

IgG4H – mitme näoga immuunhaigus

Maris Tulk¹, Raivo Uibo², Reet Kuuse³

Immuunglobuliin G4 haigus ehk IgG4-haigus (IgG4H) on süsteemne fibrospõletikuline haigusseisund, mis võib haarata peaaegu kõiki elundeid. Haigusele on iseloomulik salakaval algus, järkjärguline progressioon ning kroonilisus. Iseloomulikeks tunnusteks on immuunglobuliin G4 (IgG4) kõrge tase seerumis, tuumorisarnased (*tumefactive*) kolded piltagnostikal, keerisekujuline fibroos (*storiform fibrosis*), oblitereeriv flebiit ja polükloonsete IgG4-positiivsete rakkude rikkad lümfoplasmaatilised infiltraadid – kas ühes elundis või erinevates elundites samal ajal. Sagedamini on haaratud pankreas, hepatobiliaarne süsteem, silmad, süljenäärmed ja pisaranäärmed koos pisarakanaliga. Haigus on progresseeruva iseloomuga, teisi infiltratiivseid haigusi jälgendav ning seetõttu võib diagnoos hilineda. Suurem teadlikkus haiguse olemusest tagab õige diagnoosi varasemas faasis, mil saab veel ennetada fibroosi teket, seega rasket elundikahjustust.

AJALUGU

IgG4H süsteemne loomus avastati 2000ndate alguses Jaapanis, kui otsiti biomarkereid, mille abil eristada skleroseerivat pankreatiiti pankreasevähist, kuid avastati hoopis IgG4-positiivsete plasmarakkude kõrgeenenud tase ning paar aastat hiljem leiti IgG4-rakkude infiltraadid lisaks pankreasele samal ajal ka teistes elundites (1). Aastal 2012 otsustati kasutusele võtta termin IgG4-ga seotud haigus (*IgG4-related disease*) (2). Ka Eestis on seda rakendatud, kuid praegu rahvusvahelises haiguste klassifikatsioonis (RHK-10) vastav diagnoos veel puudub, mistõttu IgG4H sobib hästi oma lühiduse tõttu. Viimase kahe kümnendi jooksul on avastatud, et mitmed varem idiopaatilised või isoleeritult ühe elundiga piirdunud haigused on tegelikult IgG4H-d, näiteks 1. tüüpi autoimmuunne pankreatiit, Mikuliczi haigus, fibroseeruv mediastiniit, Kutneri tuumor. See nimekiri on pidevalt täienemas (3).

EPIDEMIOLOOGIA

Haiguse epidemioloogilised aspektid on veel väljaselgitamisel. Praeguseks on kõige rohkem IgG4H levikut uuritud aasialaste seas. Nende uuringute põhjal on autoimmuunse IgG4 pankreatiidi levimuseks keskmiselt 3,1 juhtu 100 000 inimese kohta, kuid teistes populatsioonides ei ole nii kõrge levimus (4). Küll aga võib siiani tehtud uuringute põhjal järeldada, et IgG4H-d esineb rohkem meestel (60,8–81% diagnoosi-

tutest) (5). Tulenevalt IgG4H paikmest võib esinemissagedus soost sõltuvalt erineda, näiteks pea- ja kaelapiirkonna haaratusega IgG4H-d esineb rohkem naistel (6). Enamik IgG4H diagnoosi saajaid on üle 55aastased (7). Mitmesuguste uuringute põhjal esineb populatsioonide vahel erinevusi – näiteks on leitud, et europiidide seas esineb rohkem pankreato-hepatobiliaarse, retroperitoneaalse ja aordi haaratusega IgG4H-d (6).

IgG4H kujunemise riskitegurid ei ole veel lõplikult teada, on leitud mõningaid seoseid töökeskkonna tegurite, nagu lahustite, õlide, metallitolmu ja asbestiga kokkupuute ning IgG4H tekke tõenäosuse vahel (8).

PATOFÜSIOLOOGIA

IgG4H võib esineda peaaegu kõigis elundites, kuid ühiseks tunnuseks on sarnased histopatoloogilised ja immuunhistokeemilised mustrid (2). IgG4H patoloogilised mehhanismid on lõplikult selgitamata, küll aga on teada, et peamiseks patoloogiliseks tulemiks on fibroos, mis viib elundikahjustuseni. Selle mehhanismi aluseks arvatakse olevat mitmete immuunrakkude, nagu aktiveeritud B-rakkude, CD4+ tsütotoksiliste T-lümfotsüütide (CD4+ CTL), M2-makrofaagide ja fibroblastide omavahelist koostööd. Täpsemalt migreeruvad aktiveeritud B-rakud ja plasmablastid põletikulistesse kudedesse ja esitlevad veel mitte teada oleva molekuli CD4+ T-rakkudele, mis stimuleerib T-rakkude paljunemist ja edasist CD4+ CTLide diferentseerumist (9). Need

