



ΛΑΪΚΟ

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

Γιώργος Φραγκούλης
Ρευματολόγος, ΓΝΑ «Λαϊκο»

Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

Περίγραμμα Ομιλίας

- ◆ Ορισμοί
- ◆ Παθοφυσιολογία
- ◆ Κλινικές εκδηλώσεις
- ◆ Διαγνωστική προσπέλαση / διαγνωστικά κριτήρια
- ◆ Θεραπεία

Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

Ονοματολογία

Πολλά ονόματα στη διεθνή βιβλιογραφία...

- ◆ “IgG4-related systemic sclerosing disease”
- ◆ “IgG4-related autoimmune disease”
- ◆ “IgG4-related systemic disease”
- ◆ “IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome”

- ◆ IgG4-related disease (IgG4-RD)

Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

Ορισμοί

Άθροισμα κλινικών εκδηλώσεων που θεωρούνταν μη σχετιζόμενα και μοιράζονται κοινά κλινικά, παθολογοανατομικά και ορολογικά ευρήματα

Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

Κοινά χαρακτηριστικά προσβεβλημένου οργάνου

Κλινικά

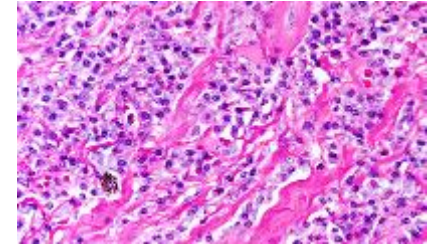
- Ογκόμορφη διόγκωση

Ιστοπαθολογικά

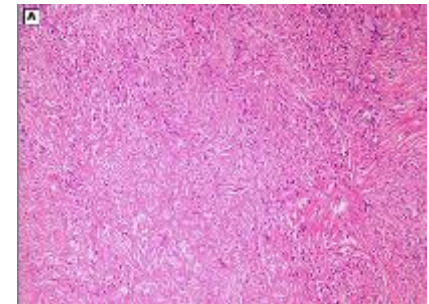
- Έντονη λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση πλούσια σε IgG4 (+) πλασματοκύτταρα
- Εκτεταμένη ίνωση κατά στοιβάδες
 - όχι πάντα παρούσα σε προσβολή σιελογόνων & λεμφαδένων
- Αποφρακτική φλεβίτιδα (όχι πάντα)
- Παρουσία ηωσινοφίλων (όχι εκτεταμένη)

Ορολογικά

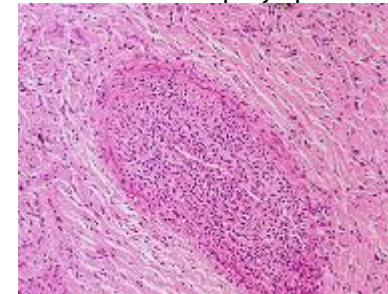
- ↑ IgG4 στο 60-70% των ασθενών
 - IgG2 & IgE στον ορό του αίματος



Λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση και ίνωση σε πνεύμονα



Storiform fibrosis σε μαζα μεσοθωρακίου



Αποφρακτική φλεβίτιδα σε μαζα μεσοθωρακίου

Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD) Χαρακτηριστικά

■ Ορός

• ↑ IgG4 (~ 60% των ασθενών)

• > 135 mg/dl

• Όχι απόλυτα ειδικό εύρημα

✓ Wegener's/Churg-Strauss

✓ Σαρκοειδωση

✓ Castleman's

✓ Άλλα/νεοπλασίες

■ Συχνά ↑ IgE

TABLE 3. Differential Diagnosis in Patients With Suspected IgG4-Related Disease Associated With Elevated Serum IgG4 Levels⁶⁶⁻⁷¹

Disease	No. of patients tested	No. of patients with serum IgG4 levels >135 mg/dL	Percentage of patients with IgG4 levels >135 mg/dL
Sjögren syndrome	284	22	7.7
Pancreatic cancer	153	8	5.2
Systemic lupus erythematosus	122	17	13.9
Rheumatoid arthritis	83	12	14.5
Biliary tract cancer	64	4	6.2
Chronic pancreatitis	45	2	4.4
Systemic sclerosis	44	3	6.8
Liver cirrhosis	22	2	9.1
Chronic hepatitis	21	1	4.8
Castleman disease	16	7	43.7
Hypereosinophilic syndrome	16	2	12.5
Interstitial lung disease	12	4	33.3
Behçet disease	10	1	10
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	7	5	71.4
Asthma	7	1	14.3
Inflammatory myopathies	6	1	16.7
Antiphospholipid syndrome	5	1	20
Mixed connective tissue disease	5	0	0
Microscopic polyangiitis	5	1	20
Healthy controls	77	1	1.3

SI conversion factor: To convert mg/dL values to mmol/L, multiply by 0.0259.

Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

Περίγραμμα Ομιλίας

- ◆ Ορισμοί
- ◆ Παθοφυσιολογία
- ◆ Κλινικές εκδηλώσεις
- ◆ Διαγνωστική προσπέλαση / διαγνωστικά κριτήρια
- ◆ Θεραπεία

Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

Παθοφυσιολογία: Αλλεργική αντίδραση ή Αυτοανοσία

“Αλλεργική” αντίδραση?

Μάλλον όχι.....

- ↑ Th2 κυτταροκίνες
 - PBMCs
 - Ιστό
- ↑ IgE
- Αλλεργίες
- Ηωσινοφιλία

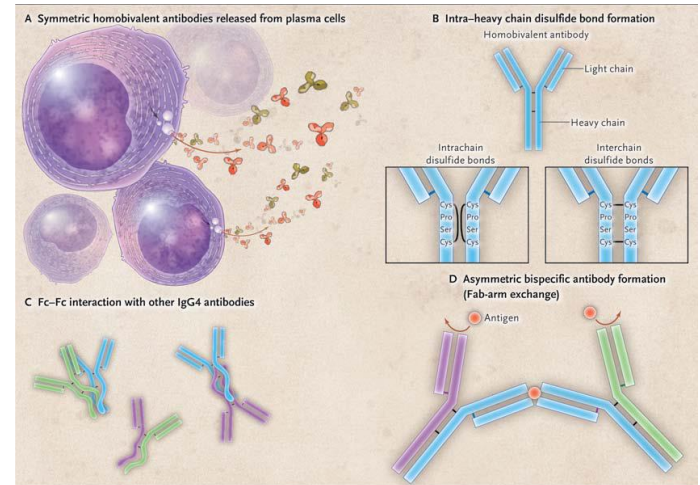
Αυτοανοσία ?

