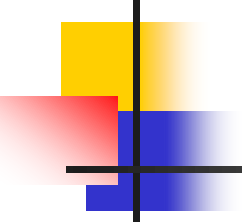


IgG4 İlişkili Hastalık

Prof. Dr. Sema Yılmaz
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı



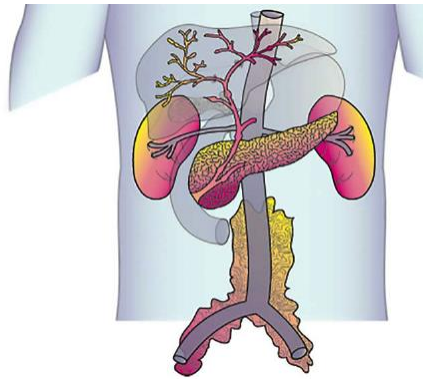
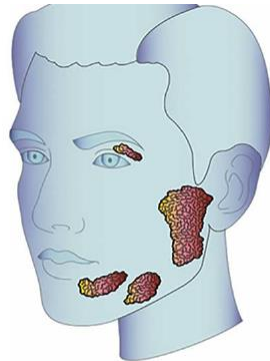
Sunum Planı

IgG4 İlişkili Hastalık

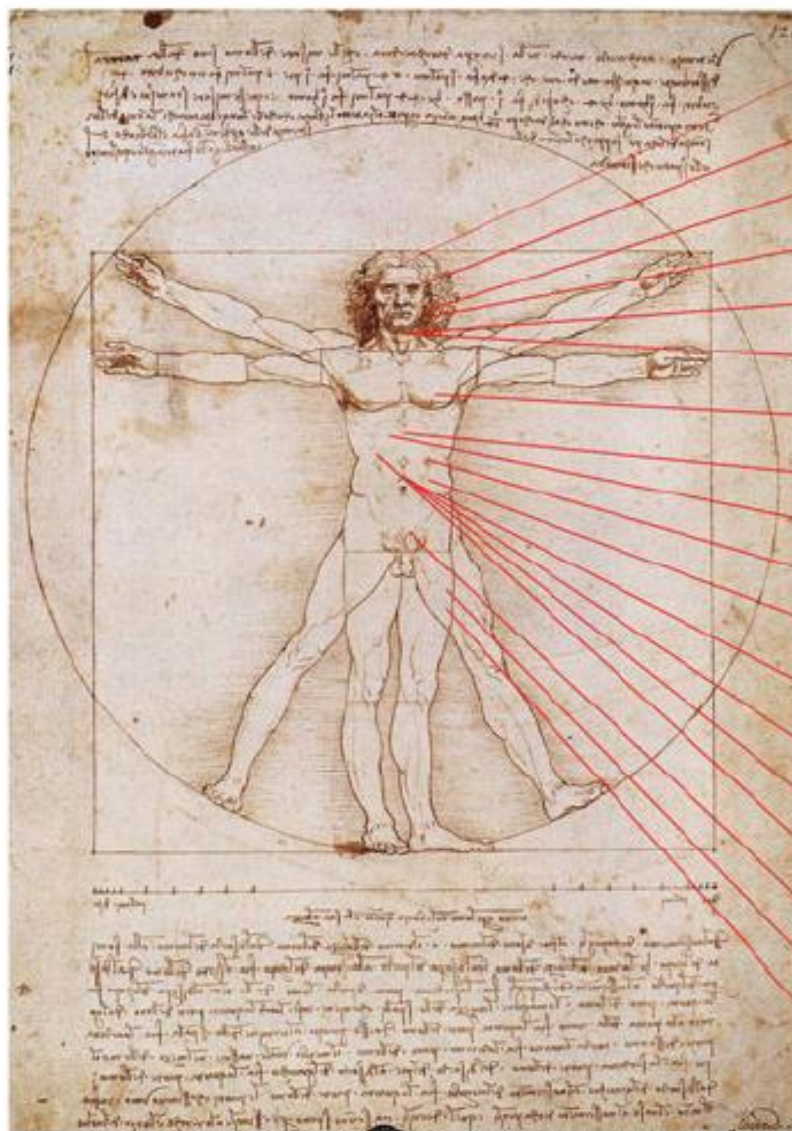
- Adlandırma, epidemiyoloji
- Etyopatogenez
- Histopatolojik bulgular
- Klinik bulgular
- Tanı ve ayırıcı tanı
- Tanı kriterleri
- Tedavi ve izlem
- Prognoz
- Literatürde son II yıl

IgG4 İlişkili Hastalık

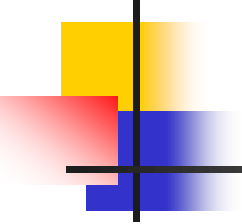
- Sistemik, immün aracılı fibroinflamatuvar hastalık
 - Yüksek serum IgG4 seviyeleri ve IgG4 (+) plazma hücrelerinin tutulan organlarda infiltrasyonu sonucu oluşan storiform fibrozis ve obliteratif flebit ile karakterizedir
 - Aynı patogeneizde gelişen, aynı histopatolojik ve laboratuvar değişikliklere neden olan, sadece etkilediği organa göre radyolojik ve klinik yansıması değişen multiorgan hastalık olarak yorumlanmalıdır



IgG4-Related Disease (IgG4RD)



- autoimmune hypophysitis
- orbital pseudotumor
- Mikulicz's disease
- Küttner's tumor
- Hashimoto's thyroiditis
- Riedel's thyroiditis
- interstitial pneumonia
- autoimmune pancreatitis
- sclerosing cholangitis
- tubulointerstitial nephritis
- retroperitoneal fibrosis
- lymphoplasmacytic aortitis
- inflammatory aneurysm
- eosinophilic angiocentric fibrosis
- inflammatory pseudotumor
- prostatitis
- cutaneous pseudolymphoma
- hypertrophic pachymeningitis

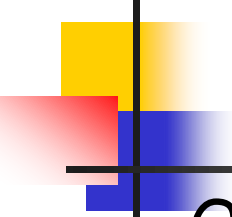


Adlandırma

- 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

Table 1 Conditions once considered unrelated that are now recognized as part of the IgG4-RD spectrum

Condition	Affected organ(s) or tissue(s)
Eosinophilic angiocentric fibrosis	Orbits, upper respiratory tract
Fibrosing mediastinitis	Mediastinum
Hypertrophic pachymeningitis	Dura mater
Idiopathic hypocomplementemic tubulointerstitial nephritis with extensive tubulointerstitial deposits	Kidney
Inflammatory aortic aneurysm	Aorta
Inflammatory pseudotumor	Orbits, lungs, kidneys, and other organs
Küttner's tumor	Submandibular glands
Mikulicz's syndrome	Salivary and lacrimal glands
Multifocal fibrosclerosis	Orbits, thyroid gland, retroperitoneum, mediastinum, and other tissues and organs
Periaortitis and periarteritis	Aorta and large blood vessels
Retroperitoneal fibrosis (Ormond's disease)	Retroperitoneum
Riedel's thyroiditis	Thyroid
Sclerosing mesenteritis	Mesentery
Sclerosing pancreatitis	Pancreas

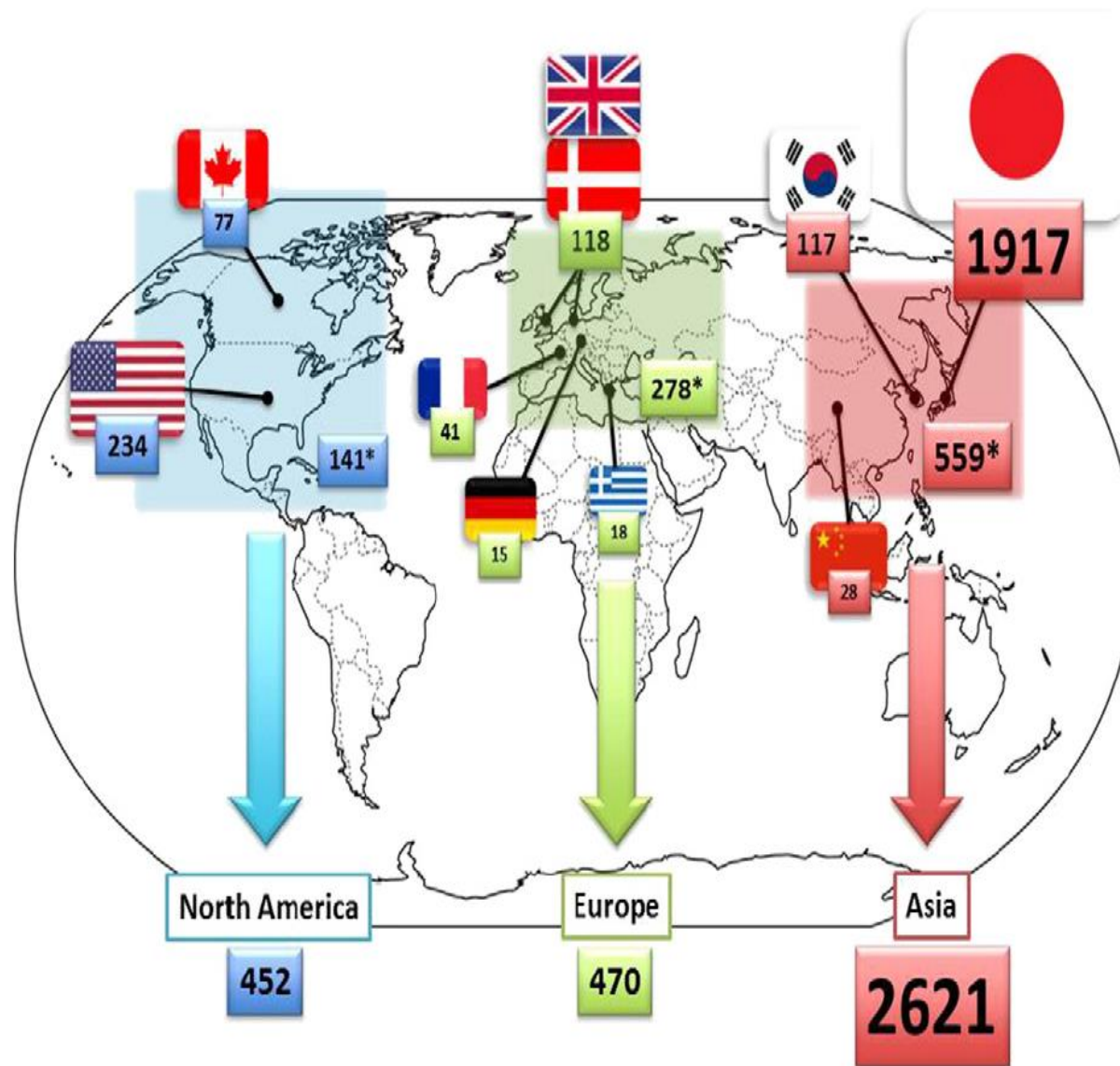
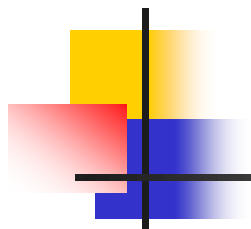


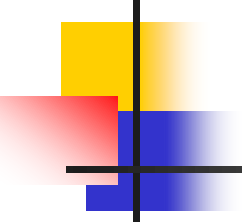
Epidemiyoloji

- Orta ve ileri yaş erkek hastalığı (Tip 1 otoimmün pankreatit, retroperitoneal fibrozis, IgG4 ilişkili TIN) (Erkek/kadın oranı:3.7-5.7/1)
- Gözyaşı ve tükürük bezi tutulumu kadınlarda daha sık
- Baş-boyun tutulumunda cinsiyet farkı yok
- Baş boyun tutulumu dışında erkek dominansı
- İnsidans ve prevalansına ilişkin veriler yetersiz
- Japonya'da otoimmün pankreatit prevalansı
→0.8/100.000 insidans → 0.28-1.08/100.000 ve
yılda 336-1300 yeni hasta

Guma M, et al. Best Pract Res Clin Rheumato 2012;26:425-38

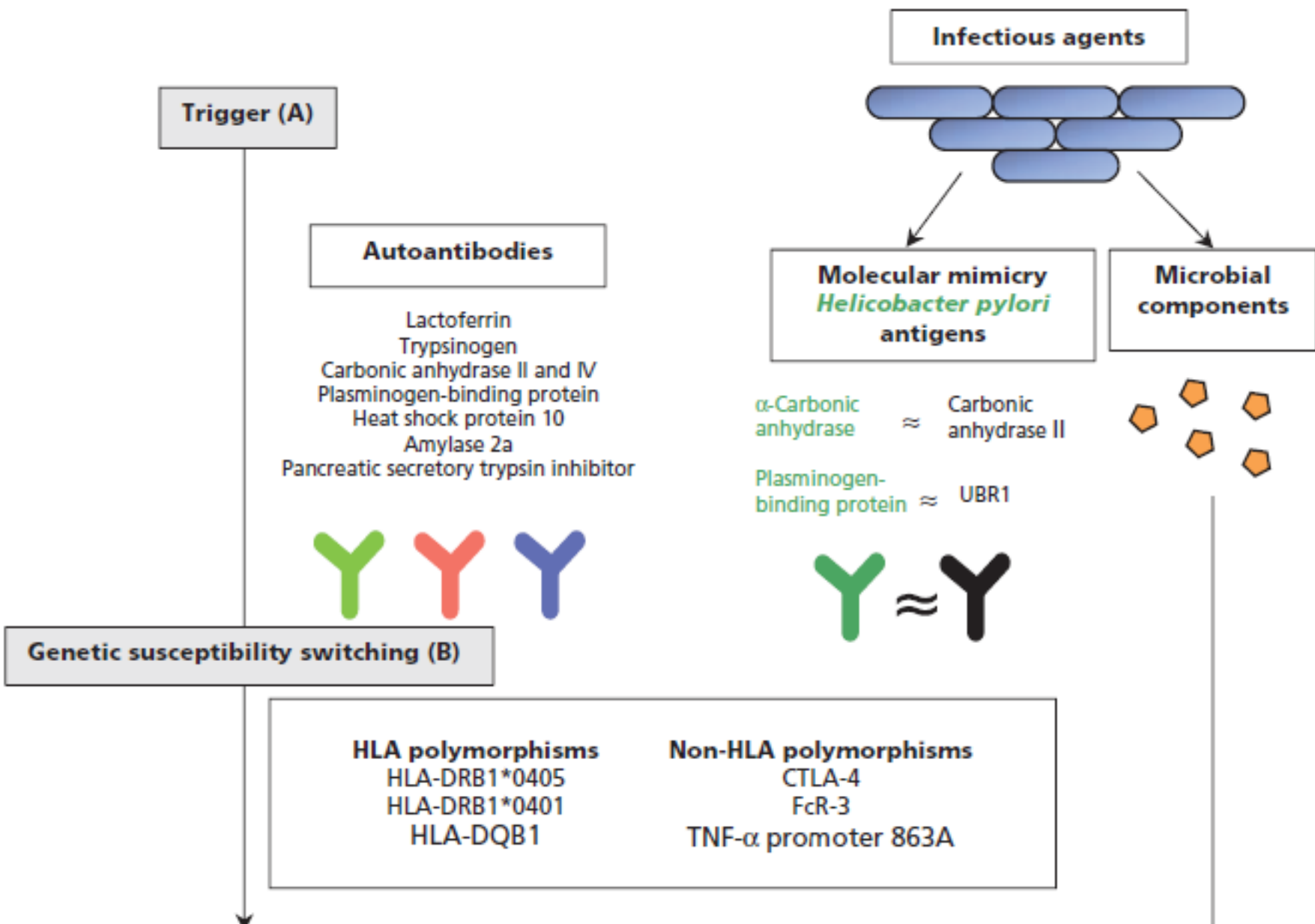
Palazzo E, at al. Joint Bone Spine 2014;81:27-31.

