleri, hastalık aktivitesini değerlendirmede değerli serum IgG4 düzeyleri normal olan hastalarda da takip ve relapsta kullanılabilecek bir parametre gibi durmaktadır (50). Dolaşan hafıza B hücreleri aktif hastalık sırasında düşük olup steroid sonrası yükselmektedir. Steroid sonrası 6.aydaki hafıza B hücre düzeyleri relapsı öngörmede yardımcı olabilir (51). Yapılan çalışmalar PET-BT görüntülemenin dolaşan plazmoblast aktivitesini iyi gösterdiği, hastalık takibinde ve relapsta güvenilir olabileceğini göstermektedir. Ancak lenf nodu tutulumu varlığında relaps mı yoksa reaktif bir tutulum mu olduğu konusunda dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır (52).

9.7. Cerrahi Tedavi

Cerrahi yaklaşım, temel olarak IgG4-ilişkili hastalığın gerek kendisinin tutulum gösterdiği organda meydana getirdiği hasar, gerek psödotumoral lezyona bağlı komşu organlarda neden olduğu fonksiyonel kayıpların önüne geçebilmek amacıyla medikal tedaviyle beraber düşünülmelidir. Retroperitoneal fibrozisin neden olduğu hidronefroz, IgG4-ilişkili sklerozan kolanjite bağlı biliyer obstrüksiyon, aortit veya periaortit sonucu gelişen anevrizmatik dilatasyonlar, riedel tiroiditi'ne bağlı trakeal bası gibi durumlarda cerrahi işlemler mutlaka tedavinin bir parçası olmalıdır (16).

10. PROGNOZ

IgG4-İH, uzun dönem prognozu belirsizliğini korur. Hastaların çok azında tedavisiz izlem mümkündür. Bu nedenle çoğu hastada uzun süren bir tedavi yakla

şımı gerekir. Pankreas tutulumuna bağlı diyabet veya pankreatik yetmezlik, sklerozan kolanjite sekonder siroz gelişimi, aort anevziması, retroperitoneal fibrozise bağlı renal yetmezlik gibi kronik süreçlerin yönetimi iyi yapılmalıdır. Yapılan retrospektif çalışmalar tanı anında serum IgG4, IgE ve eozinofil düzeyleri yüksek olan hastalarda relapsların daha sık olduğunu göstermektedir (8). IgG4-İH ile malignite arasındaki ilişki net olarak ortaya konmamıştır. Solid organ maligniteleri (akciğer, pankreas, mide), non-Hodgkin lenfoma sıklığının arttığını bildiren çalışmalarla beraber malignite ile ilişkinin tespit edilemediği çalışmalar da mevcuttur (53). Gelecekte hem tanı hem hastalık aktivitesi ve remisyon için serum IgG4 seviyelerinden daha güvenilir biyobelirteçler gereklidir. Patogenezde rol alan otoantijen düzeyleri, IL-2 reseptör seviyeleri, dolaşan plazmoblastlar, hafıza B hücreleri bu açığı kapatmada yardımcı olacak gibi görünmektedir. Ayrıca IgG4 negatif IgG4 ile ilişkili klinik tablolar da olup patogenezde sadece IgG4 olmadığını göstermektedir. Gelecekte IgG4 negatif IgG4-İH benzeri bir hastalıktan da bahsedebiliriz (54).

Teşekkürler: Derleme çalışmasıdır. Etik kurul onayı gerekmemektedir. Herhangi bir kurum ve kuruluştan maddi destek sağlanmamıştır. Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1.)Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. Arthritis Rheum. 2012; 64:3061-7. doi: 10.1002/art.34593

2.)Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. N Engl J Med. 2012; 366: 539-51. doi:10.1056/NEJMra1104650

3.)Terao C, Ota M, Iwasaki T, et al. IgG4-related disease in the Japanese population: a genome-wide association study. Lancet Rheumatol. 2019; 1: e14-22. doi:10.1016/S2665-9913(19)30006-2

4.)Wang L, Zhang P, Zhang X, et al. Sex disparities in clinical characteristics and prognosis of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 403 patients. Rheumatology (Oxford). 2019;58: 820-30. doi:10.1093/rheumatology/key397

5.)Karim F, Loeffen J, Bramer W, et al. IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. Pediatr Rheumatol Online J. 2016; 14: 18. doi:10.1186/s12969-016-0079-3

6.)Maehara T, Moriyama M, Nakamura S. Pathogenesis of IgG4-related disease: a critical review. Odontology. 2019;107: 127-32. doi:10.1007/s10266-018-0377-y

7.)Kuruma S, Kamisawa T, Tabata T, et al. Allergen-specific IgE antibody serologic assays in patients with autoimmune pancreatitis. Intern Med. 2014; 53:541–3. doi.org/10.2169/internalmedicine.53.0963

8.)Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. Medicine (Baltimore). 2015; 94: e680. doi: 10.1097/ MD.0000000000000680

9.)Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. Ann Rheum Dis. 2019; 78:406-12. doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214603

10.)Cheuk W, Yuen HK, Chu SY, et al. Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease. Am J Surg Pathol. 2008; 32:671-81. doi: 10.1097 / PAS.0b013e318157c068.