Eesti Arst 2023;
102(1):23–30

Saabunud toimetusse:
30.03.2022
Avaldamiseks vastu võetud:
02.05.2022
Avaldatud internetis:
27.01.2023

¹ Tartu Ülikooli meditsiiniteaduse valdkonna arstiteaduse eriala üliõpilane,
² Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudi immunoloogia osakond,
³ Tartu Ülikooli Kliinikumi sisekliinik

Kirjavahetajaautor:
Maris Tulk
maris.tulk@gmail.com

Võtmesõnad:
IgG4-haigus, immuun-
vahendatud haigus,
kliinilised haigusvormid

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.

omakorda sekreteerivad profibrootilisi tüstokiine, kaasa arvatud interleukiin 1B, transformatsiooni kasvufaktor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) ja gammainterferoon (IFN- γ), aga ka tsütolüütilisi molekule nagu perforiiniid ja gransüümid A ja B. TGF- β produktsioon võib esile kutsuda fibrinogeneesi fibroblastide stimuleerimise kaudu, mis on kaugelearenenud IgG4H üheks iseloomulikuks tunnuseks (10). Fibroblastid sekreteerivad ekstratsellulaarse matriksi valke, mis täidavad apoptootilistest rakkudest tühjaks jäänud ala, asendades selle fibrootilise koega. Kliiniliselt tekib rakkude proliferatsioon ja ekstratsellulaarse ruumi laienemine, mille

tagajärjeks on tuumorisarnaste struktuuride teke ja elundite suurenemine (9).

Nende protsessidega kaasneb IgG4 suurenenud tase seerumis. Seda põhjustab B-rakkudes toimuv muutus, mis soodustab IgG4 teket ja mis võib jätkuda luuüdis veel aastaid (9).

KLIINILISED HAIGUSVORMID

IgG4H äratundmise keerukuse tõttu on diagnoosimise hõlbustamiseks proovitud erinevate tunnuste põhjal jagada IgG4H-d alarühmadesse (6, 11). Praegu ei kasutata kliinilises diagnoosimises ühtegi kriteeriumi, kuid need on abiks esialgses

	PANKREATO-HEPATOBILIAARNE VORM	RETROPERITONEAALNE VORM JA/VÕI AORTIIT	PEA- JA KAELAPIIRKONNAGA PIIRATUD VORM	MIKULICZI SÜNDROOM JA/VÕI SÜSTEEMNE VORM
SUGU:	MEES	MEES	NAINE	MEES
RASS:	EUROPIID	EUROPIID	AASIALANE	-
VANUS:	> 55	> 55	< 55	> 55
IgG4 tase seerumis:	IgG4 ↑↑	IgG4 ↑/=	IgG4 ↑↑	IgG4 ↑↑↑
IgE tase seerumis:	IgE ↑	-	-	IgE ↑
Muud seroloogilised eripärad:	-	ESR/CRV ↑	-	-
FIBROOS:	-	FIBROOSIGA KULGEV	FIBROOSIGA KULGEV	-
RAVILE ALLUVUS:	RAVILE ALLUV	REFRAKTAARNE	REFRAKTAARNE	RAVILE ALLUV
HAARATUD ELUNDID:	<p>PANKREAS: difuusne suurenemine, autoimmuunne pankreatiit, diabeet ja malabsorptsioon eksokriinse puudulikkuse tõttu</p> <p>BILIAARNE TRAKT JA MAKS: difuusne suurenemine, autoimmuunne pankreatiit, diabeet ja malabsorptsioon eksokriinse puudulikkuse tõttu, kolded maksas, ikterus, infra- ja/või ekstrahepaatilised striktuurid, maksapuudulikkus</p>	<p>PERIKARD: konstriktiivne perikardiit</p> <p>SÜDA: koronaararterite haigus</p> <p>AORT: aordi seinapaksenemine</p> <p>RETROPERITONEUM: renaalne kahjustus, kortsneer, krooniline kõhuvalu</p> <p>MEDIASTIINUM: lokaalsete struktuuride kompressioon</p>	<p>ORBITA: retrobulbaarsed massid, proptoos, nägemise kadu, skleriit</p> <p>KÕRVAD: kuulmise langus, luude destruktsioon</p> <p>KOLJU LUUD JA SIINUSED: krooniline sinusiit, destruktiivsed lesioonid, anosmia</p> <p>KILPNÄÄRE JA HÜPOFÜÜS: hüpotüreoidism, hüpopüüsi alatalitus, Redeli türeoidiit</p>	<p>PISARANÄÄRMED: asümptomaatiline, sümmeetriline suurenemine, kuiv sündroom</p> <p>SÜLJENÄÄRMED: kuiv sündroom, asümptomaatiline sümmeetriline suurenemine, pseudotuumorid</p> <p>PANKREAS: diabeet ja malabsorptsioon</p> <p>KOPSUD: kolded kopsus, pulmonaalne fibroos ja interstitsiaalne kopsuhaigus</p> <p>PLEURA: efusioon ja tihenemine</p> <p>NEERUD: kolded neerus, neerupuudulikkus tulenevalt interstitsiaalsest/glomerulaarsest nefriidist</p>

