

IgG4:ään liittyvä sairaus – monen näennäisesti yhden elimen tautitilan yhteinen nimittäjä

IgG4:ään liittyvä sairaus on uusi tautikokonaisuus, jota luonnehtivat eri elinten IgG4-positiivisten plasmasolujen infiltraatio sekä usein suurentunut seerumin IgG4-pitoisuus. Tautia tavataan eniten keski-ikäisillä ja sitä vanhemmilla miehillä, ja se yhdistää monia aikaisemmin yhteen elimeen rajoittuneina pidettyjä tiloja. Tavallisimmat ilmentymät ovat autoimmuunipankreatiitti, sklerosoiva kolangiitti, sylkirauhastulehdus, kyynelrauhasten tulehdus ja lymfadenopatia, mutta myös aorttatulehdusta, peri-aortiittia, retroperitoneaalista, mediastinaalista ja mesenteeristä fibroosia, kilpirauhastulehdusta, kroonista pakymeningiittia, tubulointerstitiaalista nefriittia, glomerulonefriittia sekä erilaisia keuhko- ja ihomuutoksia on kuvattu. Tulehduksellisten pseudotuumorien muodostuminen on tavallista. Diagnoosi perustuu tyyppilliseen histopatologiseen ja immunohistokemialliseen löydökseen. Patogeneesissä keskeisenä pidetään säätelijä-T-solujen muuntelemaa tyyppi 2 auttaja-T-soluvastetta. Hoidossa käytetään ensisijaisesti glukokortikoideja, joihin taudin ilmentymät yleensä vastaavat myönteisesti ja nopeasti.

Immunoglobuliini G4:ään liittyvä sairaus (IgG4-sairaus) on viime vuosikymmenen aikana tunnistettu systeeminen sidekudoksen tulehduksellinen tila, jota luonnehtivat sairastuneiden elinten IgG4-positiivisten plasmasolujen infiltraatio ja usein, mutta ei aina, suurentunut seerumin IgG4-pitoisuus (1, 2, 3, 4). Tauti opittiin alun perin tuntemaan autoimmuunipankreatiittina (5, 6). Sen systeeminen luonne kävi ilmi, kun autoimmuunipankrea-

tiittia sairastavilla kuvattiin samanlaisia histologisia ja immunohistokemiallisia muutoksia muualla kuin haimassa (7). Sitten IgG4-sairautta on tavattu lähes jokaisesta elimestä, mukaan luettuna sappitiet, maksa, sylkirauhaset, silmät, imusolmukkeet, kilpirauhanen, keuhkot, munuaiset, aivokalvot, ääreishermot, rintarauhanen, eturauhanen, aortta, sydänpussi ja iho. Uuden tiedon myötä eräille eponyymein nimetyille historiallisille sairauksille, kuten Mikuliczin taudille, Küttnerin tuumorille, Riedelin tyreoidiitille ja Ormondin taudille, on ehdotettu nimiä, jotka kuvaavat niiden patofysiologisia mekanismeja (8) (TAULUKKO 1).

IgG4-sairaus muodostaa diagnostisen haasteen, sillä se voi kliinisesti muistuttaa muita immuunivälitteisiä sairauksia, infektioita ja syöpäsairauksia. Tauti voi alkaa useasta elimestä samanaikaisesti, mutta yleensä elinmanifestaatiot etenevät hitaasti, jolloin oireiden yhdistäminen muodostuu vaikeaksi. Systeemisen luonteensa vuoksi IgG4-sairautta on verrattu sarkoidoosiin ja vaskuliitteihin (8). Koska tauti ilmenee eri elimissä, sen diagnostiikka on useamman lääketieteen erikoisalan vastuulla.

Patogeneesi

IgG4-fraktio käsittää alle 5 % terveen ihmisen seerumin IgG-pitoisuudesta ja on kaikista neljästä IgG-alaluokasta pienin. Terveiden ihmisten seerumin IgG4-pitoisuuden vaihteluväli on suuri (0,03–1,4 g/l), mutta yhden henkilön IgG4-pitoisuus on yleensä vakaa.

IgG4 eroaa rakenteellisesti ja toiminnallisesti muista IgG:n alaluokista. Sen immunokomplekseja muodostava ja komplementtia aktivoiva kyky on heikko, ja sitä onkin pidetty lähinnä anti-inflammatorisena molekyylinä (9).



TAULUKKO 1. Uudet nimiehdotukset (8).

Eponyymi	Määritelmä	Uusi nimi
Mikuliczin tauti	Leuanalus- ja korvasylkirauhasten sekä kyynelrauhasten suureneminen	IgG4-sylkirauhastulehdus ja -kyynelrauhasten tulehdus
Küttnerin tuumori	Leuanalussylkirauhasten tuumorimainen turvotus	IgG4:ään liittyvä leuanalussylkirauhasten tauti
Riedelin tyreoidiitti	Kilpirauhasta kovettava tulehdus	IgG4-tyreoidiitti
Ormondin tauti	Idiopaattinen vatsakalvontakainen fibroosi	IgG4:ään liittyvä vatsakalvontakainen fibroosi

Fysiologinen IgG4-vaste on pitkittyneen tai uusiutuvan antigeenialtistuksen seurausta. IgG4:n tuotantoa indusoivat auttaja-T2-solujen (Th2-solujen) tuottamat interleukiinit (IL-4 ja IL-13) eli samat sytokiinit, jotka käynnistävät myös IgE:n tuotannon (10).

IgG4-sairauden etiologia on tuntematon, mutta autoimmunteettia ja infektiota pidetään mahdollisina laukaisevina tekijöinä (3). Keskeinen patogeneettinen tapahtuma on todennäköisesti modifioitu Th2-vaste. Th2-solujen ja säätelijä-T-solujen (Treg) samanaikainen aktivoituminen vapauttaa IL-10:tä ja muuttaa IgG4:n ja IgE:n tasapainoa suosien IgG4:ää (10, 11, [KUVA 1](#)). Tautiin liittyvän sidekudoksen syntyyn vaikuttaa transformoiva kasvutekijä beeta (TGF- β), joka sekä syntyy Th2-solujen ja Treg-solujen aktivaation seurauksena (12). Suurentunut seerumin IgG4-pitoisuus on todennäköisesti taudin liitännäisilmiö eikä varsinainen patogeneettinen tekijä.

