

## Bölüm 5

### IgG4 İlişkili Hastalık

Oğuzhan ZENGİN<sup>1</sup>  
Oğuz ÖZTÜRK<sup>2</sup>

#### GİRİŞ

Yeni bir klinik durum olarak değerlendirilen İmmunoglobulin G4 (IgG4) ilişkili hastalık ilişkili hastalık kavramı, 2000 yılından sonra tartışılmaya başlandı (1). Hastalığın tanısında Hamano, Kamisawa ve diğerlerinin çok sayıda organ sistemini etkileyen fakat birbiriyle ilgisiz görününen çeşitli klinik antitelerin ortak olarak iki durumu paylaştığı yönündeki gözlemleriydi: birincis serum IgG4 konsantrasyonlarında artma, ikincisi benzersiz histopatolojik özellikler olmasıdır. IgG4 ilişkili hastalıklarının başlıca ayırt edici histolojik özellikleri, lenfoplazmositer infiltrasyon , storiform fibrozis, obliteratif flebit ve hafif ya da orta derecede doku eozinofilidir (2,18).

#### GENEL KLİNİK VE EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLER

İmmunoglobulin G4 ilişkili hastalık, storiform fibrozis , tumor benzeri lezyonlar,IgG4-pozitif plazma hücreleri açısından zengin lenfoplazmositik infiltrasyon ve her zaman olmamakla birlikte yükselmiş serum Igg4 düzeyleri ile karakterize fibroinflamatuvar bir hastalıktır. Bu hastalık yakın döneme kadar sistemik bir hastalık olarak tanımlanmıyordu. Otoimmün pankreatitin , pankreas dışı tutulumu olarak düşünülüyordu(2).

IgG4 ilişkili hastalık safra yolları, tükrük bezleri, periorbital dokular, böbrek, akciğer, lenf nodları, meningeal doku, aorta, göğüs, prostat, tiroid, perikard ve cilt gibi hemen hem tüm organları tutabilmektir (3). Hasta ağırlığına bakılmaksızın tüm organlar atipik bir şekilde tutulabilir. IgG4 ilişkili hastalık pek çok yönden Sarkoidoza benzemekle birlikte histopatolojik olarak çeşitli farklılıklar da göstermektedir.

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları AD e-mail: oguzhanzengin91@gmail.com

<sup>2</sup> Uzm. Dr., Bozüyük Devlet Hastanesi, Bilecik, Türkiye, e-mail: oguzozturk90@gmail.com

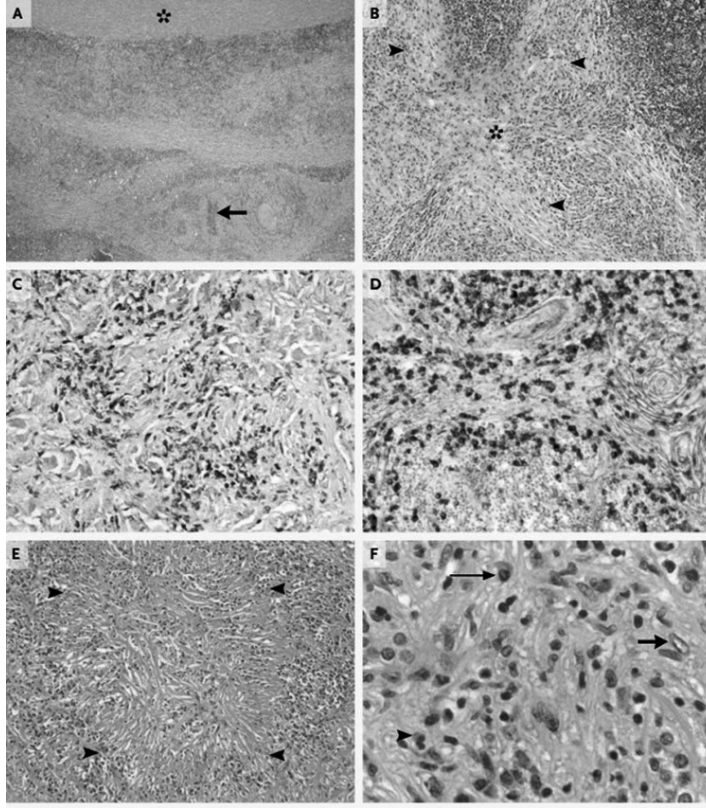
Tek organ tutulumu ile giden bazı sendromlar ; Mikulicz sendromu, Küttner tümörü ve Riedel tiroiditi gibi aslında IgG4 ile ilişkili hastalık spektrumunun bir parçasıdır. Bu vakaların bazıları literatürde yaklaşık yüz yıllık bir tarihe sahiptir.