- Συσχέτιση
 - HLA DRB1*0405
 - HLA DQB1*0401
- Ύπαρξη
 - Αντιπυρηνικών
 - Άλλων αντισωμάτων
 - ✓ RF
 - ✓ Λακτοφερίνης
 - ✓ Καρβονικής ανυδράσης

Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

Παθοφυσιολογία – IgG4 αντισώματα

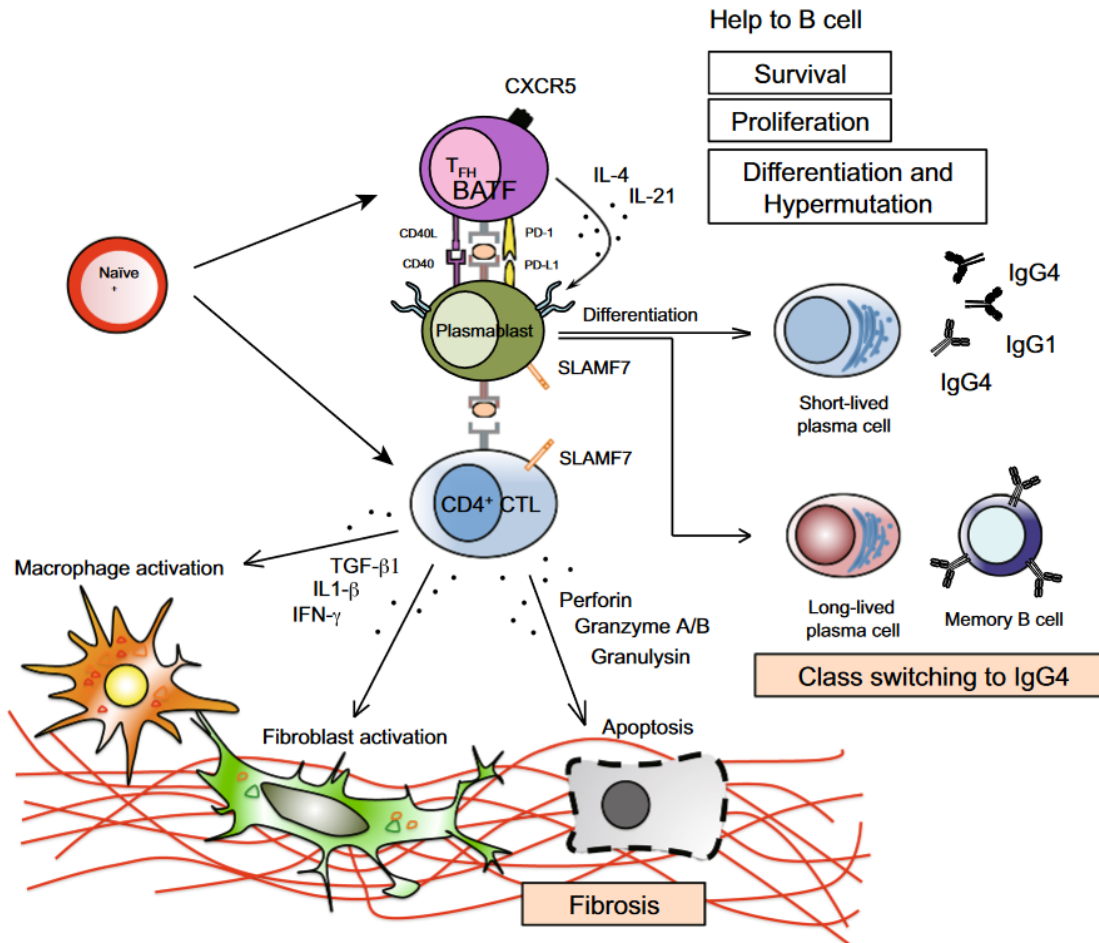
- Λιγότερο από 5% της ολικής IgG στα υγιή άτομα
- Δεν προσδένει το συμπλήρωμα
- Ικανότητα για “Half-antibody exchange reaction”
- Χωρίς παθογενετικό ρόλο
- Μάλλον επιφανόμενο
 - IL-4 (class switching)



Half-antibody exchange reaction

Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

Παθοφυσιολογία



T follicular helper cells: IL-4 production and germinal center formation

CD4 cytotoxic cells (IL-1, TGFβ, IFNγ)

Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

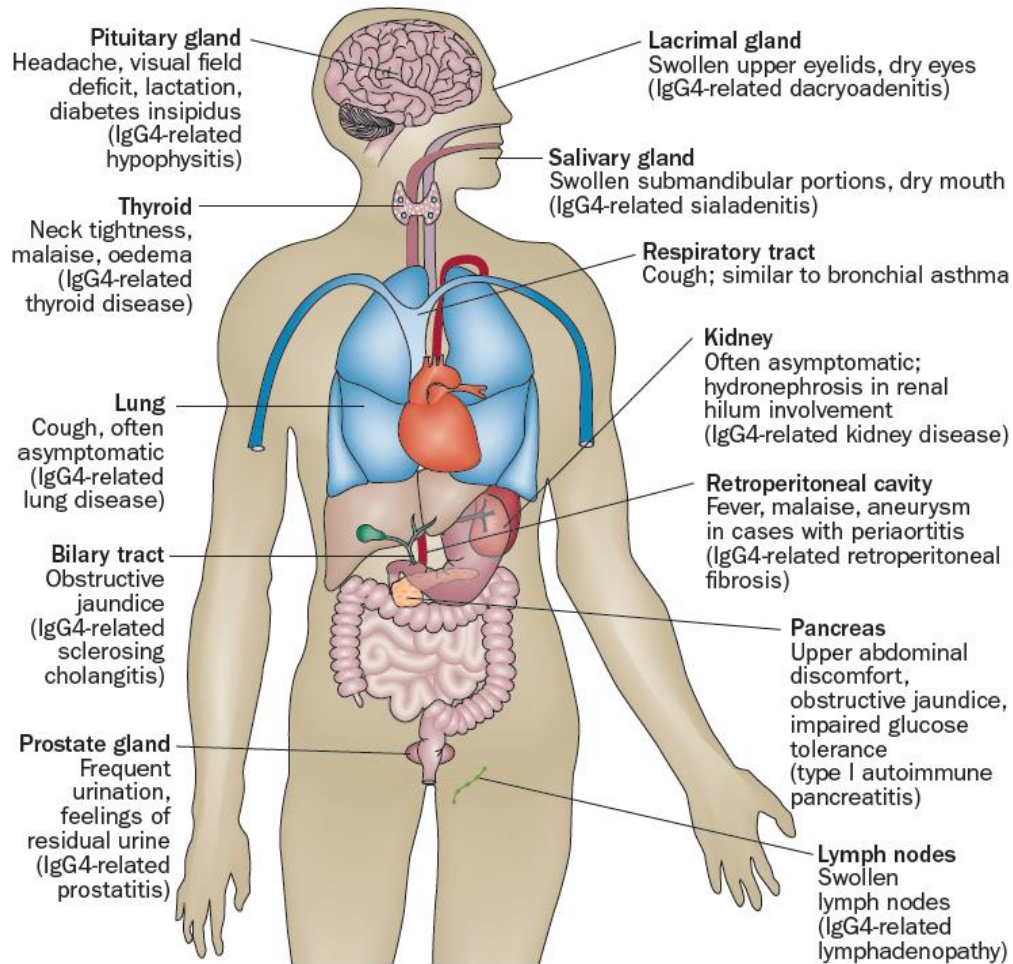
Περίγραμμα Ομιλίας

- ◆ Ορισμοί
- ◆ Παθοφυσιολογία
- ◆ Κλινικές εκδηλώσεις
- ◆ Διαγνωστική προσπέλαση / διαγνωστικά κριτήρια
- ◆ Θεραπεία

Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

Κλινικές εκδηλώσεις

- Πολυοργανική προσβολή: 40 - 60%, συχνά με συνοδά συμπτώματα (κόπωση / απώλεια βάρους)
- Αλλεργία/άσθμα: ~ 20%
- Λεμφαδενοπάθεια > 20%
- Είναι δυνατόν να προσβάλει όλα τα όργανα



Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

Νοσήματα

- Αυτοάνοση παγκρεατίτιδα Σκληρυντική χολαγγειίτιδα
- Σκληρυντική σιαλαδενίτιδα (Νόσος Mikulitz ή όγκος Küttner)
- Δακρυοαδενίτιδα
- Οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση/περιαορτίτιδα
- Διάμεση νεφρίτιδα
- Λεμφαδενοπάθεια
- Είναι δυνατόν να προσβάλλει όλα τα όργανα

Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

Νοσήματα

- Αυτοάνοση παγκρεατίτιδα (τύπου I)
- Σκληρυντική χολαγγειίτιδα
- Σκληρυντική σιαλαδενίτιδα (Νόσος Mikulitz ή όγκος Küttner)
- Δακρυοαδενίτιδα
- Οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση/περιαορτίτιδα
- Διάμεση νεφρίτιδα
- Λεμφαδενοπάθεια
- Είναι δυνατόν να προσβάλλει όλα τα όργανα

Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

Αυτοάνοση Παγκρεατίτιδα τύπου I

- Η πιο συνήθης κλινική εκδήλωση
- 2% των χρόνιων παγκρεατιτίδων
- ΔΔ: Ca παγκρέατος
 - ◆ Βχ απαραίτητη!!
 - ◆ IgG4 ορού: μη επαρκή για ΔΔ
- US/CT
 - ◆ Περι-παγκρεατική άλως
 - ◆ Διάχυτη ή τμηματική διόγκωση του παγκρέατος (sausage-like appearance)
 - ◆ Πολλαπλές στενώσεις παγκρεατικού πόρου με μεταστενωτικές διατάσεις
 - ◆ Ψευδοκύστεις και ασβεστώσεις: σπάνιες



Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

Αυτοάνοση Παγκρεατίτιδα τύπου I

Αυτοαντισώματα στον ορό των ασθενών με Αυτοάνοση Παγκρεατίτιδα

Έναντι:

Λακτοφερίνης (73%)

Καρβονικής ανυδράσης I, II and IV (50%)

Πρωτεΐνης προσδένουσας στο πλασμινογόνο του *H. pylori* (90%)

Δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε μεγάλες μελέτες....

Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

Νοσήματα

- Αυτοάνοση παγκρεατίτιδα (τύπου I)
- Σκληρυντική χολαγγειίτιδα
- Σκληρυντική σιαλαδενίτιδα (Νόσος Mikulitz ή όγκος Küttner)
- Δακρυοαδενίτιδα
- Οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση/περιαορτίτιδα
- Διάμεση νεφρίτιδα
- Λεμφαδενοπάθεια
- Θυρεοειδίτιδα Riedel
- Είναι δυνατόν να προσβάλλει όλα τα όργανα

Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

Σκληρυντική χολαγγειίτιδα

- Συχνά (~70%) μαζί με αυτοάνοση παγκρεατίτιδα
- Παχυνση τοιχωματος χοληφορων και στενώσεις
- Ιστολογία

- ◆ Πλασματοκυτταρική διήθηση

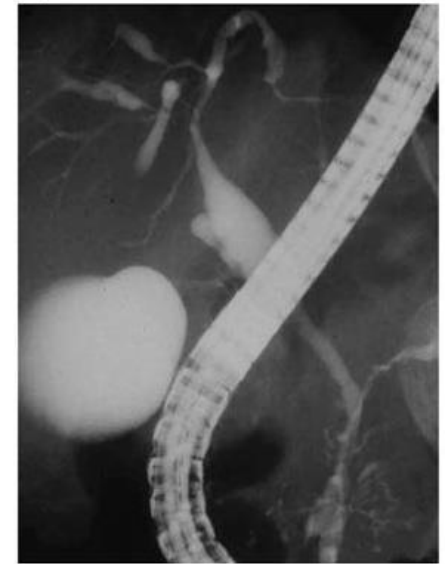
- IgG4 διηθήσεις

- Ίνωση

- ◆ ΔΔ

Χολαγγειοκαρκίνωμα

Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα



Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

Σκληρυντική χολαγγειίτιδα

Χαρακτηριστικά	Πρωτοπαθής Σκληρυντική Χολαγγειίτιδα	Σκληρυντική Χολαγγειίτιδα IgG4
↑ Επίπεδα IgG4 (ορός)	σπάνια (10%)	συχνά
Διήθηση από IgG4 πλασματοκύτταρα	σπάνια	συχνή
Συμμετοχή παγκρέατος	σπάνια	συχνή
Ανταπόκριση σε κορτικοστεροειδή	Όχι	Ναι
Σχέση με φλεγμονώδη νόσο εντέρου	Ναι	Ασθενής
Σχέση με χολαγγειοκαρκίνωμα	Ναι	Όχι
Παρουσία p-ANCA	Συχνή	Σπάνια

Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

Νοσήματα

- Αυτοάνοση παγκρεατίτιδα (τύπου I)
- Σκληρυντική χολαγγειίτιδα
- Σκληρυντική σιαλαδενίτιδα (Νόσος Mikulitz ή όγκος Küttner)
- Οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση/περιαορτίτιδα
- Διάμεση νεφρίτιδα
- Λεμφαδενοπάθεια
- Θυρεοειδίτιδα Riedel
- Είναι δυνατόν να προσβάλλει όλα τα όργανα

Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD) Σκληρυντική σιαλαδενίτιδα

Συγγέεται με το σ. Sjögren

Νόσος Mickuliz



Όγκος Küttner



- Επιδημιολογικά
 - ◆ A>Γ
 - ◆ μεσήλικες
- Κλινικά
 - ◆ Συνήθως μαζί με άλλες IgG4 εκδηλώσεις
 - ◆ Διόγκωση σιελογόνων (συνήθως άμφω)
 - ◆ Ξηροστομία
 - ◆ Τραχηλική λεμφαδενοπάθεια (>60%)
- Εργαστηριακά
 - ↑ IgG4, IgE ορού
 - Υπεργαμμασφαιριναιμία
 - ↓ C3/C4
 - ANA, RF (~25%)
- Ιστολογικά
 - IgG4 (+) plasma > 30/hpf
 - Ίνωση (Küttner tumor)
 - Αποφρακτική φλεβίτιδα (Küttner tumor)

Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

Σκληρυντική σιαλαδενίτιδα – ΔΔ με σ. Sjögren

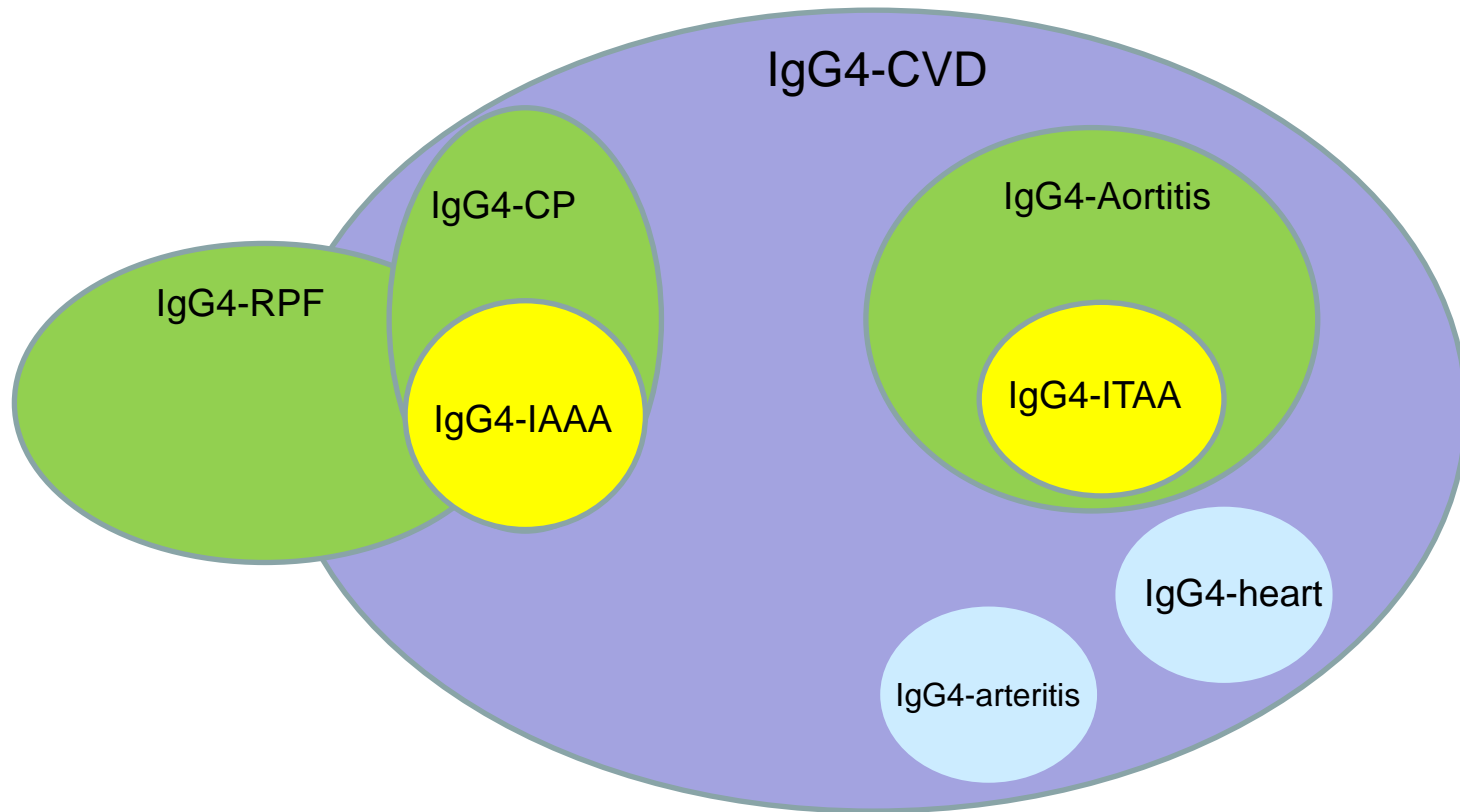
Χαρακτηριστικά	Σύνδρομο Sjögren	Σκληρυντική σιαλαδενίτιδα (IgG4RS)
Επιδημιολογικά		
Φύλο (Γ:Α)	9:1	1:2.5
Ορολογικά		
Επίπεδα IgG4 (>135mg/dl)	φυσιολογικά	υψηλά (~ 90%)
Επίπεδα IgE	Φυσιολογικά	Συνήθως υψηλά
Ρευματοειδής παράγων (+)	~ 60%	~ 25%
Αντιπυρηνικά αντισώματα (+)	~ 90%	~ 25%
Anti-Ro(SSA)/La(SSB) (+)	συχνά	σπάνια
Κλινικά		
Αυτοάνοση παγκρεατίτιδα και άλλα χαρακτηριστικά της IgG4-RD	σπάνια	παρόντα
Διόγκωση σιελογόνων	υποτροπιάζουσα (~ 30%)	εμμένουσα
Αρθραλγίες	~ 75%	~ 15%
Κίνδυνος λεμφώματος	~ 5%	Άγνωστος
Ανταπόκριση στα κορτικοειδή	N/A	Ναι
Ιστολογικά		
IgG4+ πλασματοκύτταρα	Απόντα	> 30-50/hpf
Ίνωση	Ενίοτε παρούσα	Συνήθως έντονη (storiform)
Αποφρακτική φλεβίτιδα	Απούσα	~ 30%
Απεικονιστικά		
Υπέρηχος	Υποηχογενείς περιοχές με υπερηχογενείς γραμμές στην παρωτίδα	Δικτυωτό και οζώδες πρότυπο στους υπογνάθιους αδένες

Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

Νοσήματα

- Αυτοάνοση παγκρεατίτιδα (τύπου I)
- Σκληρυντική χολαγγειίτιδα
- Σκληρυντική σιαλαδενίτιδα (Νόσος Mikulitz ή όγκος Küttner)
- Δακρυοαδενίτιδα
- Οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση/περιαορτίτιδα
- Διάμεση νεφρίτιδα
- Λεμφαδενοπάθεια
- Θυρεοειδίτιδα Riedel
- Είναι δυνατόν να προσβάλλει όλα τα όργανα

IgG4-Aortitis/Periaortitis/Retroperitoneal fibrosis



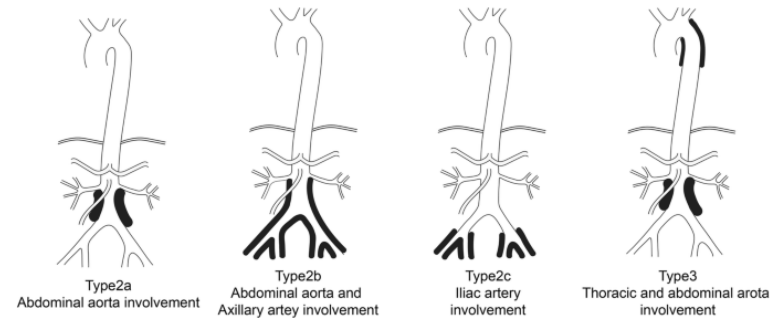
IgG4-αορτίτιδα

- ▶ IgG4-αορτίτιδα
 - ◆ 8% των ασθενών με IgG4-RD
 - ◆ 65-70 ετών
 - ◆ A=Θ
 - ◆ ~10% από τις μη λοιμώδεις αορτιτίδες
 - ◆ Θωρακική:κοιλιακή, 2:1
 - ◆ Συνήθως συνυπάρχει ανεύρυσμα θωρακικής
 - ◆ 7% των ανευρυσμάτων θωρακικής αορτής
 - ◆ 1-5% των βλαβών της Θωρακικής αορτής που εξαιρούνται χειρουργικά

IgG4- χρόνια (περι)αορτίτιδα (CP)

↘ IgG4-CP

- ◆ 20-30% των ασθενών με IgG4
- ◆ 60-70 ετών
- ◆ Άρρεν φύλλο
- ◆ Θωρακική:κοιλιακή, 1:2
 - Συνήθως κάτωθεν των νεφρικών
- ◆ Ανευρύσματα σε 30%
 - 20-60% των φλεγμονωδών ανευρυσμάτων της κοιλιακής αορτής
 - 5% όλων των ανευρυσμάτων της κοιλιακής αορτής



IgG4-retroperitoneal fibrosis

- 3-20% των ασθενών με IgG4-RD
- 30-60% των ασθενών με RPF
- 60-70 ετών
- Άρρεν φύλλο
- Μπορεί να επηρεάζουν ή όχι την αορτή

IgG4-aortitis/CP/RPF

→ Κλινικά

- ◆ Μη ειδικά (πόνος στη ράχη, κόπωση)
- ◆ Συχνά αλλεργίες/άσθμα
- ◆ 50-80% εκδηλώσεις και από άλλα όργανα