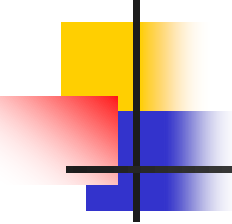




Etyopatogenez

- Etyopatogenez net bilinmiyor
- Uygun genetik zeminde çeşitli uyaranların etkisi sonucu, doğal ve kazanılmış immün sisteminin ve allerjik hastalıkların etkileşimi
- **Genetik faktörler:**
 - HLA polimorfizmleri (HLA-DRB1*0401 ve 0405, HLA-DQB1)
 - Non-HLA polimorfizmleri (CTLA-4, FcR-3, TNF- α promotor 863A)
- **Enfeksiyonlar:** Helikobakter pilori, gram (-) mo ve myobacterium Tbc





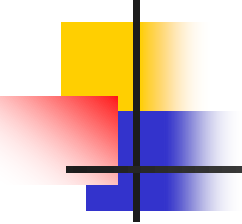
Etyopatogenez

- **Otoimmünite:** Otoimmünite bulgularının prototipi → Tip 1 otoimmün pankreatit
- MHC II genotipi ile ilişki, anti-laktoferrin ve anti-karbonik anhidraz antikorları (+)
- Dakriyoadenit ve siyaladenitli olgularda → ANA, RF (+)
- Pankreas, böbrek gibi çeşitli dokularda immün kompleks depozitleri (+)

Umehara H, et al. Int Immunol 2014;26:585-95.

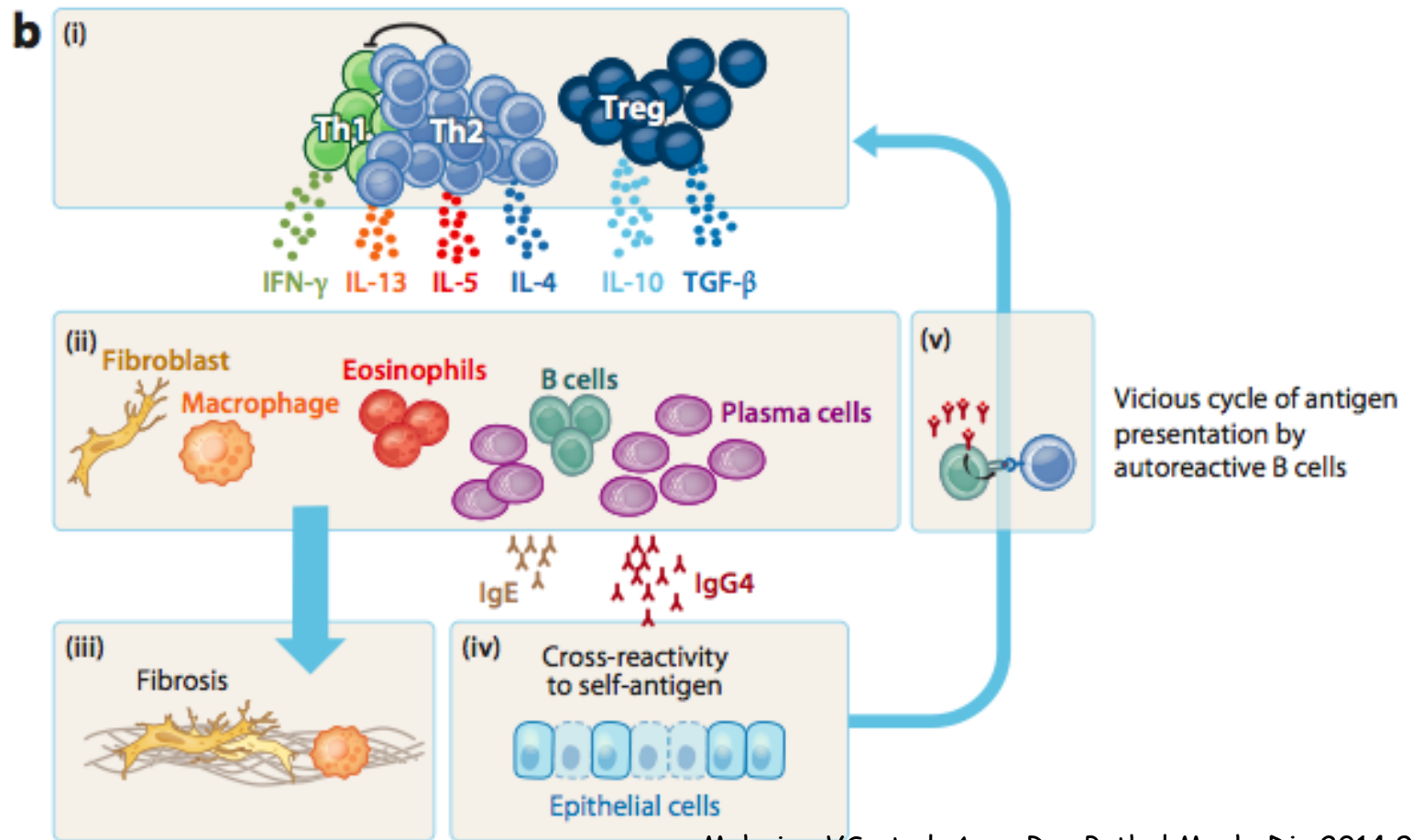
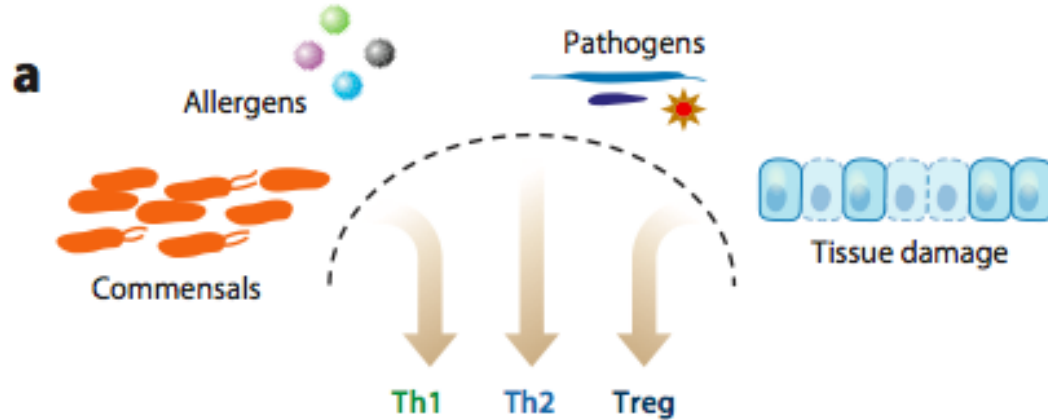
Haldar Ma, et al. CMAJ 2016;188(13): 953-62.

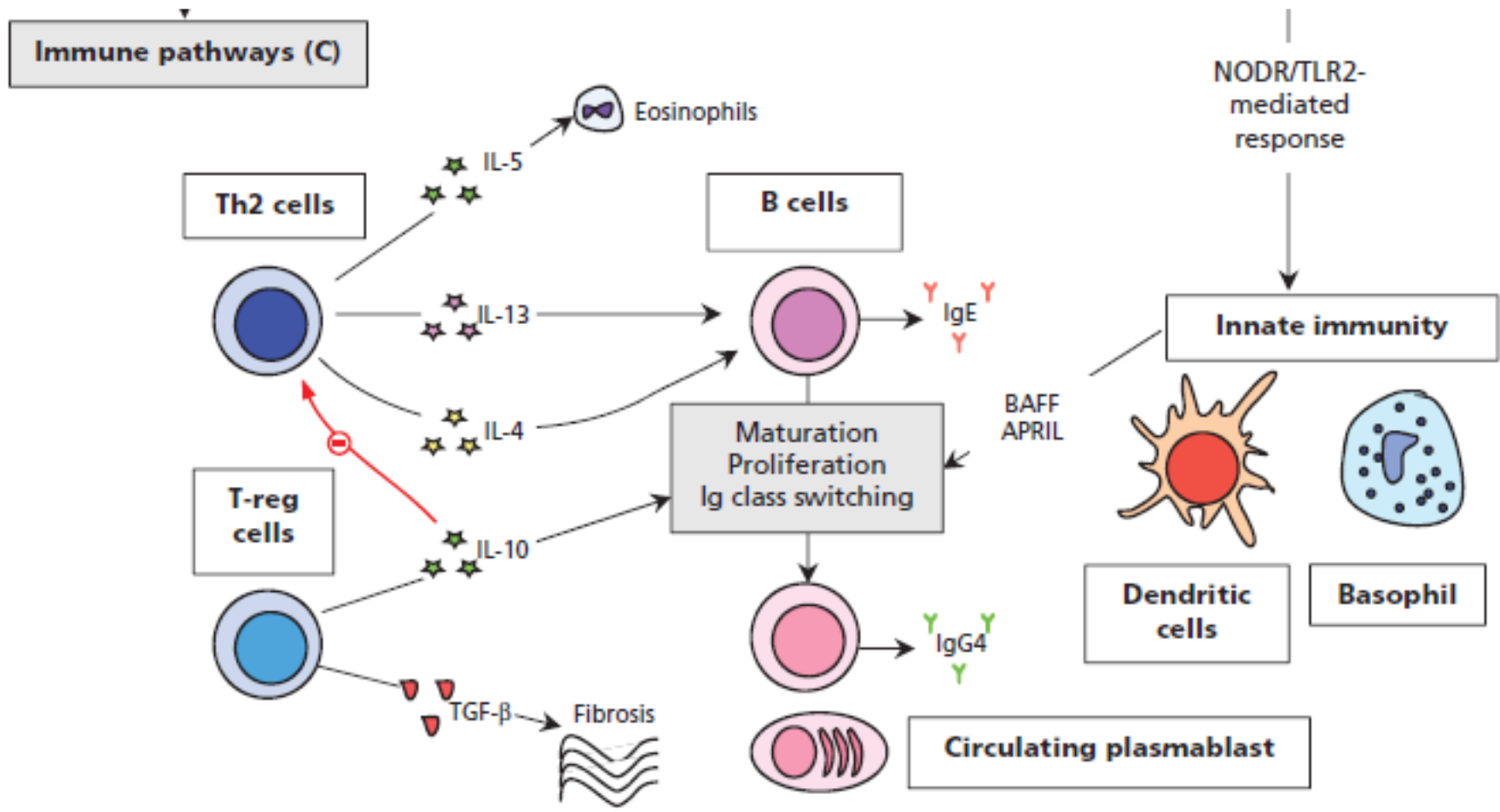
Oprita R, et al. J Med Life 2017;10(4): 203-7.



Etyopatogenez

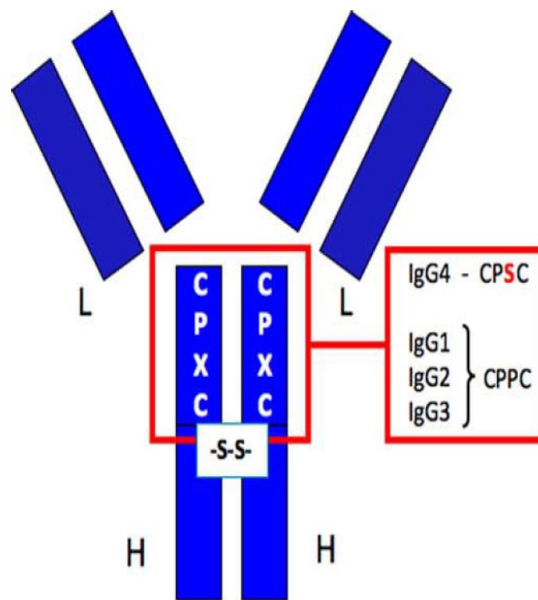
- **Allerji yanıtı kanıtları:** Dokularda Th2 seviyelerinde artış → IL-4, IL-13 indüklenmesi → IgE ↑
- IgG4-İH'lı olgularda allerjik rinit ve astım prevalansının ↑
- Treg hücrelerin etkisiyle → IL-10, TGF-β ↑
- Th2 sitokinler, Treg hücreler ve IL-10; IgG4 yapımını ↑
- IgG4-İH'lı olgularda periferik eozinofili



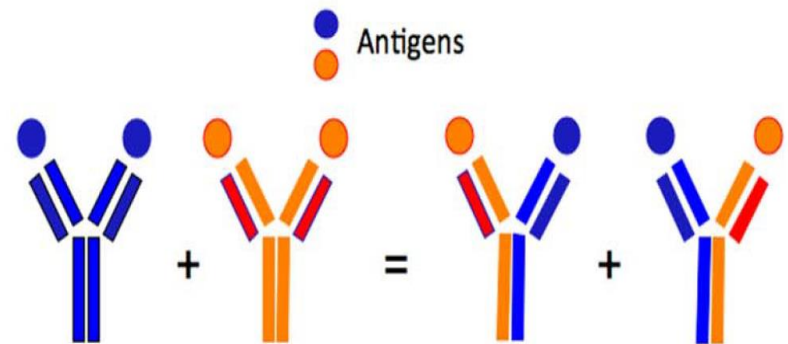


IgG4

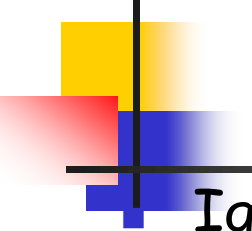
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Biological target	Protein	Carbohydrate	Protein	Protein
Functional form	Monomeric, bivalent	Dimeric, bivalent or tetravalent	Monomeric, bivalent	Bispecific, monovalent for each antigen
Serum levels (mg/dl)	5 - 11	1.5 - 6	0.2 - 1	0.08 - 1.4
Proportion of total IgG (%)	43 - 75	16 - 48	1.7 - 7	0.8 - 11.7
Complement fixation	+++	+	+++	-
Binding to FC gamma receptors				
FC gamma RI	++	+	+++	+
FC gamma RII	++	+	+++	-
FC gamma RIII	++	+	++	-



"Fab - Arm" Exchange

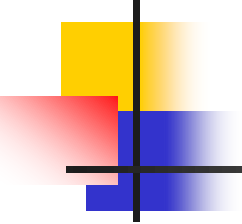


Bispecific antibodies with functional monovalency for each antigen



IgG4

- IgG 'nin 4 alt grubundan en az olanı
- Monovalan antikor
- İmmün kompleks oluşumuna yol açmaz
- Kompleman fiksasyonu yapmaz
- Direkt mast hücre ve bazofil süpresyonu yapabilir
- Allerjenlere toleransta görevli
- Spesifik otoantijenik hedef yok
- IgG4 antikorlarının patojenik olduğuna dair elimizde veri yok
- IgG4 yüksekliği nonspesifik
 - Romatolojik hastalıklar
 - Allerjik hastalıklar
 - Malignite
 - Vaskülitlerde yükselebilir