IgG4 ilişkili hastalık fizyolojik ve klinik olarak farklı hastalıklara benzemesi nedeniyle klinisyenlerin aklında tutması gereken önemli bir klinik antitedir.

Hastalıkta tanı koymada en önemli yöntem biyopsidir. Dokuda ve serumda IgG4 düzeyinin artması da anlamlıdır fakat tanı koydurucu değildir. Hastalığın tanısında histopatolojik olarak korelasyon , doku IgG/IgG4 oranı önemlidir fakat son dönemde “overdiagnosis fenomeni” nedeniyle yanlış tanı koyulabilmektedir. Histopatolojide storiform yoğun lenfoplazmositik infiltrasyon görülmektedir. Glandüler organlarda özellikle duktal yapılarda doku birikimi görülmektedir. Enflamatuar lezyonlar tümefaktif kitleler oluşturarak organ hasarı yapabilmektedir( 4,5).

### ***Önceden Tanı Konulmuş Fakat Artık IgG4 Spekturumunda Olan Hastalıklar (6)***

- 1) Mikulicz Sendromu
- 2) Küttner Tümörü
- 3) Riedel Tiroiditi
- 4) Eozinofilik anjiyolitik fibrozis
- 5) Multifokal fibrosklerozis
- 6) İnflamatuar psödötümör
- 7) Mediastinal fibrozis
- 8) Periaortit ve periarterit
- 9) İnflamatuar aort anevrizması



**Şekil 1:** IgG4 ile ilişkili aortiti olan bir hastadan alınan bir doku örneği, aortun neredeyse tüm duvarını gösterir (Panel A, hematoksilin ve eozin). Ortam (iç katman, yıldız işareti) nispeten etkilenmemiş olsa da, aortun adventisyal yönü (dış katman) üzerinde yoğun bir lenfositik infiltrat ve iltihaplanma ile tıkanmış bir damar mevcuttur. Obliteratif flebitin göstergesidir (ok). Storiform fibrozis (Panel B, hematoksilin ve eozin) aşağıdakilerin karakteristiğidir: IgG4 ile ilişkili dakriyoadenit gibi IgG4 ile ilişkili hastalık. Desen genellikle bantlarla birlikte bir çember tekerleğine benzetilir. Tekerleğin parmaklıklarını temsil eden merkezden (yıldız) yayılan fibroz (ok başları). İmmünoperoksidaz boyamada, IgG4 ile ilişkili aortiti (Panel C) olan bir hastadan alınan örneklerdeki hemen hemen tüm plazma hücreleri ve IgG4 ile ilişkili dakriyoadeniti olan hasta (Panel D) IgG4 için güçlü bir şekilde pozitif iken, küçük lenfositler olumsuz. Bir venöz kanal örneği (Panel E, hematoksilin ve eozin) tamamen obliterasyon ile karakterize edilir (yani obliteratif flebit). Ok uçları damarın çevresini işaretler. Gösterilen numunenin yüksek güçlü bir görüntüsü Panel E (Panel F) lenfositleri, plazma hücrelerini (uzun ok), eozinofilleri (ok başı) ve fibroblastları (kısa ok) gösterir (N Engl J Med 2012;366:539-51 den alıntılanmıştır.).

## Epidemiyoloji

Hastalıkta epidemiyolojisinde genellikle 50 yaş üstü erkekleri tutmaktadır. Erkeklerde böbrek tutulumu ve retroperiton tutulumu daha çok görülmektedir. Sjögren Sendromu ve Primer Bilier Siroz gibi otoimmün hastalıkların kadınlarda

daha fazla görülmesine rağmen bu hastalığın erkeklerde daha fazla görülmesi kontrast oluşturmaktadır(7). Yapılan çalışmalarda pankreatit vakalarının yaklaşık yüz binde 0.8 inde IgG4 ilişkili hastalık tanısı konulmuştur(8).

