

İmmünglobülin G4 ilişkili hastalık

Immunoglobulin G4-related disease

Figen Yargucu Zihni, Gökhan Keser

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir

Özet

İmmünglobülin G4 (IgG4) ilişkili hastalık (IgG4-IH), çeşitli organ sistemlerini etkileyen, tipik patolojik bulgular ve artmış IgG4 düzeyleri ile seyreden sistemik bir hastalıktır. Geçmişte organa sınırlı farklı hastalıklar olduğu zannedilen bir grup hastalığı kapsamaktadır. Son yıllarda Japon araştırmacıların önderliğinde farklı organ tutulumlarını birleştiren "IgG4 ilişkili hastalık" şeklinde yeni bir adlandırma yapılmış ve her bir tutulum için isimlendirme ve tanı kriterleri belirlenmiştir. Tipik histopatolojik bulgular IgG4+ plazma hücre infiltrasyonu, storiform fibrozis ve obliteratif flebittir. Hastalığın doğal seyri, IgG4'ün patojenik rolü ve bir biyolojik belirteç olarak kullanımı da dahil olmak üzere hastalığın patofizyolojisi tartışmalıdır. Artmış otoreaktif IgG4 antikorları görülsede bunların patogeneze direkt rolü olduğu gösterilememiştir. Glukokortikoidler birincil tedavi seçeneğini oluşturmaktadırlar ve yanıt genel olarak iyidir. Glukokortikoid tedavi ile sıklıkla serum IgG4 düzeylerinde ve dokudaki IgG4+ plazma hücrelerinde azalma görülür. Steroide dirençli ya da doz azaltımına dirençli olgularda azatiyoprin ya da mikofenolat mofetil gibi immünsupresif tedavi gündeme gelebilir. Tekrarlayan ya da refrakter hastalığı olan olgularda rituksimab ya da bortezomib tedavileri de önerilmektedir.

Anahtar sözcükler: İmmünglobülin G4, IgG4 ilişkili hastalık, storiform fibrozis, lenfoplazmatik inflamasyon

Summary

Immunoglobulin G4 (IgG4)-related disease (IgG4-RD) is defined as a multi-organ systemic disorder with typical pathological findings affecting a wide range of organ systems and elevated IgG4 levels. The disease unifies a large number of clinical diagnoses previously considered as being confined to single organ systems. In recent years under the leadership of Japanese researchers a new nomenclature as 'IgG4-related disease' was endorsed uniting the different organ involvements and diagnostic criteria have been defined. Typical histopathologic manifestations are lymphoplasmacytic infiltrate composed of IgG4+ plasma cells, storiform fibrosis, obliterative phlebitis, and mild to moderate eosinophilia. The pathophysiology of the disease still remains controversial, including the natural history of the disease, the pathogenic role of IgG4, and its use as a biomarker. Although elevated autoreactive IgG4 antibodies are observed, there is no evidence that they are directly pathogenic. Glucocorticoids constitute the primary treatment option and the response is generally good. Treatment with steroids often decreases serum levels of IgG4 and tissue levels of IgG4+ plasma cells. In cases either refractory to steroids or resistant to dose reduction of steroids immunosuppressive therapy such as azathioprine or mycophenolate mophetil may be considered. In patients with recurrent or refractory disease, rituximab or bortezomib treatment is also recommended.

Keywords: Immunoglobulin G4, IgG4-RD, storiform fibrosis, lymphoplasmacytic inflammation

İmmünglobülin G4 (IgG4) ilişkili hastalık (IgG4-IH), artmış serum IgG4 düzeyleri ve tipik histopatolojik bulguları olan, steroide iyi yanıt vermesi ile bilinen siste-

mik bir hastalıktır. Tipik histopatolojik bulgular IgG4+ plazma hücre infiltrasyonu, fibrozis ve obliteratif flebittir. Birçok organ ve sistemi etkilemekle birlikte başlıca

İletişim / Correspondence:

Yrd. Doç. Dr. Figen Yargucu Zihni. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir.

e-posta: figenyargucu@yahoo.com

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raeddergisi.org
doi:10.2399/raed.14.10820
Karekod / QR code:



pankreas ve salgı bezlerini (gözyaşı bezleri ve tükürük bezleri) tutar.

İsmlendirme

Farklı organların hastalıklarının bildirilmesi ve bunların artmış IgG4 düzeyi ve IgG4+ plazma hücre infiltrasyonu ile seyreden aynı sistemik tutulumun farklı parçaları olduğunun anlaşılması farklı isimlendirmelerin doğmasına yol açmıştır (**Tablo 1**). Daha sonra Japon araştırma grubu tarafından “IgG4 ilişkili hastalık” terminolojisi öne sürülmüş ve 2011 yılında düzenlenen Uluslararası IgG4 İlişkili Hastalık Sempozyumu’nda bu isimlendirme onaylanmıştır.^[1,2] Aynı sempozyumda her bir organ tutulumu için standart bir isimlendirme şekli de belirlenmiştir (**Tablo 2**). Buna göre “IgG4 ilişkili” ibaresi ön ek olarak kabul edilmiş, tutulan organa göre tamamlanması önerilmiştir (IgG4 ilişkili siyaladenit gibi).

Epidemiyoloji

En sık 50 yaş üzeri erkeklerde görülür (erkek/kadın oranı 3.7–5.7:1).^[3] Baş-boyun tutulumunda ise cinsiyet farkı yoktur.^[4] Hastalık, baş-boyun tutulumlu alt grup dışında erkek dominansı göstererek, kadın cinsiyetin baskın olduğu benzer otoimmün hastalıklardan (Sjögren sendromu, primer bilier siroz gibi) farklılık gösterir.^[4]

IgG4-İH’nin insidans ve prevalansına ilişkin veriler yetersizdir. Japonya’da otoimmün pankreatit prevalansı 0.8/100.000 olarak bildirilmektedir. İnsidans ise 0.28–1.08/100.000 ve yılda 336–1300 yeni hasta olarak bildirilmiştir.^[1]

Patogenez

IgG4-İH’nin tipik özellikleri artmış serum IgG4 düzeyleri ve dokuda IgG4+ plazma hücre infiltrasyonudur. Bu özelliklerin ortaya çıkmasında rol oynayan patogenez ise tam olarak aydınlatılamamıştır. Uygun genetik zeminde, çeşitli uyarıların etkisi sonucu, IgG4 üretiminin arttığı ve bunun da doğal bağışıklığı baskılayarak persistan enfeksiyona neden olduğu öne sürülmektedir.^[5] Dolayısıyla hastalığın patogenezini, doğal ve kazanılmış immün sistemin karşılıklı etkileşimi üzerinden işliyor görünmektedir.