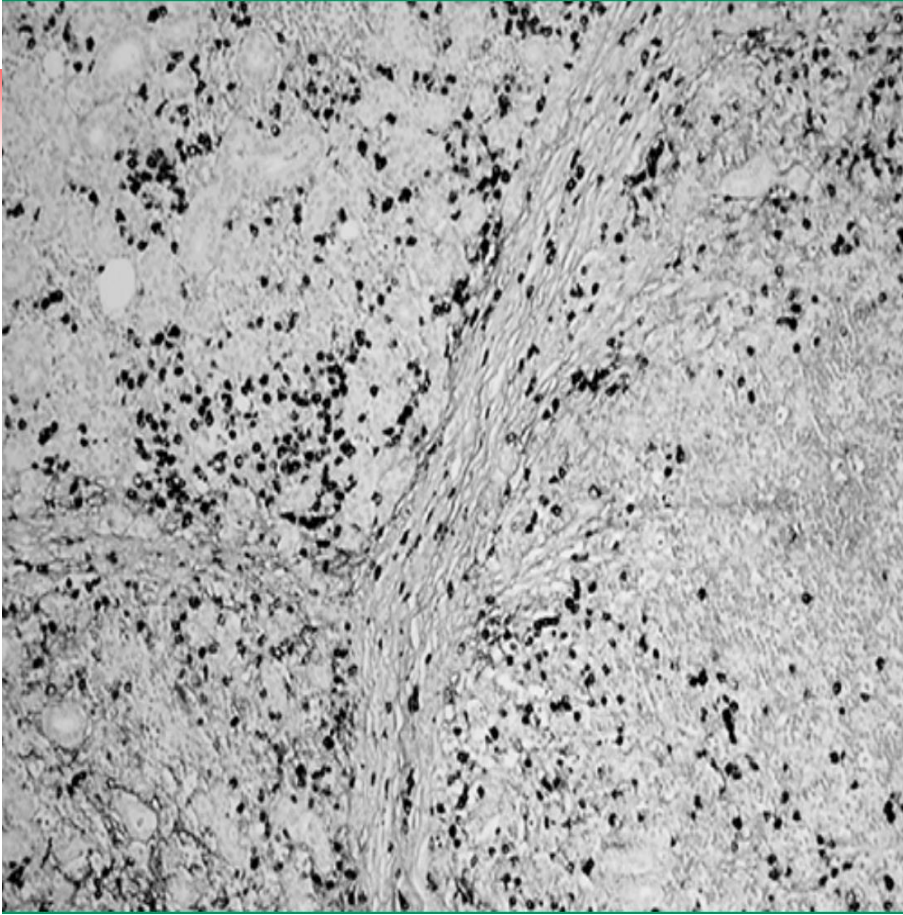
Histopatolojik Bulgular

■ Majör

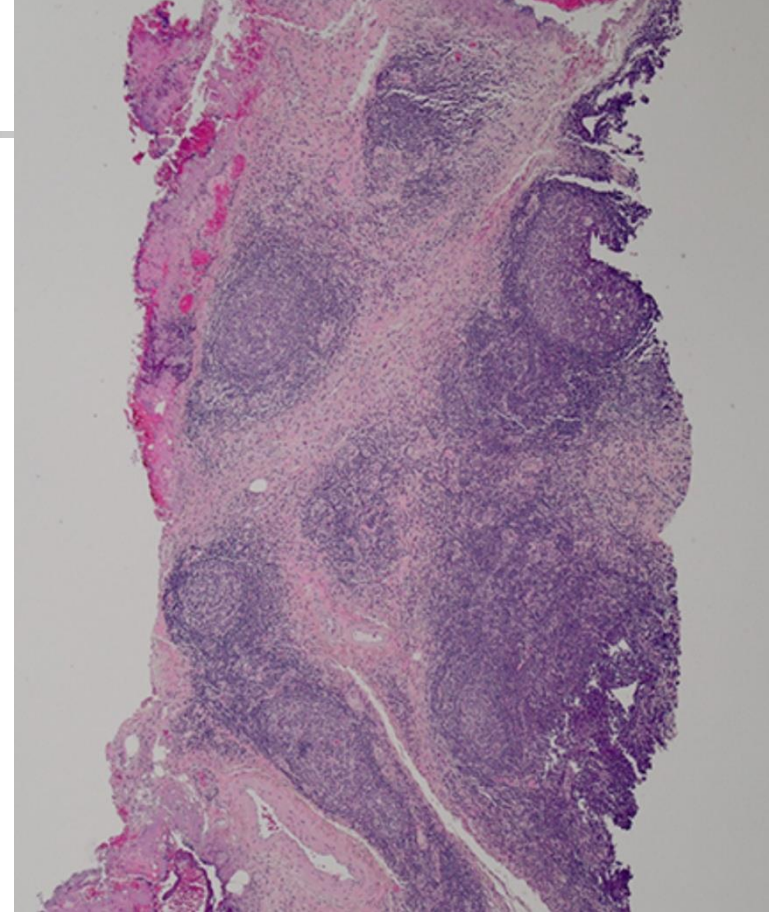
- Yoğun lenfoplazmositer infiltrasyon
- Storiform fibrozis
- Obliteratif flebit
- Dokuda eozinofili
- IgG4 (+) plazma hücreleri oranında artış

■ Minör

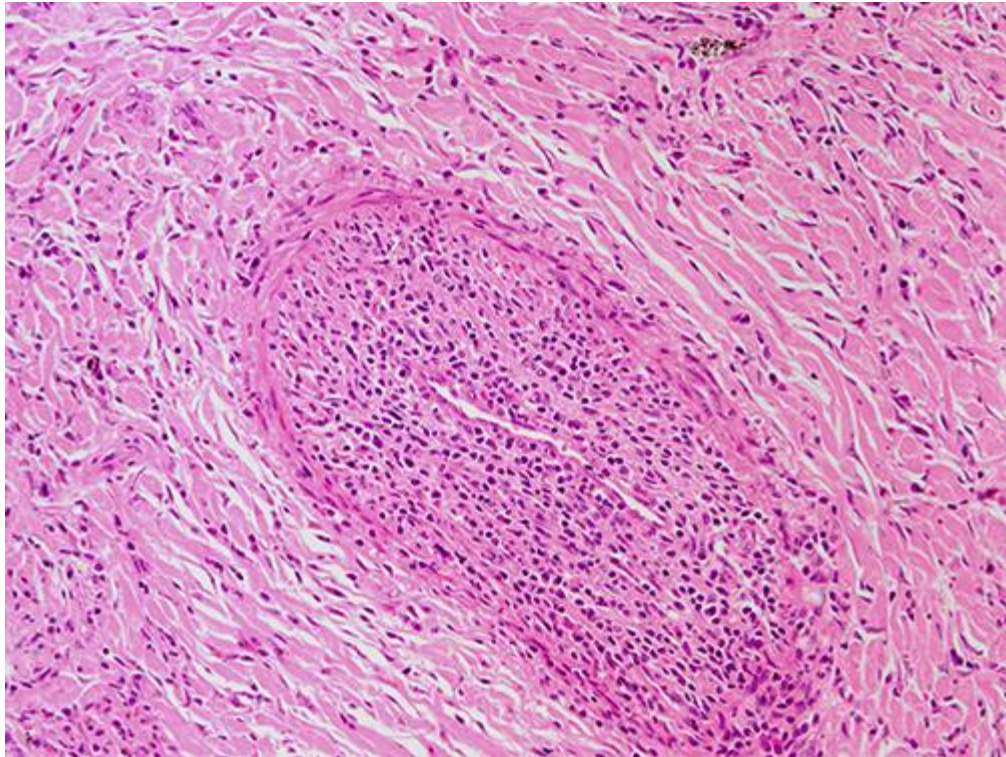
- Germinal merkez
- Lenfoid folikül
- Non-obliteratif flebit
- Obliteratif arterit



Kronik sklerozan siyaloadenit
(Küttner tümörü) Yoğun IgG4 (+)
plazma hücreleri (IgG4
immünoperoksidaz boyama)



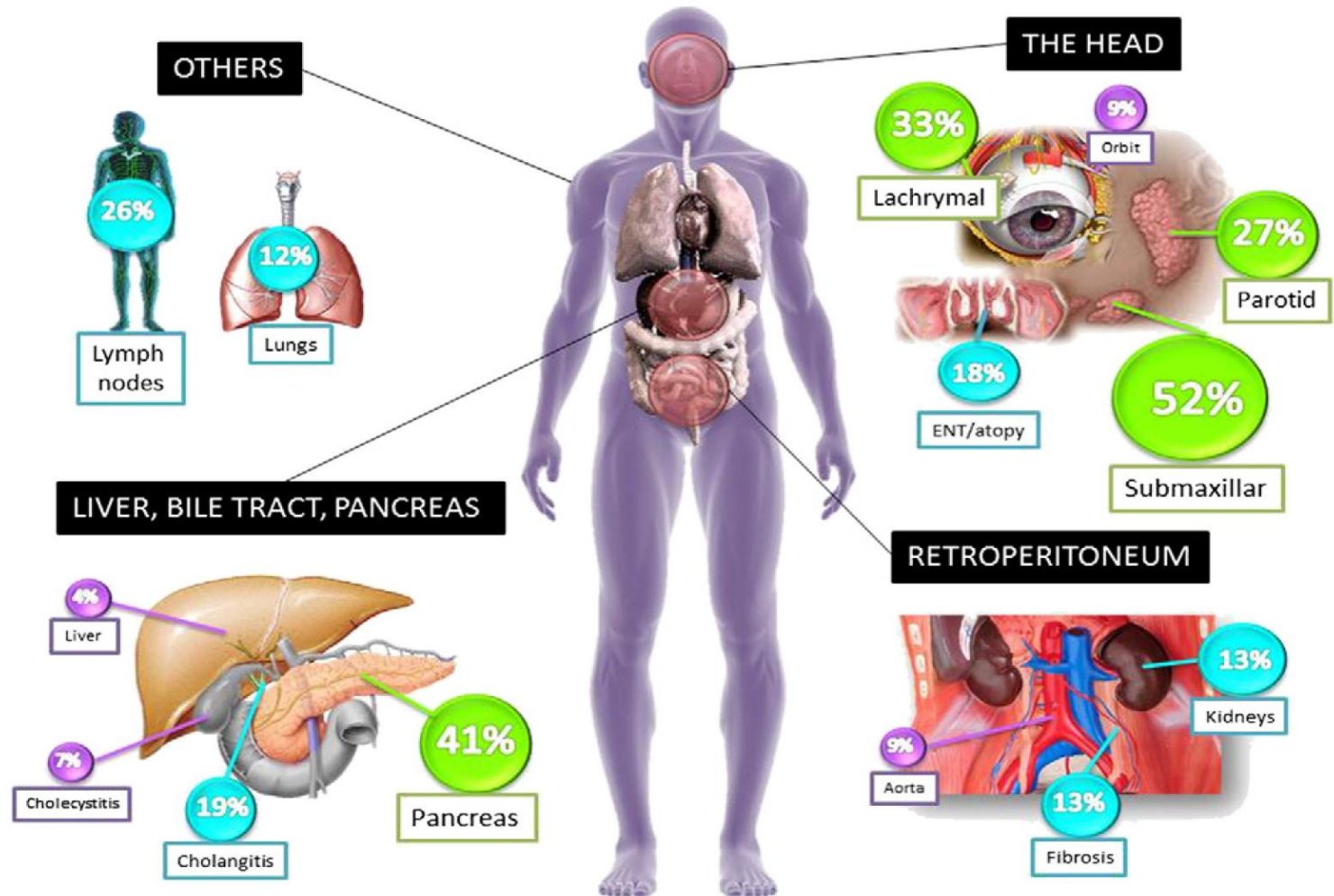
Yoğun lenfoplazmosit infiltrasyonu
ve storiform fibrozis bantları

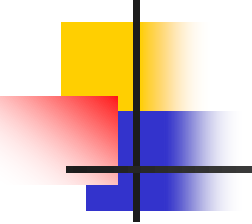


Obliteratif flebit

Klinik Bulgular

P. Brito-Zerón et al. / Autoimmunity Reviews 13 (2014) 1203–1210





Klinik Bulgular

- En sık tutulan organlar→ Pankreas, hepatobiliyer sistem, tükürük bezleri, orbita ve lenf nodları
- Tipik bulgular→ En az bir organda şişme, büyüme ve yer kaplayan kitle
- Kitlesel lezyonlar (psödötümör) sıklıkla malignite ile karışabilir
- Hastalık klinik belirti olmaksızın tesadüfen radyolojik ve patolojik bulgularla ortaya çıkabilir
- Genelde subakut seyirli, konstitüsyonel semptomlar gözlenmez
- Allerjik rinit ve astım hastalarda görülebilir



Pituitary gland
Headache, visual field deficit, lactation, diabetes insipidus (IgG4-related hypophysitis)

Thyroid
Neck tightness, nausea, oedema (IgG4-related thyroid disease)

Lung
Cough, often asymptomatic (IgG4-related lung disease)

Biliary tract
Obstructive jaundice (IgG4-related sclerosing cholangitis)

Prostate gland
Frequent urination, feelings of residual urine (IgG4-related prostatitis)

Lacrimal gland
Swollen upper eyelids, dry eyes (IgG4-related dacryoadenitis)

Salivary gland
Swollen submandibular portions, dry mouth (IgG4-related sialadenitis)

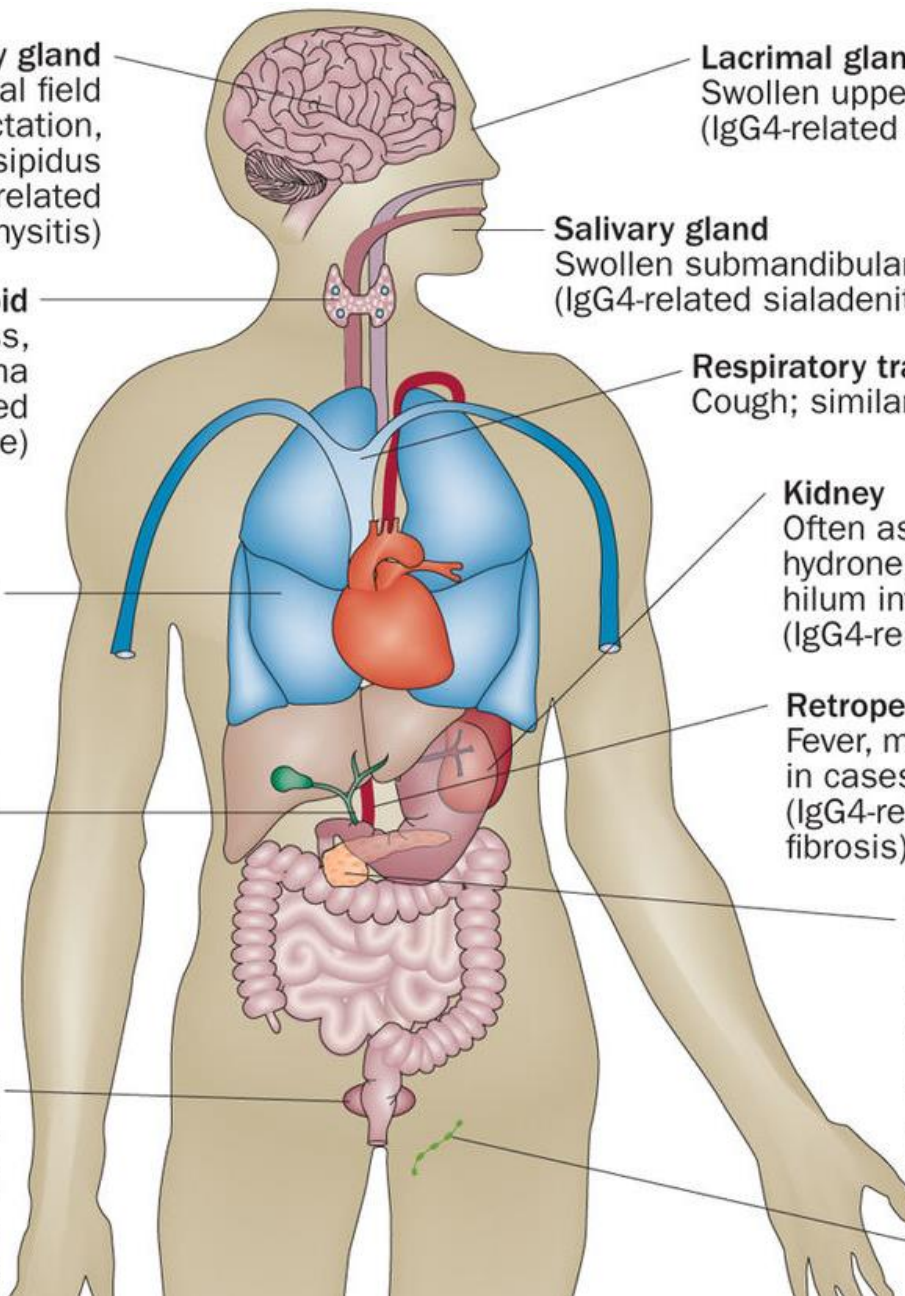
Respiratory tract
Cough; similar to bronchial asthma

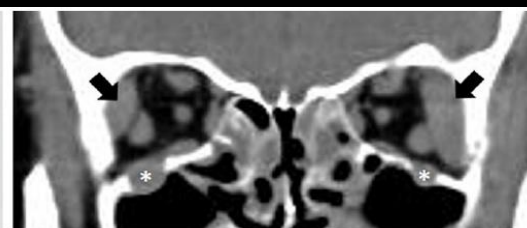
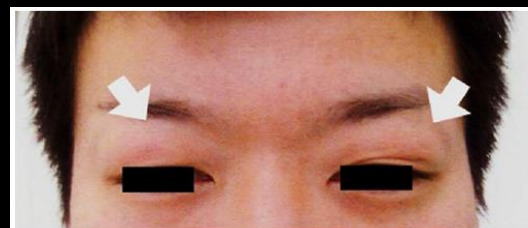
Kidney
Often asymptomatic; hydronephrosis in renal hilum involvement (IgG4-related kidney disease)

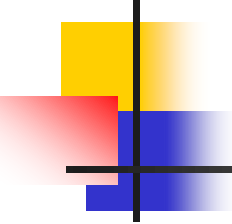
Retroperitoneal cavity
Fever, malaise, aneurysm in cases with periaortitis (IgG4-related retroperitoneal fibrosis)

Pancreas
Upper abdominal discomfort, obstructive jaundice, impaired glucose tolerance (type I autoimmune pancreatitis)

Lymph nodes
Swollen



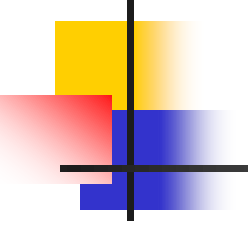




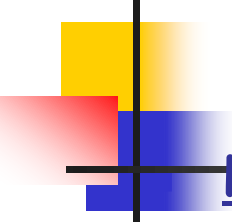
IgG4-İH Açısından Kimler Araştırılmalıdır?