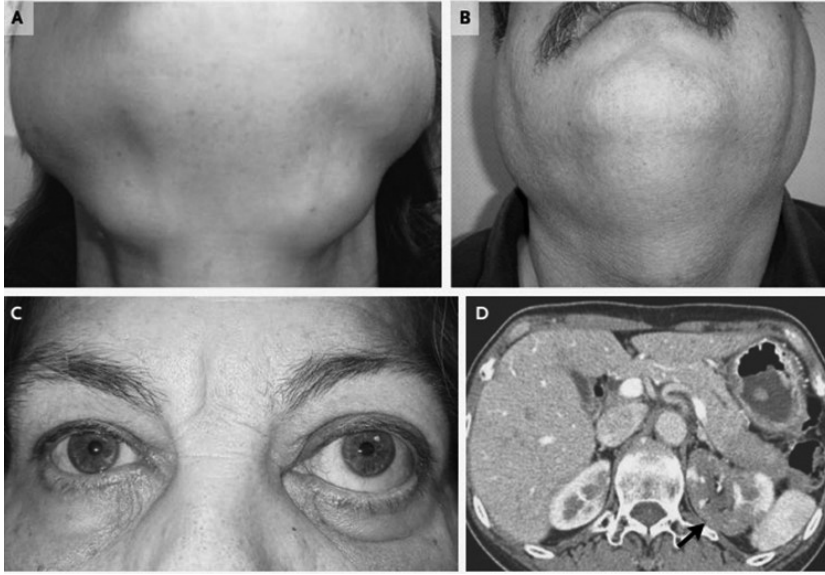
### **Klinik Özellikler ve Organ Tutulumu**

Hastalık genellikle subakut olarak başlamaktadır. Çoğu hastada belirgin bir hastalık durumu mevcut değildir. C reaktif protein yüksekliği ve ateş beklenen bulgular arasında değildir. Hastalık tanısı genel olarak radyolojik tetkikler sırasında tesadüfen veya araştırmak amacıyla alınan biyopsi örneğinde tanı koyulmaktadır.

Bazı hastalarda hastalık tek organda uzun yıllar sınırlı olarak bulunmaktadır. Diğer organ tutulumlarında ise subklinik durum mevcuttur. IgG4 ilişkili hastalıkta major tutulum pankreas olmakla beraber hastaların yüzde %30 un belirgin radyolojik görünümü olan tubulointerstisyel nefrit, hafif proteinüri ve glomerüler olmayan hematüri görülmektedir(9).

Çoklu organ tutulumu hastalığa tanı koymada yol gösterici olmakla beraber hastalığın semptom vermesi aylar ve yıllar sonra ortaya çıkabilir. Az sayıdaki vakada hastalığın organ tutulumu spontan olarak gerileyebilmektedir. 1960'lı yıllarda multipl fibrosklerozis tanısı konan hastaların günümüzde IgG4 ilişkili hastalık olduğu sonradan anlaşılmıştır. Hastalığın diğer belirgin semptomları da tümefaktif lezyonlar ve allerjik bulgulardır. Bazı organlarda ise tümör benzeri lezyonlar olduğu görülmüştür. IgG4 ilişkili hastalıkta atopi, egzema, astım, hemogramda eozinofili gibi allerjik özellikler görülmektedir. Hastaların yüzde 40'ında astım ve kronik sinüzit de görülmektedir (10).

Hastalık bazen büyük organ hasarı hatta organ yetmezliği yapabilir , organ yetmezliği hızlıca gelişebilmektedir. Tedavi edilmeyen IgG4 ilişkili kolanjit aylar içinde karaciğer yetmezliğine neden olabilir. İnflamatuvar aortitlere bağlı gelişen anevrizma ve aort diseksiyonunun yüzde 10 ile 50 arasında değişen oranlarda IgG4 ilişkili hastalığa bağlı olduğu düşünülmektedir(11). Tubulointerstisyel nefrit bu hastalarda tam olarak açıklanamamıştır fakat belirgin böbrek fonksiyon bozukluğu ve böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir (12). Yıkıcı kemik lezyonları Granülomatöz Polianjitis(Önceki ismi Wegener Granülomatozu ) taklit edebilir. Sinüzitlerde, orta kulak bölgesinde ve baş bölgesinde tümör gelişebildiği de rapor edilmiştir fakat diğer organlarda daha az agresif lezyonlar bulunabilmektedir(13).