Ailesel olgular nadir olmakla birlikte, kompleks genetik yatkınlık faktörleri sonucu gelişen anormal immün yanıt hastalığa zemin oluşturmaktadır.^[6] Tip 1 otoimmün pankreatitin (IgG4 ilişkili otoimmün pankreatit):

- HLA-DRB1*0401, HLA-DRB1*0405, HLA-DRB1*0701, HLA-DQB1*0202,
- TNF sinyalizasyonunu düzenleyen genler,

Tablo 1. IgG4-İH için literatürde kullanılan çeşitli isimler.

- IgG4 ilişkili hastalık
- IgG4 ilişkili sistemik hastalık
- IgG4 ilişkili sklerozan hastalık
- IgG4 ilişkili sistemik sklerozan hastalık
- IgG4 ilişkili otoimmün hastalık
- Multifokal fibroskleroz
- Hiper-IgG4 hastalığı
- IgG4 pozitif multiorgan lenfoproliferatif sendrom
- Sistemik IgG4 ilişkili plazmositik sendrom
- IgG4 sendromu

- Fc-reseptör benzeri protein 3 kodlayan genin allelleri,
- CTLA4 haplotipleri,
- Voltaja duyarlı potasyum kanallarını kodlayan genlerdeki tek nükleotid polimorfizmleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[6]

Genetik yatkınlık zemininde hastalığı neyin ya da nelerin tetiklediği bilinmemektedir. *Helicobacter pylori*, bazı gram negatif mikroorganizmalar ve *Mycobacterium tuberculosis* gibi çeşitli patojenlerle enfeksiyon varlığı incelenenler arasındadır.^[5]

IgG4-İH’de hipergamaglobulinemi ve bazı otoantikorların pozitifliği olabilmektedir. Örneğin dakriyoade nit ve siyaladeniti olan hastaların %15.7’sinde antinükleer antikor (ANA>1/640 titrede), %20’sinde romatoid faktör ve bazı hastalarda düşük titrede anti-dsDNA pozitifliği bildirilmiştir.^[6] Öte yandan bu antikorların ne hastalık aktivitesi ne de klinikle ilişkisi gösterilemediğinden IgG4-İH için özgün olmadıkları düşünülmektedir.^[6] Anti-karbonik anhidraz III, anti-laktoferrin ve anti-pankreatik tripsin inhibitörü gibi antikorlar, tip 1 otoimmün pankreatitte gösterilmişlerse de özgün değildirler. IgG4-İH’nin diğer tutulumlarında IgG4 tipi otoantikorların varlığı gösterilememiştir.^[5]

IgG4 antikor pozitifliği hastalık için tipik, hatta tanı kriterlerinden biri olarak kabul edilmekteyse de, bu antikorların patogenezdeki rolü kuşkuludur. Tüm IgG tipleri dimerik yapıda olup, molekülün iki monomeri, menteşe bölgesinde (CH2 domain) ağır zincirler arasında kurulan disülfid köprüleri ile birbirine bağlıdır. Ancak diğer IgG alt tiplerinden farklı olarak IgG4’te menteşe bölgesinde zayıf disülfid bağları (nonkovalan) kurulur. Bu özelliği nedeniyle IgG4 molekülü bir yarısını (bir ağır zincir ve buna bağlı bir hafif zincirden oluşan parça) diğer bir IgG4 molekülünün yarısı ile değiştirebilir. Böylece yeni oluşan IgG4 molekülü fonksiyonel olarak monovalan ancak her bir kolu farklı antijenleri tanıyan (iki ayrı Fab koluna sahip) bispesifik bir antikor haline gelir. IgG4 molekülünün diğer bir özelliği de Fc parçasının, Fc reseptörü

ve kompleman proteinlerini aktive etme kapasitesinin zayıf olmasıdır. Bu yüzden de IgG4 antikoru, diğer IgG sınıflarınca gösterilen çoğu efektör fonksiyonu göstermede yetersiz kalır. Böylece IgG4, kompleman ve Fc reseptörlerine bağlanma açısından kompetitif inhibisyon yoluyla diğer IgG subtiplerinin fonksiyonlarına da engel olmuş olur. Ayrıca IgG4, Fc parçası ile diğer immünglobulinlerin Fc parçalarına bağlanarak (Fc-Fc bağlanma) immün kompleks aracılı ve kompleman aracılı immün yanıtları bloke eder. Dahası , tekrarlayan antijenik uyarı sonrası Ig üretimi IgG1'den IgG4'e kayar. Böylece IgG4; tip I, tip II, tip III reaksiyonları önleyerek daha çok anti-inflamatuvar bir antikor olarak fonksiyon gösterir.^[5,6] Sonuç olarak, IgG4 antikoru IgG4-İH'de patojenik mi olduğu, yoksa anti-inflamatuvar özellikleri nedeniyle immünolojik bir epifenomen mi olduğu anlaşılamamıştır.

Doğal immün sistemin IgG4-İH'deki rolü giderek daha çok anlaşılmaktadır. Özellikle *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) ve *damage-associated molecular patterns* (DAMPs)'ların hastalığın olası tetikçileri olduğu sanılmaktadır. PAMPs tarafından, *toll-like receptor* (TLR) ya da *nucleotide-binding oligomerization (NOD)-like receptor* (NLR) gibi reseptörlerin uyarılması sonucu çok miktarlarda IgG4 üretildiği gösterilmiştir.^[6]

IgG4-İH patogenezinde Th2 yanıtı baskındır. Tutulan organlarda IL-10 üreten regülatör T hücre (Treg) infiltrasyonu gelişir.^[6] Sitokin profili de Th2 immün yanıtla uyumludur. IgG4 ilişkili dakrioadenit ve siyaladenit doku örneklerinde, IgG4+:IgG+ hücrelerin oranı ile korele şekilde IL-4, IL-10 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.^[7] Treg tarafından salgılanan IL-10 ve *transforming growth factor* (TGF)- β 'nin artmış serum IgG4 düzeyleri ve fibrozis ile ilişkisi olduğu da öne sürülmektedir.^[6]

Hedef Organlar/Klinik Bulgular

Tüm organlar etkilenebilir (**Tablo 2**). En sık tutulanlar pankreas, hepatobiliyer sistem, tükürük bezleri, orbita ve lenf nodlarıdır. Bu organlarda kitle lezyonları ya da infiltratif tutulum görülebilir.^[8] Kitleli lezyonlar (ya da psödötümörler) sıklıkla malignite ile karışabilir. Semptomlar tutulan organa göre değişiklik gösterir. Hastalık, tutulan organın büyümesi ya da hasarı sonucu ortaya çıkan belirtiler ile prezente olabileceği gibi, klinik belirti olmaksızın tesadüfen saptanan radyolojik bulgular ile de ortaya çıkabilir. Genellikle subakut seyirlidir ve konstitüsyonel semptomlar gözlenmez. Sistemik hastalık olmakla birlikte lokalize tutulumlar da gözlenebilir.^[4]