- Etiyolojisi bilinmeyen pankreatit
- Sklerozan kolanjit
- Bilateral tükrük bezi veya lakrimal bez büyümesi
- Retroperitoneal fibrozis
- Orbital psödotümör veya proptozis
- İnflamatuvar aort anevrizması
- İnterstisyel nefrit
- Hipertrofik pakimenenjit
- Hipofizit
- IgG4 yüksekliği ile birlikte allerjik semptomların veya fibrozis bulgularının birlikte bulunması

IgG4-İH Klinik ve Histopatolojik Olarak Taklit Edebilen Durumlar



- ANCA ilişkili vaskülitler
- Erdheim-Chester hastalığı
- İnflamatuvar barsak hastalığı
- Perforan kollajenozis
- Primer sklerozan kolanjit
- Rinosinüzit
- Rosai-Dorfman hastalığı
- Sarkoidoz
- Sjögren sendromu
- Adenokarsinom ve yassı hücreli karsinom , peritümöral infiltrat
- Kutanöz plazmositoz
- Castleman hastalığı (multisentrik veya lokalize)
- İnflamatuvar miyofibroblastik tümör
- Lenfoproliferatif hastalıklar



Tetkikler

Kan

- IgG4 düzeyi (ilk değerlendirme ve takip için önemli)
 - Poliklonal hipergamaglobulinemi
 - IgG4/IgG oranı
 - IgE yüksekliği ve eozinofili
 - Hipokomplementemi
 - Diğer laboratuvar bulguları (ESR ve CRP ↑, ANA, RF (+))

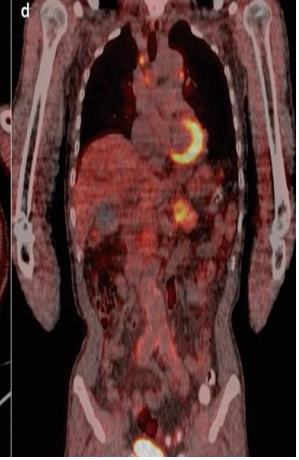
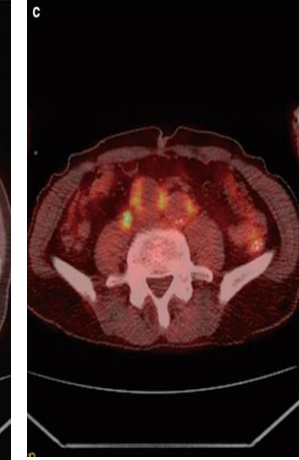
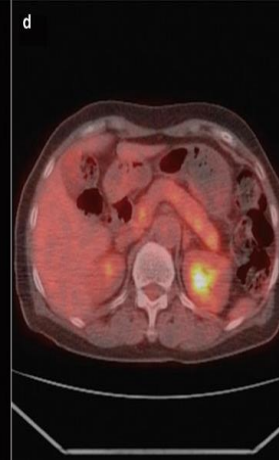
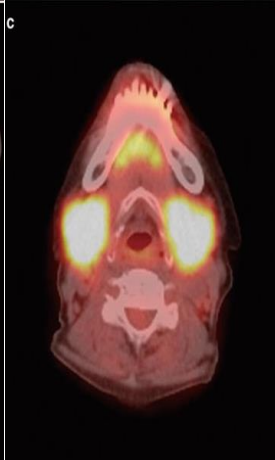
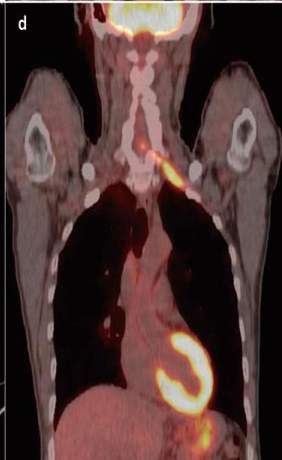
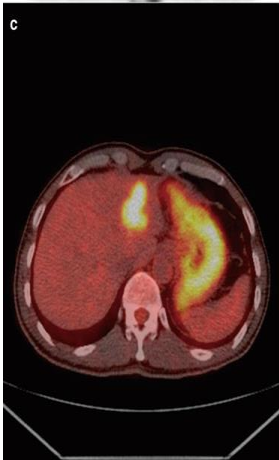
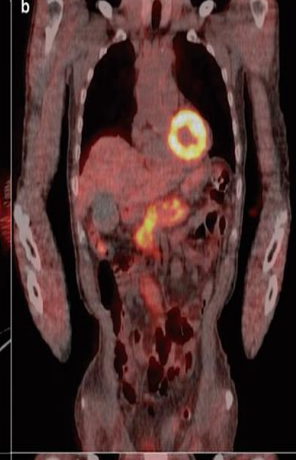
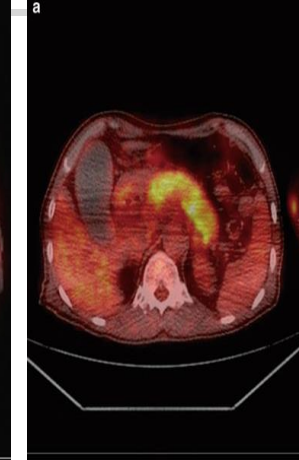
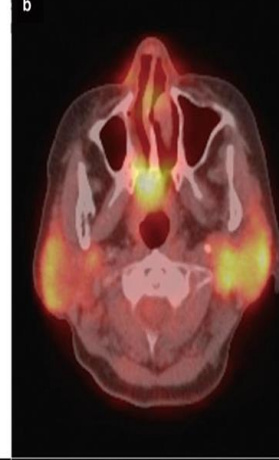
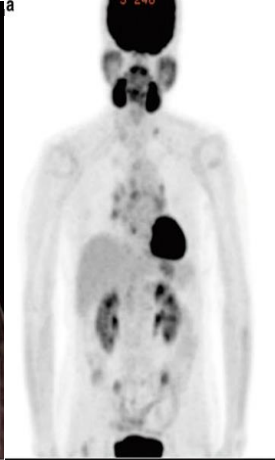
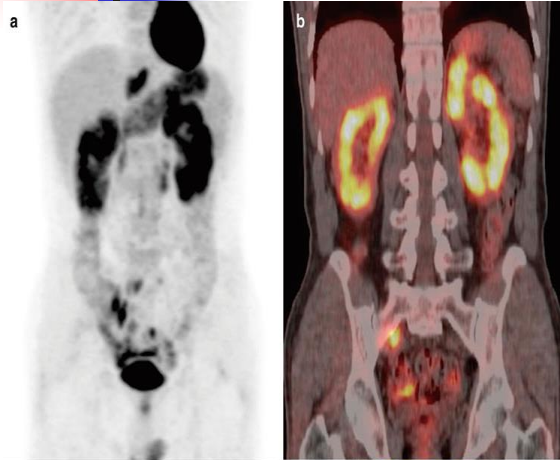
■ Biyopsi

- IgG4(+) lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu
- Storiform fibrozis
- Obliteratif flebit
- Eozinofili

■ Görüntüleme Yöntemleri

- BT, MR, ERCP, endosonografi, endoskopi, kolonoskopi, PET

Görüntüleme



- Geçmiş medikal problemlerin ayrıntılı olarak gözden geçirilmesi

IgG4-İH'a ait bulgular?

- Tam bir fizik muayene ile biyopsi ile ulaşılabilir organ tutulumları (Örn., majör tükürük bezi şişmesi)

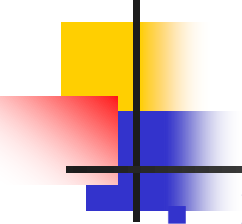


- IgG4-İH klinik ve patolojik taklitçilerin klinikopatolojik korelasyon ile dışlanması şart
- Arşivlenmiş biyopsi örneklerinin IgG4 (+) plazma hücreleri için immün boyama yapılarak yeniden incelenmesi



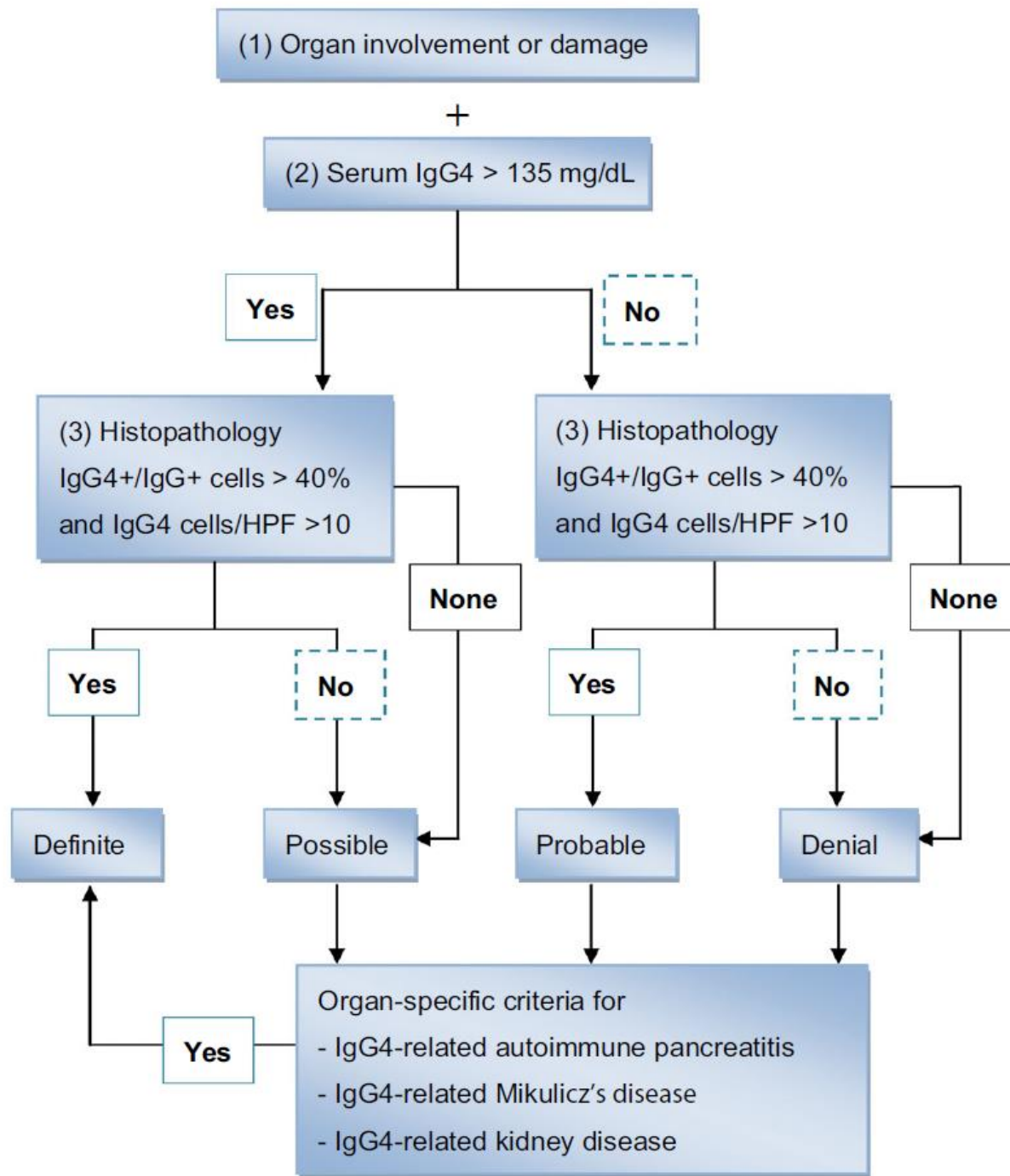
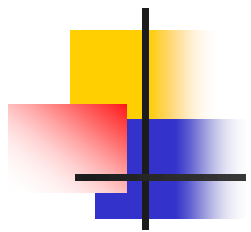
Doğru tanı için klinikopatolojik korelasyon

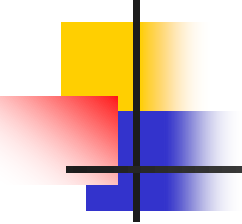
- Bazen klinisyen-patoloji-radyoloji görüşmesi yeterli olmayabiliyor → İkinci bir görüş alınmalı



IgG4-İH İçin Tanı Kriterleri

- 1. Tek veya multipl organda diffüz/fokal şişlik veya kitle (Klinik, fizik muayene, görüntüleme)
- 2. Serum IgG4 düzeyleri (≥ 135 mg/dL)
- 3. Histopatolojik incelemede;
 - Lenfosit ve plazmosit infiltrasyonu ve fibrozis
 - Ig-G4 (+) plazma hücre infiltrasyonu (IgG4(+)/IgG(+)
plazma hücre oranı >40 % ve her büyük büyütme alanında >10 IgG4(+) plazma hücresi
- Kesin tanı: 1 +2 +3
- Mümkün (Probable): 1+3
- Muhtemel (Possible) 1 +2
- *Malignite ve diğer hastalıklar dışlanmalı
- *Gerektiğinde spesifik hastalıklara ait kriterler kullanılmalı





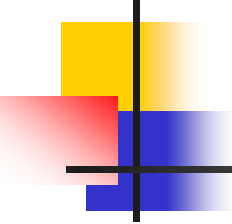
Tedavi

Asemptomatik
hastalık

Acil

Multiorgan
tutulum

Tedavi



Tedavi

ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY

Vol. 67, No. 7, July 2015, pp 1688–1699

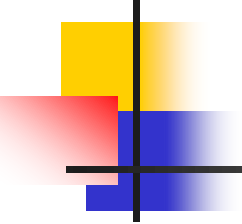
DOI 10.1002/art.39132

© 2015, American College of Rheumatology

SPECIAL ARTICLE

International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease

A. Khosroshahi,¹ Z. S. Wallace,² J. L. Crowe,³ T. Akamizu,⁴ A. Azumi,⁵ M. N. Carruthers,⁶
S. T. Chari,⁷ E. Della-Torre,⁸ L. Frulloni,⁹ H. Goto,¹⁰ P. A. Hart,¹¹ T. Kamisawa,¹² S. Kawa,¹³
M. Kawano,¹⁴ M. H. Kim,¹⁵ Y. Kodama,¹⁶ K. Kubota,¹⁷ M. M. Lerch,¹⁸ M. Löhr,¹⁹ Y. Masaki,²⁰
S. Matsui,²¹ T. Mimori,¹⁶ S. Nakamura,²² T. Nakazawa,²³ H. Ohara,²³ K. Okazaki,²⁴ J. H. Ryu,⁷
T. Saeki,²⁵ N. Schleinitz,²⁶ A. Shimatsu,²⁷ T. Shimosegawa,²⁸ H. Takahashi,²⁹ M. Takahira,¹⁴
A. Tanaka,³⁰ M. Topazian,⁷ H. Umehara,²⁰ G. J. Webster,³¹ T. E. Witzig,⁷ M. Yamamoto,²⁹
W. Zhang,³² T. Chiba,¹⁶ and J. H. Stone²



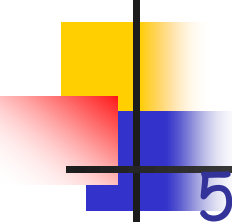
1. Tanı: Anamnez-FM-
Lab-Radyoloji

2. Ayırıcı tanı: Biyopsi
(Malignite dışlanmalı)

3. Tüm semptomatik ve
bazı asemptomatik
olgular tedavi edilmeli

4. Glukortikoidler (GK)
ilk tercih olarak
kullanılmalı

Statement	% agreement	Evidence level/grade of recommendation
1. The most accurate assessment of IgG4-RD are based on a full clinical history, physical examination, selected laboratory investigations, and appropriate radiology studies.	96	4/C
2. Diagnostic confirmation by biopsy is strongly recommended for the exclusion of malignancies and other IgG4-RD mimics.	94	5/D
3. All patients with symptomatic, active IgG4-RD require treatment, some urgently. A subset of patients with asymptomatic IgG4-RD require treatment.	87	4/C
4. Glucocorticoids are the first-line agent for remission induction in all patients with active, untreated IgG4-RD unless contraindications to such treatment are present.	94	2b/B