Kliininen kuva

Taudin yleinen luonne. IgG4-sairaus alkaa yleensä hiipien, ja sen oireet ilmenevät kuukausien tai vuosien saatossa. Tyypillinen potilas on keski-ikäinen tai iäkkäämpi mies. Kuume ja muut yleisoireet eivät ole taudille tyypillisiä, mutta ne voivat joskus olla hallitsevia. Tällöin havaitaan yleensä myös akuutin vaiheen proteiinipitoisuuksien suureneminen (8).

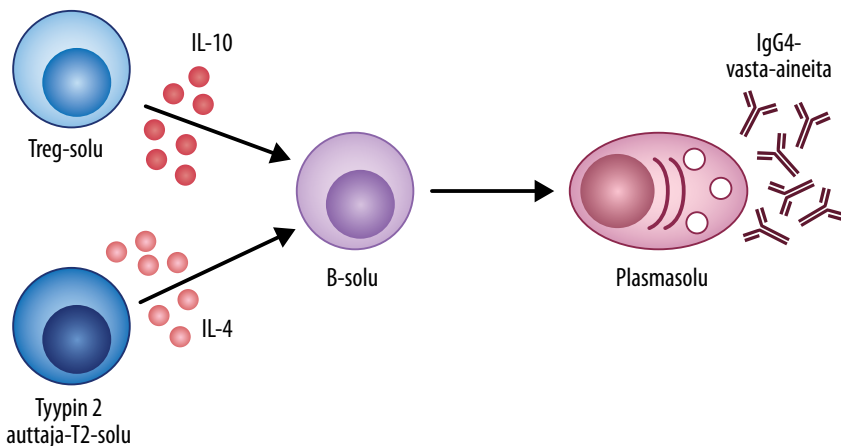
IgG4-sairaudella on todennäköisesti yhteys allergiaan ja atopiaan. Sairastuneen anamneesista löytyy usein tieto pitkäaikaisesta allergisesta nuhasta, ekseemasta, sinuiiteista tai astmasta. Suurentunut seerumin IgE-pitoisuus ja

veren eosinofilia ovat tavallisia löydöksiä.

Taudin tyypillisiä piirteitä ovat elinten turpoaminen ja pseudotuumorit. Näitä on kuvattu muun muassa silmäkuopassa, sylkirauhasssa, keuhkoissa, maksassa, munuaisissa ja rintarauhasissa. Toinen keskeinen piirre on kohde-elinten fibrotisoituminen. Tautiin voi liittyä myös vakavia kudolvaurioita, kuten aortan aneurysmia ja dissektoitumia ([TAULUKKO 2](#)).

Haima. Jo 1960-luvulla esitettiin, että haimatulehduksella voi olla autoimmuunistausta (13), mutta vasta 1990-luvulla autoimmuunipankreatiitti erotettiin omaksi tautikokonaisuudekseen, jota luonnehtivat kivuton obstruktiivinen ikterus, haiman turpoaminen, haimatiehyn ahtautuminen ja hyvä vaste glukokortikoideihin (5). Sittemmin kiinnitettiin huomiota autoimmuunipankreatiittia sairastavien hypergammaglobulinemiaan ja autovasta-aineisiin sekä muiden immuunivälitteisten sairauksien kuten Sjögrenin oireyhtymän, sklerosoivan kolangiitin ja autoimmuunin tyreoidiitin samanaikaiseen esiintymiseen (14). Vasta vuonna 2001 japanilaiset (15) raportoivat suurentuneita seerumin IgG4-pitoisuuksia autoimmuunipankreatiittia sairastavilla ja osoittivat, että haiman lymfoplasmasyyttinen infiltraatti oli IgG4-voittainen (6).

Autoimmuunipankreatiitti jakautuu kahteen alamuotoon: tyyppiin 1, joka on osa IgG4-sairauden kirjoa ja tyyppiin 2, jolla on erilainen tausta. Kvanttamismenetelmät näyttävät tyypillisesti turvonneen haiman, ja endoskooppisessa retrogradisessa kolangiopankreatografiassa (ERCP) näkyy epäsäännöllisiä haimatiehyn ahtaumia (16). Kliinisesti ja kuvantaen erotusdiagnoosi autoimmuunipan-



KUVA 1. Tyypin 2 auttaja-T2-solujen tuottaman IL-4:n ja Treg-solujen tuottaman IL-10:n yhteisvaikutuksesta B-solut kypsyvät IgG4:ää tuottaviksi plasmasoluiksi.

kreatiitin ja haimasyövän välillä on vaikea, eikä ole harvinaista, että autoimmunipankreatiitti löytyy vasta haimaleikkauspreparaatista. Tulehduksen seurauksena voi kehittyä haiman vajaatoiminta, joka ilmenee diabeteksena, rasvaripulina ja imeytymishäiriöinä.

Sappitiet, sappirakko ja maksa. Pieni osa sklerosoivaa kolangiittia sairastavista potilaista vastaa suotuisasti glukokortikoideihin. Sklerosoiva kolangiitti onkin IgG4-sairauden toiseksi yleisin ilmentymä (17). Tauti ilmenee harvoin ilman haimamuutoksia, ja toisaalta yli 70 %:lla autoimmunipankreatiittia sairastavista on myös sappiteiden sairaus.

IgG4-kolangiitin ilmentymiä ovat obstruktiivinen ikterus, painon lasku, ylävatsaoireet ja kolestaattisten maksa-arvojen suureneminen. Diagnoosi tehdään ERCP:n ja sen yhteydessä otettavan kudoksenäytteen tai tehtävän harjasolututkimuksen avulla. Tautia tulisi epäillä kaikilla selittämättömiä sappitiehytahtamia sairastavilla potilailla. Tärkeimmät erotusdiagnostiset tilat ovat primaarinen sklerosoiva kolangiitti ja kolangiokarsinooma.

Sappirakkotulehdus voi myös olla osa IgG4-sairautta. Jopa yli neljäsosalla autoimmunipankreatiittia sairastavista löytyy kivetön lymfoplasmasyttinen sappirakkotulehdus.