Alerjik rinit, sinüzit ya da astma gibi atopik belirtiler ve beraberinde serum IgE düzeylerinde artış ve periferik eozinofili görülebilir.^[8]

Orbita, lakrimal bezler ve tükürük bezi tutulumu

IgG4 ilişkili oftalmik hastalıkta lakrimal bezler (dakrioadenit), nazolakrimal kanal, retrobulber yumuşak doku (orbital psödötümör) ve ekstraoküler kaslar (orbital miyozit) tutulabilir ve bazı olgularda trigeminal sinir de etkilenebilir.^[8] Olgular anlamlı görme kaybı ya da keratokonjonktivitis sikka semptomları olmaksızın ünilateral ya da bilateral, ağrısız orbital şişlik ile prezente olurlar.^[4]

Submandibüler bezlerin tutulumu siktir. Ünilateral ya da bilateral submandibüler sert kitle lezyonları şeklinde prezente olarak kronik sklerozan siyaladenit ya da Küttner tümörü olarak adlandırılırlar. Parotis bezleri tek başına ya da submandibüler bezlerle birlikte tutulabilir.

IgG4-İH ve Sjögren sendromu

İlk kez 1888'de Johann von Mikulicz-Radecki tarafından lakrimal bezler ve tükürük bezlerinin eş zamanlı, persistan ve simetrik büyümesi "Mikulicz hastalığı (MH)" olarak adlandırılmıştır.^[1] Daha sonra bu tanımlama 1927'de Schaffer tarafından etyolojiye dikkati çekilerek geliştirilmiş ve tüberküloz ya da lenfomaya sekonder olgular "Mikulicz sendromu", idiyopatik olanlar ise "Mikulicz hastalığı" olarak ayrılmıştır.^[1] 1933'te keratokonjonktivitis sikka, kserostomi ve artrit ile karakterize sistemik hastalık "Sjögren sendromu (SS)" olarak tanımlanmıştır.^[9] 1953 yılında Morgan ve Castleman'ın MH ile SS'nin patolojik olarak idantik olduğunu göstermesi üzerine MH, uzun yıllar SS'nin bir alt tipi olarak kabul edilmiştir.^[10]

Doksanlı yıllarda Japon araştırmacılar tarafından MH ve SS ilişkisi araştırılmaya devam edilmiş ve 2006'da Yamamoto ve ark. tarafından olgu serisi üzerinden MH klinik özellikleri, SS'den farkları da ortaya konarak, tanımlanmıştır.^[11]

1995 yılında idiyopatik pankreatitli olguların bir kısmının otoimmün pankreatit olarak yeniden tanımlanması ve ardından bu olgularda önce IgG4 düzeylerinin yüksek olduğunun ve hemen ardından dokuda IgG4+ plazma hücre infiltrasyonunun gösterilmesi MH'ye ilişkin çalışmalara yeni bir boyut getirmiştir.^[12-14] Mikulicz hastalığı ile otoimmün pankreatit arasındaki kitle lezyonları ve steroide yanıtılık gibi benzerliklerden yola çıkarak yapılan araştırmalar sonucu MH'de da serum IgG4 düzeylerinin yüksek ve dokuda IgG4+ plazma hücre infiltrasyonu olduğu gösterilmiştir.^[15,16] Ayrıca otoimmün pankreatitli olguların %10-30'una MH, MH'li olguların %10'una ise otoimmün pankreatit eşlik etmektedir.^[16,17] Sonraki yıllarda MH ve otoimmün pankreatit ile benzer şekilde IgG4 ilişkili özellikler gösteren çok sayıda doku/organ tutulumunun bildirilmesi ile sistemik bir hastalık olarak "IgG4-İH" tanımı yapılmış ve kabul edilmiş ve tümü aynı tanım çatısında toplanmıştır.^[12] Böylece MH de SS'nin bir alt tipi olmaktan çıkmış ve 2009'da uluslararası SS sempozyumunda da ayrı bir hastalık olarak tanımlanmıştır.^[16,17]

IgG4 ilişkili Mikulicz hastalığı ve Sjögren sendromu – farklılıklar

SS, IgG4-İH ayırıcı tanısında önemlidir. Her iki hastalık yaygın sistemik tutulumları ile pek çok yönden benzerlik ve farklılıklar göstermekle birlikte, günümüzde artık IgG4-İH'nin bir alt tipi/tutulumu olarak ele alınan IgG4 ilişkili MH ile SS'nin farklılıklarını ayrıca vurgulamak gerekir.

Klinik olarak IgG4 ilişkili MH'nin daha ileri yaşlarda (IgG4 ilişkili MH'de 50-60 yaşlar SS'de 40-50'li yaşlar) başladığı ve SS'nin aksine erkek cinsiyetin daha sık olduğu bildirilmektedir (kadın/erkek oranı IgG4 ilişkili MH'de 3:1 SS'de 9:1).^[16,18] IgG4 ilişkili MH'de glandüler

yapılar (lakrimal bezler, parotis ve submandibüler bezler) belirgin şekilde büyüdüğü halde, kseroftalmi ve kserostomi gibi klinik belirtiler SS'ye göre siliktir.^[13,15] Ayrıca salıgı bezi şişliği IgG4 ilişkili MH'de genelde persistan iken SS'de daha çok rekürren özelliindedir.^[16]

Hipergamaglobülinemi her iki hastalıkta da görülebilmekle birlikte otoantikör insidansı SS'ye göre düşüktür.^[16,19] IgG4 ilişkili MH'de antinükleer antikör ve romatoid faktör insidansı SS'nin dörtte biri kadardır.^[19] Ayrıca anti SS-A/SS-B antikörler IgG4 ilişkili MH'de negatifken SS'de pozitifdir (%70/%30).^[16,19] Serum IgG4 düzeyi SS'nin aksine IgG4 ilişkili MH'de yüksektir.^[15,17] IgG4 ilişkili MH'de ortalama serum IgG4 düzeyi 1111 mg/dl

Tablo 2. IgG4-IH kapsamında tutulan organlar ve bu tutulumlarının adlandırılması.