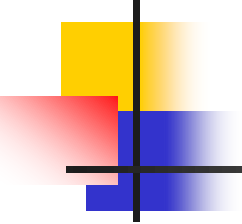


5. Bazı hastalara
başlangıçta GK ile
birlikte diğer İS
tedaviler verilebilir

6. Remisyon sağlandıktan
sonra hastalara idame
tedavisi verilebilir

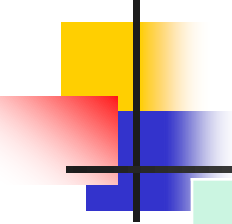
7. Relapsta tekrar GK
tedavisi verilebilir, o
zaman ek İS tedavi
gereklidir

5. Some but not all patients require the combination of glucocorticoids and a steroid-sparing immunosuppressive agent from the start of treatment. This is because glucocorticoid monotherapy will ultimately fail to control the disease and long-term glucocorticoid toxicities pose a high risk to patients.	46	4/C
6. Following a successful course of induction therapy, certain patients benefit from maintenance therapy.	94	2b/B
7. Re-treatment with glucocorticoids is indicated in patients who relapse off of treatment following successful remission induction. Following relapse, the introduction of a steroid-sparing agent for continuation in the remission maintenance period should be considered.	81	4/C



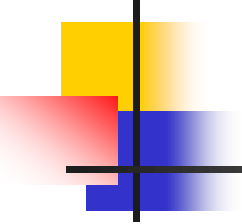
Asemptomatik Olup Tedavi Edilmesi Gereken Hastalar

- Lakrimal bez büyümesi
- Proptozis olan orbital psödotümör
- Submandibular veya parotis bezi büyümesi veya ağrısı
- Renal tutulum, böbrek yetmezliği, tübülointerstisyel nefrit
- Tip I otoimmün pankreatit veya retroperitoneal fibrozis
- Hafif LAP veya asemptomatik akciğer nodülleri izlenebilir



Acil Tedavi Gereken Durumlar

Aortit	İnflamatuvar aortik anevrizma ve disseksiyon riski
Retroperitoneal fibrozis	Progresif hastalık irreversibl sinir hasarı/ağrı ve/veya üreter obstrüksiyonu /renal yetmezlik
Biliyer tutulum	Superimpoze enfeksiyöz kolanjit, irreversibl fibrozis ve siroz
Tübülointerstisyel nefrit	İrreversibl kronik böbrek hastalığı
Pakimenenjit	Nörolojik defisit ve/veya nöbet
Pankreatit	İrreversibl ekzokrin ve endokrin pankreas yetmezliği
Perikardit	Tamponad veya konstrüktif perikardit
Psödotümör orbita	Görmede azalma/kayıp



Acil Tedavi

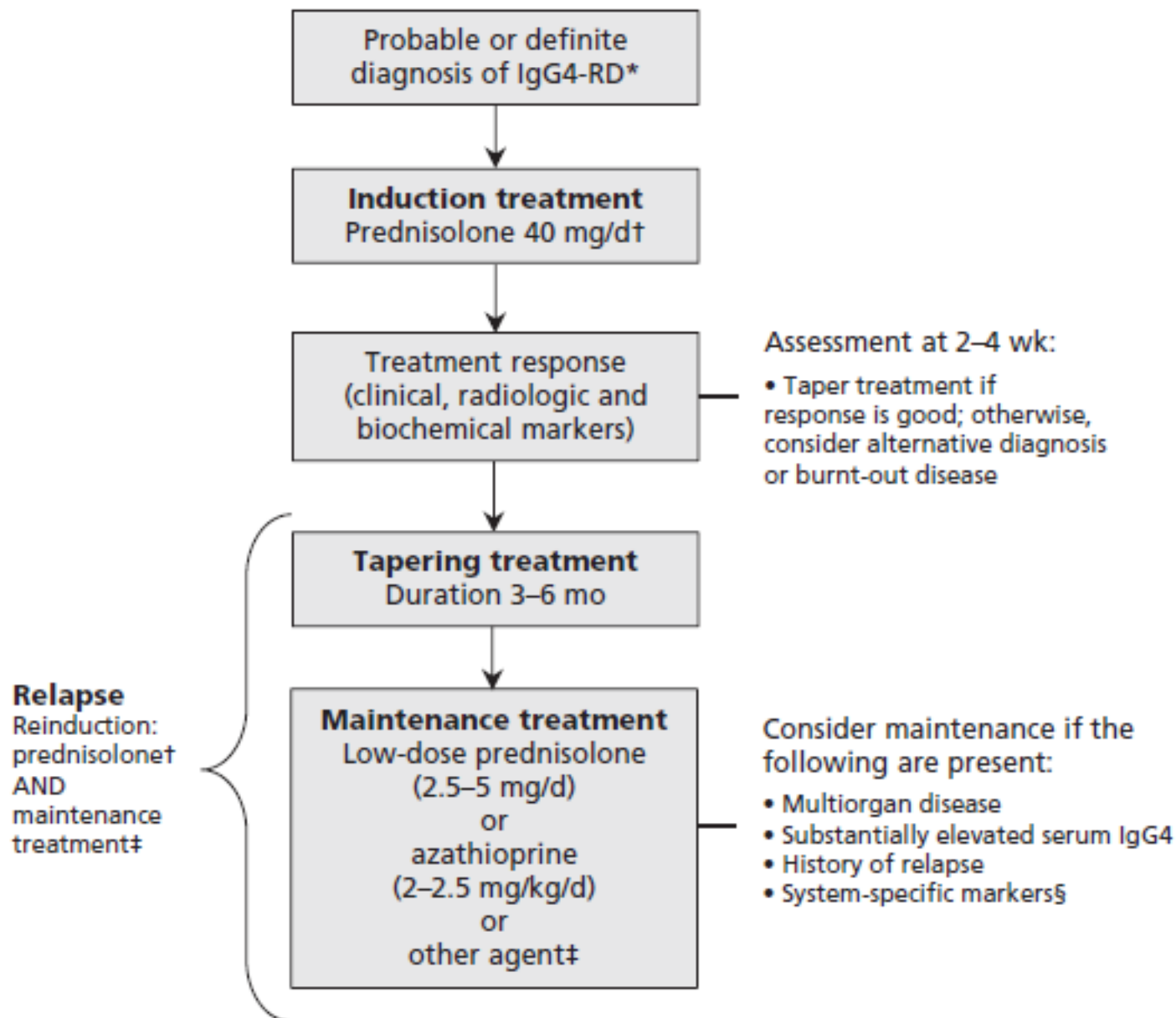
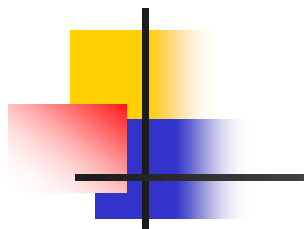
- Acil tedavi 0.5-0.6/kg/gün orta/yüksek doz glukokortikoidler
 - Spesifik organlardaki diğer mekanik girişimler (Örneğin üreter veya biliyer kanal stentleri)
 - Pulse steroid
- Rituksimab (RTX) özellikle glukokortikoidler için kontrendikasyonu olan hastalarda uygun

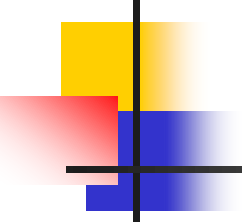
Kubo K., et al. Int J Rheum Dis 2016;19:747-62

Haldar MA, et al. CMAJ 2016;188(13):953-62

Kılavuz Dışı Tedavi Önerileri

- **Başlangıç tedavisi:** KS: 40 mg/gün veya 0.6 mg/kg/gün
- **Yanıt:** 2-4 hafta
- **Takip:** Klinik iyileşme görüldükten sonra KS dozu azaltılır, yaklaşık 3-6 aylık süre içinde azaltılarak kesilmeye çalışılır
- **İdame:** KS kesilemeyen hastalarda 2.5- 5 mg/gün dozunda 3 yıl süre ile idame tedavisi verilebilir
- **Relaps:** Azatiopürin 2 mg/kg/g veya mikofenolat mofetil 2.5 gr/g
- **İkincil tedavi:** KS kontrendike ve dirençli hastalarda rituksimab verilebilir (2 haftada bir 1 gr)
- Rituksimab tedavide faydalı ancak süre ve sıklığı tam olarak net değil
- **Bortezomib:** Proteozom inhibitörü, multipl myelom tedavisinde kullanılan ajan. Kısa ve uzun ömürlü plazma hücrelerini azaltır
- Japonlar---%80--- Tek KS verilsin
- Amerika, Avrupa, Kore, Çin---%76---Erken dönemde ek İS verilsin



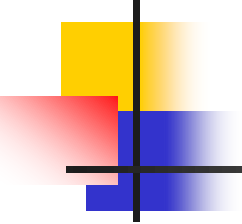


Malignite Riski

- Yeni malignite?---Artmış risk? Tartışmalı
 - Akciğer, kolon, mide, pankreas, prostat, NHL
 - Malignitesi olanlarda IgG, IgG4 ve sIL2R ↑
 - Hastalıkla ile ilişkisiz organlarda
 - Kanser dokusunda IgG4 birikimi görülebilir
 - Kanser tedavisi sonrası relaps olmamış, IgG4-iH, bazı hastalarda paraneoplastik sendrom gibi mi davranıyor?
- İlk 1 yıl içinde malignite görülüyor
- Geçirilmiş malignite ile ilişkili olabilir

Shikawa M ,et al. Am J Gastroenterol 2013;108-610-5

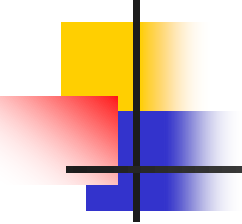
Della-Torre E, et al. Clin Exp Immunol 2015;181:191-8



Prognoz

- Doğal seyir iyi bilinmiyor
- Küçük bir grup tedavisiz iyileşirken, büyük bir grupta relapslar (+)
- Çoğu hastada → kronik ve farklı oranlarda ilerleyici seyir
- Mortalite ve morbidite nedeni : Siroz, portal HT, retroperitoneal fibrozis, biliyer obstrüksiyon, aort anevrizması ve disseksiyonu
- Rituksimab ile bile tedavi edilen olguların 1/3'ünde relaps
- Bazal IgG4, IgE ve eozinofil düzeyleri → relaps prediktörleri
- Uzun dönem prognoz hakkında bilgiler yetersiz

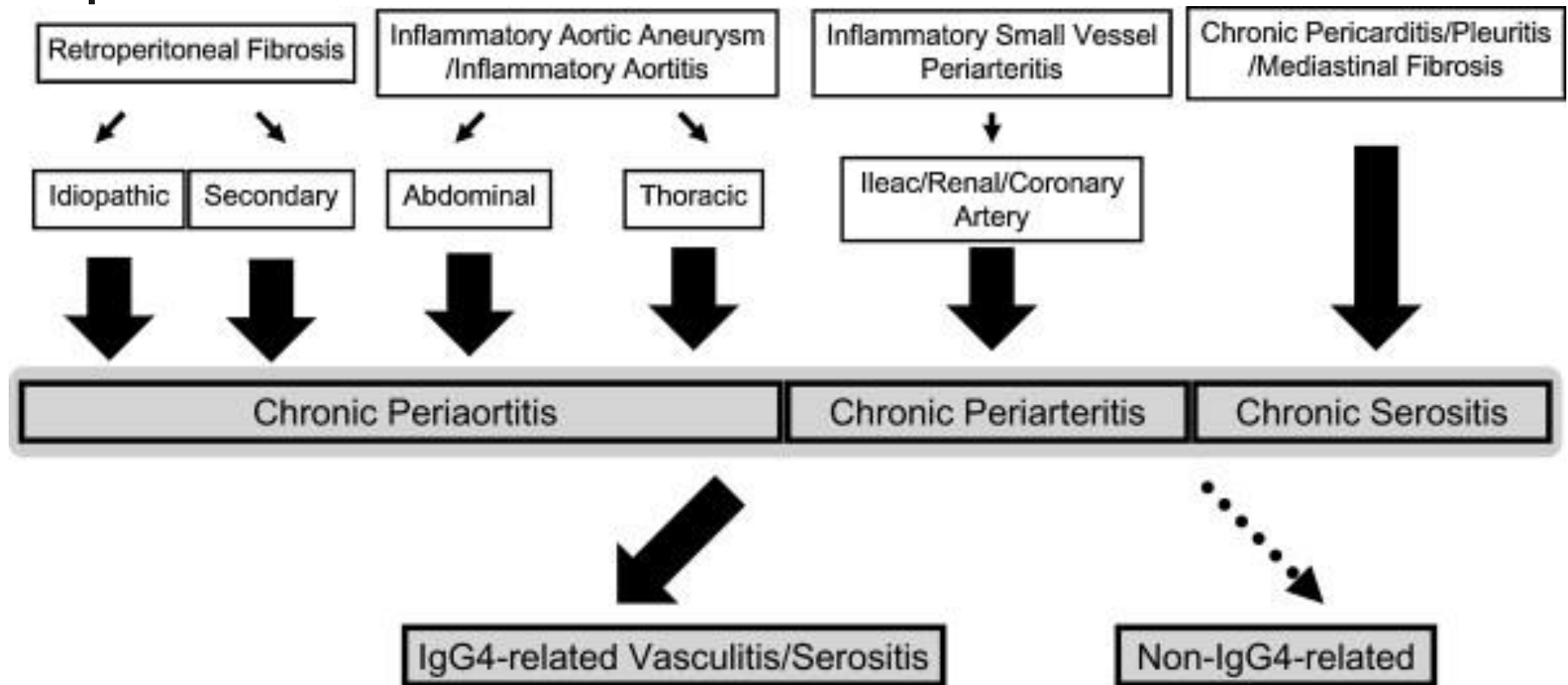
Khorosroshahi A, et al. Medicine (Baltimore 2012;91:57-66
Wallece ZS, et al. Rheumatology (Oxford) 2016;55:1000-12

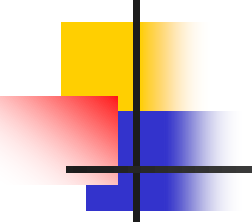


Literatürde Son II Yılda Neler Var?

- IgG4-ilişkili periaortit/periarteritin klinik, radyolojik bulguları ve tedavi yaklaşımları
- IgG4-ilişkili periaortit/periarteritte, FDG-PET BT'nin ayırıcı tanı ve takipteki rolü
- Retroperitoneal fibrozis ve malignite ayırımında FDG-PET/BT'in kullanımı
- IgG4 İH'da annexin A11 ve galectin-3 'in rolü
- IgG4 İH'ın etyopatogenezinde IL-32'in rolü

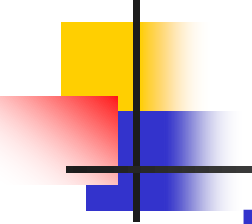
IgG4-İH'da Kardiyovasküler Tutulum





IgG4-ilişkili Periaortit/Periarterit

- Tüm inflamatuvar aortitlerin %10-50'si IgG4 ile ilişkili
- Abdominal aorta ve iliak arter çevresinde retroperitoneal kitle olarak çıkar
- En sık semptom sırt ve karın ağrısı
- ESR ve CRP ↑, ANA %50 olguda (+)
- Diğer periaortitlerden farklı olarak; ileri yaş, erkek cinsiyet, büyük-orta çaplı arter, ekstrasvasküler tutulumlar ↑
 - Adventisya ve perivasküler doku tutulumu fazla, adventisyal kalınlaşma
- Steroid ve immünsüpresif tedavi (Azatiopürin, mikofenolat mofetil, siklofosfamid, rituksimab vs) klinik ve radyolojik gerileme gözlenebilir



IgG4-ilişkili Aorta Anevrizmaları

- Kronik periaortitin anevrizma formu
- Abdominal, torasik, koroner arter ve diğer arterlerde anevrizma formasyonu görülür
- IgG4 ilişkili inflamatuvar abdominal aort anevrizması (IAAA), total IAAA'ların %50'si, cerrahi tedavi gerektiren %5' ini içerir
- Aort anevrizmalarında çap > 5.5 cm veya genişleme hızı 0.5 cm/yıl → rüptür riski ↑
- Düzenli steroid tedavisine rağmen , IgG4 ilişkili anevrizmalarda tedavi esnasında ve sonrasında rüptür görülebilir

Yusuf K., et al. Surgery 2007,141:83-9

Corradi D, et al. Kidney Int 2007;72:742-53

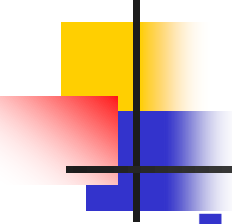
RESEARCH ARTICLE

Open Access



Clinical features of IgG4-related periaortitis/periarteritis based on the analysis of 179 patients with IgG4-related disease: a case–control study

