

# İmmünglobülin G4 İlişkili Hastalık: 30 Vakalık Tek Merkez Deneyimi\*

Salim MISIRCI, Ali EKİN, Belkis Nihan COŞKUN, Burcu YAĞIZ,  
Hüseyin Ediz DALKILIÇ, Yavuz PEHLİVAN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Bursa.

## ÖZET

İmmünglobülin G4 ilişkili hastalık (IgG4-İH) tanısıyla takip ettiğimiz hastaların klinik, demografik ve laboratuvar özelliklerini, tutulum yerlerini, medikal tedavileri ve nüksle ilişkili faktörleri değerlendirmeyi planladık. Üçüncü basamak romatoloji kliniğinde Ağustos 2013-Ağustos 2023 tarihleri arasında IgG4-İH tanısıyla takip edilen, 30 hasta retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaş ortalaması 49,5±13,2 olup, çoğunluğunu (n=16, %53,3) erkek hastalar oluşturmaktaydı. Takip süresi ortalama 25 aydı. Eritrosit sedimentasyon hızı hastaların %73,3 (n=22)'ünde, C-reaktif protein ise %66,7 (n=20)'ünde yüksekti. İmmünglobülin G4 (IgG4) düzeyleri sadece 10 (%33,3) hastada yüksek olarak saptandı. En sık retroperitoneal tutulum (n=12,%40) olup, lakrimal veya tükürük bezi tutulumu (n=11,% 36,7) ise ikinci en sık tutulan bölgeydi. Testis tutulumu olup tedavisiz takip edilen bir hasta dışında diğer 29 (%96,7) hastanın tamamında glukokortikoid (GK) kullanımı mevcuttu. En sık kullanılan immünsupresif tedavi ajanı azatiyoprin (n=13, %43,3) olup, rituksimab (n=10, %33,3) ise en sık kullanılan biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçtı. On bir (%36,7) hastamızda nüks nedeniyle tedavi değişikliği yapılmıştı. Takip süresinin (Odds oranı=1,040; %95 güven aralığı=1,006-1,075; p<0,05) artmasının nüksle ilişkili olduğu saptandı. Serum IgG4 düzeylerinin normal olabilmesi, hastalığa özgü laboratuvar belirteçlerinin olmaması ve ilgili organ tutulumundan her zaman biyopsi ile patoloji sonuçlarının elde edilememesi gibi nedenlerle hala IgG4-İH tanısında zorluklar yaşanabilmektedir. Nüksü etkileyen faktörlerin daha net olarak belirlenebilmesi için ise daha fazla prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Glukokortikoid. İmmünglobülin G4 ilişkili hastalık. İmmünsupresif tedavi. Rituksimab.

## Immunoglobulin G4-Related Disease: A Single Centre Experience of 30 Cases IgG4-Related Disease

## ABSTRACT

We aimed to investigate the clinical, demographic, and laboratory characteristics, sites of disease onset, medical treatments, and factors associated with relapse in patients with immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD). Thirty patients with IgG4-RD treated at the tertiary rheumatology clinic between August 2013 and August 2023 were retrospectively reviewed. The mean age of the patients was 49.5±13.2 years and the majority (n=16, 53.3%) were male. The mean follow-up time was 25 months. Erythrocyte sedimentation rate was elevated in 73.3% (n=22) and C-reactive protein in 66.7% (n=20) of patients. Elevated immunoglobulin G4 (IgG4) levels were detected in only 10 (33.3%) patients. Retroperitoneal involvement was the most common site (n=12, 40%) and lacrimal or salivary gland involvement (n=11, 36.7%) was the second most common site. Glucocorticoids (GC) were used in all 29 (96.7%) patients, except for one patient with testicular involvement who was followed up without treatment. The most commonly used immunosuppressive agent was azathioprine (n=13, 43.3%) and rituximab (n=10, 33.3%) was the most commonly used biologic disease-modifying antirheumatic drug. Treatment was changed in eleven (36.7%) patients due to relapse. Prolongation of follow-up (odds ratio=1.040; 95% confidence interval=1.006-1.075; p<0.05) was associated with relapse. Diagnosis of IgG4-RD can still be difficult because serum IgG4 levels may be normal, there are no disease-specific laboratory markers, and pathologic results cannot always be obtained by biopsy of the affected organ. Further prospective randomised studies are needed to determine more precisely the factors that influence disease recurrence.

**Keywords:** Glucocorticoid. Immunoglobulin G4-related disease. Immunosuppressive treatment. Rituximab.

**Geliş Tarihi:** 03.Kasım.2023

**Kabul Tarihi:** 05.Aralık.2023

\* İnflamasyon Kampı İnteraktif Vaka Tartışması'nda (25-26 Kasım 2022, Bursa) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Salim MISIRCI  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Romatoloji Bilim Dalı,  
Görükle, Nilüfer  
Bursa  
Tel: 0541 910 63 15  
E-posta: dr.salim-misirci@hotmail.com

## Yazarların ORCID Bilgileri:

Salim MISIRCI: 0000-0002-9362-1855  
Ali EKİN: 0000-0003-3692-1293  
Belkis Nihan COŞKUN: 0000-0003-0298-4157  
Burcu YAĞIZ: 0000-0002-0624-1986  
Hüseyin Ediz DALKILIÇ: 0000-0001-8645-2670  
Yavuz PEHLİVAN: 0000-0002-7054-5351

İmmünglobülin G4 ilişkili hastalık (IgG4-İH), kitle oluşturan fibroinflamatuvar lezyonlarla ilişkili, tedavi edilmediği takdirde kalıcı organ hasarına ve ölüme neden olabilen, patoloji örneklerinde artmış immünglobülin G4 (IgG4) pozitif plazma hücreleri ve fibrozis ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır<sup>1</sup>.