Organ/doku	Yeni adlandırma	Eski adlandırma/açıklama
Pankreas	IgG4 ilişkili pankreatit	Tip 1 otoimmün pankreatit, lenfoplazmositik sklerozan pankreatit
Göz	IgG4 ilişkili oftalmik hastalık	Perioküler bulguların genel adı olup alt tipleri aşağıda listelenmiştir:
Lakrimal bezler	IgG4 ilişkili dakriyoadenit	Dakriyoadenit + siyaladenit = Mikulicz hastalığı
Ekstraoküler kaslar	IgG4 ilişkili orbital miyozit	
Çeşitli anatomik yapılar ile birlikte orbita tutulumu	IgG4 ilişkili panorbital inflamasyon	
Tükürük bezleri (Parotis ve submandibüler bezler)	IgG4 ilişkili siyaladenit (IgG4 ilişkili parotis, IgG4 ilişkili submandibüler bez hastalığı)	Dakriyoadenit + siyaladenit = Mikulicz hastalığı, izole submandibüler bez tutulumu = Küttner tümörü
Meninksler	IgG4 ilişkili pakimenenjit	
Hipofiz	IgG4 ilişkili hipofizit	
Tiroid	IgG4 ilişkili tiroidit	Riedel tiroiditi
Aorta	IgG4 ilişkili aortit/periaortit	Inflamatuvar aort anevrizması, periaortit, periarterit
Arterler	IgG4 ilişkili periarterit	
Mediasten	IgG4 ilişkili mediastenit	Mediastinal fibrozis
Retroperiton	IgG4 ilişkili retroperitoneal fibrozis	Ormond hastalığı
Mezenter	IgG4 ilişkili mezenterit	
Deri	IgG4 ilişkili deri hastalığı	Kutanöz psödolenfoma
Lenf nodları	IgG4 ilişkili lenfadenopati	
Safra yolları	IgG4 ilişkili sklerozan kolanjit	
Safra kesesi	IgG4 ilişkili kolesistit	
Karaciğer	IgG4 ilişkili hepatopati	Safra yolları dışındaki karaciğer tutulumunu ifade eder
Akciğer	IgG4 ilişkili akciğer hastalığı	İnterstiyel pnömonitis
Plevra	IgG4 ilişkili plörit	
Perikard	IgG4 ilişkili perikardit	
Böbrekler	IgG4 ilişkili böbrek hastalığı	Spesifik renal tutulumlar aşağıda listelenmiştir:
Tübülointerstiyel yapılar	IgG4 ilişkili hastalığa sekonder TIN	İdiyopatik hipokomplementemik TIN
Glomerüller	IgG4 ilişkili hastalığa sekonder MN	
Renal pelvis	IgG4 ilişkili renal piyelit	
Meme	IgG4 ilişkili mastit	
Prostat	IgG4 ilişkili prostatit	

MN: Membranöz glomerülo nefrit, **TIN:** Tübülointerstiyel nefrit

ve IgG4/IgG oranı %28.8 iken SS'de IgG4 düzeyi 28.6 mg/dl, IgG4/IgG oranı %2.8 olarak bildirilmiştir.^[17] Ayrıca artmış alerjik rinit ve astım sıklığı, serum IgE düzeylerinin yüksekliği ve periferik kanda eozinofili gibi alerjik faktörler IgG4 ilişkili MH'de SS'ye göre daha sıktır.^[19]

Konvansiyonel Hematoksilin&Eosin boyamada IgG4 ilişkili MH ve SS aynı özellikleri gösterir.^[16,19] Öte yandan anti IgG4 antikor ile immün boyama yapıldığında SS'de farklı olarak IgG4 ilişkili MH'de çok sayıda IgG4+ plazma hücresi varlığı ile ayırım sağlanabilir.^[16,19] Minör tükürük bezi biyopsisi kolay olması bakımından majör tükürük bezi biyopsisine tercih edilebilir ancak duyarlılık ve özgüllüğü yeterince bilinmemektedir. Bazı yayınlarda minör tükürük bezi biyopsilerinin, IgG4+ plazma hücresi saptanması için duyarlılığının düşük ve fibroz/skleroza göstermede yetersiz olduğu bildirilmekle birlikte minör tükürük bezi tutulumunun bezler makroskopik olarak normalken bile var olabileceğini öne süren yayınlar da mevcuttur.^[8,19]

Sjögren sendromunda steroidlerin hastalığın doğal seyirine etkisi net olarak bilinmemektedir ve ciddi ekstraplan-düler hastalık (diffüz interstisyel pnömoni, glomerülonefrit, vaskülit ve periferik nöropati) dışında kortikosteroidlerle tedavi önerilmemektedir. Öte yandan SS'nin aksine IgG4 ilişkili MH'de steroid kullanımı ile salgı bezi boyut ve fonksiyonlarında belirgin düzelmeye sağlanmakta ve bu nedenle kullanılması önerilmektedir.^[17,19]

Pankreas tutulumu

Otoimmün pankreatitli olguların %40–60'ı IgG4-İH'nin pankreatik tutulumunu temsil eder ve tip 1 otoimmün pankreatit olarak da adlandırılır.^[4,8] En sık 59–68 yaş arası erkeklerde görülür ve kadın/ erkek oranı 1:4-7.5'dir.^[4] Genellikle akut pankreatit gibi alevli tablolardan çok ılımlı abdominal semptomlarla seyreder. Ağrısız tıkanma ikteri ile prezente olan olgular radyolojik bulgularla birlikte maligniteyle karışabilir.^[4,8] Sistemik semptomlar nadir olmakla birlikte bazı olgularda yeni tanı tip II diyabet ve steatore görülebilir.^[4]

Görüntüleme yöntemleri ile tipik olarak özellikle baş kısmında olmak üzere pankreasta diffüz büyüme ve pankreatik kanalda daralma ve duvar düzensizlikleri görülür.^[4,8] Biyopsi örneklerinde IgG4-İH için tipik histopatolojik bulgular (lenfoplazmositik infiltrasyon, storiform fibrozis ve obliteratif flebit) izlenir.^[2] Steroide iyi yanıtı olmakla birlikte kesildikten sonra relaps görülebilir.^[20]

Hepatobiliyer sistem tutulumu

Safra yollarının tutulumu (IgG4 ilişkili kolanjit) IgG4 ilişkili pankreatit olgularının %50–90'ında bulunur ve tıkanma ikteri ya da ateş ile prezente olur. Pankreatik tutulum olmaksızın tek başına olması nadirdir. Karaciğer

transplantına progrese olan primer sklerozan kolanjitten farkı genelde steroide yanıtı olmasıdır. Diffüz akalküloz kolesistit ile seyreden safra kesesi tutulumu da IgG4 ilişkili pankreatit olgularının %25'inde görülür ve sıklıkla kolanjit ile birlikte.^[4]

Karaciğer tutulumu daha çok inflamatuvar psödötümör olarak bilinen kitle lezyonu olarak karşımıza çıkar ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmaya neden olabilir. Hemen daima sklerozan kolanjit ile birlikte. Karaciğer biyopsisinde IgG4+ plazma hücrelerinin varlığı skleroz ve obliteratif flebit görülmesi ile klinik benzerlerinden ayırılır.^[3,4]