IgE – immuunglobuliin E; Ig G4 – immuunglobuliin G4; ESR – erütrotsüütide settereaktsioon; CRV – C-reaktiivne valk

Joonis 1. Immuunglobuliin G4 haiguse ehk IgG4H kliiniliste vormide sagedasemad seroloogilised, kliinilised ja terapeutilised erinevused. Modifitseeritud viidete 6 ja 33 alusel.

diferentsiaaldiagnostikas. Ühe klassifitseerimisprintsipi alusel võib jagada IgG4H-d proliferatiivseks ja fibrootiliseks vormiks, kuid seda teooriat ei ole siinses artiklis pikemalt käsitletud (11).

Teise klassifitseerimisprintsipi väljarendamiseks kasutati latentsete vormide analüüsi meetodikat, et leida diagnoosi saanute vahel ühiseid tunnuseid, ning selle põhjal suudeti kindlaks teha neli kliinilist vormi, mis põhinesid elundihaaratusel (vt joonis 1). Nendeks haigusvormideks kujunesid pankreato-hepatobiliaarne vorm (31%), retroperitoneaalne vorm koos fibroosiga ja/või aortiit (24%), pea- ja kaelapiirkonna haaratusega vorm (24%) ning klassikaline Mikuliczi sündroom ja/või süsteemse haaratusega vorm (22%). Nimetatud vormide vahel leiti mitmeid kliinilisi, seroloogilisi ja epidemioloogilisi erinevusi. Järeldati, et aasialastel ja naissoo esindajatel on suurem eelsoodumus pea- ja kaelapiirkonna haaratusega IgG4H tekkeks (6). Suurenenud IgG4 väärtus seerumis esines eelkõige süsteemse haaratusega haiguse vormi puhul ning seda on näidanud ka eelnevad uuringud (12).

HAIGUSE KULG

Tihti on haigus kuid kuni aastaid asümptomaatiline ja võidakse avastada uuringutel juhuslikult (2). Haiguse kulus vahelduvad remissiooniperioodid reaktivatsiooniperioodidega, tavaliselt kestavad latentsed perioodid kauem ning sel ajal on haigus lokaliseeritud mõnes kindlas elundis. Seega on remissiooniperioodil keeruline haigust diagnoosida ja arvatakse, et see on üks põhjustest, miks kuni 60%-l esmadiagnoosi saajatest esineb pöördumatu elundikahjustus (13). Ravita haigus progresseerub ning võib levida ühel ajal eri elunditesse. Sümptomid on IgG4H puhul tavaliselt põhjustatud immuunrakkude infiltraadi massiefektist. Mõned elundid suurenevad difuusselt, näiteks pankreas, pisanäärmed ja süljenäärmed. Teisest küljest esineb duktaalsetes elundites, nagu sapijuha ja bronhid, difuusne seina paksenemine (14).

KLIINILINE PILT

IgG4H võib haarata peaaegu kõiki elundeid, seega oleneb kliiniline pilt haaratud paikmest – on leitud, et 70–84%-l patsientidest esineb diagnoosimise hetkel mitme elundi haaratus ehk haigust võib leida vähemalt kahes elundis (6). Kõige sagedamini on

haaratud pankreas, süljenäärmed, pisanäärmed, silmakoopad ja retroperitoneaalne kude (3). Tihti võib aga esialgne avaldumine olla ebaspetsiifiline või jäljendada mõne muu haiguse kliinilist pilti (14, 15). Seega on õige diagnoosini jõudmiseks vajalik põhjalik anamnees (sealhulgas varasemad haiguse episoodid, füüsiline läbivaatus, laboratoorsed analüüsid, pildidiagnostika ja histopatoloogia). Tähtis on lokaliseerida haaratud elund/elundid, kust oleks võimalik võtta biopstaat (15).