Makiko Ozawa¹, Yasunari Fujinaga², Junpei Asano¹, Akira Nakamura¹, Takayuki Watanabe¹, Tetsuya Ito¹, Takashi Muraki¹, Hideaki Hamano¹ and Shigeyuki Kawa^{3*}

- 
- **Materyal-metod:** 179 IgG4-İH olan olgular (131 erkek, ort hastalık başlama yaşı 67) çalışmaya alınmıştır
 - Periaortit/periarteritin değerlendirilmesi → Kontrastlı BT ile damar duvar kalınlığı ve duvar genişlemesi şeklinde tanımlanmıştır
 - **Bulgular:** Periaortit/periarteritli 65 hastada (%36.3) (+) 5 tip dağılımı olan periaortit en sık Tip 2 (%44.6) → Abd aortanın infra-renal bölümü+ iliak arter tutulumu
 - İleri yaş, serum IgG, IgG4, dolaşan İK, solubl IL-2 res ↑ → Periaortit/periarterit için risk faktörleri
 - Tüm hastalarda steroid tedavisi sonrası duvar kalınlığında azalma görülürken, %20.9 hastada damar lümeninde genişleme görülmüştür

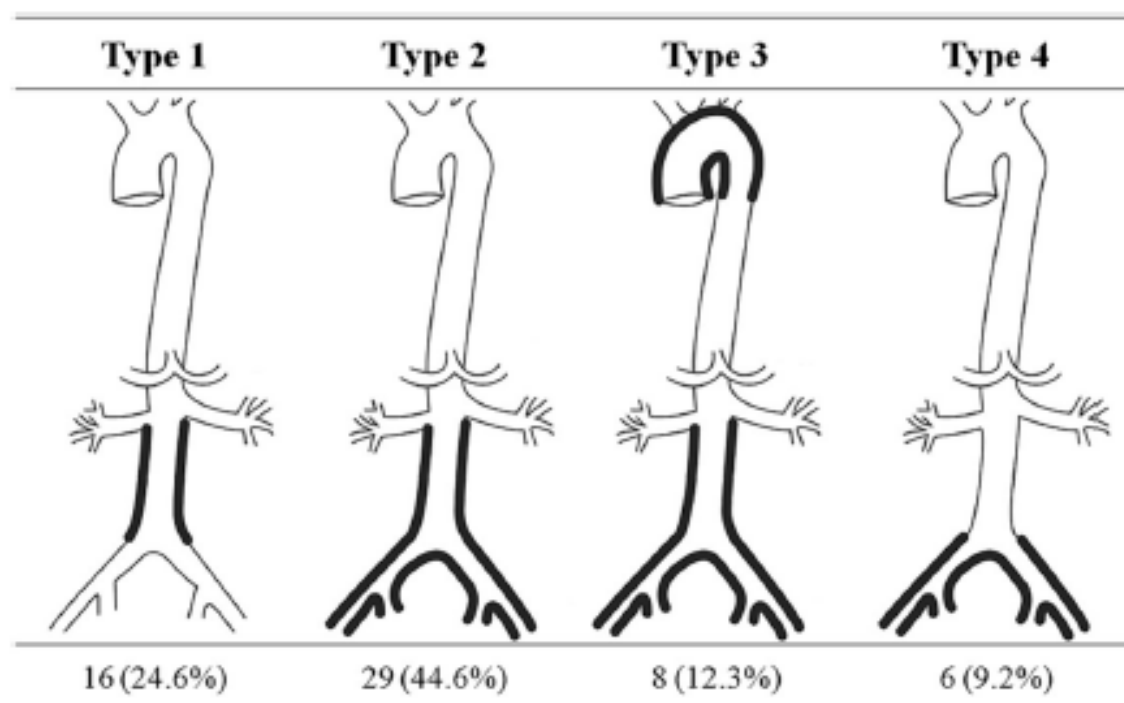


Fig. 1 Classification of IgG4-related periaortitis/periarteritis distribution into five types. Type 1 localized at the infra-renal artery portion of the abdominal aorta (16 cases; 24.6%); Type 2 added continuation to medium-sized arteries, mainly the iliac arteries (29 cases; 44.6%); Type 3 added separate localization to the ascending aorta (eight cases; 12.3%); Type 4 affected medium-sized arteries only (six cases; 9.2%); and Type 5 was other involvement



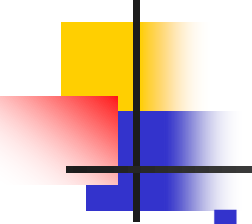
ORIGINAL RESEARCH

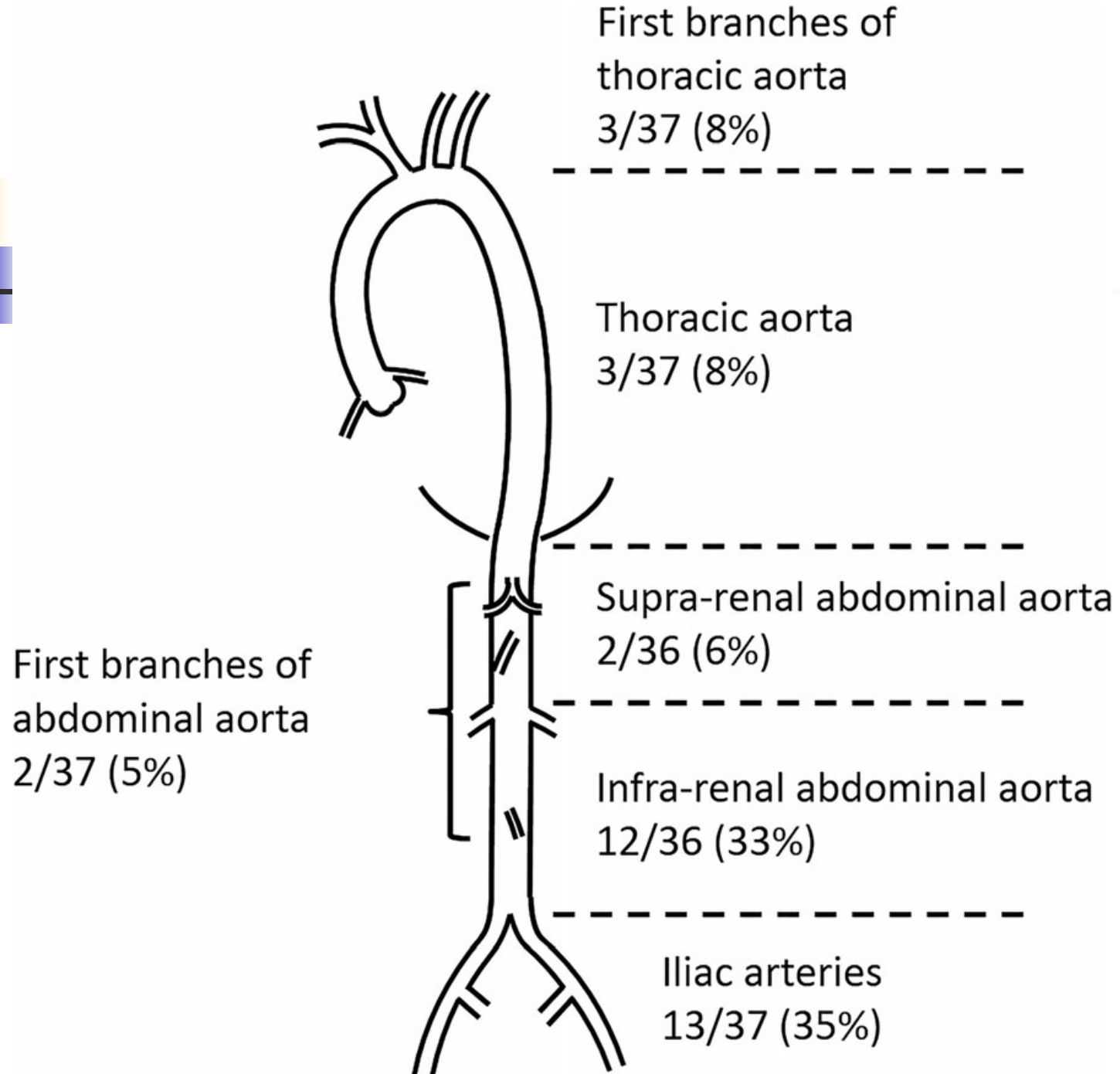
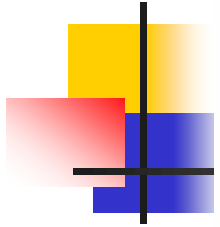
Open Access

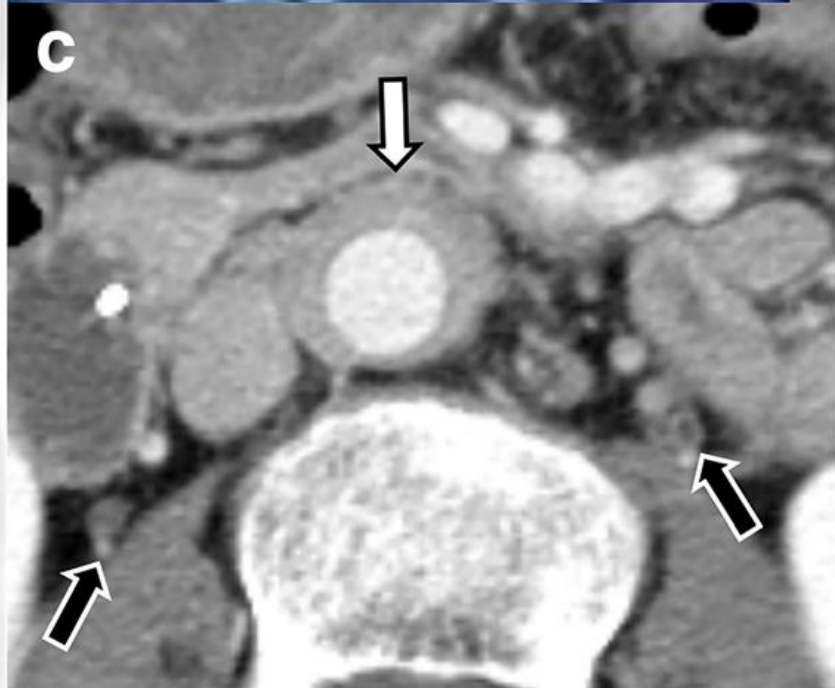
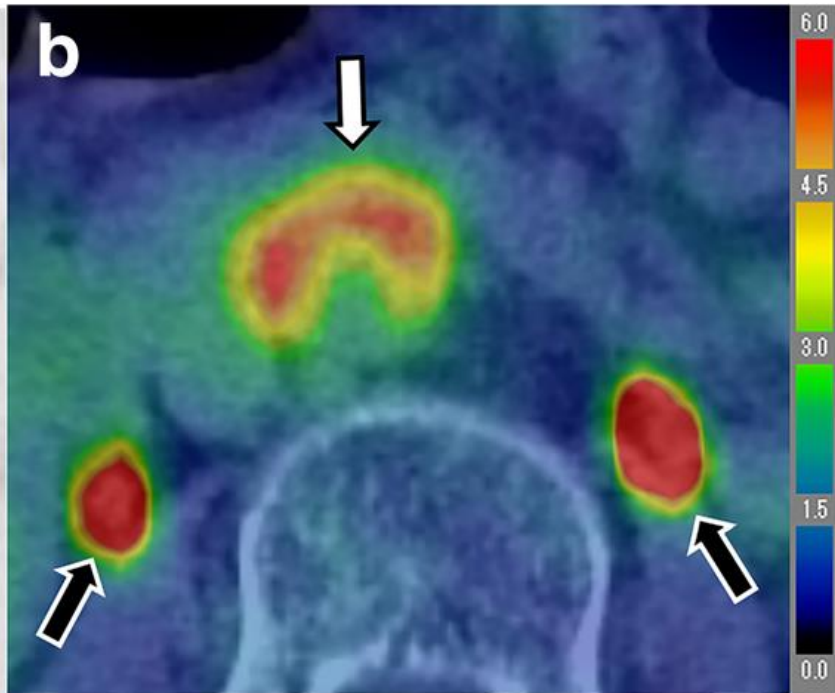
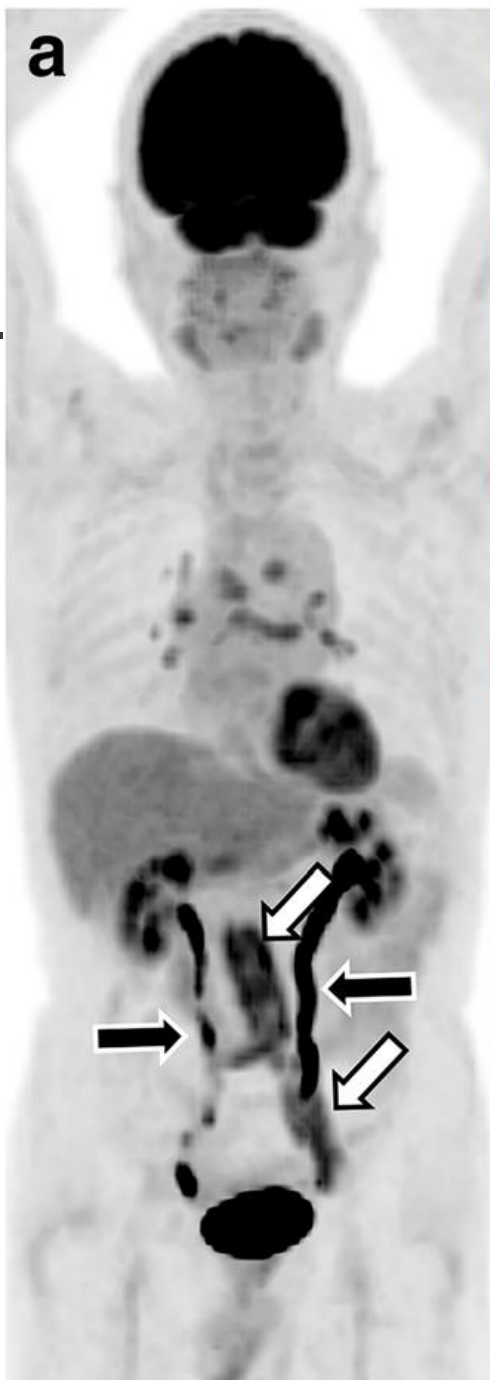


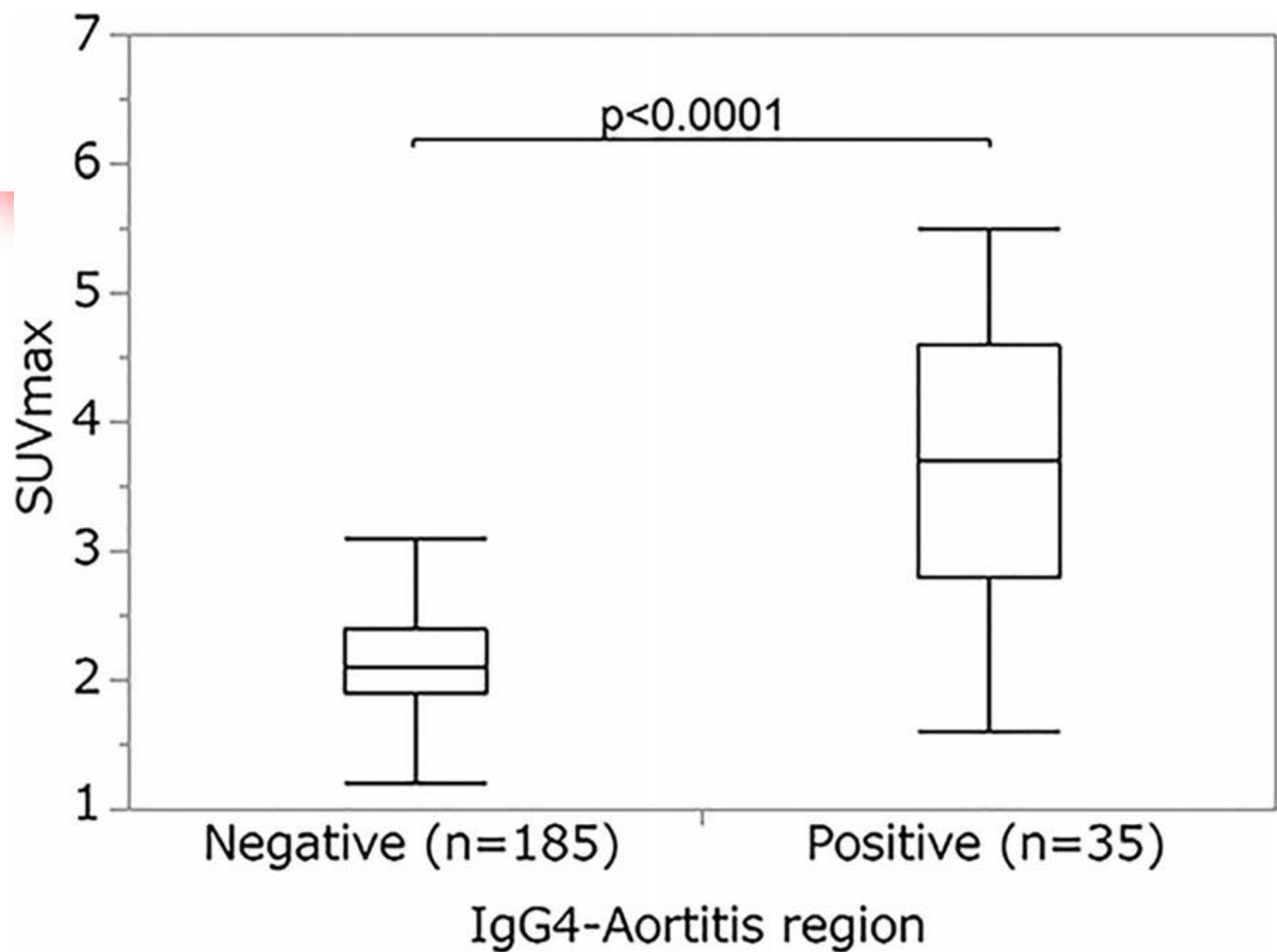
Characteristics of immunoglobulin G4-related aortitis/periaortitis and periarteritis on fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography co-registered with contrast-enhanced computed tomography