Böbrek ve üriner sistem tutulumu

IgG4 ilişkili renal parankimal tutulumun tipik şekli IgG4 ilişkili tübülointerstisyel nefrittir (TİN). Diğer interstisyel nefritlerden farklı olarak sıklıkla ekstrarenal lezyonlar (pankreatit, siyaladenit, lenfadenit gibi) ve hipokomplementemi ile birlikte.^[3,4] Olguların sadece %5'inde izole böbrek tutulumu vardır.^[3] Klinik belirtiler, hematurî, proteinüri ile birlikte olabilen renal fonksiyon bozukluğu şeklinde olabilir.^[2,8] Subakut ya da kronik böbrek yetmezliği gelişebilir.^[4] Görüntüleme yöntemlerinde böbreklerde diffüz büyüme, renal pelvis duvarında kalınlaşma, kortikal alanda postkontrast serilerde hipodens kitle ya da diffüz nodüller (psödötümör) izlenebilir.^[3,8] Histolojik kesitlerde ise IgG4+ plazma hücrelerinden zengin infiltrasyon gösteren zonal TİN, fibrozis ve tübüler atrofi izlenir.^[4]

Glomerüler tutulum nadirdir ve mezengial glomerülonefrit ya da IgG4 birikimleri göstermeyen membranöz glomerülonefrit şeklinde olabilir. IgG4 ilişkili membranöz glomerülonefritin idiyopatik membranöz glomerülonefritten farkı fosfolipaz A2 reseptörüne karşı IgG4 antikorlarının olmamasıdır.^[3,8] %40–60'ında romatoid faktör, antinükleer antikor ve hipokomplementemi olması nedeniyle IgG4-İH'ye sekonder membranöz glomerülonefritin daha çok immünkompleks birikimine bağlı olduğu düşünülmektedir.^[3,8]

Alt üriner sistem tutulumu daha nadirdir ve sıklıkla prostata sınırlıdır.^[21]

Santral sinir sistemi, hipofiz, tiroid tutulumu

Santral sinir sistemi tutulumu nadirdir. Daha çok hipopitüitarizm, diabetes insipitus ya da lokal kitle etkisi ile kendini gösteren hipofizer tutulum şeklindedir.^[4] İdiyopatik hipertrofik pakimenenjital olgularının bir kısmının da IgG4-İH olduğu öne sürülmektedir.^[8] IgG4 ilişkili tiroidit; lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu, fibrozis, tiroid bezinde artmış IgG4+ plazma hücreleri ve artmış serum IgG4 düzeyleri ile seyreder. Hashimoto tiroiditinin bir alt tipi olarak düşünülmektedir. Anti-tiroglobulin antikorlar ve anti-tiroid peroksidaz antikorlar IgG4 ilişkili ya da ilişkisiz

Hashimoto'da sıklıkla pozitifdir. Ancak her iki antikorun da titresinin IgG4 ilişkili tiroiditte daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^[5] Klinik olarak subklinik hipotiroidi ve diffüz düşük ekojenite ile seyrederek.^[4,8] IgG4 ilişkili tiroiditin diğer şekli olan Riedel tiroiditinde ise otoantikörler negatif, fibrozis daha belirgindir ve hipotiroidi daha azdır.^[3]

Lenf nodu tutulumu

İki tip lenfadenopati görülebilir: Bir organı drene eden lenf bezlerinin büyümesi ya da bir anatomik bölgenin (mediasten, abdomen ya da aksilla gibi) lenf bezlerinin izole büyümesi. Poliklonal hipergamaglobülinemi, artmış IgG4 düzeyleri ve bazen artmış IgE düzeyleri tipiktir ancak konstitüsyonel semptomlar görülmez.^[8] Lenf nodları genelde asemptomatik olup ağrısız kitle şeklinde ele gelebilirler ya da görüntüleme yöntemlerinde tesadüfen saptanırlar.^[4] Lenfoma, sarkoidoz, Castleman hastalığı ve diğer malignitelerden ayırıcı tanı yapılabilmesi için biyopsi gereklidir. IgG4-İH'de lenf bezlerinde en sık görülen patolojik bulgu reaktif hiperplazi olup tipik olan fibrozis nadirdir.^[3,4,8] Biyopsi örneklerinde ayırıcı tanıda kullanılabilecek IgG4+ plazma hücrelerinin görülmesi için immün boyama gereklidir.^[8] Ayrıca Castleman hastalığı ile kıyaslandığında IgG4 ilişkili lenf nodu tutulumunda hastaların daha yaşlı olduğu, C-reaktif protein ve interlökin-6 düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir.^[5]

Akciğer ve plevra tutulumu

IgG4-İH olgularında pulmoner tutulumun kesin sıklığı bilinmemektedir. Radyolojik ve histolojik bulgulara göre altı tutulum paterni gözlenir: Nodüller; bronkovasküler demette kalınlaşma; alveoler interstisyel hastalık (bal peteği, bronşektazi, diffüz buzlu cam); yuvarlak lokalize buzlu cam; diffüz sklerozan inflamasyon sonucu kalınlaşan visseral ya da parietal plevra lezyonları ve darlığa yol açan hava yolu lezyonları.^[8]

Klinik olarak hastalar kuru öksürük, dispne, balgamda kan, hemoptizi, plevral efüzyon ya da göğüste rahatsızlık hissi ile prezente olabilir. Öte yandan olguların %75'i asemptomatik olup akciğer grafilerinde tesadüfen saptanırlar. Klinik seyir genelde hafif olup steroidle iyi yanıtlanır.^[4]

Ayırıcı tanıda yalnızca klinik ve görüntüleme yeterli değildir. Bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında sarkoidozdan farklı olarak artmış IgG4 düzeyleri saptanır ancak özgün değildir ve BAL IgG4 düzeyleri serum düzeyleri ile koreledir.^[3,4] Churg-Strauss sendromunda da IgG4 düzeyleri artmıştır. Her iki hastalıkta da Th2 sitokin yolu aktif olup kanda ve dokuda eozinofili vardır. Ayırım için histolojik inceleme ve anti nötofil sitoplazmik anti-kor (ANCA) varlığı kullanılabilir.^[6] IgG4-İH'de granülo-matöz yangı ve nekrotizan vaskülit görülmez.^[4] ANCA pozitifliği de Churg-Strauss sendromunda görülür.