IgG4-İH ilk olarak 2003 yılında tanımlanmıştır. Hemen hemen her organı tutabilmekle birlikte, başlıca tükürük bezleri (submandibular, parotis, sublingual), orbita ve gözyaşı bezleri, pankreas ve safra yolları, akciğerler, böbrekler, aort ve retroperiton, meninksler ve tiroid bezi (Riedel tiroiditi) sık görülen tutulumlardır. Malignite, enfeksiyon, antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülit veya Sjögren sendromu gibi diğer hastalıklarla karışabilmekte ve artmış serum IgG4 seviyesinin varlığı önemli olmakla birlikte retroperitoneal tutulum gibi bazı anatomik bölgelerin tutulumlarında serum IgG4 seviyesi normal olabilmektedir<sup>2</sup>.

Japonya'da, hastalığın insidansının 0,28-1,08/100.000'de olduğu bildirilmiştir<sup>3</sup>, ancak hastalığın klinisyenler tarafından tanınmasının artmasıyla birlikte bu oranların artmakta olduğu ifade edilebilir.

IgG4-İH için 2019 yılında ACR/EULAR (Amerikan Romatoloji Derneği [American College of Rheumatology]/Avrupa Romatoloji Derneği [European League Against Rheumatism]) tarafından yayımlanan sınıflandırma kriterlerinde, en az bir tipik organ tutulumu olup dışlama kriterlerinin olmadığı durumda, ilgili organ tutulumlarının, patoloji sonucunun ve serum IgG4 seviyesinin düzeyine göre puanlama yapılarak skoru  $\geq 20$  olan hastaların IgG4-İH olarak sınıflandırılabilmesi ifade edilmiş ve klinisyenlere yol gösterici olmuştur<sup>2</sup>. Yine 2020 yılında yayımlanan Japon IgG4-revize edilmiş kapsamlı tanı kriterlerinde; klinik ve radyolojik özellikler, serum IgG4 düzeylerinin yüksekliği ve patolojik bulgulara göre kesin, olası veya muhtemel IgG4-İH olarak hastaların değerlendirilebileceği ifade edilmiştir<sup>4</sup>.

IgG4-İH tedavisinde ilk aşamada glukokortikoidler (GK) kullanılmakta, tedaviye yanıtız olanlar veya nüks gelişenlerde diğer immünsupresif ilaçlar eklenebilmektedir<sup>1</sup>.

Çalışmamızda IgG4-İH tanısıyla takip ettiğimiz hastaların klinik, demografik ve laboratuvar özelliklerini, tutulum yerlerine göre gruplandırılmasını, kullanılan medikal tedavileri, ACR/EULAR sınıflandırma ve 2020 Japon revize tanı kriterlerini karşılayıp karşılamadıklarını değerlendirmeyi planladık.

## Gereç ve Yöntem

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji kliniğinde Ağustos 2013-Ağustos 2023 tarihleri arasında IgG4-İH tanısıyla takip edilen 30 hasta, yerel

etik kurul onayı (10 Ekim 2023, 2023-19/16) alındıktan sonra, hastane kayıt sisteminden retrospektif olarak tarandı. Hastaların klinik ve demografik özellikleri, komorbiditeleri, IgG4-İH'ye bağlı organ tutulumları, patoloji sonuçları, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 düzeyleri, IgG4 düzeylerinde ve IgG4/IgG oranlarında yükseklik olan (sırasıyla  $>135$  mg/dl,  $>10\%$ ) hasta sayıları ve diğer laboratuvar değerleri kaydedildi.

Hastaların ilgili tutulumlarına göre pankreatobiliyer, retroperitoneal/aortit, baş ve boyun sınırlı ve Mikulicz/sistemik olmak üzere dört ayrı klinik fenotipten hangisini sergilediği belirlendi.

Hastalarımızın IgG4-İH ACR/EULAR sınıflandırma<sup>2</sup> ve 2020 Japon revize IgG4-İH tanı kriterlerini<sup>4</sup> karşılayıp karşılamadıkları değerlendirildi.

Hastaların başlangıçta ve idamede kullandıkları GK, konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici ilaçlar (csDMARD) ve biyolojik hastalık modifiye edici ilaçlar (bDMARD) gibi medikal tedavileri kaydedildi.

Takip süreleri ve takipler sırasında remisyon ve nüks varlığı değerlendirildi. IgG4-İH Yanıt İndeksi (IgG4-İH Yİ)<sup>5</sup>  $<3$  olan hastalar remisyonunda olarak değerlendirildi<sup>6</sup>. Remisyona giren hastaların takiplerinde IgG4-İH Yİ'de  $>2$  artış ve/veya tedavinin yeniden başlanması veya artırılması ise nüks olarak değerlendirildi<sup>6</sup>.

## İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi kullanılarak incelenmiştir. Sürekli değişkenler ortalamaya  $\pm$  standart sapma (SD) veya medyan (minimum-maksimum) değerleri kullanılarak; kategorik değişkenler ise n (%) olarak ifade edilmiştir. Nüksle ilişkili faktörleri değerlendirmek için tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır. İstatistiksel veri hesaplamaları için SPSS (IBM SPSS for Windows, Ver.28) paket programı kullanılmıştır.  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

## Bulgular

Hastaların yaş ortalaması  $49,5 \pm 13,2$  olarak saptanırken, cinsiyet açısından değerlendirdiğimizde toplam 30 hastanın çoğunluğunu ( $n=16$ , %53,3) erkek hastalar oluşturmaktaydı. Diyabetes melitus 10 (%33,3) hastada saptanmış olup en sık komorbidite olarak değerlendirildi. Hastaların takip süresi ortalama 25 ay olup, tedavi süresi 24 ayın üzerinde olan 16 (%53,3) hasta mevcuttu. ESH hastaların %73,3 ( $n=22$ )'ünde, CRP ise %66,7 ( $n=20$ )'sinde yüksekti. IgG4 düzeylerine bakıldığında ise hastaların 10 (%33,3)'unda yükseklik mevcuttu. Hastaların klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo I'de verilmiştir.

## İmmünglobülin G4 İlişkili Hastalık

**Tablo I.** IgG4-İH Tanısı Konulan Hastaların Klinik, Demografik ve Laboratuvar Özellikleri.

|                                                  |                  |
|--------------------------------------------------|------------------|
| Yaş (yıl)                                        | 49,5±13,2        |
| <b>Cinsiyet, n(%)</b>                            |                  |
| Kadın                                            | 14 (46,7)        |
| Erkek                                            | 16 (53,3)        |
| <b>Komorbidite, n(%)</b>                         | 18 (60)          |
| Diyabetes melitus                                | 10 (33,3)        |
| Hipertansiyon                                    | 12 (40)          |
| Koroner arter hastalığı                          | 8 (26,7)         |
| Kronik obstrüktif akciğer hastalığı              | 3 (10)           |
| Hiperlipidemi                                    | 12 (40)          |
| Hipotiroidi                                      | 1 (3,3)          |
| Kronik böbrek yetmezliği                         | 3 (10)           |
| <b>Takip süresi (ay)</b>                         | 25 (1-120)       |
| <b>Tedavi süresi n(%)</b>                        |                  |
| 0-6 ay                                           | 8 (26,7)         |
| 6-12 ay                                          | 3 (10,0)         |
| 12-24 ay                                         | 3 (10,0)         |
| >24 ay                                           | 16 (53,3)        |
| <b>Anemi n(%) (K &lt;12 g/dl, E &lt;13 g/dl)</b> | 7 (23,3)         |
| <b>Eozinofil (hücre/µl)</b>                      | 120 (11-714)     |
| <b>Eozinofil yüksekliği n(%)</b>                 | 2 (6,7)          |
| <b>CRP (mg/dl)</b>                               | 1,25 (0,13-8,32) |
| <b>CRP yüksekliği n(%)</b>                       | 20 (66,7)        |
| <b>ESH (mm/saat)</b>                             | 40,96±29,16      |
| <b>ESH yüksekliği n(%)</b>                       | 22 (73,3)        |
| <b>IgG (mg/dl)</b>                               | 1300 (523-4304)  |
| <b>IgG1 (mg/dl)</b>                              | 781,9±242,33     |
| <b>IgG2 (mg/dl)</b>                              | 491,5 (151-1230) |
| <b>IgG3 (mg/dl)</b>                              | 57 (17,6-900)    |
| <b>IgG4 (mg/dl)</b>                              | 86 (8-4040)      |
| <b>IgG4 yüksekliği n(%)</b>                      | 10 (33,3)        |
| <b>IgG4/IgG oranı yüksekliği n (%)</b>           | 11 (36,7)        |
| <b>ANA pozitifliği n(%)</b>                      | 7 (23,3)         |
| <b>RF pozitifliği n(%)</b>                       | 2 (6,7)          |
| <b>Remisyon</b>                                  | 19 (63,3)        |
| <b>Nüks varlığı</b>                              | 11 (36,7)        |
| <b>IgG4-İH Yİ</b>                                | 2 (0-24)         |

Veriler ortalama ± standart sapma (SD) ve medyan (minimum-maksimum) olarak rapor edilmiştir. ANA, antinükleer antikor; CRP, C reaktif protein; ESH, Eritrosit sedimentasyon hızı; Ig, İmmünglobülin; IgG4-İH, İmmünglobülin G4 ilişkili hastalık; IgG4-İH Yİ, İmmünglobülin G4 İlişkili Hastalık Yanıt İndeksi, RF, Romatoid faktör.

kelime arası açıklığı azaltmak için alt satırdaki değerlendirdiğimizde kelimesini keserek yazalım değerlendirdiğimizde 12 (%40) hastada retroperitoneal tutulum olup en sık tutulan bölgeydi. On bir (% 36,7) hastada lakrimal veya tükürük bezi tutulumu olup en sık tutulan ikinci bölge olarak değerlendirildi. Pankreas ve safra yolları tutulumu olan sadece bir (%3,3) hastamız olup en az görülen tutulum şekliydi. Hastaların tutulum yerlerine göre sıklıkları Tablo II'de verilmiştir.