Tavallisin maksan IgG4-sairauden ilmentymä on tulehduksellinen pseudotuumori. Muutos sijaitsee yleensä maksaportin alueella sappitiehyiden ympärillä. Lähes kaikilla tästä

ilmentymästä kärsivillä potilailla diagnosoidaan myös sklerosoiva kolangiitti (18).

Sylkirauhasissa IgG4-sairaus ilmenee kroonisena sklerosoivana sylkirauhastulehduksena eli Küttnerin tuumoriksi kutsuttuna toispuolisena tai molemminpuolisena sylkirauhasen turvotuksena (19). Kiinteä ja kova Küttnerin tuumori sijaitsee tyypillisesti leuanalussylikirauhasessa, ja siihen voi liittyä paikallista kipua ja arkuutta.

Toinen ilmenemismuoto sylkirauhasissa on Mikuliczin tauti eli leuanalussylikirauhasen, korvasylkirauhasen ja kyynelrauhasten molemminpuolinen, kivuton ja symmetrinen suurentuminen (20) (KUVA 2). Mikuliczin tautia pidettiin pitkään primaarisen Sjögrenin oireyhtymän alamuotona, kunnes japanilaiset osoittivat, että huomattavalla osalla potilaista on suurentunut seerumin IgG4-pitoisuus ja autoimmunipankreatiittia muistuttavia histologisia ja immunohistokemiallisia löydöksiä sylkirauhasissa (21). Nykyisin IgG4-sairaus voidaan erottaa kliinisten, serologisten ja histopatologisten löydösten perusteella Sjögrenin oireyhtymästä (22, 23) (TAULUKKO 3).

Silmät. Kyynelrauhaset ja muut silmäkuopan elimet ovat IgG4-sairauden tavallisimpia kohteita (24). Tautimuotoja ovat krooninen sklerosoiva kyynelrauhaseen tulehdus, tulehduksellinen pseudotuumori tai harvemmin silmänulkoisten lihasten tulehdus, joka voi ulottua myös suonikalvostoon ja näköhermon



KUVA 2. Suurentuneet korvasylkirauhaset Mikuliczin tautia sairastavalla 71-vuotiaalla miehellä. Kuva: LT Kai Immonen, Pohjois-Karjalan keskussairaala.

hermotuppeen sekä levitä silmäkuopan ulkopuolelle kolmoishermaa pitkin. Krooninen sklerosoiva kyynelrauhasten tulehdus on yleensä molemminpuolinen, ja se voi esiintyä osana Mikuliczin tautia.

Aorttaa ja vatsakalvontakaista tilaa ympäröivien kudosten tulehduksesta käytetään nykyisin nimeä krooninen periaortiitti. Se puolestaan jakautuu vatsakalvontakaiseen fibroosiin, tulehdukselliseen vatsa-aortan aneurysmaan ja perianeurysmaattiseen fibroosiin. Vatsakalvontakainen fibroosi voi liittyä lääkkeisiin, vaskuliittiin tai syöpään mutta osa idiopaattisista fibrooseista on IgG4-sairauksia (25). Lymfoplasmasyyttinen infiltraatio ja IgG4-positiiviset plasmasolut esiintyvät taudin varhaisvaiheissa mutta väistyvät, kun fibroosi lisääntyy. Vatsakalvontakainen fibroosi ahtauttaa virtsajohtimia ja muita vatsaontelon elimiä, mikä johtaa virtsateiden tukkeutumiseen ja kipuun.

Myös itse aortta voi vaurioitua. On arvioitu, että 10 %:ssa rinta-aortan aorttatulehdustapauksista taustalla on IgG4-sairaus. Erotusdiagnooseja ovat jättisolun- ja muut aorttatulehdukset. IgG4-aorttatulehduksen on kuvattu johtavan aneurysmiin ja dissektoitumiin. Tauti leviää myös ympäröiviin kudoksiin ja aiheuttaa periaortiittia.

Kilpirauhasta kovettava Riedelin tyreoidiitti on myös IgG4-sairauden ilmentymä (26). Jo 1990-luvulla raportoitiin hypotyreoosin esiintymisen tihentyneen autoimmuunipankreatiittipotilailla, joten IgG4-sairauden ilmentymät kilpirauhasessa eivät todennäköisesti rajoitu harvinaiseen Riedelin tyreoidiittiin. Hashimoton tyreoidiitista on olemassa fibrotisoiva muoto, jonka on esitetty kuuluvan IgG4-sairauden kirjoon (27). Miessukupuoli, korkeampi ikä sairastuessa, pienempi kilpirauhasvasta-ainetitteri, pienempi kilpirauhasen koko ja myönteinen vaste glukokortikoideihin erottavat tämän fibrotisoivan variantin klassisesta Hashimoton tyreoidiitista (28).

Aivolisäke. IgG4-hypofysiitti ilmenee aivolisäkkeen etu- tai takalohkon vajaatoimintana, ja siihen voi liittyä laajenevan muutoksen oireita, kuten päänsärkyä ja näköhäiriöitä (29). Kuvantamistutkimukset voivat näyttää hypofyysin laajentuman tai paksuntuneen hypofyysivarren. Keskeisiä erotusdiagnooseja ovat sarkoidoosi, tuberkuloosi, (Wegenerin) granulomatoottinen polyangiitti ja muut infiltraatiiviset sairaudet.

Munuaiset. IgG4-sairaudessa on tavattu proteinuriaa, hematuriaa ja munuaisten vajaatoimintaa. Kuvantamistutkimuksissa voidaan havaita munuaisten turvotusta ja tulehduksellisia pseudotuumoreita. Munuaisbiopsia paljastaa tyypillisesti IgG4-positiivisista lymfosyyteistä koostuvan tubulointerstiaalisen soluinfiltraatin ja välikudoksen fibroosin (30). IgG4-sairaudessa on äskettäin kuvattu myös membranoosia glomerulonefriittia, joko ainoana munuaislöydöksenä tai yhdessä tubulointerstiaalisen nefriitin kanssa (31).

Keuhkojen IgG4-sairaus on hyvin moninainen. Oireina on kuvattu yskää, veriyskää, hengenahdistusta, keuhkopussin nestekertymää ja epämääräistä rintakipua. Kuvantamistutkimuksissa voidaan havaita kyhmymäisiä muutoksia, alveolaarisia tai interstiaalisia hunajakennomuutoksia, bronkiektasioita, epäselvää mattalasimuutosta ja paksuntuneita sisempiä ja ulompia keuhkopussinlehtiä (32). Erotusdiagnooseina ovat infektiot ja syöpä sekä systeemisairaudet kuten sarkoidoosi ja vaskuliitit.