ÜLDSÜMPTOMID

Üldsümptomid, nagu väsimus ja lihasevalud, võivad esineda IgG4H puhul, kuid need süvenevad aeglaselt ja on patsiendile enamasti märkamatud (2). Palavik ei ole tüüpiline IgG4H sümptom ning püsivate palavike korral peaks välistama esmalt infektsioossed haigused ja autoimmuunhaigused. Kaalulangust võib esineda, aga harva (11, 14).

Lõpliku diagnoosini viivateks sümptomiteks on süljenäärmete turse, lümfadenopaatia, ikterus, pisanäärmete paistetus, hepatomegalia ja splenomegalia – need sümptomid korreleeruvad ka kõige sagedasemate IgG4H paikmetega kliiniliste vormide alusel (16).

KLIINILINE PILT IgG4H VORMIDE PÕHJAL

Sümptomid on IgG4H puhul väga varieeruvad ning kompaktsuse mõttes on artiklis kajastatud kliinilise pildi iseloomulikke tunnuseid eespool mainitud vormide alusel.

Pankreato-hepatobiliaarse haaratusega haigusvorm

Pankreas ja sapiteed on IgG4H puhul tihti samal ajal haaratud, olles seekaudu üheks peamiseks haiguse tunnuseks. Autoimmuunset pankreatiiti on kahte tüüpi: 1. tüüp on sekundaarselt IgG4 poolt vahendatud, 2. tüübile on iseloomulik aga neutrofiilsete granulotsüütide infiltratsioon pankreasejuhade epiteeli (17). Kliiniliselt on autoimmuunsele pankreatiidile omane ikterus, kõhuvalu, steatorröa ning sekundaarselt võib lisanduda diabeet (6). Pildidiagnostikal on iseloomulikeks tunnusteks pankrease difuusne (harva fokaalne) suurenemine, nn vorstikujuline pankreas, peripankreaatiline turse ja pankreasejuha kitsenemine (18).

Kõige sagedasem IgG4H hepatobiliaarne väljendus on glükokortikosteroididele (GKS) alluv kolangiit, mis võib haarata sapiteid. Biokeemilistes analüüsidest võib esineda kolestaasile iseloomulike seerummarkerite väärtuse suurenemine, kaasa arvatud aluseline fosfataas, gammaglutamüüli transferaas ja konjugeeritud bilirubiin (19).

Retroperitoneaalse haaratusega ja/või aortiidiga haigusvorm

Idiopaatilisest retroperitoneaalsest fibroosist 2/3 on põhjustatud tegelikult IgG4H poolt, varem teati seda ka kui Ormondi tõve. Iseloomulikeks sümptomiteks on valud kõhus, küljes või lumbaalpiirkonnas, võib esineda ka alajäsemete turseid, alumiste kuseteede vaevusi ja kaalulangust (20).

Suurte veresoonte haaratust esineb 10–20%-l IgG4H diagnoosi saajatest (6). IgG4H esineb kõige sagedamini aordis (80% infrarenaalne haaratus), kuid võib haarata ka kopsuartereid, iliakaalartereid või -veene. Lisaks on kirjeldatud koronaararterite haaratust. IgG4H esinemine aordis on ohtlik, kuna muutunud veresoone sein on vastuvõtlikum aneurüsmi tekkele ning seega perforatsioonile ja dissektsioonile. IgG4H aortiit ja periarteriit ei anna aga otseseid subjektiivseid sümptomeid (21).

Kroonilised põletikulised ja fibrootilised muutused võivad levida aordist ja iliakaalarteritest regionaalsetesse struktuuridesse. Näiteks on kirjeldatud fibroosi levikut kusejuhadesse ning selle tagajärjeks võib olla obstruktiivne uropaatia ja äge neerupuudulikkus (5).

Pea- ja kaelapiirkonna haaratusega haigusvorm

Silmade haaratusega IgG4H-le on iseloomulik laugude turse, millega võib kaasnedada proptoos. Tursete põhjuseks on tavaliselt pisaranäärme suurenemine (dakrüadeniit). Bilateraalselt haaratust esineb sagedamini. Tavaliselt nägemisteravus häiritud ei ole, kuigi on juhtumeid raporteeritud, kus põletikuline mass kompresserib nägemisnärv, põhjustades nägemise kadu (22).

Kilpnäärme seotud IgG4H-d esineb harvem. Siia alla kuuluvad Riedeli türeoidiit ja fibroseeruv Hashimoto türeoidiit (23). IgG4H-puhuse türeoidiidi tunnused on struuma, hüpötüreoidism, kilpnäärme tihenemine ja suurenemine ning sellest tulenevalt kompressioon kaela struktuuridele (24).

Näokolju luudes ja siinustes võib esineda IgG4H korral destruktioonikoldeid. Kliiniliseks sümptomiks on krooniline sinusiit, sisekõrva haaratusel ka kuulmise kadu (13).