**Tablo II.** IgG4-İH Tutulum Yerleri.

| Tutulum yerleri *                                                                                                                | n (%)            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>Baş ve boyun bezler</b>                                                                                                       | <b>11 (36,7)</b> |
| Lakrimal                                                                                                                         | 5 (16,7)         |
| Submandibular                                                                                                                    | 3 (10)           |
| Lakrimal+Tükürük bezi                                                                                                            | 2 (6,7)          |
| Birden fazla tükürük bezi                                                                                                        | 1 (3,3)          |
| <b>Göğüs</b>                                                                                                                     | <b>2 (6,7)</b>   |
| Peribronkovasküler ve septal kalınlaşma                                                                                          | 2 (6,7)          |
| <b>Pankreas ve safra yolları</b>                                                                                                 | <b>1 (3,3)</b>   |
| Diffüz pankreas büyümesi ve azalmış kontrastlanma ile kapsül benzeri çerçeve                                                     | 1 (3,3)          |
| <b>Retroperiton</b>                                                                                                              | <b>12 (40)</b>   |
| AAD'nin yaygın kalınlaşması                                                                                                      | 2 (6,7)          |
| İRA veya İA'nın etrafındaki çevresel veya anterolateral yumuşak doku                                                             | 9 (30)           |
| AAD'nin yaygın kalınlaşması + İRA veya İA'nın etrafındaki çevresel veya anterolateral yumuşak dokunun bulunduğu birlikte tutulum | 1 (3,3)          |
| <b>Diğer organlar</b>                                                                                                            | <b>7 (23,3)</b>  |
| Lenfadenopati                                                                                                                    | 3 (10)           |
| Burun-sinüzit                                                                                                                    | 1 (3,3)          |
| Cilt                                                                                                                             | 1 (3,3)          |
| Testis                                                                                                                           | 1 (3,3)          |
| Hipofiz                                                                                                                          | 1 (3,3)          |

\* Hastaların bazılarında birden çok organ tutulumu bulunmaktadır. AAD, abdominal aort duvarı; İA, iliak arter; IgG4-İH, İmmünglobülin G4 ilişkili hastalık; İRA, infrarenal aort.

Tutulum bölgelerine göre dört ayrı klinik fenotipten hangisini sergilediklerine bakıldığında ise en sık mikulicz/sistemik tutulum (n=15, %50) fenotipi olduğunu belirledik. Retroperitoneal/aortit tutulum fenotipi 12 (%40), baş ve boyun sınırlı tutulum fenotipi iki (%6,7), pankreatobiliyer tutulum fenotipi ise bir (%3,3) hastada görülmüştü.

IgG4-İH tanısıyla takip ettiğimiz hastaların 10 (%33,3)'u 2019 ACR sınıflandırma kriterlerini (skor ≥20) karşılarken, 2020 Japon kapsamlı revize IgG4-İH tanı kriterlerini karşılayanların sayısı ise 26 (%86,7)'ydi (Tablo III).

Hastalarımızdan testis tutulumu olan bir (%3,3) hasta dışında diğer 29 (%96,7) hastanın tamamında GK kullanımı mevcuttu. Tedavi verdiğimiz hastaların altısına sadece GK tedavisi verilirken, diğer 23 hastaya tedavinin başlangıcında ya da GK ile tedavi başladıktan belli bir süre sonra csDMARD veya bDMARD eklenerek kombinasyon tedavisi verilmişti. En sık kullanılan immünsupresif ilaç azatiyoprin (AZT) (n=13, %43,3) olup, metotreksat (MTX) (n=10, %33,3) ve rituksimab (RTX) (n=10, %33,3) en sık kullanılan diğer ajanlardı. IgG4-İH için kullandığımız medikal tedaviler Tablo IV'de verilmiştir.

**Tablo III.** 2020 Revize IgG4-İH Tanı Kriterleri ve 2019 ACR/EULAR Sınıflandırma Kriterlerinin Karşılıklı Karşılanmadığı- nın Değerlendirilmesi.

|                                                     | n (%)           |
|-----------------------------------------------------|-----------------|
| ACR kriter puanını karşılayanlar ( $\geq 20$ )      | 10 (33,3)       |
| ACR kriter puanı                                    | 15,6 $\pm$ 8,22 |
| 2020 revize IgG4-İH tanı kriterlerini karşılayanlar | 26 (86,7)       |
| Kesin                                               | 4 (13,4)        |
| Muhtemel                                            | 16 (53,3)       |
| Olası                                               | 6 (20)          |

Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) ve medyan (minimum-maksimum) olarak rapor edilmiştir. ACR, American College of Rheumatology (Amerikan Romatoloji Derneği); EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology (Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği); IgG4-İH, İmmünglobülin G4 ilişkili hastalık.