Aivokalvot ja hermosto. Harvinaista krani-aalista tai spinaalista kroonista pakymeningiittiä tutkittaessa on löytnyt viitteitä siitä, että joissakin tapauksissa taustalla voi olla IgG4-sairaus (33). Paksuntuneiden aivokalvojen IgG4-positiivisten plasmasolujen määrä on fibroottisen kudoksen vallitessa yleensä verrattain pieni.

Äskettäin on raportoitu, että IgG4-sairaus voi ilmetä myös ääreishermoston mononeuriitin multiplex -tyyppisenä vauriona (34).

Muut. Sklerosoiva mesenteriitti ja sklerosoiva mediastiniitti ovat harvinaisia tiloja, joiden on raportoitu olevan osa IgG4-sairaudesta kirjoja. Riedelin tyreoidiittiin usein liitettyä monipesäkkeistä fibroskleroosia havaitaan samaan aikaan monessa eri elimessä. Tulehduksellisia pseudotumoreita on myös kuvattu useista eri elimistä, ja niiden osalta olisi aina huomioitava IgG4-sairaudesta mahdollisuus. IgG4-sairaudesta histopatologisia muutoksia on raportoitu myös ihossa, eturauhasessa ja sydänpussissa. Ylähengitysteiden harvinaista eosinofiilista angiosentristä fibroosia on myös esitetty osaksi IgG4-sairaudesta kirjoja (8).

Diagnostiikka

Seerumin IgG4-pitoisuus määritetään ensin, kun epäillään IgG4-sairautta. Tämä onnistuu niin, että pyydetään laboratorion joko kaikkien IgG:n neljän alaluokan tai pelkästään IgG4-pitoisuuden määrittästä. Suurentunut arvo ei riitä diagnoosiin mutta toimii lisävihteenä. Noin 80 %:lla IgG4-sairautta potevista seerumin IgG4-pitoisuus ylittää viitealueen ylärajan, ja pitoisuus korreloi jossain määrin sairastuneiden elinten lukumäärään (8). Viitealueella oleva seerumin IgG4-pitoisuus ei siis sulje pois IgG4-sairaudesta mahdollisuutta. Lisäksi IgG4-pitoisuus on epäspesifinen löydös, jota tavataan monissa muissa immunoaktiivisissa tiloissa (35). Tieto muiden immunoglobuliinien pitoisuuksista ei ole IgG4-sairaudesta diagnoosin kannalta olennaista.

Histopatologia ja immunohistokemia. Varma diagnoosi edellyttää kohde-elimen histopatologista ja immunohistokemiallista tutkimusta (kuva 3). Histopatologiset tunnus-

TAULUKKO 2. IgG4-sairaudesta kliininen kirjo.

Elinjärjestelmä	Tila
Haima	Tyyppin 1 autoimmuunipankreaatti
Sappitiet ja sappirakko	Sklerosoiva kolangiitti, sappirakotulehdus
Maksa	Maksansisäisten sappiteiden sklerosoiva kolangiitti, tulehduksellinen pseudotumori, maksaportin alueen tulehdus ja skleroosi, lobulaarinen hepatiitti
Maha-suolikanava	Enterokoliitti
Sylkirauhaset	Krooninen sklerosoiva sylkirauhastulehdus
Silmät	Krooninen sklerosoiva kyynelrauhaseen tulehdus, silmäkuopan pseudotumori, pseudotumorin leviäminen pitkin kolmoishermaa, silmäkuopan myosiitti, skleriitti
Korvat	Välikorvan tuhoava sairaus
Nenä	Eosinofiilinen angiosenttrinen fibroosi
Keuhkot	Kyhmyt, mattalasimuutokset, alveoliitti, interstitiaalinen keuhkokuume, keuhkopussin paksuntuma, henkitorven ahtautumiseen johtava isojen keuhkoputkien sairaus
Munuaiset, virtsatiet	Tubulointerstitiaalinen nefriitti, membranoosi glomerulonefriitti, vatsakalvontakainen fibroosi, eturauhastulehdus
Endokriiniset elimet	Riedelin tyreoidiitti, fibrotisoiva Hashimoton tyreoidiitti, hypofysiitti, diabetes mellitus
Hermosto	Kraniaalinen tai spinaalinen hypertrofinen pakymeningiitti, perifeerinen neuropatia
Imusolmukkeet	Yleistynyt tai paikallinen lymfadenopatia
Nivelet	Niveltulehdus
Verenkiertolimet	Vatsa- tai rinta-aortan tulehdus, periaortiitti, tulehduksellinen aortan aneurysma, aortan dissektioituma
Sydän	Sydänpussitulehdus (joskus kurova)
Iho	Kasvojen tai pään alueen erytematoottiset tai ihon väriset näppylät ja plakit
Muu	Eturauhastulehdus, sklerosoiva mesenteriitti, fibrotisoiva mesenteriitti

TAULUKKO 3. Sylkirauhasten IgG4-sairauden ja primaarisen Sjögrenin oireyhtymän vertailu (22, mukailtu).