Mikuliczi sündroom ja/või süsteemne haigusvorm

IgG4H korral on tihti haaratud süljenäärmed, enim submandibulaarnäärmed. IgG4H süsteemse loomuse avastamisega seoses on leitud, et ka kaks süljenäärmete haigust on tegelikult klassikalised IgG4H-d. Nendeks on Mikuliczi sündroom (samaaegne lakrimaal-, parotiit- ja submandibulaarnäärme suurenemine) ja Küttneri tuumor (submandibulaarnäärme asümmeetriline suurenemine) (25). Kliinilisele pildile on iseloomulik süljenäärmete märgatav suurenemine ning tihti kaasneb silmade ja suu kuivus, mis on tavaliselt vähem väljendunud kui Sjögreni sündroomi puhul.

Neerude haaratust on raporteeritud keskmiselt 15%-l IgG4H-juhtudest (6). Kõige sagedasemaks IgG4H korral esinevaks neerupatoloogiaks on tubulointerstitsiaalne nefriit, mille tagajärjel võib kujuneda neerupuudulikkus. Diagnoosimise kuldstandardiks on neerust bioptaadi võtmine. IgG4H-d peaks kahtlustama, kui esineb kõrvalekaldeid uriinianalüüsis, neerufunktsiooni halvenemine ning kaasvalt hüpokomplementeemia või seerumis IgG4, IgG ja/või IgE kõrge tase. Kompuutertomograafias (KT) on iseloomulikuks leiuks neerude suurenemine ja hüpodenssed kahjustuskolded (26).

Siin on sage ka kopsude haaratus, esinedes 10–30%-l selle diagnoosi saajatel (6). Kopsude IgG4H on jaotatud neljaks pulmonaalseks sündroomiks: põletikuline pseudotuumor, interstitsiaalne kopsupõletik ja lümfomatoidne granulomatoos. Kindlaks diagnoosiks oleks vaja teha kopsu biopsia. Kliinilistest sümptomitest võivad esineda köha, veriköha, düspnoe ja pleuraefusioon, kuid esineb ka asümptomaatilisi juhte (27).

DIAGNOSTIKA

IgG4H diagnoos kujuneb kliinilise pildi, seroloogiliste analüüside, pildidiagnostika ja histoloogiliste uuringute põhjal. Esimesed üldised diagnoosimise kriteeriumid avaldati aastal 2011.

Need hõlmasid kolme tähtsat aspekti:

- 1) sobiv IgG4H kliiniline pilt – esineb turse või mass, kas ühes või mitmes elundis;

lisaks võib kaasuda elundifunktsiooni puudulikkus;

- 2) seerumis suurenenud IgG4 tase > 1,35 g/l;
- 3) histopatoloogilises leius järgnevatest üks või mõlemad:
 - a) lümfotsüütide ja plasmarakkude infiltratsioon ja fibroos;
 - b) IgG4-positiivsete plasmarakkude infiltratsioon, IgG4⁺ ja IgG⁺ suhtega > 0,4 ja IgG4-positiivseid plasmarakke mikroskoobi vaateväljas > 10 (400kordne suurendus) (vt joonis 2).