**Şekil 2:** Panel A, 45 yaş hastada submandibular bezlerin bilateral büyüdüğünü göstermektedir. Panel B, parotis bezinde bilateral büyümesini göstermektedir. Panel C 62 yaşında bir erkekte lakrimal bezin genişlemesine bağlı olarak sol gözde proptozis gösteriyor. Panel D, hesaplanan bir diffüz olarak büyümüş bir pankreasın ve sol böbrekte düzensiz, düşük atenüasyonlu bir alanın (ok) tomografik taraması. Bu radyolojik bulgular, IgG4 ile ilişkili hastalığın histopatolojik ve immünohistokimyasal boyama özelliklerine sahip otoimmün pankreatit ve tubulointerstisyel nefrite karşılık gelir. ( N Engl J Med 2012;366:539-51 den alıntılanmıştır.)

### Görüntüleme Özellikleri

Görüntüleme özellikle akciğerde ve böbreklerde spesifik değildir. IgG4 düzeyinde anlamlı bir ipucu sağlamaz(14). Pankreas görüntülemesinde sırasıyla peripankreatik halenin varlığı ve pankreas kanalının diffüz daralması, peripankreatik yağ dokusuna ve tıkaçıcı olmayan periduktal inflamasyona bağlı uzayan bir fibroinflamatuvar süreci göstermektedir(15). Bilgisayar Tomografide arteriyel lezyonlar homojen duvar kalınlaşması ve kontrastlanma adventisyada gelişen sklerozan inflamasyon ile karakterizedir (16).

### Serolojik Bulgular

IgG4 ilişkili hastalığı olan hastaların çoğunda serum IgG4 düzeyinde yükselme olmaktadır fakat aralığı çok değişmektedir. Hastaların yaklaşık yüzde 30'unda klasik patolojik bulgular olmasına rağmen serum IgG4 düzeyi normal olabilir. Otoimmün pankreatitli hastalarda serum IgG4 düzeyi ile yapılan çalışmalarda iki tipi olduğu konusunda fikir birliği vardır. Bir çalışmada tip 1 otoimmün

pankreatitte ortalama serum artmış IgG4 düzeyi yüzde 80 olarak değerlendirildi (17). Artmış IgG4 düzeyinde heterojenite, sensitivite, spesifite, yalancı negatiflik gibi parametreler için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Steroid kullanan hastalarda bazal serum IgG4 düzeyi azaldığı görülmüştür.

IgG4 düzeyinin takibi nüks açısından fikir verebilir ancak yapılan çalışmalarda dirençli IgG4 yüksekliği olan hastaların yüzde 10'unda hastalığın tekrar nüks ettiği görülmüştür (18).

• Bir veya birden fazla organda diffüz/fokal şişlik/kitle (Klinik öykü, fizik inceleme, görüntüleme)
• Serum IgG4 konsantrasyonu >135 mg/dL
• Histopatolojik incelemede; Belirgin lenfosit ve plazmosit infiltrasyonu ve fibrozis IgG4 pozitif plazma hücresi ile infiltrasyon (IgG4+/IgG+ plazma hücre oranı >%40 ve her büyük büyütme alanında >10 IgG4+ plazma hücresi)

**Şekil 3:** IgG4 ile ilişkili hastalıklar için kapsamlı tanı kriterleri. Kesin tanı 1+2+3, Mümkün(Olanaklı) 1+3, Muhtemel (Olası) 1+2 (Türkiye Klinikleri J Intern Med. 2017;2(2):73-83 den alıntılanmıştır.)

## Tedavi

Tedavi aşamasında hastalığın ciddi organ tutulumu önemli bir parametredir. IgG4 ilişkili hastalığa bağlı lenfadenopati genellikle tedavi gerekmez ve yıllarca tedavisiz takip edilebilmektedir. Organ tutulumu olan hastalarda sistemik tedavi gerekemeyebilir fakat organ yetmezliği geliştiği durumda ise acil tedavi edilmelidir (19,20).

Tedavide ilk tercih glukokortikoidlerdir. Prednizolon 0.6 mg/kg 2-4 haftalık tedavi önerilmektedir. Yazarlar idame tedavide prednizolon 3-6 aylık bir sürede günlük 2.5-5 mg alması 3 yıla kadar kullanılabilir. Diğer bir yaklaşımda ise glukokortikoidlerin 3 ay içinde kesilmesi önerilmektedir. Hastalığın başlangıcında glukokortikoidlerin etkilidir fakat tedavi altında hastalık tekrar alevlenebilmektedir. Azatioprin, Mikofenolat mofetil ve metotreksat glukokortikoid sonrası idame tedavide kullanılmaktadır fakat bu tedavi modaliteleri için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Tekrarlayan ve dirençli hastalığı olanlarda Rituximab bağlı B hücre azalması faydalı bir yaklaşım gibi durmaktadır. Rituximaba bağlı serum IgG4 seviyesi hızlı bir şekilde düşerken diğer IgG subgrupları değişmez. Bu IgG4

düşüşü ile haftalar içinde klinik düzelmeye görülmektedir. Tedaviyi belirleyen ana faktör etkilenen organın fibrozis derecesidir.