**Tablo IV.** IgG4-İH Kullanılan Medikal Tedaviler.

| Medikal tedaviler*                                       | n(%)      |
|----------------------------------------------------------|-----------|
| Tedavisiz takip                                          | 1 (3,3)   |
| Sadece steroid                                           | 6 (20)    |
| Tedavi başlangıcında steroid sonrasında idamede ek DMARD | 5 (16,7)  |
| Tedavi başlangıcından itibaren steroid + DMARD           | 18 (60)   |
| Steroid                                                  | 29 (96,7) |
| Azatioprin                                               | 13 (43,3) |
| Kolşisin                                                 | 1 (3,3)   |
| Siklofosfamid                                            | 3 (10)    |
| Metotreksat                                              | 10 (33,3) |
| Ritüksimab                                               | 10 (33,3) |
| Anti-TNF                                                 | 3 (10)    |

\*Hastaların bazılarında birden fazla medikal tedaviyi aynı veya farklı zamanlarda kullanılmıştır. Anti-TNF, Anti-Tümör nekrozis faktör; DMARD, Hastalığı Modifiye Eden Antiromatizmal İlaç; IgG4-İH, İmmünglobülin G4-ilişkili hastalık.

Nüks açısından değerlendirdiğimizde 19 (%63,3) hastada remisyona ulaşılabilirken, 11 (%36,7) hastamızda ise nüks nedeniyle tedavi değişikliği yapılmıştı. Nüksle ilişkili faktörler açısından değerlendirildiğinde, takip süresinin (Odds oranı (OO)= 1,040; %95 güven aralığı (GA)=1,006-1,075;  $p < 0,05$ ) artmasının nüksle ilişkili olduğu saptandı. Diğer parametrelerin nüksle anlamlı bir ilişkisi yoktu ( $p > 0,05$ ) (Tablo V).

**Tablo V.** IgG4-İH Nüksle İlişkili Faktörler.

| Tek Değişkenli Lojistik Regresyon  |       |              |                 |
|------------------------------------|-------|--------------|-----------------|
|                                    | OO    | %95 GA       | p               |
| Yaş                                | 0,977 | 0,923-1,035  | 0,433           |
| Cinsiyet                           | 0,926 | 0,209-4,108  | 0,919           |
| Komorbidite                        | 2,400 | 0,483-11,931 | 0,285           |
| Takip süresi (ay)                  | 1,040 | 1,006-1,075  | <b>&lt;0,05</b> |
| IgG4 yüksekliği                    | 2,352 | 0,675-8,189  | 0,179           |
| CRP yüksekliği                     | 1,556 | 0,307-7,873  | 0,593           |
| ESH yüksekliği                     | 0,952 | 0,179-5,081  | 0,954           |
| Bez tutulumu                       | 0,980 | 0,210-4,579  | 0,979           |
| Akciğer tutulumu                   | 1,800 | 0,101-31,988 | 0,689           |
| Pankreas ve safra yolları tutulumu | 0,000 | 0,000-       | 1,000           |
| Retroperitoneal tutulum            | 1,429 | 0,316-6,461  | 0,643           |
| Diğer organ tutulumu               | 0,622 | 0,099-3,923  | 0,614           |

CRP, C reaktif protein; ESH, Eritrosit sedimentasyon hızı; IgG4, İmmünglobülin G4; IgG4-İH, İmmünglobülin G4-ilişkili hastalık; GA, güven aralığı; OO, Odds oranı;  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlılık düzeyidir.

## Tartışma ve Sonuç

IgG4-İH genellikle orta yaş ve yaşlı insanlarda, daha çok erkeklerde görülen nadir bir hastalık olmasına rağmen, takip ettiğimiz 30 hasta mevcuttu. Hastalarımızın ortalama tanı yaşı 49,5 $\pm$ 13,2 ve çoğunluğu erkek (%53,3) olup sonuçlarımız literatürle uyumludur<sup>1,7</sup>.

IgG4-İH için tanıya gidişte ve ayırıcı tanının yapılmasında klinik, laboratuvar, radyolojik görüntüleme ve patoloji sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi önemlidir. Özellikle de serolojik bulgular non-spesifik olabilmektedir. Laboratuvar değerlendirmesinde ESH düzeylerinde orta derecede yükseklik saptanabilirken, CRP düzeylerinde ise özellikle retroperitoneal tutulumu olan hastalarda hafif bir artış görülebilmektedir<sup>1</sup>. Yamada ve ark. tarafından yapılan 334 IgG4-İH tanısı olan hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, ortalama serum CRP düzeyi 0,1 mg/dl olup, hastaların yaklaşık %80'inde 0,5 mg/dl'den, %90'ında ise 1,0 mg/dl'den daha düşük olduğu ifade edilmiştir<sup>8</sup>. Yine başka bir çalışmada aktif hastalığı olan hastaların %40'ında yüksek CRP varlığı saptanmıştır<sup>9</sup>. Yirmi beş hastanın değerlendirildiği bir Fransız kohortunda, hastaların %56'sında yüksek CRP düzeyleri saptandığı belirtilmiştir<sup>10</sup>. Hastalarımızın çoğunluğunda (%73,3), literatürle uyumlu olarak hafif-orta düzeyde (40,96 $\pm$ 29,16) ESH yüksekliği mevcuttu. CRP yüksekliği açısından değerlendirdiğimizde, retroperitoneal tutulumu olan hastalarımızın (n=12) çoğunluğunda (n=10, %83,3) literatürle uyumlu olarak yükseklik saptadık. Diğer taraftan bütün hastalarımızın CRP düzeylerindeki yüksekliklerine bakıldığında, literatüre göre oransal olarak daha fazla

## İmmünglobülin G4 İlişkili Hastalık

hastamızda (%66,7) CRP yüksekliği vardı. Toplam hasta sayımızın az olması, bu sonuçta etken olmuş olabilir.