→ Ορολογικά

- ↑ IgG4
- ↑ δείκτες φλεγμονής στους περισσότερους
- Ενίοτε ANA

Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

Περιοριτίδα - Χαρακτηριστικά

■ Ιστολογικά

- ↑IgG4 πλασματοκύτταρα

- Aortitis

- >50 IgG4/hpf
- IgG4/IgG >50%

- IgG4-RPF

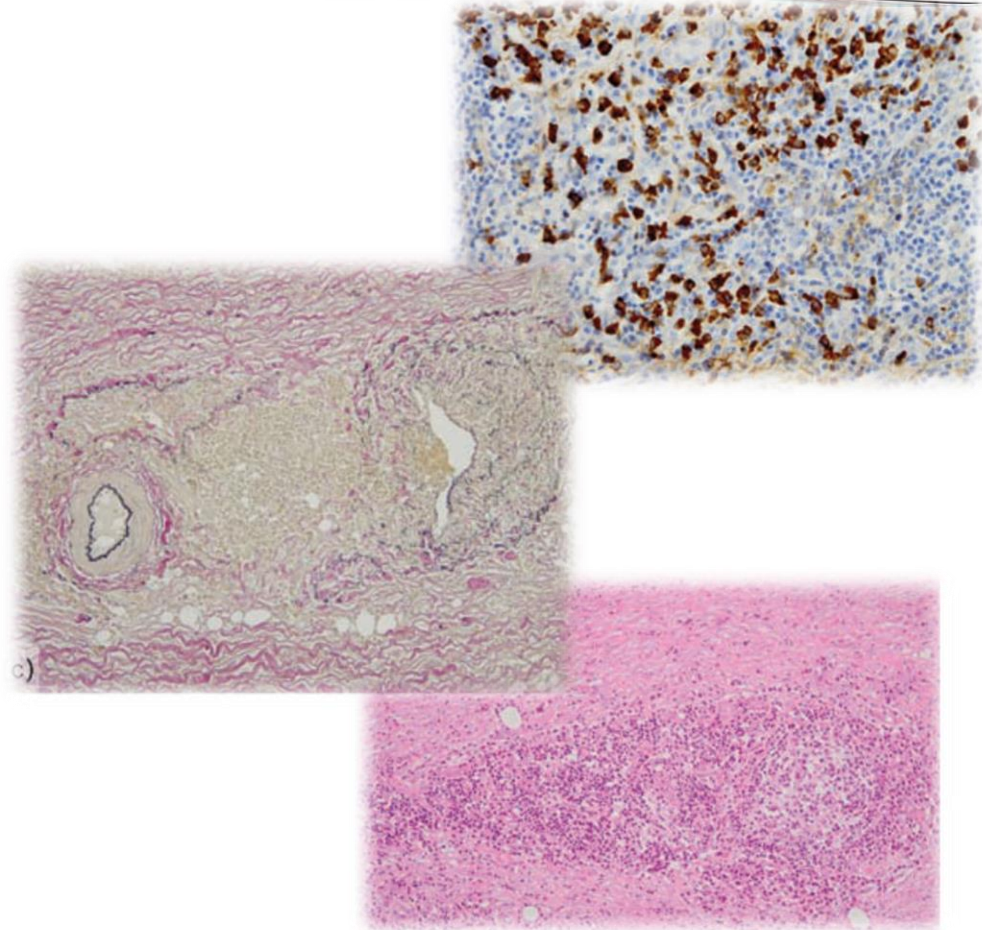
- >30 IgG4/hpf
- IgG4/IgG >40%

- Ύψωση (storiform)

- ↑ Ηωσινόφιλα

- Αποφρακτική φλεβίτιδα

- Όχι παντα παρόντα στην αγγειακή προσβολή



IgG4-aortitis/CP/RPF

ΔΔ

➔ Λοιμώξεις

- ◆ Syphilis
- ◆ Staph aureus
- ◆ Str Pneumoniae
- ◆ Tuberculosis
- ◆ Salmonella

➤ ARD

- Takayasu
- GCA
- RA
- Behcet's
- AAV
- Cogan syndrome
- Ankylosing Spondylitis
- Relapsing Polychndritis

➤ Άλλα

- Κακοήθειες (βιοψία!!)
- Φάρμακα ~ RPF
 - ✓ Methyldopa
 - ✓ ergotamine
- Αθηροσκληρωτικά ανeurύσματα

IgG4-RD beyond aorta

Arteritis

- 6-10% IgG4-RD
- Άρρεν φύλο
- 70-80% προσβολή και άλλου οργάνου
- Αρτηρίες>>>φλέβες
- Πάχυνση αγγειακού τοιχώματος
 - ◆ Ανευρύσματα/στενώσεις
- Συνήθως ↑ δείκτες φλεγμονής
- Διάγνωση
 - ◆ CT/MR angiography
 - ◆ PET



Artery involved	Frequency (%) in patients with IgG4-RD	Frequency (%) in patients with IgG4-RDV	Reference
Iliac	10.7–21.1	56.9–70.8	[9, 10, 17]
Coronary	1.3–5.0	9.1–15.4	[11, 13, 17]
Carotid	0.5–1.9	3.4–23.1	[10, 11]
Pulmonary	1.3	15.4	[11]
Mesenteric	1.0	6.7–8.1	[10, 17]
Subclavian	0.3	2.2	[10, 11]

Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

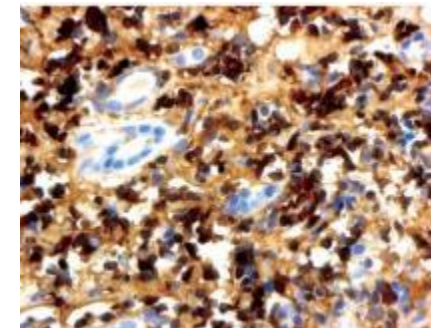
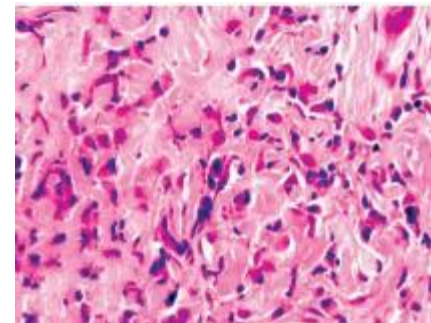
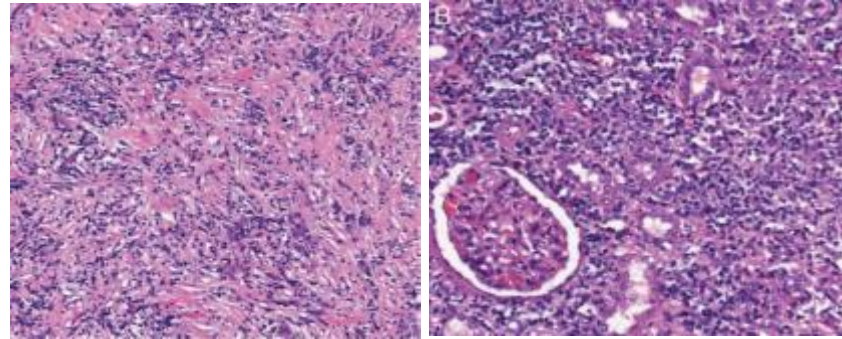
Νοσήματα

- Αυτοάνοση παγκρεατίτιδα (τύπου 1)
- Σκληρυντική χολαγγειίτιδα
- Σκληρυντική σιαλαδενίτιδα (Νόσος Mikulitz ή όγκος Küttner)
- Δακρυοαδενίτιδα
- Οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση/περιαορτίτιδα
- Διάμεση νεφρίτιδα
- Λεμφαδενοπάθεια
- Θυρεοειδίτιδα Riedel
- Είναι δυνατόν να προσβάλλει όλα τα όργανα

Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

IgG4 Νεφρίτιδα

- Συνήθως μεσήλικες άνδρες
- Κυρίως διαμεσοσωληναριακή νεφρίτιδα
- Σπάνια προσβολή σπειράματος
 - Μεσαγγειοϋπερπλαστική
 - Μεμβρανώδης
- Συχνά συνυπάρχουν και άλλες IgG4RD εκδηλώσεις
- Ορολογικά
 - Χαμηλό συμπλήρωμα
- Ιστολογία
 - Διήθηση από IgG4 πλασματοκύτταρα
 - Ίνωση



Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

Νοσήματα

- Αυτοάνοση παγκρεατίτιδα (τύπου I)
- Σκληρυντική χολαγγειίτιδα
- Σκληρυντική σιαλαδενίτιδα (Νόσος Mikulitz ή όγκος Küttner)
- Δακρυοαδενίτιδα
- Οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση/περιαορτίτιδα
- Διάμεση νεφρίτιδα
- Λεμφαδενοπάθεια
- Θυρεοειδίτιδα Riedel
- Είναι δυνατόν να προσβάλλει όλα τα όργανα

Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

Λεμφαδενοπάθεια

Λεμφαδένες

- Συχνοί (~ 70-80%)
- Τοπικοί ή απομακρυσμένοι
- Μέγεθος: 1-5 cm (συνήθως 2cm)
- Συνήθως ανώδυνοι, μαλακοί
- Περισσότερες υποτροπές
- Έχουν περιγραφεί 5 ιστολογικοί τύποι
 - > 60% από τα διηθούντα πλασματοκύτταρα είναι IgG4 (+)
 - Ηωσινοφιλική διήθηση
 - Απουσία storiform fibrosis

Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

Σχέση με νεοπλασίες και αιματολογικές κακοήθειες

IgG4-RD

- ↑ κίνδυνος για νεοπλασίες συμπαγών οργάνων
 - * Αντικρουόμενα αποτελέσματα
- ↑ πιθανότητα για εμφάνιση IgG4-RD μετά από νεοπλασίες συμπαγών οργάνων
- Πιθανώς ↑ κίνδυνος για αιματολογικές κακοήθειες
 - * Non-Hodgkin λέμφωμα
 - * Λίγες μελέτες

Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

Περίγραμμα Ομιλίας

- ◆ Ορισμοί
- ◆ Παθοφυσιολογία
- ◆ Κλινικές εκδηλώσεις
- ◆ Διαγνωστική προσπέλαση / διαγνωστικά κριτήρια
- ◆ Θεραπεία

Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

Διαγνωστικά κριτήρια

– Προσβολή οργάνου (1)

- Διόγκωση (π.χ. πάγκρεας, παρωτίδες)
- Mass lesions

– Ορός (2)

- IgG4 > 135 mg/dl

– Ιστοπαθολογία (3)

- Διήθηση από IgG4 + πλασματοκύτταρα
- >30 IgG4+/hpf (ποικίλει αναλόγα τον ιστού)
- Ίνωση (storiform)
- Αποφρακτική φλεβίτιδα

Definite = 1+2+3

Probable = 1+3




Possible = 1+2

IgG4RD criteria

- ➔ Πολύ προσφατά
- ➔ Ευαισθησια: 97%
- ➔ Ειδικότητα 98%
- ➔ Validation
- ➔ 4 steps

Criteria

The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease

 Zachary S Wallace ¹, Ray P Naden ², Suresh Chari ³,  Hyon K Choi ⁴, Emanuel Della-Torre ⁵, Jean-Francois Dicaire ⁶, Phillip A Hart ³, Dai Inoue ⁷,  Mitsuhiro Kawano ⁸, Arezou Khosroshahi ⁹, Marco Lanzillotta ¹⁰, Kazuichi Okazaki ¹¹, Cory A Perugino ¹², Amita Sharma ¹³, Takako Saeki ¹⁴, Nicolas Schleinitz ¹⁵, Naoki Takahashi ¹⁶, Hisanori Umehara ¹⁷, Yoh Zen ¹⁸, John H Stone ¹⁹ Members of the ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Working Group



PDF



PDF +

Supplementary
Material

Step 1

Entry

Step 1. Entry criteria

Characteristic* clinical or radiological involvement of a typical organ (eg, pancreas, salivary glands, bile ducts, orbits, kidney, lung, aorta, retroperitoneum, pachymeninges or thyroid gland (Riedel's thyroiditis)) OR pathological evidence of an inflammatory process accompanied by a lymphoplasmacytic infiltrate of uncertain aetiology in one of these same organs

Yes† or No

Step 2 - Exclusion

Step 2. Exclusion criteria: domains and items‡

Yes or No§

Clinical

Fever

No objective response to glucocorticoids

Serological

Leucopenia and thrombocytopenia with no explanation

Peripheral eosinophilia

Positive antineutrophil cytoplasmic antibody (specifically against proteinase 3 or myeloperoxidase)

Positive SSA/Ro or SSB/La antibody

Positive double-stranded DNA, RNP or Sm antibody

Other disease-specific autoantibody

Cryoglobulinemia

Radiological

Known radiological findings suspicious for malignancy or infection that have not been sufficiently investigated

Rapid radiological progression

Long bone abnormalities consistent with Erdheim-Chester disease

Splenomegaly

Pathological

Cellular infiltrates suggesting malignancy that have not been sufficiently evaluated

Markers consistent with inflammatory myofibroblastic tumour

Prominent neutrophilic inflammation

Necrotizing vasculitis

Prominent necrosis

Primarily granulomatous inflammation

Pathologic features of macrophage/histiocytic disorder

Known diagnosis of the following:

Multicentric Castleman's disease

Crohn's disease or ulcerative colitis (if only pancreatobiliary disease is present)

Step 3

Inclusion (weighting and domains)

Step 3. Inclusion criteria: domains and items[¶]

Histopathology

Uninformative biopsy	0
Dense lymphocytic infiltrate	+4
Dense lymphocytic infiltrate and obliterative phlebitis	+6
Dense lymphocytic infiltrate and storiform fibrosis with or without obliterative phlebitis	+13

Immunostaining^{**}

0–16, as follows:

Assigned weight is 0 if the IgG4+:IgG+ ratio is 0%–40% or indeterminate and the number of IgG4+ cells/hpf is 0–9.††

Assigned weight is 7 if: (1) the IgG4+:IgG+ ratio is ≥41% and the number of IgG4+ cells/hpf is 0–9 or indeterminate or (2) the IgG4+:IgG+ ratio is 0–40% or indeterminate and the number of IgG4+ cells/hpf is ≥10 or indeterminate.

Assigned weight is 14 if: (1) the IgG4+:IgG+ ratio is 41%–70% and the number of IgG4+ cells/hpf is ≥10 or (2) the IgG4+:IgG+ ratio is ≥71% and the number of IgG4+ cells/hpf is 10–50.

Assigned weight is 16 if the IgG4+:IgG+ ratio is ≥71% and the number of IgG4+ cells/hpf is ≥51.