11.)Saito Y, Kojima M, Tahata K, et al. Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease. Mod Pathol. 2009;22:589–99. doi.org/10.1038/modpathol.2009.17

12.)Sah RP, Chari ST, Pannala R, et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. Gastroenterology. 2010;139:140-8. doi.org/10.1053/j.gastro.2010.03.054

13.)Hart PA, Levy MJ, Smyrk TC, et al. Clinical profiles and outcomes in idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (type 2 autoimmune pancreatitis): the Mayo Clinic experience. Gut 2016; 65:1702-9. doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309275

14.)Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M, Research Committee on Intractable Diseases of the Pancreas, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. J Gastroenterol. 2007; 42:6-8. doi.org/10.1007/s00535-007-2043-y

15.)Kanno A, Masamune A, Okazaki K, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. Pancreas. 2015;44:835–9. doi: 10.1097 / MPA.0b013e3182480c99

16.)Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, et al. IgG4-related disease. Lancet. 2015;385: 1460–71. doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60720-0

17.)Koizumi S, Kamisawa T, Kuruma S, et al. Clinical features of IgG4-related dacryoadenitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014;252:491–7. doi.org/10.1007/s00417-013-2541-y

18.)Masaki Y, Dong L, Kurose N, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. Ann Rheum Dis. 2009; 68:1310-5. doi.org/10.1136/ard.2008.089169

19.)Akiyama M, Kaneko Y, Hayashi Y, et al. IgG4-related disease involving vital organs diagnosed with lip biopsy: A case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2016; 95: 24. doi.org/10.1097 / MD.0000000000003970

20.)Sato Y, Ohshima K, Ichimura K, et al. Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology. Pathol Int. 2008; 58:465-70. doi.org/10.1111/j.1440-1827.2008.02257.x

21.)Ebbo M, Patient M, Grados A, et al. Ophthalmic manifestations in IgG4-related disease: Clinical presentation and response to treatment in a French case-series. Medicine (Baltimore). 2017; 96: e6205. doi: 10.1097 / MD.0000000000006205

22.)Andrew NH, Sladden N, Kearney DJ, et al. An analysis of IgG4-related disease (IgG4-RD) among idiopathic orbital inflammations and benign lymphoid hyperplasias using two consensus-based diagnostic criteria for IgG4-RD. Br J Ophthalmol. 2015; 99:376-81. doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305545

23.)Wallace ZS, Khosroshahi A, Jakobiec FA, et al. IgG4-related systemic disease as a cause of "idiopathic" orbital inflammation, including orbital myositis, and trigeminal nerve involvement. Surv Ophthalmol. 2012; 57: 26-33. doi.org/10.1016/j.survophthal.2011.07.004.

24.)Van Bommel EF, Jansen I, Hendriksz TR, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. Medicine (Baltimore). 2009;88:193–201. doi: 10.1097 / MD.0b013e3181afc420

25.)Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, et al. Rethinking Ormond's disease: "idiopathic" retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease. Medicine (Baltimore). 2013;92:82–91. doi: 10.1097 / MD.0b013e318289610f

26.)Stone JR. Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease. Current Opinion in Rheumatology. 2011; 23: 88-94. doi: 10.1097/ BOR.0b013e3283412f7c

27.)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: 1886–93. doi: 10.1097 / PAS.0b013e3181bd535b

28.)Kawano M, Saeki T, Nakashima H, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2011;15:615–6. doi.org/10.1007/s10157-011-0521-2

29.)Su Y, Sun W, Wang C, et al. Detection of serum IgG4 levels in patients with IgG4-related disease and other disorders. PLoS One.