Retroperiton, mezenter, mediasten ve aorta tutulumu

IgG4-İH torasik aortayı (özellikle arkus aorta) etkileyerek periaortik fibrozis ve anevrizmal dilatasyona yol açabilir. İnfrarenal abdominal aorta tutulumu da bildirilmiştir.^[8]

Retroperitoneal fibrozis (RPF) ilaca bağlı, malignite ilişkili ya da idiyopatik olabilir.^[22] Sıklıkla karın ağrısı, sırt ağrısı ve üreterlerin obstrüksiyonu sonucu gelişen hidro-üreteronefroza sekonder böbrek yetmezliği ile belirti verir.^[22] "İdiyopatik" olarak sınıflanan RPF vakalarının en azından bir kısmının IgG4 ilişkili olduğu düşünülmektedir.^[22,23] IgG4 ilişkili RPF daha çok erkeklerde görülür.^[24] Beraberinde diğer organların da etkilenmiş olması (tükürük bezleri, pankreas, lenf bezleri, tiroid, orbita vb.) diğer nedenlere bağlı RPF'den ayırmaya yardımcıdır.^[22,23] Ayrıca serum IgG4 düzeyleri de IgG4 ilişkili RPF'te artmıştır.^[22-24] Maligniteden ayırım açısından histopatolojik örnek alınmalıdır. Histolojik incelemede IgG4 ilişkili RPF'te, IgG4+ plazma hücresi oranı (total IgG+ hücrelere oranı) artmıştır.^[22-24] İnflamasyonun gerileyip fibrozisin arttığı ileri dönemde histopatolojik olarak obliteratif vaskülopati varlığı, fibrozisin storiform tipte olması ve eşlik eden diğer tutulumlar ayırıcı tanıda yardımcıdır.^[22,23] Tedavide fibrozis inflamasyona baskın olduğundan steroidle yanıt kötüdür.^[8]

Diğer tutulumlar

Meme tutulumu bir ya da iki memede tek ya da birden fazla olabilen ağrısız kitleler şeklinde kendini gösterir.^[25]

IgG4-İH restriktif perikardit ile de ilişkili olabilir.^[26]

Deri bulguları yüzde ya da başta görülen ve klasik olarak kutanöz psödolenfoma denen eritematöz ya da ten rengi papül ya da plaklar ile karakterizedir.^[27]

Tanı

IgG4 ilişkili MH için tanı kriterleri Eylül 2008'de Japon araştırmacılar tarafından yayımlanmıştır (**Tablo 3**).^[19] Benzer şekilde IgG4 ilişkili pankreatit ve IgG4 ilişkili böbrek hastalığı için ayrı ayrı tanı kriterleri geliştirilmiştir.^[28,29]

Tablo 3. IgG4 ilişkili Mikulicz hastalığı tanı kriterleri.

- Lakrimal, parotis ve submandibüler bezlerin, en az 2 çifti tutan, persistan (>3 ay) simetrik şişliği
- Immünglobülin G4 düzeyinin yüksekliği (≥135 mg/L)
- Lakrimal ve tükürük bezi dokularında IgG4+ plazma hücre infiltrasyonu (5 büyük büyütme alanında IgG4+/IgG+ oranının ≥%40 olması)
- Birinci kriter ile birlikte 2.ve/veya 3. kriterin varlığı IgG4 ilişkili Mikulicz hastalığı tanısını koydurur.

Öte yandan organ spesifik kriterler diğer organların tutulumu için kullanılmamaktadır. Sonuç olarak IgG4-İH üzerinde çalışan iki Japon çalışma grubu tarafından IgG4-İH tanı kriterleri oluşturulmuş ve yayınlanmıştır.^[30] Tanı kriterleri şöyledir:

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

Kesin tanı: 3 kriterin varlığı

Kuvvetle olası (probable) tanı: Organ tutulumu var (a) ve histopatolojik bulgular var (c) ancak serum IgG4 normal

Olası (possible) tanı: Organ tutulumu var (a) ve serum IgG4 yüksek (b) ancak histopatolojik inceleme negatif ya da yapılamamış

Bu kriterlerin duyarlılığı, biyopsi örneklerinin yetersizliği nedeniyle IgG4 ilişkili pankreatit için düşükse de IgG4 ilişkili MH ya da böbrek hastalığı için yeterlidir.^[4]

Laboratuvar Bulguları

Serum IgG4 düzeyi IgG4-İH tanısı için en duyarlı ve özgül laboratuvar testi olarak bildirilmektedir ve olguların çoğunda serum IgG4 düzeyleri artmıştır.^[31,32] Serum IgG4 düzeyinin >135 mg/dl olması tanıda önemlidir. Ancak olguların yaklaşık %30'unda histopatolojik immünohistokimyasal bulgular olduğu halde serum IgG4 düzeyleri normal olabilir.^[32]

Serum IgG4 düzeyi multipl organ tutulumu olanlarda daha yüksek olma eğilimindedir.^[33] Ayrıca otoimmün pankreatitlerde IgG4'ün serum konsantrasyonları ile klinik özellikler ve hastalık aktivitesi ilişkili bulunmuştur.^[34]

Serum IgG4 düzeyinin <135 mg/dl olduğu ve tek organın tutulduğu durumlarda ise IgG4/IgG oranı tanıya yardımcı olabilir.

Öte yandan artmış serum IgG4 düzeylerine inflamatuvar durumlar, kanser, enfeksiyonlar ve normal popülasyonun %5'inde de rastlanabilir.^[4]

Histopatoloji

Tipik morfolojik özellikler yoğun lenfoplazmositik infiltrasyon, obliteratif flebit ve hafif-orta şiddette eozinofil infiltrasyonudur. Doku örneklerinde bu histopatolojik özelliklerin varlığı immünohistokimyasal boyama so-

nuçları ile birlikte olduğunda IgG4-İH tanısını kuvvetle destekler.^[4]

Yoğun lenfoplazmositik infiltrasyon: 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 bileşenidir. Hafif ya da orta şiddette eozinofil infiltrasyonu görülebilir. Nötrofiller nadirdir.^[4]

Storiform tipte fibrozis: Fibroblast ya da miyofibroblastlardan oluşan işçi hücrelerin oluşturduğu gevşek helezonik dağılım şeklindedir. Storiform fibrozis IgG4 ilişkili pankreatit, IgG4 ilişkili retroperitoneal fibrozis ve IgG4 ilişkili TİN için tipik olmakla birlikte IgG4 ilişkili MH ve IgG4 ilişkili lenfadenopatilerde ise nadir görülür.^[4]

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.^[4]

