

Immune globulin G4 associated disease: Immunosuppressive treatment should be considered

Muhammet Çınar (*), Emre Tekgöz (*), Egemen Akıncıoğlu (**), Mükerrerem Safalı (**), Sedat Yılmaz (*)

ABSTRACT

Immunoglobulin G4(IgG4) related disease (IgG4-RD) is a chronic fibro-inflammatory condition characterized by immunohistochemically positive IgG4-positive plasma cell infiltrates in the tissues, elevated serum IgG4 levels, and fibrosis in the affected organs. The most frequent complaints are associated with obstructive phlebitis, mass and tumor-like tissue swelling. Our case was admitted with a complaint of breast mass, and lymphocyte infiltration, dense fibrosis foci were detected in the breast biopsy. Besides, serum IgG4 levels were found to be increased and IgG4 related disease was diagnosed. The importance of glucocorticoid and immunosuppressive therapy in the treatment of this rare chronic inflammatory disease, which can be confused with many clinical conditions, has been mentioned.

Key words: *Glucocorticoid, Immunoglobulin G4 related disease, Immunosuppressive therapy, Breast mass*

Giriş

İmmünglobulin G4 (IgG4) ilişkili hastalıklar (IgG4-İH), serum IgG4 seviyesinde yükseklik, doku örneklerinde immünohistokimyasal olarak IgG4 antikoruna ile işaretlenen plazmatositlerin varlığı ve çeşitli organlarda storiform (iğsi) benzeri patern gösteren fibrozis ile seyreden kronik inflamatuvar durumdur (1,2). Patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte otoimmün zeminde gelişebileceği düşünülmektedir. Tarihsel süreçte IgG4-İH ilk olarak Mikulicz hastalığı ve otoimmün pankreatit kliniğinde tanımlanmıştır. Bu fibro-inflamatuvar hastalıkta göz, üst solunum yolu, lenf bezleri, santral sinir sistemi, tiroid, akciğer, büyük damarlar, retroperiton, böbrek, gastrointestinal sistem ve meme dokusunda tutulabileceğine dair olgu sunumları mevcuttur. Hastaların en sık başvurduğu yakınmalar tıkalı flebite ait bulgular ve tümöre benzer doku şişliğidir. Bu nedenle birçok malign, enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalık ile karışabilir (3). Bu olguda, memede kitle ile başvuran hastaya IgG4-İH tanısı konmuş ve tedavisinde glukokortikoid (GK) ve immünsüpresif tedavinin önemine değinilmiştir.

Olgu Sunumu

40 yaşında kadın hasta sol meme başında çekinti ve ele gelen kitle şikayeti ile başvurdu. Muayenesinde sol memede saat 12-1 hizasını dolduran yaklaşık 35mm çapında kitlesel lezyon ve sol aksiller bölgede 10mm çapına ulaşan lenf nodları mevcuttu. Mamografisinde sol meme başında retrakte görünüme neden olan asimetrik dansite artışı saptandı. Şüpheli lezyona yönelik yapılan meme ultrasonografisinde saat 12 hizasında 21x7mm, 1-2 hizasında 35x15mm ve 8 hizasında 17x12mm boyutlarında belirgin kitle etkisi oluşturmeyen, düzensiz sınırlı lezyon alanları saptandı. Granülatöz mastit ve duktal karsinom ön tanısı ile yapılan meme biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde meme parankiminde lobulocentrik dağılım gösteren lenfositik inflamatuvar olay, çevre parankim alanlarında yoğun fibrozis gözlemlendi ve lenfositik mastopati (sklerozan lenfositik lobulit) tanısı alındı (Şekil 1). Laboratuvar sonuçlarında; WBC 6,73 K/mm³, Hgb 13,5 g/dl, platelet 323 K/mm³ ve eozinofil sayısı normaldi. AST 17 U/L, ALT 18 U/L, kreatinin 0,65 mg/dl, kalsiyum 9,2 mg/dl, albümin 4,4 g/dl, globulin 2,8 mg/dl, C-reaktif protein 4,74 mg/L (0-8), sedimentasyon 18 mm/saat, immünglobulin G 14 g/L (7,51-15,6), anti-nükleer antikor (ANA) düşük titrede (1/100-1/160) pozitif, anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB negatif, PR3-ANCA ve MPO-ANCA negatif olarak saptandı. Tiroid fonksiyon testleri normaldi. QuantiFERON-TB Gold Testi ve Brusella aglutinasyon testi negatif saptandı. IgG4 seviyesi 213 mg/dl (0-125) olarak yüksek bulundu. Serum IgG4 yüksekliği ve meme dokusu örneklerinde yoğun fibrozisin eşlik etmesinden dolayı IgG4-İH açısından alınan minor tükürük bezi biyopsisinin histopatolojik incelemesi lenfositik siyaloadenit tanısı ile uyumlu idi (Şekil 2). Hem meme, hem tükürük bezi örneklerinin tekrar incelenmesinde plazma