2015; 10:e0124233. doi.org/10.1371/journal.pone.0124233
30.)Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD),2011.Mod Rheumatol. 2012;22: 21–30. doi.org/10.1007/s10165-011-0571-z.
31.)Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism IgG4-Related Disease Classification Criteria Working Group. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. Arthritis Rheumatol. 2020;72:7-19. doi: 10.1002/art.41120
32.)Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bosch X, et al. The clinical spectrum of IgG4-related disease. Autoimmun Rev. 2014;13:1203–10. doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.013.
33.)Guma Monica, and Gary S. Firestein. "IgG4-related diseases." Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2012: 425-38. doi.org/10.1016/j.berh.2012.07.001.
34.)Ferry JA, Deshpande V. IgG4-related disease in the head and neck. Seminars in Diagnostic Pathology. 2012; 29: 235-44. doi: 10.1053/j.semdp.2012.07.008
35.)Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. Arthritis Rheumatol. 2015;67: 1688-99. doi:10.1002/art.39132
36.)Brito-Zerón P, Kostov B, Bosch X, et al. Therapeutic approach to IgG4-related disease: A systematic review. Medicine (Baltimore). 2016;95: e4002. doi:10.1097/MD.0000000000004002
37.)Khosroshahi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. Curr Opin Rheumatol. 2011;23:67-71. doi:10.1097 / BOR. 0b013e328341a240
38.)Della-Torre E, Stone JH. "How I manage" IgG4-Related Disease. J Clin Immunol. 2016;36:754-63. doi:10.1007/s10875-016-0331-0
39.)Wang L, Zhang P, Wang M, et al. Failure of remission induction by glucocorticoids alone or in combination with immunosuppressive agents in IgG4-related disease: a prospective study of 215 patients. Arthritis Res Ther. 2018;20: 65. doi:10.1186/s13075-018-1567-2
40.)Yunyun F, Yu P, Panpan Z, et al. Efficacy and safety of low dose Mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: a randomized clinical trial. Rheumatology (Oxford). 2019;58:52-60. doi:10.1093 / rheumatology / key227
41.)Wang Y, Zhao Z, Gao D, et al. Additive effect of leflunomide and glucocorticoids compared with glucocorticoids monotherapy in preventing relapse of IgG4-related disease: A randomized clinical trial. Semin Arthritis Rheum. 2020;50:1513-20. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.01.010.
42.)Yunyun F, Yu C, Panpan Z, et al. Efficacy of Cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. Sci Rep. 2017; 7: 1-8 doi: 10.1038/s41598-017-06520-5.
43.)Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. Nat Rev Rheumatol. 2020;16:702-14. doi: 10.1038/s41584-020-0500-7.
44.)Takanashi S, Kaneko Y, Takeuchi T. Effectiveness of tacrolimus on IgG4-related disease. Mod Rheumatol 2019; 29:892. Takanashi S, Kaneko Y, Takeuchi T. Effectiveness of tacrolimus on IgG4-related disease. Mod Rheumatol. 2019; 29:892-4. doi.org/10.1080/14397595.2018.1532560.
45.)Khan ML, Colby TV, Viggiano RW, et al. Treatment with bortezomib of a patient having hyper IgG4 disease. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. 2010; 10: 217-9. doi: 10.3816/CLML.2010.n.034.
46.)Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-related disease: Clinical and laboratory features in One Hundred Twenty-five patients. Arthritis Rheumatol. 2015; 67: 2466-75. doi:10.1002/art.39205
47.)Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS, et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. Rheumatology(Oxford). 2016;55:1000-8. doi:10.1093/rheumatology/kev438
48.)Lanzillotta M, Campochiaro C, Mancuso G, et al. Clinical phenotypes of IgG4-Related Disease reflect differences in epidemiological features, serological findings, and prognostic outcomes. Rheumatology. 2020; 59: 2435-42. doi.org/10.1093/rheumatology/keaa221
49.)Handa T, Matsui S, Yoshifuji H, et al. Serum soluble interleukin-2 receptor as a biomarker in immunoglobulinG4-related disease. Mod Rheumatol. 2018;28:838-44. doi:10.1080/14397595.2017.1416739
50.)Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. Ann Rheum Dis. 2015;74:190-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205233.
51.)Lanzillotta M, Della-Torre E, Milani R, et al. Increase of circulating memory B cells after glucocorticoid-induced remission identifies patients at risk of IgG4-related disease relapse. Arthritis Res Ther. 2018;20:222. doi: 10.1186/s13075-018-1718-5.
52.)Berti A, Della-Torre E, Gallivanone F, et al. Quantitative measurement of 18F-FDG PET/CT uptake reflects the expansion of circulating plasmablasts in IgG4-related disease. Rheumatology (Oxford). 2017; 56: 2084-92. doi: 10.1093/rheumatology/kex234.
53.)Hirano K, Tada M, Sasahira N, et al. Incidence of malignancies in patients with IgG4-related disease. Intern Med. 2014;53:171-6 doi:10.2169/internalmedicine.53.1342.
54.)Kawano M, Saeki T. IgG4-related kidney disease-an update. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2015;24:193–201. doi: 10.1097 / MNH.0000000000000102

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg., 2021 ; 54 (1/ek sayı) : 135-144
Derleme çalışması olduğu için etik kurul onayı gerekmemektedir.