	IgG4-sairaus	Sjögrenin oireyhtymä
Ikä taudin alkaessa	50–60 vuotta	40–50 vuotta
Miehet:naiset	3:1	1:20
Sylkirauhasten turvotus	Pysyvä	Uusiutuva
Sijainti	Leuanalussylikirauhasessa useammin kuin korvasylkirauhasessa	Korvasylkirauhasessa useammin kuin leuanalussylikirauhasessa
Keratoconjunctivitis sicca (kuiva silmä)	Ei todettavissa tai lievä	Lievästä vaikeaan
Kserostomia eli suun kuivuminen	Ei todettavissa tai lievä	Lievästä vaikeaan
Seerumin IgG-pitoisuus	Normaali tai hyvin suuri	Normaali tai suuri
Seerumin IgG4-pitoisuus	Yleensä suuri	Normaali
Tumavasta-ainetestit	Yleensä negatiivinen	Yleensä positiivinen
SS-A- ja SS-B-vasta-ainetestit	Yleensä negatiiviset	Positiivinen (70 % ja 30 %)
Histopatologia	Sklerosoiva sylkirauhastulehdus	Paikallinen sylkirauhastulehdus
Vaste glukokortikoideihin	Nopea ja hyvä	Korkeintaan osittainen

merkit elimestä riippumatta ovat lymfoplasmasyyttinen infiltraatti, pyörteinen fibroosi (storiform fibrosis), laskimoiden umpeutuminen ja kudoseosinofilia. Immunohistokemiallisessa tutkimuksessa todetaan, että IgG4-positiivisten plasmajäykkien määrä kudoksissa on lisääntynyt ja niiden osuus kaikista IgG-positiivisista plasmajäykeistä suurentunut. IgG4-värijäyksiä tehdään nykyisin kaikissa yliopistosairaaloitten patologian laboratorioissa, ja ne onnistuvat myös vanhoista näytteistä.

Vuonna 2012 on julkaistu kansainvälinen konsensuslausuma IgG4-sairauden diagnostiikasta (TAULUKKO 4) (36). Diagnoosi perustuu tyypillisiin histopatologisiin löydöksiin ja IgG4-positiivisten plasmajäykkien määrän lisääntymiseen. Histopatologisessa tutkimuksessa todettavien morfologisten muutosten merkitystä korostetaan lausumassa voimakkaasti. Kudosten IgG4-pitoisuuksia ja IgG4:n ja IgG:n suhteita pidetään merkitykseltään sekundaarisina. Valtaosalla potilaista, jotka täyttävät TAULUKOSSA 4 esitetyt kriteerit, voidaan todeta myös IgG4-sairaudelle tyypillisiä kliinisiä ja serologisia löydöksiä. Mikäli histopatologiset tai immunohistologiset löydökset jäävät vain epäilyksiin asteelle, tarvitaan lisää kliinistä, serologista tai radiologista näyttöä IgG4-sairaudesta. Tällaisia voivat olla suurentunut

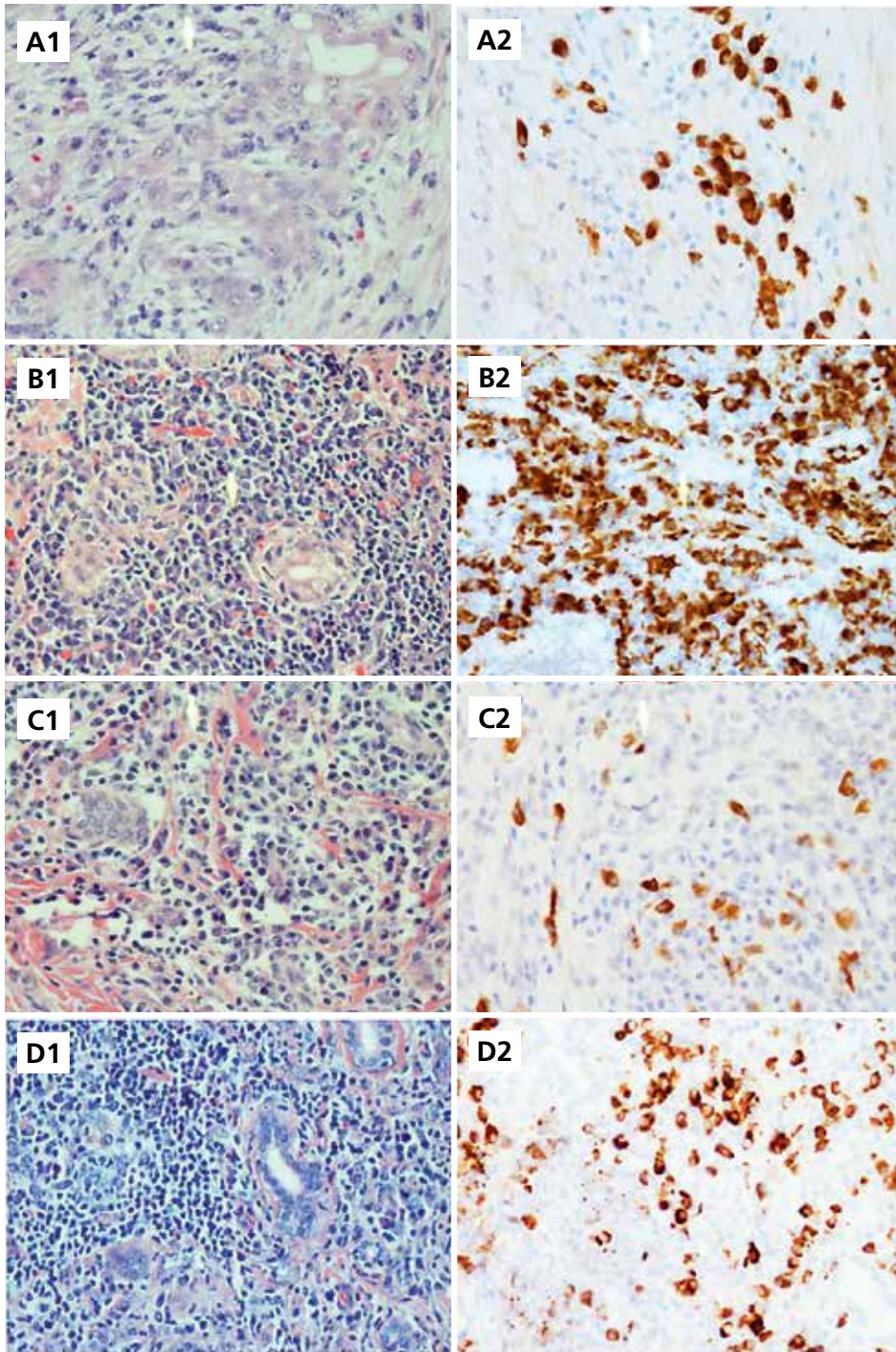
seerumin IgG4-pitoisuus ja radiologisessa tai histopatologisessa tutkimuksessa osoitettu usean elimen sairastuminen (36).