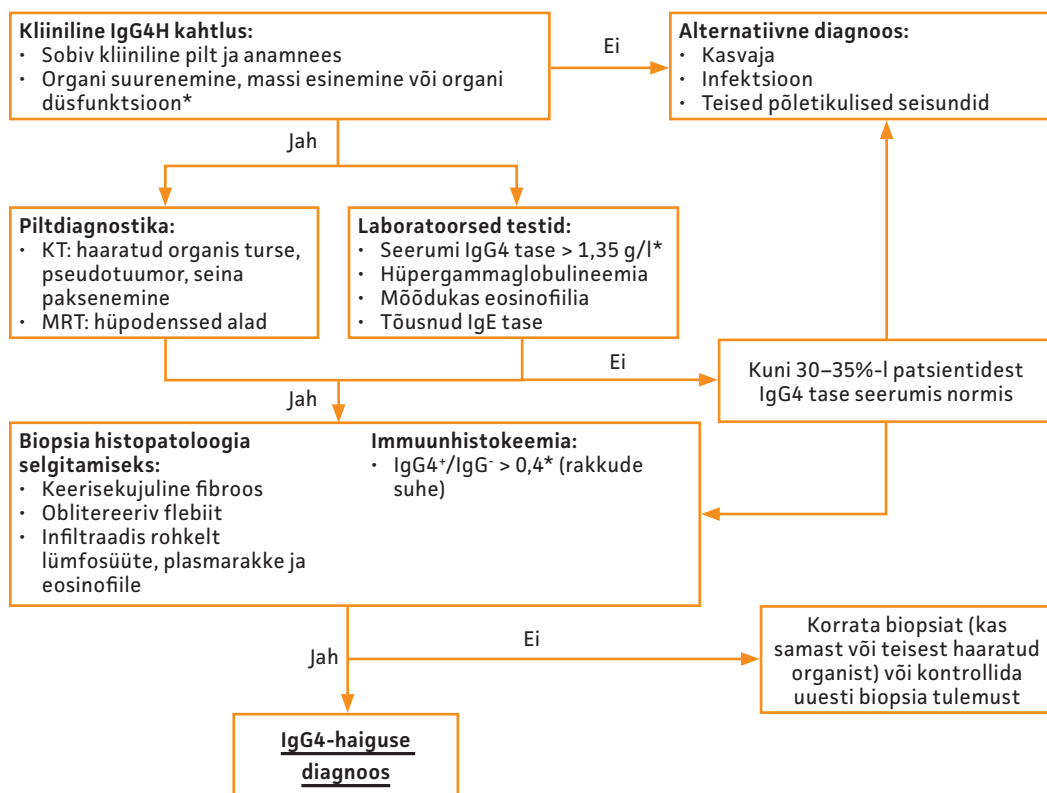
Kõigi mainitud tunnuste esinemine lubab diagnoosida kindlat IgG4H-d. Kahe tunnuse esinemine annab tõenäolise diagnoosi ning ainult ühe tunnuse esinemine võimaliku diagnoosi. Esitatud kriteeriumitel on aga puudusi, kuna IgG4H võib esineda ka paikmeis, kust on keerukas bioptaati võtta (28).

IgG4H ACRi-EULARi (*American College of Rheumatology, European League Against Rheumatism*) klassifitseerimise kriteerium töötati välja aastal 2019. Tegemist on väga põhjaliku süsteemiga, mille alusel saab välis-

tada muud jäljendavad haigused. Selle kohaselt peab esinema haaratus ühes 11-st välja toodud paikmest ehk täidetud peab olema sissearvamiskriteerium. Edasi välistatakse võimalikud jäljendavad haigused (arvestatakse nii seroloogiliste, radioloogiliste kui ka histoloogiliste uuringute tulemusi). Viimase sammuna kasutatakse kaasamiskriteeriumi, mis koosneb histopatoloogilisest leiust, IgG4 tasemest seerumist ning mõningate iseloomulike paikmete haaratuse hindamisest. Selle põhjal moodustub skoor, ning kui see on > 20 punkti, siis võib klassifitseerida haigust kui IgG4H-d (29).

PILTDIAGNOSTIKA

IgG4H-le iseloomulikud muutused elundites tekivad aeglaselt ning seetõttu ei pruugi varases haiguse faasis radioloogilised uuringud diagnoosile sobivat leidu veel näidata (9). Piltdiagnostiliselt esinevad haigusest haaratud elundites tuumorisarnased kogumid, mis olemuselt on pundunud, tuumorit meenutavad kolded (2). Seega on



* Definiitvused IgG4H diagnoosi tunnused
KT – kompuutertomograafia; MRT – magnetresonantstomograafia

Joonis 2. Immuunglobuliin G4 haiguse ehk IgG4H diagnoosimise üldine algoritm. Modifitseeritud viidete 15, 28 ja 29 alusel.

radioloogilised leiud kõne all oleva haiguse puhul tihti ebaspetsiifilised ja neid on raske eristada teistest haigustest (29). Näiteks võib IgG4H-puhune aortiit esineda radioloogiliselt juhuleiuna ja meenutada teisi arteriite. Aortiidi pildiagnostika valikmeetodiks on kontrastainega KT-uuring, mille käigus on selle haiguse puhul hilisfaasis näha veresoone seina paksenemine ja üldine homogeenne struktuur, mida põhjustab põletikuline väliskest (21).

Radioloogiliselt on välja toodud ka mõned kindlad tunnused, mis viitavad IgG4H-le. Näiteks IgG4H-puhuse autoimmuunse pankreatiidi korral esineb difuusselt suurenenud pankreas, mida ümbritseb kapslitaoline turse – seda nimetatakse nn vorstikujuliseks pankreaseks (9).

Pildiagnostika meetoditeks võib kasutada seega KTD või magnetresonants-tomograafiat. Lisaks kasutatakse positron-emissioontomograafia-KTD (PET-KT), kus haiguse aktiivsele faasile on iseloomulikuks tunnuseks suurenenud fluorodeoksüglükosi imendumine (15).