Serum IgG₄ concentration

Normal or not checked	0
>Normal but <2× upper limit of normal	+4
2–5× upper limit of normal	+6
≥>5× upper limit of normal	+11

Bilateral lacrimal, parotid, sublingual and submandibular glands

Step 3

Inclusion (weighting and domains)

Step	Categorical assessment or numerical weight
No set of glands involved	0
One set of glands involved	+6
Two or more sets of glands involved	+14
Chest	
Not checked or neither of the items listed is present	0
Peribronchovascular and septal thickening	+4
Paravertebral band-like soft tissue in the thorax	+10
Pancreas and biliary tree	
Not checked or none of the items listed is present	0
Diffuse pancreas enlargement (loss of lobulations)	+8
Diffuse pancreas enlargement and capsule-like rim with decreased enhancement	+11
Pancreas (either of above) and biliary tree involvement	+19
Kidney	
Not checked or none of the items listed is present	0
Hypocomplementemia	+6
Renal pelvis thickening/soft tissue	+8
Bilateral renal cortex low-density areas	+10
Retroperitoneum	
Not checked or neither of the items listed is present	0
Diffuse thickening of the abdominal aortic wall	+4
Circumferential or anterolateral soft tissue around the infrarenal aorta or iliac arteries	+8

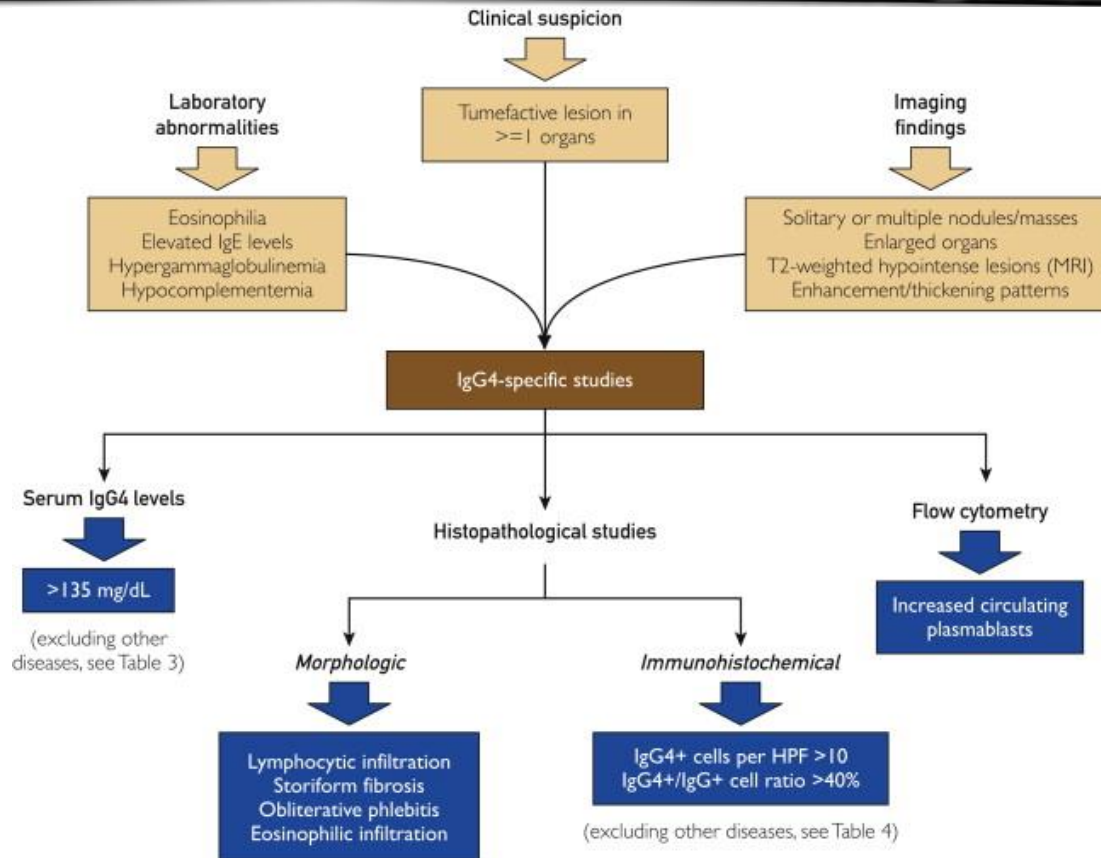
Step 4

Total points

Step 4: Total inclusion points

A case meets the classification criteria for IgG4-RD if the entry criteria are met, no exclusion criteria are present, and the total points is ≥ 20

Διαγνωστική προσπέλαση



Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

Περίγραμμα Ομιλίας

- ◆ Ορισμοί
- ◆ Κλινικές εκδηλώσεις
- ◆ Διαγνωστική προσέλαση / διαγνωστικά κριτήρια
- ◆ Παθοφυσιολογία
- ◆ Θεραπεία

Νόσοι σχετιζόμενες με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4RD)

Θεραπεία

- GC: (0.6mg/Kg) 30-40 mg qd για 4 εβδομάδες
 - ◆ ↓ κατα 5mg καθε 1-2 εβδ. για 1-2 μήνες
 - ◆ Target: off GC in 6 months
 - ◆ Careful in Aneurysms!!
- Ανθεκτικοί σε GC
 - ◆ Rituximab (off-label)
 - 1gr day 0 & 1gr day15
 - ◆ AZA (off-label - λίγες μελέτες)
 - 2mg/Kg/ημερα
 - ◆ MMF (off-label - λίγες μελέτες)
 - 2gr/ημερα

- λιγότερο αποτελεσματικά σε προχωρημένα στάδια: ↑ ίνωση
- Μερικές περιπτώσεις υποχωρούν χωρίς θεραπεία



Πρόγνωση

- Οι περισσότεροι θα ανταποκριθούν εντός 2-4 εβδομάδων
- ~60% θα υποτροπιάσουν όσο μειώνουμε τα στεροειδή
 - ◆ Re-treat with GC
 - ◆ Use GC-sparing drugs (RTX, AZA, MTX, MMF)
- Σε σοβαρή νόσο GC-sparing drugs από την αρχή
 - ◆ Πολύ-οργανική νόσος
 - ◆ ↑↑↑ IgG4 ορό

Συμπεράσματα

- ➔ Πολλά προσωπεία
- ➔ Βιοψία
 - ◆ Συζήτηση με Παθολογοανατόμο
- ➔ Αρκετά συχνά αλλά όχι πάντα
 - ◆ Αυξημένοι δείκτες φλεγμονής
- ➔ Ανταπόκριση στα Στεροειδή