IgG4-İH için spesifik laboratuvar bulgularının olmaması ve birçok organda kitle benzeri tutulum yapabilmesi nedeniyle malignite, enfeksiyon veya ANCA ilişkili vaskülit gibi diğer hastalıklarla karışabilmekte ve tanıda zorluklara neden olabilmektedir. IgG4-İH tanısı için ilk olarak 2011 yılında klinik, serolojik ve patolojik özelliklerin değerlendirildiği tanı kriterleri yayımlanmış<sup>11</sup> ve 2020 yılında revize edilmiştir<sup>4</sup>. Diğer taraftan ACR/EULAR, 2019 yılında IgG4-İH için sınıflandırma kriterlerini yayımlamıştır<sup>2</sup>. Hastalarımızın sadece 10 (%33,3)'u ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerini karşılarken, 26 (%86,7)'sı ise 2020 revize kapsamlı tanı kriterlerini karşılamaktaydı. Hem ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri<sup>2</sup> hem de revize kapsamlı tanı kriterlerinde<sup>4</sup> klinik bulgular ve patoloji dışında IgG4 düzeyleri de dikkate alınarak değerlendirme yapılmaktadır. Bir meta-analizde serum IgG4 düzeylerindeki yüksekliklerin IgG4-İH tanısı için orta derecede etkili bir belirteç olduğu, 135-144 mg/dl aralığındaki bir kesme değeri yerine 270-280 mg/dl kesme değerinin kullanılmasının duyarlılığı azalttığı ve genel test özelliklerini iyileştirmediği ifade edilmiştir<sup>12</sup>. Wei ve ark.<sup>13</sup> çalışmalarında serum IgG4 düzeylerinin IgG4-İH tanısı için iyi bir gösterge olmakla birlikte cinsiyete göre farklılıklar gösterebildiği, IgG4/IgG oranının ise tanısız etkinliği iyileştirmediğini belirtmişlerdir. Xia ve ark.<sup>14</sup> ise hem serum IgG4 düzeylerindeki hem de IgG4/IgG oranlarındaki yüksekliklerin tanı için değerli olduğunu vurgulamışlardır. Hastalarımızdan IgG4 yüksekliği olan sadece 10 (%33,3) hasta varken, yine benzer şekilde IgG4/IgG oranında yükseklik saptanan 11 (%36,7) hasta vardı. Çalışmamızdaki bulduğumuz sonuçlar, IgG4 düzeyleri ve IgG4/IgG oranlarındaki yüksekliklerin, IgG4-İH tanısındaki yerlerinin hala tartışmalı olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde IgG4-İH tanısında yardımcı olabileceği belirtilen diğer laboratuvar parametrelerinden bir tanesi de eozinofili<sup>1</sup> olup, atopisi olmadığı halde laboratuvar sonuçlarında eozinofil yüksekliği saptanan hastalardaki olası etkenin IgG4-İH'ye özgü süreçler olduğu ifade edilmektedir<sup>15</sup>. Culver ve ark. tarafından yapılan prospektif bir çalışmada IgG4-İH ile takip edilenlerin %38'inde periferik kanda eozinofili saptanmıştır<sup>16</sup>. Ancak hastalarımızın sadece % 6,7'sinde eozinofil yüksekliği olup, sonuçlarımız literatürden farklıdır.

Hastalarımızın ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerindeki<sup>2</sup> tutulum bölgelerine göre değerlendirdiğimizde en sık tutulumun retroperiton bölgesinde olduğunu saptadık. IgG4-İH retroperiton, baş ve boyun lakrimal veya tükürük bezleri, pankreas ve safra yolları, göğüs ve böbrek tutulumları gibi

klasik tutulumlar dışında diğer birçok farklı yerde tutulum görülebilmektedir. Hastalarımızın üçünde lenfadenopati görülürken, burun-sinüzit, cilt, testis ve hipofiz tutulumu ise birer hastamızda mevcuttu. İki uluslararası kohorttan IgG4-İH için oluşturulan klinik fenotiplere göre<sup>17</sup> hastalarımızı değerlendirdiğimizde en sık mikulicz/sistemik fenotipi (%50) saptanırken, pankreatobiliyer fenotipi (%3,3) ise en az görüldü. Wallace ve ark. ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri için yaptıkları fenotipik değerlendirmede, en sık pankreatobiliyer hastalık fenotipi (%31) görülürken, aortitli veya aortitsiz retroperitoneal fibrozis %24, baş ve boyunla sınırlı hastalık %24 ve sistemik tutulumlu klasik mikulicz sendromu ise %22 oranlarında saptanmıştır<sup>17</sup>. Hastalarımızda pankreatobiliyer hastalık fenotipinin az görülmesinin nedeni bu hastaların daha çok gastroenteroloji kliniğinde takip edilmesinden kaynaklanmaktadır.