SEROLOOGILISED TESTID

Seroloogilised testid on IgG4H puhul enamasti ebaspetsiifilised. Kõrgeenenud IgG4 tase seerumis (> 1,35 g/l) ei ole piisavalt täpne ega tundlik marker IgG4H diagnoosimiseks, kuna võib olla kõrgeenenud ka teiste haiguste korral. IgG4 taset seerumis võib kasutada sõeluurimiseks, kuid mitte IgG4H diagnoosimiseks (13). Hinnanguliselt esineb kõrgeenenud IgG4 tase 55–79%-l IgG4H diagnoosi saajatest, eelkõige hulgielundihaaratusega ja süsteemse IgG4H korral (6).

IgG4H diagnoosile viitavad lisaks teiste IgG alaklasside taseme tõus, hüpergamma-globulineemia, IgE taseme tõus ja hüpo-komplementeemia. Põletikumarkerid on tavaliselt normi piires. Mõnel juhul võivad olla normiväärtusest suuremad erütrotsüütide settekiirus ja kõrgem C-reaktiivse valgu tase (12). Põletikumarkerite suure nihke puhul peaks kahtlustama teisi IgG4H-d jäljendavaid haigusseisundeid. Diferentsiaaldiagnostiliselt peaks välistama kahtluse korral autoimmuunhaigused ja granulomatoosse polüangiidi, millest viimase puhul võib eelkõige pea- ja kaela-piirkonnast võetud bioptaadis esineda rohkesti IgG4-rakke (30).

HISTOLOOGILINE UURING

IgG4H puhul ei ole seroloogilised uuringud, kliiniline pilt ega radioloogilised uuringud diagnoosi kindlakstegemiseks piisavad, mistõttu on biopsial tähtis roll diagnoosi kinnitamisel, sest sarnased mustrid esinevad kõigis haaratud kudedes (1, 5).

Kindlaks on tehtud neli haiguslikku muutust, mis esinevad IgG4H korral:

- 1) polükloonsete IgG4-positiivsete rakkude rikkad infiltraadid;
- 2) fibroos, kus kollageenikiud asetsevad radiaalselt ja moodustavad tavaliselt ebaregulaarseid keerisekujundeid;
- 3) oblitereriv flebiit, mis tuleneb veenide seinte kahjustusest;
- 4) immuunrakkude infiltraadis mõõdukas eosinofiilide esinemine (3, 13).

Immuunhistokeemilise uuringu kasutamine hõlbustab samuti diagnoosini jõudmist. IgG4 diagnoosi kinnitab plasmarrakkude tase > 10 raku ühes mikroskoobi vaateväljas (400kordne suurendus) koos IgG4⁺ ja IgG⁺ plasmarrakkude suhtega > 0,4. Nimetatud leiud võivad erineda olenevalt elundist, kust IgG4H avastatakse, ning kõik tunnused ei pruugi korraga esineda (3, 31).

RAVIVÕIMALUSED

IgG4H võib väljenduda väga erinevalt ja eri paikmeis ning seetõttu on praegu veel vähe teadusuuringuid, et määrata erinevaid raviskeeme haiguse asukohast lähtudes. Vaatamata sellele on kokku lepitud terapeutiline lähenemine. Esimeseks ravivalikuks on GKS, et saavutada kiirelt haiguse remissioon. GKS-i algdoosiks on soovitatult 30–40 mg päevas (0,6–1 mg/kg) ning ravi pikkuseks 2 kuni 4 nädalat, misjärel tuleb vähendada annust 5 mg iga kahe nädala tagant, doosi vähendamisel peab arvestama haiguse reaktivatsiooni riskiga (31, 32). Teada on, et IgG4H põhjustatud massid alluvad ravile paremini haiguse varases faasis, kui fibrootiline faas ei ole veel alanud, seda nimetatakse terapeutilise võimaluse aknaks. Tavaliselt ilmneb ravivastus juba kahe nädalaga (33).

Kui diagnoosi kinnitamisel esineb tegureid, mis viitavad retsidiveerumisele tulevikus, nagu hulgielundihaaratus, seerumi IgG4 ja/või IgG tõusnud tase, eosinofiilia, siis võib lisada GKS-ravile ka immuunsupressante. Mõnede uuringute kohaselt on kombineeritud ravi tõhusam,

kuid pikaajalisi uuringuid ei ole veel tehtud (11, 33).

Retsidiveerumise suure riski puhul on järgmiseks valikuks bioloogilised ravimid, millest eelistatuim on rituksimab. Eri uuringute kohaselt tekib rituksimabi kasutamisel remissioon 67–83%-l patsientidest. Praegu on bioloogilise ravi uuringuid IgG4H-patsientide seas tehtud veel vähe ning seetõttu ei ole kokkulepitud kindlaid doose ega ravi kestust (33).