IgG4 pozitif plazma hücrelerinin varlığı IgG4-İH tanısı için gerekli olmakla birlikte tanısal değildir çünkü çeşitli inflamatuvar infiltratlarda da bulunabilir. IgG4 immün boyamasının semikantitatif analizi ise ayrımı sağlar. Her büyük büyütmeye alanında $>10-50$ IgG4 pozitif plazma hücresi arasında değişen çeşitli *cut-off* değerleri mevcuttur. IgG4+ plazma hücrelerinin IgG+ plazma hücrelerine oranının >50 olması tanı için oldukça destekleyicidir.^[4,35] Öte yandan organ tutulumunun ileri evrelerinde plazma hücrelerinin azalması fibrozisin artmasına bağlı olarak tanı koymak güçleşir.^[4]

Ayırıcı Tanı

IgG4 ilişkili hastalık **Tablo 2'**de listelendiği gibi birçok organ ve sistemi etkileyebildiğinden, tanı sürecinde birçok hastalığın ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Genel olarak, tutulan doku ve organların tüm enfeksiyöz, inflamatuvar ve malign hastalıkları ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır. Klinik ve laboratuvar bulgular ve hatta görüntüleme yöntemleri özgün olmayıp, IgG4 ilişkili hastalığın özellikle diğer inflamatuvar hastalıklardan ve malignitelerden ayrımını güçleştirebilmektedir. Artmış serum IgG4 düzeyleri görece en duyarlı ve özgül laboratuvar testi olarak görünse de, IgG4 yüksekliği diğer inflamatuvar patolojilerde, kanserde, enfeksiyonlarda ve hatta normal popülasyonun %5'inde de görülebilmektedir.^[4] Bu nedenle ayırıcı tanıda en önemli rolü histopatolojik inceleme oynamaktadır.

Örneğin, orbita ve periorbital dokuların tutulması sonucunda gelişebilecek psödo-tümör, dakriyoadenit, dakriyosistit ve orbital miyozit gibi tablolar; lenfoma, sarkoidoz, graves hastalığı ve granülomatöz polianjiit (GPA) ile karışabilir. Histopatolojik ayırım dışında, IgG4-İH'de bilate-

ral tutuluş beklenmesi ipucu olabilir. Lenf bezi tutuluşu lenfoma ve multisentrik Castleman hastalığı ile karışabilir. Histopatolojik ayırıcı tanı şarttır. Tükürük bezi tutuluşu nedeniyle sarkoidoz ve SS ile karışabilir. IgG4 ilişkili MH ile SS arasındaki farklılıklar ve bu iki patolojinin ayırıcı tanısı yukarıda ayrıntılı olarak tartışılmıştır. İzole aorta tutuluşunun Takayasu arteritinden ayırımı zordur. Hastanın bir bütün olarak değerlendirilmesi, anjiyografik bulgular ve histopatolojik inceleme mümkün olursa granümatöz vas-külit olup olmaması ayırıcı yardımcı olabilir. Benzer şekilde renal tutuluş; bağ dokusu hastalıklarının renal tutuluşuyla, ilaçlara bağlı tübülointersiyel nefritler ile ve renal tümörler ile; otoimmün pankreatit tablosu pankreas tümörüyle; karaciğer ve safra yollarının tutulması sklerozan kolanjit ve hepatobiliyer malignitelerle karışabilir. Örnekleri artırmak mümkündür. Birçok olguda, son sözü histopatolojik bulgular söyleyecektir.

Tedavi

Glukokortikoidlere yanıt genel olarak iyidir ve birincil tedavi seçeneğini oluşturmaktadırlar.^[3,4,19] Bununla birlikte tedavisiz spontan düzelme de bildirilmiştir.^[3,4,19] Bu durumda tedavi kararı organ tutulumunun yaygınlığına göre verilebilir. FDG-PET tarama IgG4-İH yaygınlığını belirlemede son derece yararlı olmakla birlikte bu endikasyonda geri ödemesi pek çok ülkede yoktur. Pankreas, böbrek, akciğer ya da karaciğerde fonksiyonel yetmezlik yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyeceğinden steroid tedavi düşünülmelidir.^[19] Ayrıca spontan regresyon için izleme bırakılmış olguların önemli bir kısmında relaps ve başka organ tutulumları da gelişebilmektedir.^[4] Relaps sıklığı %25–50 arasında bildirilmektedir.^[3] Glukokortikoidlerle tedavi edilenlerde ise remisyon oranlarının daha yüksek, remisyona girme süresinin daha kısa ve pankreasın ekzokrin fonksiyonunun daha iyi olduğu gösterilmiştir.^[4]

Steroid tedavisinin etkinliği kabul edilmekle birlikte dozu, kullanım süresi, doz azaltımı ve idame tedavi konusunda kesin uzlaşma yoktur. Japon konsensus kararı ile önerilen tedavi şekli 2–4 hafta süreyle 0.6 mg/kg/gün prednizolondur. Dozun 2 haftada bir %10 azaltılarak 2.5–5 mg/gün dozda idame edilmesi öngörülmektedir. Relapsın önlenmesi için idame tedavinin süresi en az 3 ay olmak kaydıyla klinisyene bırakılmıştır.^[19] Mayo klinik protokolünde ise 40 mg/gün prednizon 4 hafta verildikten sonra 7 hafta süreyle 5 mg/hafta hızla doz azaltılarak 11 hafta sonunda tedavinin sonlandırılması önerilmektedir.^[3,4]

Tedaviye yanıt palpabl organların tutulumunda fizik bakı bulgularıyla, derin organların tutulumunda ise görüntüleme yöntemleriyle (bilgisayarlı tomografi) tedavi başlandıktan 2–4 hafta sonra değerlendirilebilir.^[20] Yanıt

alınamayan olgularda ise tanının doğruluğu yeniden gözden geçirilmelidir.^[4,19]

Glukokortikoid tedavi sonrası sıklıkla serum IgG4 düzeylerinde azalma ve dokudaki plazma hücreleri ve IgG4+ plazma hücrelerinde azalma görülür.^[3,4] Ancak tam normalleşme çok nadirdir. Steroid kesildikten sonra serum IgG4 düzeyleri yüksek kalabildiği ve bunların az bir kısmında relaps görüldüğü için relapsları izlemede serum IgG4 düzeyleri yeterli değildir.^[36] Pankreas dışı bulguları olan IgG4-İH olgularında da steroidde iyi yanıt alınmakla birlikte doz düşüldükten sonra tedavi yanıtının sürekliliği belli değildir.^[4]

Tedavi yanıtını belirleyen temel faktör fibrozisin miktarıdır. Yaygın fibrozisin lenfoplazmositik infiltrasyona baskın olduğu olgularda steroidde iyi yanıt olasılığı düşüktür.^[3,4] Bu nedenle fibrozise yatkınlığın olduğu organ tutulumlarında (tiroid ve retroperitoneal doku) steroidde yanıt öngörülememektedir.^[4]