*University of Health Sciences, Department of Internal Medicine, Rheumatology, Ankara, Turkey

*University of Health Sciences, Department of Pathology, Ankara, Turkey

Corresponding Author:

Dr. Emre Tekgöz
İç Hastalıkları AnaBilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Turkey
E-mail: dr.emretkgoz@hotmail.com

Date submitted: Nov 27, 2017 • Date accepted: Jan 02, 2018 • Online publication date: March 15, 2018

hücre infiltrasyonu ve immünohistokimyasal olarak IgG4 ile pozitif işaretlenen hücre saptanmadı. Hastamıza klinik olarak olası IgG4-İH tanısı ile 400 mg/gün hidroksiklorokin sülfat ve 48 mg/gün metil prednizolon (MP) başlandı. GK dozu azaltılarak (24mg/gün MP) yapılan takiplerinin üçüncü ayında memenin ultrasonografik değerlendirilmesinde, sol memede tarifiyen lezyon boyutlarında gerileme saptanırken sağ memede retroa-reolar alanda 21x7mm boyutlarında diğer memede tanımlanan lezyonların aktif formu ile benzer morfolojik özelliklerde yeni lezyon saptandı. Sağ memedeki yeni gelişen lezyondan ötürü GK dozu artırılarak (48mg/gün MP) tedavisine metotreksat (15mg/hafta) eklendi. 3 ve 6. aydaki kontrollerindeki ultrasonografik görüntülerinde lezyon boyutlarında belirgin gerileme olmayan hastanın metotreksat tedavisi kesilerek yerine azatioprin (150mg/gün) eklendi ve GK dozu tekrar artırıldı (32mg/gün MP). Azatioprin tedavisinin 3. ve 6. ayındaki kontrolünde lezyonda küçülme görüldü. 9. ay kontrolünde ise lezyon tamamen kaybolmuştu. Düşük doz GK (≤ 7.5 mg/gün prednizolon ve eşdeğeri) ve azatioprin tedavisi altında takip edilen hastanın kontrollerinde lezyon boyutları küçülerek kayboldu.

Tartışma

IgG4-İH uygun genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile serumda artmış IgG4 düzeyleri, dokularda immünohistokimyasal olarak IgG4 ile pozitif işaretlenen plazma hücre infiltrasyonu ve etkilediği organda fibrozis ile seyreden kronik fibro-inflamatuvar durumdur. Serum IgG4 seviyelerinde yükselme hastalık için her zaman özgül olmayabilir. Fakat IgG4 düzeyinin 135 mg/dl'nin üzerinde saptandığı değerler IgG4 ilişkili otoimmün pankreatit ve organ spesifik IgG4-İH açısından oldukça güvenilirdir ve tanı kriteri olarak yerini almıştır (4,5). Lezyonlardan alınan biyopsi örneklerinde yoğun lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu, içsi fibrozis, obliteratif flebit ve IgG4 pozitif boyanma gözlenen plazma hücre infiltrasyonunun saptanması tanısal süreçte aranan kriterlerdir (1,6). Her ne kadar tanısal süreçte histopatolojik bulguların varlığı gerekli gözüküyor ise de hastalığın tanımlanması histopatolojik bulguların varlığına veya serum IgG4 seviyelerindeki yükselmeye göre yapılmıştır. Sol memesinde kitle ile başvuran olgumuzda da ilk olarak kanser, lenfoma, granülamatöz hastalıklar, vaskülit ön tanıları açısından değerlendirme yapıldı. Bu amaçla lezyondan alınan biyopsi örneklerinde lenfosit infiltrasyonuna yoğun fibrozis odaklarının eşlik etmesinden dolayı serumda IgG4 seviyesi araştırıldı ve 135 mg/dl'nin üzerinde saptandı. ANA'nın pozitif olması da IgG4-İH'de beklenen bir durumdur. Ancak düşük titrede ANA pozitifliği ve anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB negatifliği primer Sjögren Sendrom (SS)'unu dışlama ve IgG4-İH'ı desteklemesi açısından daha özgül bir bulgudur (7). Güncel literatürde hastalığın son dönemlerinde eşlik eden fibrozisin varlığında plazma hücre infiltrasyonunun gözlenmeyebileceğine dair veriler mevcuttur(8). Olgunun biyopsi örneklerinde IgG4 pozitif plazma hücreleri gözlenmemiş olsa da lenfositik infiltrasyon ve fibrozisin saptanması, eşlik eden yüksek serum IgG4 düzeyleri ve düşük titrede ANA pozitifliği, anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB negatifliği olası IgG4-İH kriterlerini karşılıyordu.