Satoshi Yabusaki¹, Noriko Oyama-Manabe^{2*}, Osamu Manabe³, Kenji Hirata³, Fumi Kato², Noriyuki Miyamoto¹, Yoshihiro Matsuno⁴, Kohsuke Kudo², Nagara Tamaki³ and Hiroki Shirato¹

- 
- **Materyal-metod:** 37 IgG4-İH olan olgu (Ort. yaş 68, 24 erkek) FDG-PET BT ve kontrastlı BT ile damar duvar inflamasyonu ve yayılımı açısından değerlendirilmiştir
 - **Bulgular:** IgG4-aortitli 15 hastada (%41) (+) %80 hastada multipl bölge tutulumu, en sık iliak arter tutulumu (%35)
 - IgG4-aortitli olgularda damar duvarında kalınlaşma, SUVmax (standardize uptake volüm) ↑
 - İleri yaş ve erkek cinsiyet → Periaortit gelişiminde risk faktörleri







RESEARCH ARTICLE

Open Access

Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a retrospective multicenter study

Ichiro Mizushima¹, Dai Inoue², Motohisa Yamamoto³, Kazunori Yamada¹, Takako Saeki⁴, Yoshifumi Ubara⁵, Shoko Matsu⁶, Yasufumi Masaki⁷, Takashi Wada⁸, Satomi Kasashima⁹, Kenichi Harada¹⁰, Hiroki Takahashi³, Kenji Notohara¹¹, Yasuni Nakanuma¹⁰, Hisanori Umehara⁷, Masakazu Yamagishi¹² and Mitsuhiro Kawano^{1*}

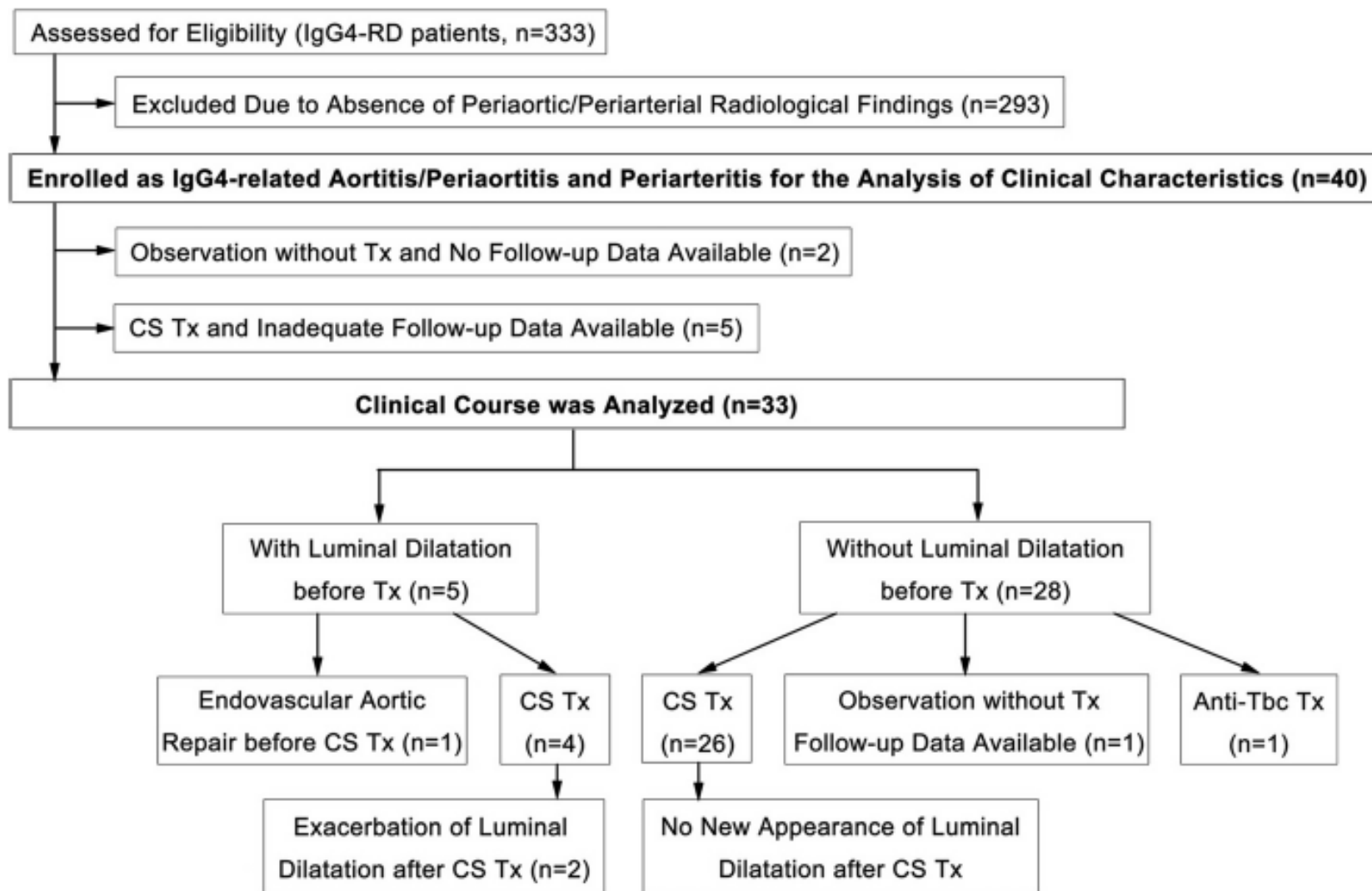
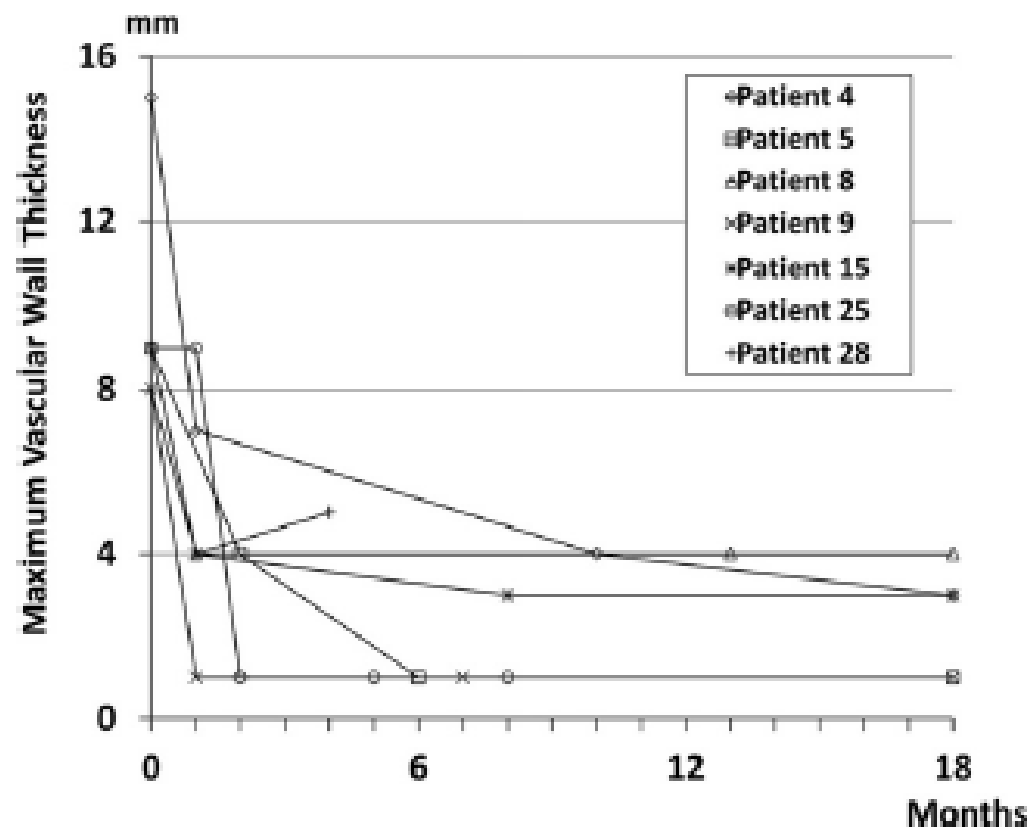
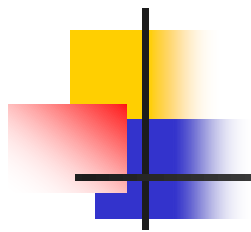
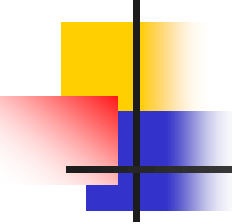


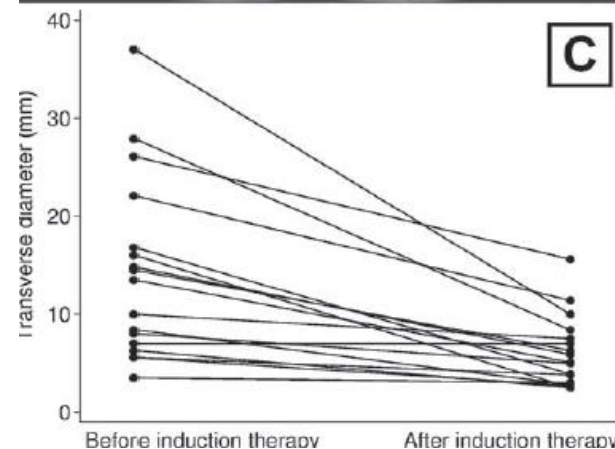
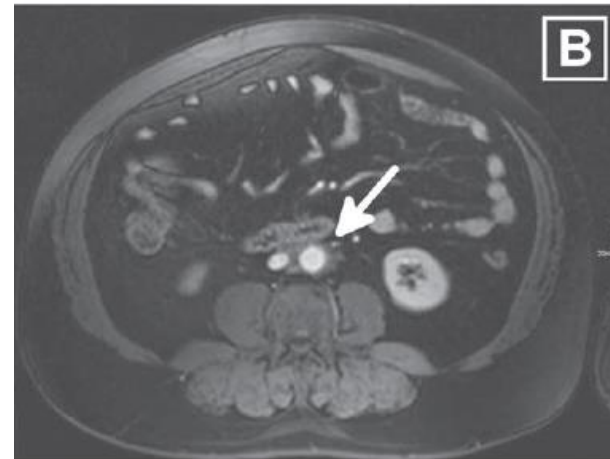
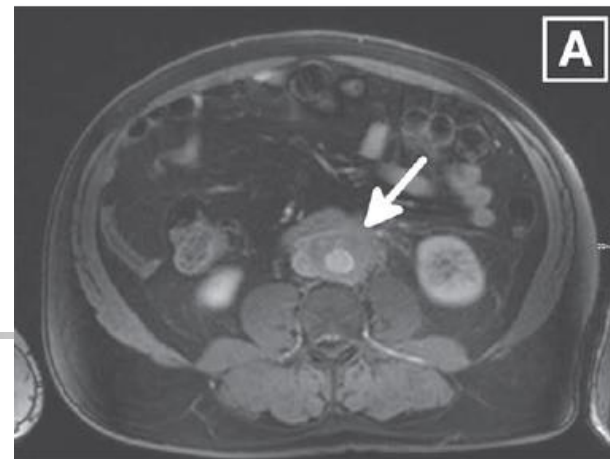
Figure 1 Flowchart of participants through the study. CS, corticosteroid; IgG4-RD, IgG4-related disease; Tbc, tuberculosis; Tx, treatment.





Cyclophosphamide is a highly effective and safe induction therapy in chronic periaortitis: a long-term follow-up of 35 patients with chronic periaortitis

Ann Rheum Dis 2012;71(2)311-12





Contents lists available at ScienceDirect

Seminars in Arthritis and Rheumatism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/semarthrit



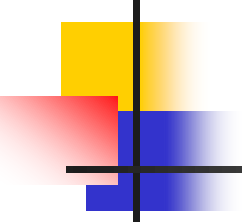
The value of ^{18}F -FDG PET/CT in the distinction between retroperitoneal fibrosis and its malignant mimics