Steroidde dirençli ya da doz azaltısına dirençli, sık relaps görülen olgularda immünsüpresif tedavi gündeme gelebilir. Bu konuda yeterli veri yoktur. Mayo klinik protokolünde steroid doz azaltımına dirençli olgularda azatiyoprin ya da mikofenolat mofetil önerilmektedir.^[4]

Tekrarlayan ya da refrakter hastalığı olan olgularda rituksimab ya da bortezumib tedavileri de önerilmektedir.^[37,38] Kortikosteroidler ve temel etkili ilaçlara dirençli IgG4-İH olgu serisinde on beş gün arayla her biri 1000 mg iki infüzyon şeklinde uygulanan rituksimab tedavisi ile anlamlı klinik ve serolojik yanıt alındığı gösterilmiştir.^[37] On hastalık bu seride, 9 hastada 1 ay içerisinde anlamlı klinik yanıt elde edildiği, fibrozisin baskın olması beklenen Riedel tiroditli ve yaygın organ tutulumu olan bir vakada da klinik yanıt alınamamış olmakla birlikte en azından yeni organ tutulumlarının önüne geçilebildiği bildirilmektedir.^[37] IgG4 düzeylerinde de anlamlı azalma sağlandığı, tekrarlayan kürlerin de etkinliğin devamı ve IgG4 düzeylerinde daha ileri düşmelerle seyrettiği öne sürülmektedir.^[37] Rituksimabın IgG4 ilişkili hastalıkta olası etki mekanizmasının, B hücre depleasyonu sonucu lenfoplazmositik infiltrasyonu azaltması yanı sıra B-hücre/T hücre etkileşimini (*crossstalk*) baskılayarak lezyonlardaki aktive miyofibroblastların sessiz faza geçmelerini sağlamak yoluyla fibrozisi duraklatmak üzerinden de olabileceği öne sürülmektedir.^[39] Öte yandan rituksimab, CD20 negatif uzun ömürlü plazma hücrelerine etki edememektedir. Multipl myelom tedavisinde kullanılan bir proteozom inhibitörü olan bortezumib hem kısa hem de uzun ömürlü plazma hücrelerini azaltabilmektedir.^[38] Multipl myelomdakine benzer şekilde siklofosfamidle kombine kullanıldığında dirençli IgG4-İH'de etkili olabildiğine ilişkin yayınlar olmakla birlikte ileri çalışmalar gerekmektedir.^[38]

Kaynaklar

1. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al; Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan G4 team. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol* 2012;22:1–14.
2. 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.
3. Palazzo E, Palazzo C, Palazzo M. IgG4-related disease. *Joint Bone Spine* 2014;81:27–31.
4. Guma M, Firestein GS. IgG4-related diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;26:425–38.
5. Umehara H, Nakajima A, Nakamura T, et al. IgG4-related disease and its pathogenesis-cross-talk between innate and acquired immunity. *Int Immunol* 2014;26:585–95.
6. Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y. Mechanisms and assessment of IgG4-related disease: lessons for the rheumatologist. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:148–59.
7. Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, et al. T helper subsets in Sjögren's syndrome and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis: a critical review. *J Autoimmun* 2014;51:81–8.
8. Stone JH. IgG4-related disease: nomenclature, clinical features, and treatment. *Semin Diagn Pathol* 2012;29:177–90.
9. Rehman HU. Sjögren's syndrome. *Yonsei Med J* 2003;44:947–54.
10. Morgan WS, Castleman B. A clinicopathologic study of Mikulicz's disease. *Am J Pathol* 1953;29:471–503.
11. Yamamoto M, Harada S, Ohara M, et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:227–34.
12. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995;40:1561–8.
13. 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.
14. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002;359:1403–4.
15. Yamamoto M, Ohara M, Suzuki C, et al. Elevated IgG4 concentrations in serum of patients with Mikulicz's disease. *Scand JRheumatol* 2004;33:432–3.
16. Takahashi H, Yamamoto M, Suzuki C, et al. The birthday of a new syndrome: IgG4-related diseases constitute a clinical entity. *Autoimmun Rev* 2010;9:591–4.
17. Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol* 2006;16:335–40.
18. Qin B, Wang J, Yang Z, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2014 Jun 17. pii: annrheumdis-2014-205375. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205375.
19. Masaki Y, Kurose N, Umehara H. IgG4-related disease: a novel lymphoproliferative disorder discovered and established in Japan in the 21st century. *J Clin Exp Hematop* 2011;51:13–20.
20. Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, et al. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J Gastroenterol* 2011;46:277–88.
21. Uehara T, Hamano H, Kawakami M, et al. Autoimmune pancreatitis-associated prostatitis: distinct clinicopathological entity. *Pathol Int* 2008;58:118–25.
22. Chiba K, Kamisawa T, Tabata T, et al. Clinical features of 10 patients with IgG4-related retroperitoneal fibrosis. *Intern Med* 2013;52:1545–51.
23. Zen Y, Onodera M, Inoue D, et al. Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1833–9.
24. 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.
25. Cheuk W, Chan AC, Lam WL, et al. IgG4-related sclerosing mastitis: description of a new member of the IgG4-related sclerosing diseases. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1058–64.
26. Sakamoto A, Nagai R, Saito K, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis, inflammatory aortic aneurysm, and inflammatory pericarditis—retrospective analysis of 11 case histories. *J Cardiol* 2012;59:139–46.
27. Cheuk W, Lee KC, Chong LY, et al. IgG4-related sclerosing disease: a potential new etiology of cutaneous pseudolymphoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1713–9.
28. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006;41:626–31.
29. Kawano M, Saeki T, Nakashima H, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2011;15:615–26.
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.
31. Yamamoto M, Tabeya T, Naishiro Y, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic diseases and other diseases. *Mod Rheumatol* 2012;22:419–25.
32. Sah RP, Chari ST. Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:108–13.
33. Igarashi H, Ito T, Oono T, et al. Relationship between pancreatic and/or extrapancreatic lesions and serum IgG and IgG4 levels in IgG4-related diseases. *J Dig Dis* 2012;13:274–9.
34. Kawa S, Ito T, Watanabe T, et al. The utility of serum IgG4 concentrations as a biomarker. *Int J Rheumatol* 2012;2012:198314. doi: 10.1155/2012/198314.
35. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25:1181–92.
36. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009;58:1504–7.
37. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:57–66.
38. Khan ML, Colby TV, Viggiano RW, et al. Treatment with bortezomib of a patient having hyper IgG4 disease. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10:217–9.
39. Della-Torre E, Feeney E, Deshpande V, et al. B-cell depletion attenuates serological biomarkers of fibrosis and myofibroblast activation in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2014 Aug 20. pii: annrheumdis-2014-205799. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205799.