IgG4-İH tedavisinde birinci basamak tedavi olarak GK önerilmektedir. AZT, mikofenolat mofetil (MMF), MTX, leflunomid, takrolimus, siklosporin A, iguratimod, siklofosfamid ve RTX GK yanıtsız hastalarda mevcut tedaviye eklenebilen ajanlardır<sup>1</sup>. Tedavi başlangıcından itibaren kombinasyon tedavisi ise tartışmalı olup, IgG4-İH yönetimi ve tedavisine ilişkin uluslararası kılavuzları geliştiren uzmanlar bu konuda ayrılmaktadırlar. Japonya'daki uzmanların çoğu (%80) başlangıçtan itibaren GK tedavisine ek bir ajanın eklenmesine karşı çıkarken, diğer tüm ülkelerdeki uzmanların çoğu (%76) ise başlangıçta kombinasyon şeklinde tedavi başlanması yaklaşımını önermektedirler<sup>18</sup>. Wang ve ark. tarafından yapılan 215 hastayı içeren prospektif bir çalışmada hastaların %20,8'i GK monoterapisi ile remisyon indüksiyonunda başarısız olurken, bu oran GK ile birlikte başka bir ajanın kombine edildiği tedavi rejiminde %7,2 olarak saptanmıştır<sup>19</sup>. Yunyun ve ark. (20) tarafından yapılan başka bir çalışmada GK ve MMF ile kombinasyon tedavisinin GK monoterapisine göre daha etkili olduğu bulunmuştur. Kliniğimizde takip ettiğimiz hastalarımızın testis tutulumu olup tedavisiz takip edilen bir hasta hariç hepsine başlangıç tedavisi olarak GK başlanmıştır. Altı (%20) hastada başlangıçta ve idamede sadece GK tedavisi ile devam edilirken, hastalarımızın çoğunluğunda (% 60) tedavi başlangıcından itibaren GK ve ek bir immünsupresif tedavi şeklinde kombine tedavi kullanılmıştır. GK ile birlikte ek ajan verilerek kombine tedavinin daha sık kullanmamızdaki en önemli etkenler, hastalarımızın çoğunluğunda ek komorbiditelerin olması ve yaşlı hasta grubu olması nedeniyle olası GK kullanımına bağlı osteoporoz ve diğer yan etkilerden kaçınabilmek için GK tedavisini daha hızlı azaltabilmek ve bu nedenle oluşabilecek nüklere engel olmaktır.

IgG4-İH aktivitesinin belirlenmesi, tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve nüks gelişimini ön görmede

laboratuvar belirteçlerinin önemiyle ilgili bilgilerimiz hala kısıtlıdır<sup>1</sup>. RTX tedavisi alan 10 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, başlangıçtaki serum IgG4 düzeylerindeki yüksek değerlerin hastalık aktivitesini gösterdiği ve verilen kürler sonrası serum IgG4 düzeylerinde düşüş olduğu ifade edilmiştir<sup>21</sup>. Başlangıçta daha yüksek serum IgG4 seviyelerinin, IgG4-İH'de nüksleme ile ilişkili olduğu bildirilse de<sup>22</sup>, başka bir çalışmada biyopsi ile kanıtlanmış, klinik olarak aktif IgG4-İH'ye sahip hasta grubunun yaklaşık %50'sinde normal serum IgG4 konsantrasyonları saptanmıştır<sup>9</sup>. IgG4-İH'de nüksü etkileyen faktörlerin değerlendirildiği Türkiye'de yapılan bir çalışmada; hastalardaki alerji öyküsü, sigara kullanımı, Ig E yüksekliği, eozinofili, kreatinin yüksekliği ve hastalık süresinin uzunluğu nüksle ilişkili bulunmuştur. Diğer taraftan yaş, cinsiyet ve akut faz reaktanlarının nüksle ilişkisi saptanmamıştır<sup>23</sup>. Çalışmamızda nüksle ilişkili faktörler açısından değerlendirme yaptığımızda bu literatürle uyumlu olarak yaş, cinsiyet ve akut faz reaktanlarındaki yükseklikle nüks arasında ilişki yokken, takip süresinin uzun olması nüksle ilişkilidir. Takip süresi uzun olan hastalarda daha fazla nüks görmemizdeki etkenlerin, IgG4-İH idame tedavi süreleriyle ilgili net veriler olmaması nedeniyle, takiplere uzun süre devam eden hastalarda medikal tedavilerin azaltılması ve takip süresi kısa olanlarda ise tedavi azaltılması sırasındaki olası nükslerin değerlendirilememesi olduğunu düşünmekteyiz. Diğer taraftan, IgG4 yüksekliğinin hastalık aktivitesi ve nükse etkisiyle ilgili literatürde farklı sonuçlar olmakla birlikte, çalışmamızda nüksle IgG4 yüksekliği arasında ilişki bulamadık.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları; IgG4-İH hemen hemen her organı tutabilen bir hastalık olup, çalışmamızın sadece tek merkez bir romatoloji kliniğinde, az sayıda hasta ile retrospektif olarak yapılmasıdır. Diğer taraftan takip sürelerinin kısa olması, nüks oranlarının belirlenmesini etkilemiş olabilir.