Tedavi edilmeyen IgG4 ilişkili hastalık bazen lenfoplazmositik inflamasyondan yaygın fibrozise ilerleyebilmektedir. Uzun süreli fibrozisi olan hastaların glukokortikoidlere ve rituximabın cevabı azdır fakat az sayıda hastada etkili olduğuna dair yayınlar da mevcuttur (21,22).

## SONUÇ

IgG4 ilişkili hastalık, belirgin patolojik özelliklere sahip geniş bir organ yelpazesinde tutulum gösteren bilim camiasında nispeten yeni tanınan bir hastalıktır. Geçmişte tek bir organı etkileyen klinik fenomenlerin günümüzde bu hastalığı organ tutulumları olduğu da anlaşılmıştır. IgG4 ilişkili hastalıkta ; histopatolojik bulgular , serum IgG4 yüksekliği , IgG4 açısından zengin plazma hücrelerinin artması tanıda yardımcı parametrelerdir. Tedavide , immun sisteme ve diğer nedenlere bağlı B hücre sayısında azalması yol gösterici ve ışık tutucu olmaktadır.

## KAYNAKÇA

1. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. 2012. IgG4-related disease. *N. Engl. J. Med.* 366:539–51
2. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732-8.
3. Saeki T, Saito A, Hiura T, et al. Lymphoplasmacytic infiltration of multiple organs with immunoreactivity for IgG4: IgG4-related systemic disease. *Intern Med* 2006;45:163-7
4. Strehl JD, Hartmann A, Agaimy A. Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4- related systemic disorders. *J Clin Pathol* 2011;64:237-43.
5. Sah RP, Chari ST. Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:108-13.
6. Mechanisms of Disease IgG4-Related Disease John H. Stone, M.D., M.P.H., Yoh Zen, M.D., Ph.D., and Vikram Deshpande, M.D *N Engl J Med* 2012;366:539-51. C
7. Raina A, Yadav D, Krasinskas AM, et al. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large US center. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:2295-306.
8. Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J Gastroenterol* 2007;42:Suppl 18:6-8.
9. Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP, et al. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1343-52.
10. Akahane C, Takei Y, Horiuchi A, Kawa S, Nishimori I, Ikeda S. A primary Sjögren's syndrome patient with marked swelling of multiple exocrine glands and sclerosing pancreatitis. *Intern Med* 2002; 41:749-53.
11. Kasashima S, Zen Y, Kawashima A, et al. Inflammatory abdominal aortic aneurysm: close relationship to IgG4-related periaortitis. *Am J Surg Pathol* 2008;32:197- 204.
12. Tsubata Y, Akiyama F, Oya T, et al. IgG4-related chronic tubulointerstitial nephritis without autoimmune pancreatitis and the time course of renal function. *Intern Med* 2010;49:1593-8.

13. Comings DE, Skubi KB, Van Eys J, Motulsky AG. Familial multifocal fibrosclerosis: findings suggesting that retroperitoneal fibrosis, mediastinal fibrosis, sclerosing cholangitis, Riedel's thyroiditis, and pseudotumor of the orbit may be different manifestations of a single disease. *Ann Intern Med* 1967;66:884-92
14. Takahashi N, Kawashima A, Fletcher JG, Chari ST. Renal involvement in patients with autoimmune pancreatitis: CT and MR imaging findings. *Radiology* 2007;242:791-801.
15. Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology* 2004;233:345-52.
16. Inoue D, Zen Y, Abo H. Immunoglobulin G4-related periaortitis and periarteritis: CT findings in 17 patients. *Radiology* 2011;251:625-33.
17. Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1646-53
18. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009;58: 1504-7.
19. Cheuk W, Yuen HK, Chu SY, Chiu EK, Lam LK, Chan JK. Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2008;32:671-81.
20. Sato Y, Kojima M, Takata K, et al. Multicentric Castleman's disease with abundant IgG4-positive cells: a clinical and pathological analysis of six cases. *J Clin Pathol* 2010;63:1084-9.
21. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, et al. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis. III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol* 2010;45:471-7.
22. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, Stone JH. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4- related systemic disease. *Arthritis Rheum* 2010;62:1755-62.