Hoito

IgG4-sairauden ensi linjan hoitona ovat glukokortikoidit, joihin eri tautimuodot vastaavat yleensä suotuisasti ja nopeasti (3, 4). Hoito on taudin vaikeusasteiden mukaan yksilöllistä. Autoimmuunipankreatiitti, kolangiitti, aorttatulehdus, periaortiitti, pakymeningiitti ja silmäkuopan pseudotuumori sekä muiden elinten toimintaa uhkaavat tilat vaativat pikaista suuriannoksen glukokortikoidihoidon aloittamista. Sen sijaan esimerkiksi lymfadenopatia voi olla vuosia oireeton eikä yksinään vaadi kiireellistä hoitoa.

TAULUKKO 4. IgG4-sairauden diagnosoinnin kansainväliset suositukset. IgG4-sairaus on erittäin todennäköinen kahden histopatologisen kriteerin (1–3) ja immunohistokemiallisten kriteerien (4) täyttyessä (36).

1. Tiivis lymfoplasmasyyttinen infiltraatio
2. Fibroosi, yleensä pyörteinen
3. Umpeuttava laskimotulehdus
4. IgG4-positiivisten solujen määrä 400-kertaisella suurennuksella (high power field) 10–200 solua elimen mukaan ja IgG4-positiivisten solujen osuus kaikista IgG-positiivisista soluista yli 40 %



KUVA 3. IgG4-sairauden histologiaa ja immunohistokemiaa. **A1** ja **B2:** Autoimmuunipankreatiitti 48-vuotiaalla miehellä. **B1** ja **B2:** IgG4-kolangiitti (Vaterin papillin biopsia) 78-vuotiaalla miehellä. **C1** ja **C2:** Krooninen skleroisoiva sylkirauhastulehdus (Küttnerin tuumori) 54-vuotiaalla miehellä. **D1** ja **D2:** Riedelin tyreoidiitti 40-vuotiaalla miehellä.

Kuvissa **A1–D1** näkyy tiivis plasmasolulinfiltraatio (HE-värijäys x 400) ja kuvissa **A2–D2** vaihtelevia määriä IgG4-positiivisia plasmasoluja (IgG4-immunohistokemia). Kuvat: dosentti Johanna Arola.

Oma potilas

54-vuotiaista aikaisemmin tervettä miestä vaivasivat kesän aikana nenän tukkoisuus sekä haju- ja makuaistin heikentyminen. Tietokonetomografiasa (TT) havaittiin otsaontelo- ja seualakerostotulehdus, johon annettiin mikrobilääkekuuri. Molemmat leuanalussylikirauhaset todettiin suurentuneiksi. Sylkirauhasbiopsialöydös sopi Küttnerin tuumoriin eli krooniseen sklerosoivaan sylkirauhas-tulehdukseen. Seuraavien kuukausien aikana potilas laihtui viisi kiloa ja hänellä alkoi esiintyä yöhikoilua. Lasko oli 116 mm/h, seerumin CRP 2 mg/l, veren eosinofiilipitoisuus $1,39 \times 10^9/l$, seerumin IgG-pitoisuus polyklonaalisesti suurentunut 24,3 g/l ja plasman alkalisen fosfataasin (P-AFOS) pitoisuus 115 U/l (viitealue 35–105 U/l). Koska potilas oli toistuvasti käynyt tropiikissa, etsittiin laajasti parasiitti-, mato- ja muita infektioita, mutta tuloksetta. Vartalon TT:ssä välikarsinassa nähtiin lukuisia lievästi suurentuneita imusolmukkeita, joita pidettiin reaktiivisina. Maksa ja haima näyttivät normaaleilta. Prednisonilääkityksellä (alkaen 20 mg päivässä) nenän tukkoisuus väheni, haju- ja makuaisti parani ja leuanalussylikirauhaset pienenevät.

Laihtuminen ja voimakas hikoilu jatkuivat ja potilaan oikea kivessseutu ja nilkka olivat ohimenevästi arat. Rasituksen jälkeen esiintyi pitkittynyttä yskää. Lasko oli 129 mm/h, CRP 4 mg/l, veren eosinofiilipitoisuus $1,16 \times 10^9/l$, P-AFOS-pitoisuus 155 U/l ja seerumin TSH lievästi suurentunut 4,78 mU/l ja seerumin IgE-pitoisuus selvästi suurentunut 1348 U/l. Reumatekijä oli voimakkaasti positiivinen, 518 U/l. Muissa autovasta-ainetesteissä todettiin pieniä sitrulliniipeptidi-, ribonukleo-proteiini-, proteinaasi 3:n ja Goodpasture-vasta-ainetittereitä. Komplementtien C3 ja C4 pitoisuudet olivat viitealueella.

Diagnoosivaihtoehtoina olivat lymfooma, vas-kuliitti, sarkoidoosi, primaarinen Sjögrenin oireyhtymä tai sittenkin infektio. Pieni glukokortikoidiannos piti potilaan yleisoireet hallinnassa mutta yli vuosi ensi käynnistä P-AFOS-pitoisuus suureni arvoon 217 U/l ja plasman alaniiniaminotransferaasin (P-ALAT) pitoisuus arvoon 92 U/l. Uusitus vartalon TT:ssä havaittiin kyhmymäisiä tiivistymiä

keuhkoissa sekä suurentuneita imusolmukkeita keuhkoporttien alueella ja välikarsinassa. Keuhkolääkärin konsultaatioissa astmadiagnoosi varmistui. Yleisoireiden jatkuessa ja seuraavan vuoden syksyllä maksa-arvojen edelleen suurennuttua (P-AFOS 628 U/l, P-ALAT 277 U/l) uusittiin vartalon tietokonekerroskuvaus ja pyydettiin seerumin IgG4-pitoisuuden määrittäminen. Imusolmukkeet olivat pienentyneet ja keuhkojen kyhmymäiset muutokset vähentyneet, mutta maksan latautuminen varjoaineella oli epätasaista ja maksansisäiset sappitiet olivat huomiota herättävät. Sapein johdin (ductus choledochus) oli leventynyt, ja sen seinämän latautui varjoainetta. Haiman pää rajautui epätarkasti ja haimassa näkyi kalkkia. Munuaisten kuorikerros näytti epäsäännölliseltä ja epäiltiin arpimuutoksia. Seerumin IgG4-pitoisuus todettiin voimakkaasti suurentuneeksi, 20,3 g/l (viitealue 0,03–1,40 g/l). Endoskooppisessa retrogradisessa kolangiografiassa (ERC) havaittiin turvonnut ja punoittava Vaterin papilli sekä maksansisäisiä ja -ulkoisia sappiteitä käsittävä sklerosoiva kolangiitti. Papillin kudoksenäytteessä oli lymfoplasmasyyttinen infiltraatti ja runsaasti IgG4-positiivisia plasmajämsäsoluja. Kaikutähystyksessä todettiin voimakkaasti kaventuneet ja seinämiltään paksuntuneet sappi- ja haimatiet sekä krooniseen haimatulehdukseen sopivat muutokset. Ulosteen elastaasipitoisuus oli alle 15 µg/g ja plasman HbA_{1c}-pitoisuus 7,0 %.