Tipik olarak IgG4-İH'lerin GK veya immünsupresif tedaviye klinik yanıtı oldukça iyi olmasından dolayı tanıda gecikme olmadan derhal tedaviye başlanması önemli noktalardan bir tanesidir. Çoğu araştırmada indüksiyon ve idame tedavide doz önerileri farklılık gösterebilir GK tedavi ön planıdır. Bir randomize kontrollü çalışmada başlangıç tedavisinde yüksek ve orta doz GK tedavinin benzer remisyon oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir (3). Başlangıç dozu 2-4 hafta boyunca sürdürülür. Takip eden 2 haftada bir %5-10 oranında doz azaltılır. Doz azaltma her bir hastaya özgü şekilde ve alınan yanıt

göre idame tedavisi dozuna kadar (2,5-10 mg/gün prednizolon veya eşdeğeri) sürdürülür. Tekli ve çoklu organ tutulumlarına göre değişmekle birlikte tedavi 2-3 yıl sürdürülmelidir (3,9). Bu dönemde %50'ye kadar varan nüksler bildirilmiştir (10). Uzun bir remisyon dönemi sonrası nüks olan olgularda indüksiyon tedavisi olarak yine GK'ler seçilebilir fakat idame tedavide diğer immünsüpresif tedaviler düşünülmelidir (11,12). Olgumuzda da tanı süreci sonrasında 60 mg prednizolon eşdeğeri metilprednizolon başlanmış, steroid tedavisi doz azaltılmasına müteakip yapılan 3. ay kontrolünde sağ memede yeni bir lezyon saptanmıştır. Daha sonra GK tedavisi eski dozuna yükseltilerek, steroid azaltıcı ajan olarak metotreksat tercih edilmiş, fakat klinik bulgularda ve lezyon boyutlarında belirgin gerileme saptanmamıştır. Metotreksat tedavisi azatioprin ile değiştirilerek yapılan kontrollerde yeni bir lezyon saptanmamakla beraber klinik bulgularda hızla düzelmeye görülmüş ve lezyon boyutlarının küçülerek kaybolduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak, klinik şüphe durumunda histopatolojik bulgularla yeterli derecede desteklenmese bile serum IgG4 seviyesindeki yükselmenin saptandığı olgularda IgG4-İH olasılığı göz ardı edilmemelidir. Glukokortikoid tedaviye rağmen nüks görülen olgularda veya glukokortikoid dozu azaltılamayan olgularda, bu olguda da azatioprin örneğinde görüldüğü gibi, immünsüpresif tedavi akılda tutulmalıdır.

Conflict of Interest

The authors declared they do not have anything to disclose regarding conflict of interest with respect to this manuscript.

References

1. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 539-551.
2. Takahashi H, Yamamoto M, Suzuki C, Naishiro Y, Shinomura Y, Imai K. The birthday of a new syndrome: IgG4-related disease constitute a clinical entity. *Autoimmun Rev* 2010;9:591-594.
3. Wu Q, Chang J, Chen H, et al. Efficacy between high and medium doses of glucocorticoid therapy in remission induction of IgG4-related diseases: a preliminary randomized controlled trial. *Int J Rheum Dis* 2017;20(5):639-646.
4. Chari ST, Kloeppel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas* 2010;39(5):549-554.
5. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011;40(3):352-358.
6. Umehara H, Okazaki K. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease: IgG4-related disease, Tokyo. Springer 2013;35-39.
7. Masaki Y, Sugai S, Umehara H. IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights. *J Rheumatol* 2010;37:1380.
8. Guma M, Firestein GS. IgG4-related diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;26:425-438.
9. Beyer G, Schwaiger T, Lerch MM, Mayerle J. IgG4-related disease: a new kid on the block or an old

- aquaintance. United European Gastroenteroloji 2014;2(3):165–172.
10. Huggett MT, Culver EL, Kumar M, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort. The American journal of gastroenterology 2014; 109(10):1675-1683.
 11. Khosroshahi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4- related systemic disease. Curr Opin Rheumatol 2011;23(1):67–71.
 12. Mannion M, Cron RQ. Successful treatment of pediatric IgG4 related systemic disease with mycophenolate mofetil: case report and a review of the pediatric autoimmune pancreatitis literature. Pediatr Rheumatol 2011;9:1.