

## 66

## BOLEST POVEZANA S IMUNOGLOBULINOM G4

Bolest povezana s imunoglobulinom G4 (IgG4-RD) kronični je imunološki posredovan fibroupalni poremećaj koji se često manifestira masama poput tumora i/ili bezbolnim povećanjem više organa. Razina IgG4 u serumu je često, ali ne uvijek, povišena. Simptomi ovise o tome koji su organi zahvaćeni. Dijagnoza obično zahtijeva biopsiju. Liječenje se provodi kortikosteroidima i ponekad rituksimabom.

Bolest povezana s imunoglobulinom G4 (IgG4-RD) kronični je imunološki posredovan fibroupalni poremećaj koji se često manifestira masama poput tumora i/ili bezbolnim povećanjem više organa. Razina IgG4 u serumu je često, ali ne uvijek, povišena. Simptomi ovise o tome koji su organi zahvaćeni. Dijagnoza obično zahtijeva biopsiju. Liječenje se provodi kortikosteroidima i ponekad rituksimabom.

IgG4 je najrjeđi od 4 podtipa IgG-a. Njegova funkcija vjerojatno varira ovisno o kontekstu; kod alergijskih bolesti, smatra se da ima imunoinhibitornu ulogu u sprječavanju anafilaktičkih reakcija na alergene. Također je prijavljeno da ima ulogu u autoimunosti i malignosti, ali je njegova funkcija u tim kontekstima slabije utvrđena. IgG4-RD ima

širok raspon manifestacija koje su objedinjene njihovim histopatološkim nalazima i odgovorom na liječenje.

Većina pacijenata su muškarci srednje i starije dobi, ali poremećaj može zahvatiti osobe bilo koje dobi i spola.

Patofiziologija bolesti povezane s IgG4

Kliničke manifestacije bolesti IgG4-RD obično su tumorske mase ili povećanje organa, koje su rezultat infiltracije gustog tkiva imunološkim stanicama i širenja izvanstaničnog matriksa. Zahvaćen je jedan ili više organa; 11 organa koji se smatraju tipičnim za IgG4-RD uključuju gušteraču, žučne kanale, suzne žlijezde, parotidne žlijezde, submandibularne žlijezde, pluća, bubrege, retroperitonealno tkivo, aortu, moždane ovojnice i štitnjaču.

Kod većine pacijenata zahvaćeno je više organa u vrijeme postavljanja dijagnoze, ali obično imaju jedan dominantni fenotip. Studija iz 2019. identificirala je približno jednake omjere sljedećih kliničkih fenotipova.

Pankreato-hepato-bilijarna bolest  
Zahvaćenost gušterače obično se manifestira kao autoimuni pankreatitis (tip 1, povezan s IgG4) i može imati

oblik:

- Opstruktivne mase na gušterači, s bezbolnom žuticom i difuznim povećanjem gušterače
  - Akutnog pankreatitisa s bolovima u truhu i mučninom
  - Kroničnog pankreatitisa s egzokrinom pankreasnom insuficijencijom i/ili očitim dijabetesom melitusom
- Može se pojaviti sklerozirajući kolangitis povezan s IgG4, obično kod pacijenata koji imaju i autoimuni pankreatitis. Ova kombinacija u velikoj mjeri ukazuje na IgG4-RD.

Retroperitonealna fibroza i/ili aortitis IgG4-RD vjerojatno predstavlja većinu slučajeva idiopatske retroperitonealne fibroze. Fibroza je obično cirkumferencijalna oko aorte (periaortitis) ili samo preko anterolateralnog dijela. Fibroza se može protezati inferiorno na ilijačne žile. Glavna komplikacija je kompresija mokraćovoda koja uzrokuje hidronefrozu.

IgG4-RD također može uzrokovati neinfektivni aortitis bilo torakalne ili abdominalne aorte, koji se razlikuje od retroperitonealne fibroze po prisutnosti cirkumferencijalnog muralnog zadebljanja stijenke aorte ili povećanja na slikama. Aortitis je

povremeno kompliciran aneurizmom aorte.

Bolest ograničena na glavu i vrat  
Često su zahvaćene glavne žlijezde slinovnice (npr. parotidne i/ili submandibularne) i suzne žlijezde. Žlijezde su obostrano bezbolno povećane, ali obično njihova funkcija nije narušena. Povišene razine IgG4 i karakteristična histopatologija pomažu razlikovati IgG4-RD ovih organa od stanja kao što su Sjögrenov sindrom i sarkoidoza.

Orbite mogu biti zahvaćene. IgG4-RD čini oko 25 do 50 % slučajeva upalne orbitalne bolesti (prije se nazivala orbitalni pseudotumor). IgG4-RD također može uzrokovati orbitalni miozitis.

Klasični Mikuliczov sindrom sa sustavnim zahvaćanjem  
Mikuliczov sindrom povezan s IgG4 kombinirano je zahvaćanje suznih, parotidnih i submandibularnih žlijezda. Kada je uparen s povišenom razinom IgG4 u serumu, ovo stanje je u biti dijagnostičko za IgG4-RD.

#### Drugi fenotipovi

Mogu biti zahvaćena pluća i pleura, ponekad s hilarnom adenopatijom i plućnim čvorovima koji mogu nalikovati sarkoidozi. Histopatologija je neophodna za razlikovanje ovih poremećaja. Može se pojaviti intersticijska bolest pluća i uzrokovati značajno pogoršanje plućne funkcije, što je neuobičajeno u pacijenata bez intersticijske bolesti pluća.

Zahvaćenost bubrega najčešće se očituje kao tubulointersticijski nefritis, obično kao asimptomatsko oštećenje bubrežne funkcije, ponekad zahtijevajući dijalizu. Može se pojaviti proteinurija, ponekad u nefrotskom rasponu, što odražava pridruženu glomerulopatiju, ali stanične kaste i/ili hematurija su rijetki. Obično su prisutne višestruke bubrežne mase i hipokomplementemija.

Mogu biti zahvaćena mnoga druga tkiva, uključujući kožu, prostatu, moždane ovojnice i sinuse. Postoje ograničeni dokazi o zahvaćenosti mozga, luminalnog gastrointestinalnog trakta, slezene, koštane srži ili perifernih živaca.