Sonuç olarak; her ne kadar ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri ve kapsamlı revize tanı kriterleri yayımlanmış olsa da serum IgG4 düzeylerinin normal olabilmesi, hastalığa özgü laboratuvar belirteçlerinin olmaması ve ilgili organ tutulumundan her zaman biyopsi ile patoloji sonuçlarının elde edilememesi gibi nedenlerle hala IgG4-İH tanısında zorluklar yaşayabilmekteyiz. IgG4-İH literatürde düşük sıklıklarda bildirilse de klinisyenlerin hastalığı tanıma tecrübelerinin artmasıyla orantılı olarak bu oranlar artacaktır. IgG4-İH tanısıyla takip edilen hastalarda takip süresinin artması nüksle ilişkili olup, nüksü etkileyen faktörlerin daha net olarak belirlenebilmesi için daha fazla prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Onay Tarihi: 10.10.2023  
Karar No: 2023-19/16

#### Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: S.M., A.E., B.N.C, B.Y., H.E.D., Y.P.; Veri toplama ve işleme: S.M., A.E.;  
Analiz ve verilerin yorumlanması: S.M., A.E., B.N.C, B.Y., H.E.D., Y.P.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: S.M., A.E., B.N.C.

#### Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede herhangi bir finansman desteği alınmamıştır

#### Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

#### Kaynaklar

1. Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ*. 2020;369:m1067. *Published* 2020 Jun 16. doi:10.1136/bmj.m1067
2. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):7-19. doi:10.1002/art.41120
3. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):1-14. doi:10.1007/s10165-011-0508-6
4. Umehara H, Okazaki K, Kawa S, et al. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Mod Rheumatol*. 2021;31(3):529-533. doi:10.1080/14397595.2020.1859710
5. Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, Khosroshahi A. Development of an IgG4-RD Responder Index. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:259408. doi:10.1155/2012/259408
6. Wang Y, Zhao Z, Gao D, et al. Additive effect of leflunomide and glucocorticoids compared with glucocorticoids monotherapy in preventing relapse of IgG4-related disease: A randomized clinical trial. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(6):1513-1520. doi:10.1016/j.semarthrit.2020.01.010
7. Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(12):1812-1819. doi:10.1097/PAS.0b013e3181f7266b
8. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, et al. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):262. *Published* 2017 Dec 1. doi:10.1186/s13075-017-1467-x
9. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(9):2466-2475. doi:10.1002/art.39205
10. Ebbo M, Daniel L, Pavic M, et al. IgG4-related systemic disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(1):49-56. doi:10.1097/MD.0b013e3182433d77
11. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):21-30. doi:10.1007/s10165-011-0571-z
12. Hao M, Liu M, Fan G, Yang X, Li J. Diagnostic Value of Serum IgG4 for IgG4-Related Disease: A PRISMA-compliant Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(21):e3785. doi:10.1097/MD.0000000000003785

## İmmünglobülin G4 İlişkili Hastalık

13. Wei B, Guo Y, Ou X, et al. Clinical Significance of Serum IgG4 in the Diagnosis and Treatment Response of IgG4-Related Disease in Adults of Southwest China: A Retrospective Study. *Ann Lab Med.* 2023;43(5):461-469. doi:10.3343/alm.2023.43.5.461
14. Xia CS, Fan CH, Liu YY. Diagnostic performances of serum IgG4 concentration and IgG4/IgG ratio in IgG4-related disease. *Clin Rheumatol.* 2017;36(12):2769-2774. doi:10.1007/s10067-017-3685-7
15. Della Torre E, Mattoo H, Mahajan VS, Carruthers M, Pillai S, Stone JH. Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease. *Allergy.* 2014;69(2):269-272. doi:10.1111/all.12320
16. Culver EL, Sadler R, Bateman AC, et al. Increases in IgE, Eosinophils, and Mast Cells Can be Used in Diagnosis and to Predict Relapse of IgG4-Related Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(9):1444-1452.e6. doi:10.1016/j.cgh.2017.02.007
17. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(3):406-412. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214603
18. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(7):1688-1699. doi:10.1002/art.39132
19. Wang L, Zhang P, Wang M, et al. Failure of remission induction by glucocorticoids alone or in combination with immunosuppressive agents in IgG4-related disease: a prospective study of 215 patients. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):65. Published 2018 Apr 10. doi:10.1186/s13075-018-1567-2
20. Yunyun F, Yu P, Panpan Z, et al. Efficacy and safety of low dose Mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: a randomized clinical trial. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(1):52-60. doi:10.1093/rheumatology/key227
21. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, Unizony S, Bloch DB, Stone JH. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(1):57-66. doi:10.1097/MD.0b013e3182431ef6
22. Sasaki T, Akiyama M, Kaneko Y, et al. Risk factors of relapse following glucocorticoid tapering in IgG4-related disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 112(3):186-189.
23. Aydın Tufan M., Kaşkari D. İmmünglobülin G4 ilişkili hastalıkta nüksü etkileyen faktörler: retrospektif bir analiz. *J Med Palliat Care / JOMPAC / jompac.* 2022; 3(4): 306-310.