Potilalla diagnosoitiin IgG4-sairaus (36), joka ilmenee haiman ekso- ja endokriiniseen vajaatoimintaan johtaneena autoimmuunipankreatiittina, sklerosoivana kolangiittina, Küttnerin tuumorina, välikarsinan ja keuhkoporttien lymfadenopatia, keuhkojen kyhmymäisinä muutoksina ja nefropatia. Prednisoniannos suurennettiin 40 mg:aan vuorokaudessa, ja sitä ruvettiin laskemaan kuukauden hoidon jälkeen. Potilaan vointi parani, S-AFOS-pitoisuus pieneni kahden kuukauden hoidon jälkeen arvoon 195 U/l ja seerumin IgG4-pitoisuus arvoon 10,8 g/l. Oireiden alkamisvuonna sylkirauhasesta otetusta kudoksenäytteestä tehtiin IgG4-värijäys, ja siinäkin havaittiin runsaasti IgG4-positiivisia plasmajämsäsoluja (KUVA 2, C1 ja C2).

Glukokortikoidilääkitys suositellaan aloitettavaksi prednisolonilla tai prednisonilla annoksella 0,6 mg/kg vuorokaudessa (4). Tätä annostusta jatketaan 2–4 viikon ajan, minkä jälkeen lääkitys asteittain puretaan 3–6 kuukauden kuluessa. Autoimmuunipankreatiitti ja IgG4-kolangiitti vastaavat yleensä hyvin

glukokortikoideihin jo kahden viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Oireiden vähene-miseen liittyy yleensä selvä seerumin IgG4-pitoisuuden pieneneminen, mutta pitoisuus pienenee harvoin viitealueelle. Tautiin liittyy kuitenkin merkittävä uusiutumisaara. Alustavissa tutkimuksissa vakaana pysyvä seerumin

IgG4-pitoisuus ennustaa remission säilymistä. Glukokortikoidiannoksen pienentämiseksi ja taudin remission ylläpitämiseksi on käytetty muitakin immunosuppressiivisia lääkkeitä kuten atsatiopriinia, mykofenolaattia ja metotreksaattia, mutta näiden tehosta ei ole varmaa tietoa. Sen sijaan uusiutuvaa tai glukokortikoidihoitoon vastaamatonta tautia on hoidettu menestyksellisesti rituksimabilla (37, 38). Autoimmuunipankreatiitin hoidosta rituksimabilla on laajin kokemus, mutta hoito on tehonnut myös muihin sairauden ilmentymiin, mikä on sallinut glukokortikoidiannoksen laskeamisen. Rituksimabilla saadun vasteen myötä seerumin IgG4-pitoisuus pienenee ja muiden IgG-alaluokkien pitoisuudet pysyvät vakaina.

Lopuksi

IgG4-sairaus merkitsee täysin uuden tautikokonaisuuden löytymistä. Kertyneen tiedon myötä monet sellaiset tautitilat, joita on pidetty erillisinä ja yhteen elimeen rajoittuneina, ovat saaneet yhteisen nimittäjän. Samalla on syntynyt uusi laaja tautiassosiaatioiden kirjo, jota tulisi huomioida infektioiden, tulehdussellisten sairauksien ja syöpäsairauksien erotusdiagnostiikassa. Koska IgG4-sairaus voi kohdistua lähes jokaiseen elimeen, on taudin tunnistaminen ajankohtaista usealla lääketieteen erikoisalalla. Taudista kertyy uutta tietoa kiihtyvässä tahdissa, ja tiedon karttuessa se voi osoittautua oletettua tavallisemmaksi. Moni kollega saattaakin muistaa arvoitukselliseksi jääneitä tiloja, jotka nykytiedon valossa sopivat IgG4-sairauden kirjoon. ■

YDINASIAAT

- ▶ IgG4:ään liittyvä sairaus on systeeminen tulehdussellinen fibroosia muodostava tila, jota tavataan eniten keski-ikäisillä ja sitä vanhemmilla miehillä.
- ▶ Suurentunut seerumin IgG4-pitoisuus sekä eri elinten ja kudosten IgG4-positiivisten plasmakompleksien infiltraatio ovat sairauden tunnusmerkkejä.
- ▶ Tavallisimmat kliiniset ilmenemismuodot ovat autoimmuunipankreatiitti, kolangiitti, sylkirauhas-tulehdus, kyynelrauhanen tulehdus, lymfadenopatia ja tulehdussellinen pseudotuumori.
- ▶ Harvinaisempia muotoja ovat vatsakalvontakainen fibroosi, aorttatulehdus, tubulointerstitiaalinen nefriitti, tyreoidiitti, hypertrofinen pakymeningiitti sekä erilaiset iho- ja keuhkomuutokset.
- ▶ Oireet lievittyvät yleensä tehokkaasti glukokortikoideilla, mutta tauti uusi herkästi.

* * *

Kiitän professori Martti Färkkilää, dosentti Aaro Miettistä ja dosentti Mikko Seppästä asiantuntevasta keskustelusta, LK Emma Kotisalmea hyvästä yhteistyöstä sekä LL Bodil Eriksen-Neumania, LL Heidi Andersénia ja LL Anders Almqvistia (Vaasan keskussairaala) potilaskonsultaatiosta, joka avasi silmäni IgG4-sairauden moninaisuudelle.