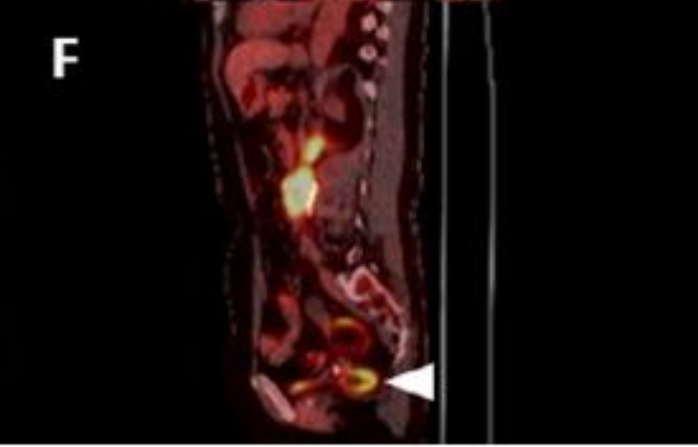
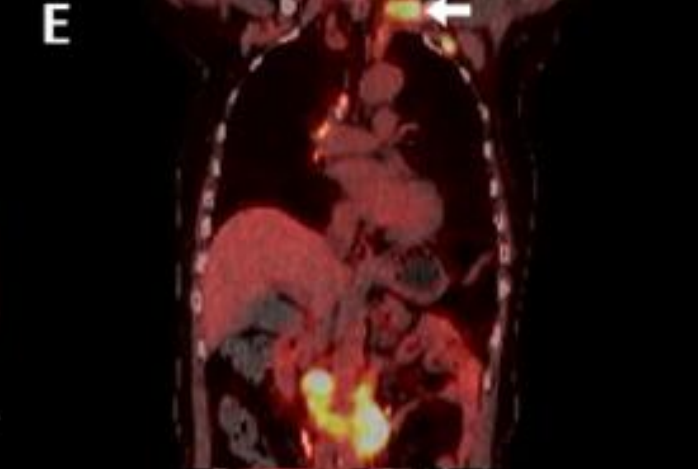
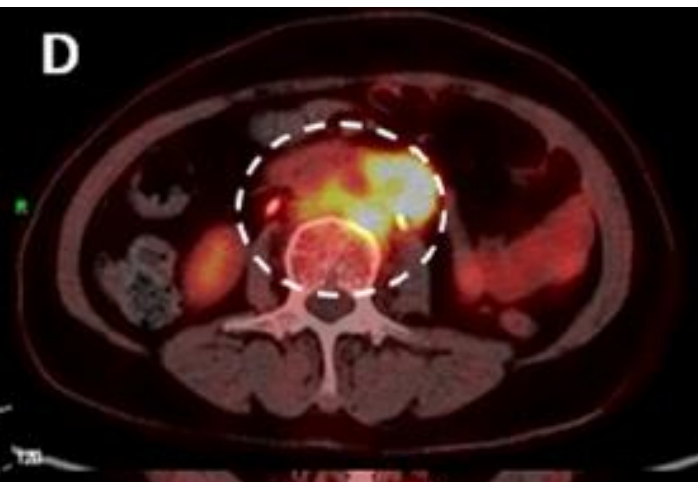
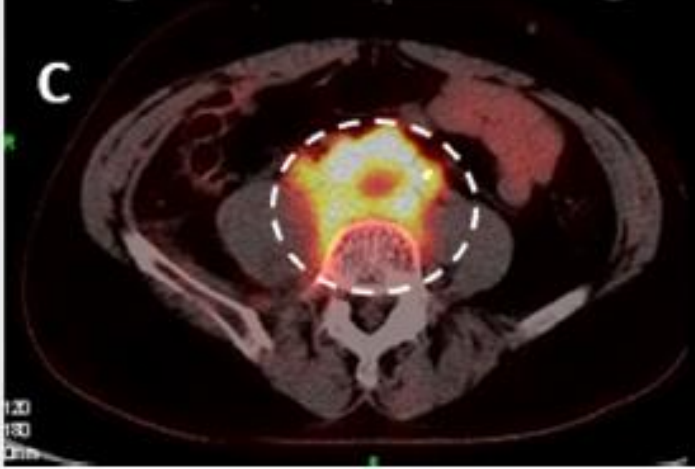
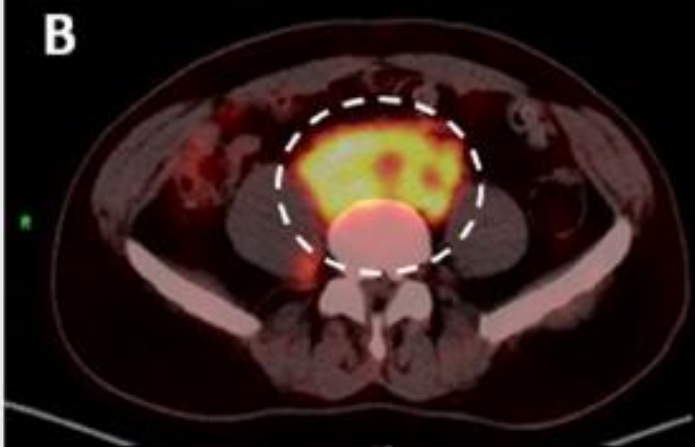
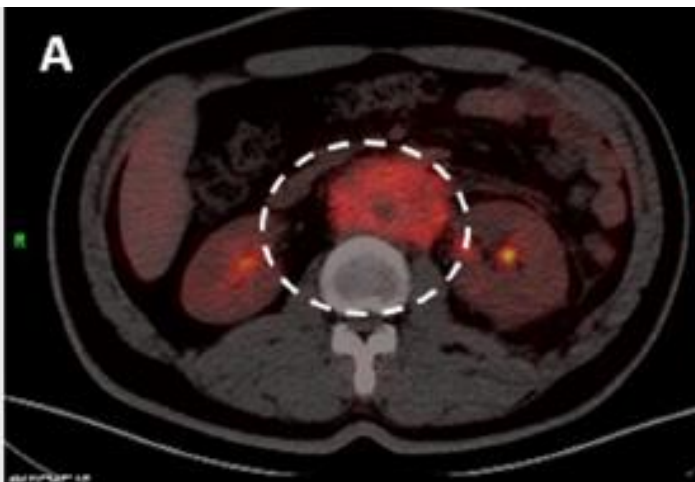


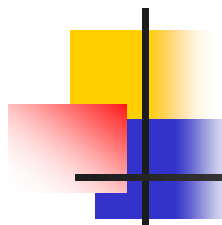
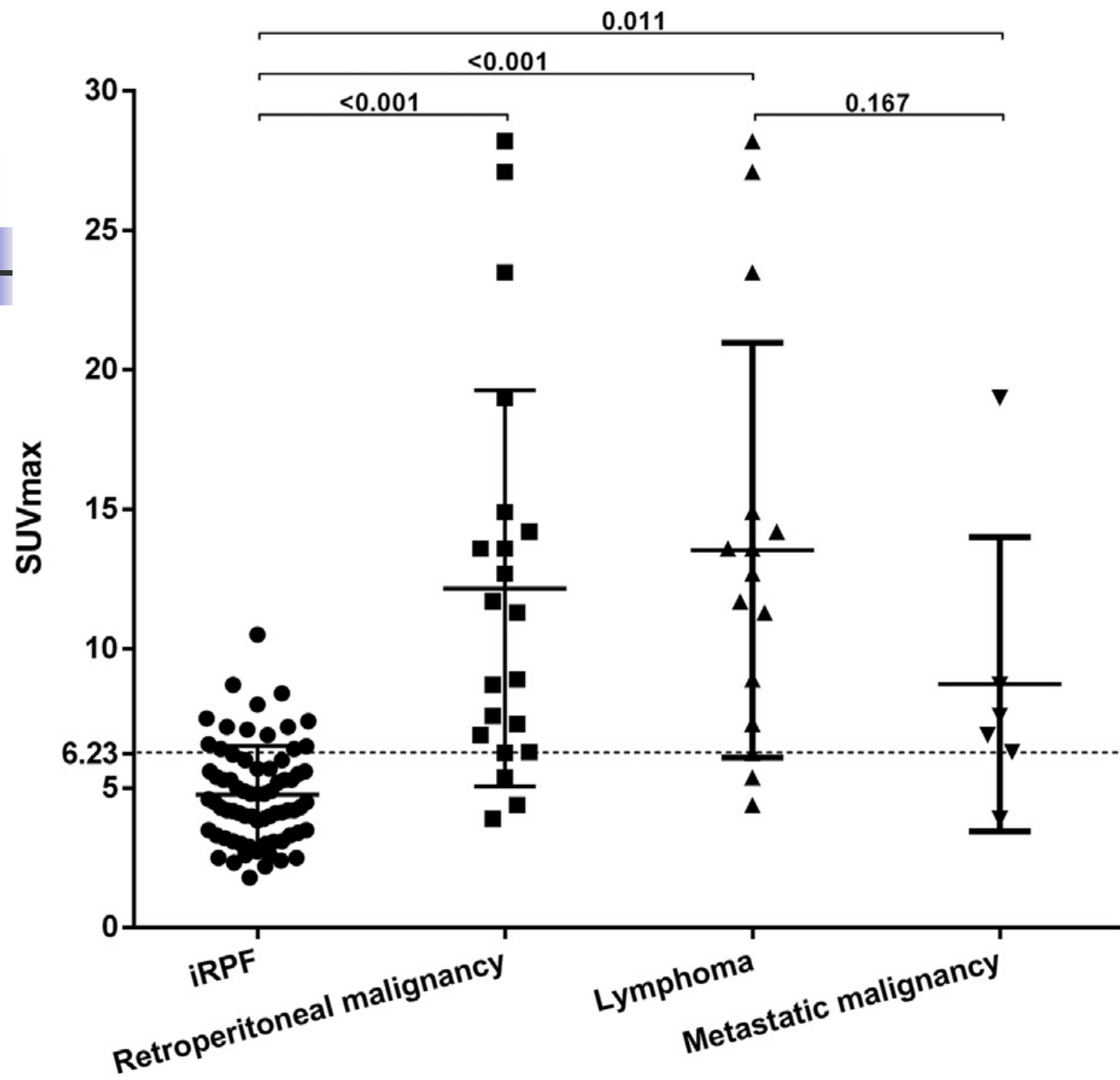
Yiwen Wang, MD^{a,1}, Zhiwei Guan, MD^{b,1}, Dai Gao, MD^a, Gui Luo, MD^a, Kunpeng Li, MD^a, Yurong Zhao, MD^a, Xiuru Wang, MD^a, Jie Zhang, MD^a, Jingyu Jin, MD^a, Zheng Zhao, MD^a, Chunhua Yang, MD^a, Jianglin Zhang, MD^a, Jian Zhu, MD^{a,*}, Feng Huang, MD^{a,*}

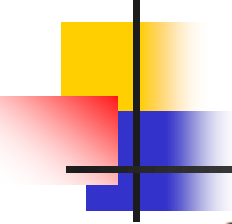
^a Department of Rheumatology, Chinese PLA General Hospital, Beijing, China

^b Department of Nuclear Medicine, Chinese PLA General Hospital, Beijing, China

- 
- **Materyal-metod:** Retroperitoneal fibrozis (RPF) ile RP malignite ayırımında FDG PET/BT kullanılarak lenf nodlarının morfolojik bulguları ve FDG uptake özellikleri değerlendirilmiştir
 - **Bulgular:** 71 RPF hastası , kontrol grubu olarak 15 lenfoma, 6 RP metastatik lenfoma hastası alınmıştır
 - RPF'da diğer malignitelere oranla FDG uptake, SUVmax'da ↓





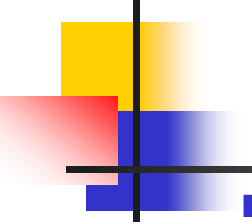


ORIGINAL ARTICLE

Annexin A11 is targeted by IgG4 and IgG1 autoantibodies in IgG4-related disease

Lowiek M Hubers,¹ Harmjan Vos,² Alex R Schuurman,¹ Robin Erken,¹
Ronald P Oude Elferink,¹ Boudewijn Burgering,² Stan F J van de Graaf,¹ Ulrich Beuers¹

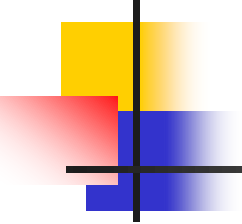
Gut 2017;0:1-8

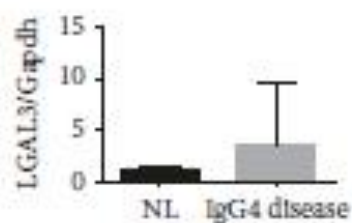
- 
- **Amaç:** IgG4 ilişkili kolanjit ve otoimmün pankreatitli olgularda IgG4 (+) B hücrelerinde klonal yayılımdan sorumlu olan otoantijenleri tanımlamak
 - **Bulgular:** Annexin A11; kalsiyum bağımlı fosfolipid bağlayıcı protein
 - Epitop analizlerinde IgG4 ilişkili kolanjit ve pankreatitli olguların serumlarında bulunan IgG4 ve IgG1 antikorları hedef alan yeni bir otoantijen
 - Annexin A11; primer sklerozan kolanjit ve pankreobiliyer Ca'larda (-)

Research Article

High Expression of Galectin-3 in Patients with IgG4-Related Disease: A Proteomic Approach

Adeeb Salah,^{1,2} Hajime Yoshifuji,³ Shinji Ito,⁴ Koji Kitagori,^{3,5}
Kaori Kiso,⁶ Norishige Yamada,⁶ Toshiki Nakajima,³ Hironori Haga,¹
Tatsuaki Tsuruyama,⁶ and Aya Miyagawa-Hayashino^{1,5}

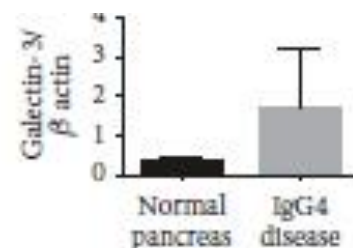
- 
- **Amaç:** IgG4 ilişkili pankreatitli olgularda liquid kromatografi kitle spektrometri (LC-MS) kullanarak protein ekspresyon profilini araştırmak
 - **Bulgular:** IgG4 ilişkili pankreatitli olgularda kontrol grubuna kıyasla 17 adet protein düzeyinde yükseklik saptanmış, galectin-3 seviyesi 13 kat ↑
 - Galectin-3 seviyesi, ayrıca IgG4 İH'ların tükrük bezi, akciğer ve lenf nodlarında kontrollere göre yüksek bulunmuştur
 - Galectin-3 seviyesi, indirekt olarak klinik aktivasyonla korele (+)



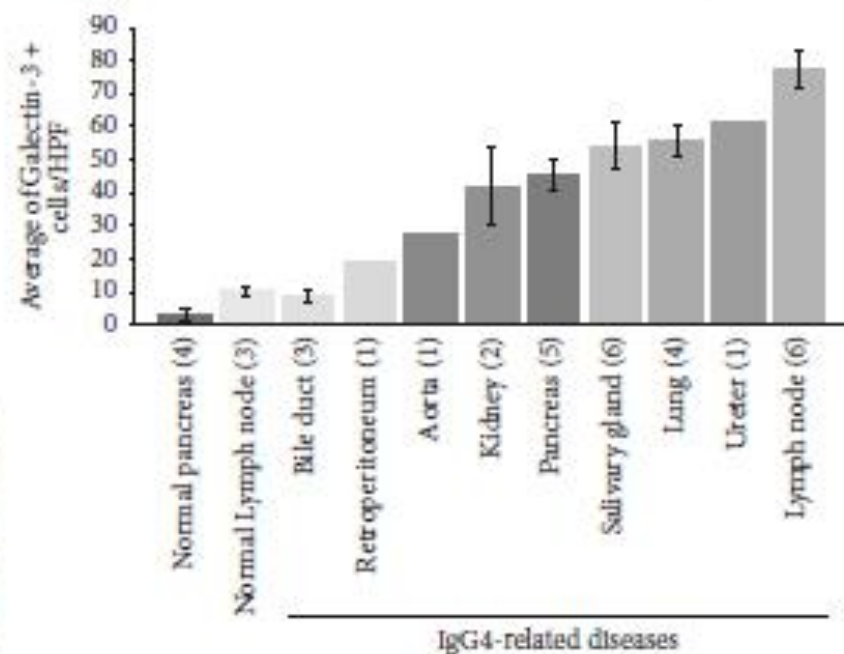
(a)



(b)



(c)



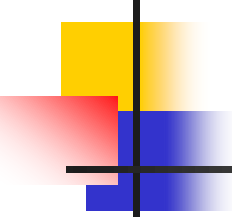
(f)



(d)



(e)



Japan College of Rheumatology

MODERN RHEUMATOLOGY



ISSN 1439-7595 (print), 1439-7609 (online)

Mod Rheumatol, 2016; 26(3):391–397
© 2015 Japan College of Rheumatology
DOI: 10.3109/14397595.2015.1089973

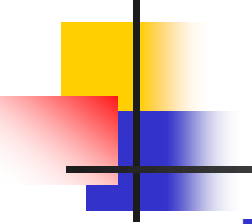


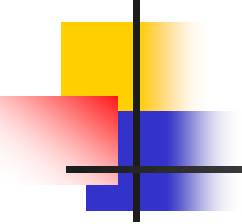
Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

ORIGINAL ARTICLE

Role of interleukin-32 in the mechanism of chronic inflammation in IgG4-related disease and as a predictive biomarker for drug-free remission

Yui Shimizu¹, Motohisa Yamamoto¹, Hidetaka Yajima¹, Chisako Suzuki¹, Yasuyoshi Naishiro¹, Hiroki Takahashi¹, Kohzoh Imai², and Yasuhisa Shinomura¹

- 
- Bazı çalışmalarda, IgG4 hastalığı TBc ile ilişkili bulunmuş
 - IL-32 → Kronik inflamasyon olan M.Tbc'a karşı protektif immün yanıtın biyomarkeri
 - IL-32 proteaz-3 'e bağlanır→PAR2 (proteaz-aktivatör reseptör 2) yoluyla TNF-a üretimini ↑
 - **Amaç:** IgG4 iH'ın Tbc ile ilişkisini ve kronik inflamasyonda IL-32'in rolünü araştırmak
 - **Materyal-metod:** 126 IgG4 ilişkili siyaloadenit olgusunda Quantiferon testi (QFT) (+)'liği araştırılmış
 - IgG4-İH'in tedavi grubu, ilaçsız grup ve Sjögren sendromlu (SS) hastalarda submandibuler dokudaki anti-IL 32 anti-PAR2 antikorları ve pozitif hücre sayıları tetkik edilmiştir

- 
-
- **Bulgular:** IgG4-İH'da QFT testi (+) → %19.8 (genel popülasyondan yüksek)
 - Submandibuler dokudaki anti-IL 32 anti-PAR2 antikorları ve pozitif hücre sayıları; IgG4 tedavi grubundaki hastalarda, ilaçsız grup ve SS'lu hastalara oranla yüksek oranda saptanmıştır
 - **Sonuç:** IL-32'nin, IgG4-İH'daki kronik inflamasyonda rolü olduğunu, ilaçsız remisyonda olan Ig-G4-İH'lı olgularda prediktif faktör olabileceği düşünülmüştür