TOM PETTERSSON, professori, kliininen opettaja, erikoislääkäri

Helsingin yliopiston kliininen laitos ja HUS:n yleissisätautien ja geriatrian klinikka

SIDONNAISUUDET

Luentopalkkio (Abbott, Actelion, Bristol-Myers-Squibb, Celgene, GSK, MSD, Roche, Swedish Orphan Biovitrum, UCB), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Actelion, Novartis, Roche)

Summary

IgG4-related disease – a common denominator of many conditions previously regarded as being confined to a single organ

IgG4-related disease is a newly recognized systemic condition characterized by high serum IgG4 levels and an inflammatory reaction rich in IgG4-positive plasma cells associated with fibrosis and obliterative phlebitis. It predominantly affects middle-aged or elderly males and was first described as autoimmune pancreatitis. The disease may also involve the hepatobiliary tract, salivary glands, orbit, lymph nodes, and the lungs, aorta, retroperitoneum, skin, nervous system, kidneys and thyroid gland. It may mimic infections, malignancies, and other immune-mediated conditions. Histopathology and immunohistochemistry form the basis of the diagnosis. Glucocorticoids are usually effective but relapses occur commonly.

KIRJALLISUUTTA

1. Takahashi H, Yamamoto M, Suzuki C, Naishiro Y, Shinomura Y, Imai K. The birthday of a new syndrome: IgG4-related disease constitutes a clinical entity. *Autoimm Rev* 2010;9:591–4.
2. Khosroshahi A, Stone JH. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23:57–66.
3. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366:539–51.
4. Guma M, Firestein GS. IgG4-related disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;26:425–38.
5. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori H, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995;40:1561–8.
6. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, ym. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002;359:1403–4.
7. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, ym. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003;38:982–4.
8. Stone JH. IgG4-related disease: nomenclature, clinical features, and treatment. *Semin Diagn Pathol* 2012; 29:177–90.
9. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy* 2009;39:469–77. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03207.x
10. Nirula A, Glaser SM, Kalled SL, Taylor FR. What is IgG4? A review of a unique immunoglobulin subtype. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:119–24.
11. Zen Y, Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:114–8.
12. Detlefsen S, Sipsos B, Zhao J, Drewes AM, Kloppel G. Autoimmune pancreatitis: expression and cellular source of profibrotic cytokines and their receptors. *Am J Surg Pathol* 2008; 32:986–95.
13. Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas – an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961;6:688–98.
14. Okazaki K, Uchida K, Ohana M, ym. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* 2000;118:573–81.
15. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, ym. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732–8.
16. Vauhkonen M, Raade M, Lehto V-P, Färkkilä M. Keski-ikäisen miehen poikkeava haima- ja sappitelöytös. *Duodecim* 2007;123:1747–55.
17. Färkkilä M. Immunoglobuliini G4:ään liittyvä autoimmuunikolangiitti. *Duodecim* 2011;127:49–55.
18. Zen Y, Harada K, Sasaki M, ym. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *Am J Surg Pathol* 2004; 28:1193–203.
19. Weitz-Tuoretmaa A, Laranne J, Paloneva T, Michelaki K. Krooninen skleroisoiva sylkirauhastulehdus – Kütnerin tuumori. *Duodecim* 2013;129:2280–3.
20. Geyer JT, Deshpande V. IgG4-associated sialadenitis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:95–101.
21. Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, ym. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol* 2006;16:335–40.
22. Yamamoto M, Harada S, Ohara M. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2005;44:227–34.
23. Tanaka A, Moriyama M, Nakashima H, ym. Th2 and regulatory immune reactions contribute to IgG4 production and the initiation of Mikulicz disease. *Arthritis Rheum* 2012;64:254–63.
24. Cheuk W, Yuen HK, Chan JK. Chronic sclerosing dacryoadenitis: part of the spectrum of IgG4-related sclerosing disease? *Am J Surg Pathol* 2007;31:643–5.
25. Stone JR. Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:88–94.
26. Hennessey JV. Riedel's thyroiditis: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3031–42.
27. Deshpande V, Huck A, Ooi E, Stone JH, Faquin WC, Nielsen GP. Fibrosing variant of Hashimoto's thyroiditis is an IgG4-related disease. *J Clin Pathol* 2012;65:725–28.
28. Kakudo K, Li Y, Taniguchi E, ym. IgG4-related disease of the thyroid glands. *Endocrine J* 2012;59:273–81.
29. Shimatsu A, Oki Y, Fujisawa I, Sano T. Pituitary and stalk lesions (infundibulohypophysitis) associated with immunoglobulin G4-related systemic disease. *Endocrin J* 2009;56:1033–41.
30. Yamaguchi Y, Kanetsuna Y, Honda K, Yamanaka N, Kawano N, Nagata M. Characteristic tubulointerstitial nephritis in IgG4-related disease. *Hum Pathol* 2012;43:536–49.
31. Alexander MP, Larsen CP, Gibson IW, ym. Membranous glomerulonephritis is a manifestation of IgG4-related disease. *Kidney Int* 2013;83:455–62.
32. Ryu JH, Sekiguchi H, Yi ES. Pulmonary manifestations of immunoglobulin G4 sclerosing disease. *Eur Respir J* 2012;39:180–6.
33. Lindstrom KM, Cousar JB, Lopes MB. IgG4-related meningeal disease: clinicopathological features and proposal for diagnostic criteria. *Acta Neuropathol* 2010;120:765–76.
34. Ohyama K, Koike H, Iijima M, ym. IgG4-related neuropathy: a case report. *JAMA Neurol* 2013;70:502–5. doi: 10.1001/jamaneuro.2013.658.
35. Ryu JH, Horie R, Sekiguchi H, Peikert T, Yi S. Spectrum of disorders associated with elevated serum IgG4 levels encountered in clinical practice. *Int J Rheumatol* 2012;2012:232960. doi: 10.1155/2012/232960.
36. Deshpande V, Zen Y, Ferry JA, ym. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25:1181–92.
37. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, Stone JH. Rituximab therapy leads to a rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum* 2010;62:1755–62. doi: 10.1002/art.27435.
38. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, Unizony S, Bloch DB, Stone JH. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease. *Medicine* 2012; 91:57–66.

Tämä on Mitä opin -artikkeli.

Artikkeliin liittyvät interaktiiviset kysymykset

löydät lehden verkkosivustoilta www.duodecimlehti.fi