KOKKUVÕTE

IgG4H on krooniline immuunvahendatud haigusseisund, mis võib esineda peaaegu igas elundis. Haigusele on iseloomulikud IgG4⁺ rakkude kogumid, fibroos, obliteratiivne flebiit ja enamikul juhtudel IgG4 kõrge tase seerumis. IgG4H-d esineb enim keskealiste ja vanemate meeste seas. Diagnoosini jõudmiseks kulub tihti aastaid, kuna IgG4H teisi haigusi jäljendav iseloom nõuab paljude muude haiguste välistamist. Haiguse äratundmise lihtsustamiseks on jaotatud IgG4H-d paikmete alusel nelja alarühma: pankreato-hepatobiliaarne vorm, retroperitoneaalne vorm koos aortiidiga, pea- ja kaelapiirkonnaga piiratud vorm ning Mikulicz'i sündroom ja/või süsteemne vorm. Need vormid tähistavad ühtlasi sagedasemaid IgG4H paikmeid. Kuigi kõiki aspekte haiguse olemuse kohta ei ole veel välja selgitatud, saab siiski kindla diagnoosini jõuda kliinilise pildi, histoloogilise uuringu, seroloogilise uuringu, radioloogiliste uuringute ja GKS-ravi vastuse põhjal. Varane diagnoosimine, ravi ja ägenemisperioodide vältimine hoiavad ära elundikahjustuse ning parandavad prognoosi.

SUMMARY

IgG4-Related Disease – an immune-mediated disease with many faces

Maris Tulk¹, Raivo Uibo², Reet Kuuse³

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a chronic immune-mediated condition that can affect almost any organ. The disease is characterized by IgG4⁺ plasma cell- rich infiltrates, fibrosis, obliterative phlebitis; in most cases IgG4 serum concentrations are also elevated. IgG4-RD primarily affects middle-aged and older males. This disease often takes many

years to diagnose, because of its mimicking characteristics. To facilitate recognition of IgG4-RD, clinical phenotypes can be used. These phenotypes are pancreato-biliary involvement, retroperitoneal fibrosis with or without aortitis, head and neck limited form and Mikulicz's syndrome with systemic involvement. These phenotypes also represent the most common sites of IgG4-RD. All aspects of this disease are not yet known, nevertheless, IgG4-RD can be diagnosed based on clinical characteristics, histology, serology, radiological evaluation, and glucocorticoids' responsiveness. Early diagnosis, appropriate treatment and avoiding relapses are crucial to avoid organ damage and to improve prognosis.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003;38:982–4.
2. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366:539–51.
3. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25:1181–92.
4. Masamune A, Kikuta K, Hamada S, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. *J Gastroenterol* 2020;55:462–70.
5. Maritati F, Peyronel F, Vaglio A. IgG4-related disease: a clinical perspective. *Rheumatology* 2020;59:123–31.
6. 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;78:406–12.
7. Kanno A, Nishimori I, Masamune A, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan. *Pancreas* 2012;41:835–39.
8. de Buy Wenniger LJ, Culver EL, Beuers U. Exposure to occupational antigens might predispose to IgG4-related disease. *Hepatology* 2014;60:1453–4.
9. Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:702–14.
10. Maehara T, Moriyama M, Nakamura S. Pathogenesis of IgG4-related disease: a critical review. *Odontology* 2019;107:127–32.
11. Zhang W, Stone JH. Management of IgG4-related disease. *Lancet Rheumatol* 2019;1:55–65.
12. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2466–75.
13. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet* 2015;385:1460–71.
14. Wallace ZS, Perugino C, Matza M, Deshpande V, Sharma A, Stone JH. Immunoglobulin G4-related Disease. *Clin Chest Med* 2019;40:583–97.
15. Sánchez-Oro R, Alonso-Muñoz EM, Martí Romero L. Review of IgG4-related disease. *Gastroenterol Hepatol* 2019;42:638–47.
16. Stone JH, Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M. Diagnostic approach to the complexity of IgG4-related disease. *Mayo Clin Proc* 2015;90:927–39.
17. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011;40:352–8.
18. Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M, et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J* 2020;8:63–66.
19. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: Clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008;134:706–15.
20. Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, et al. Rethinking Ormond's disease: "idiopathic" retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)* 2013;92:82–91.

¹ student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia, ² Department of Immunology, University of Tartu, Estonia, ³ Internal Medicine Clinic, Tartu University Hospital, Estonia

Correspondence to: Maris Tulk maris.tulk@gmail.com

Keywords: IgG4-related disease, immune-mediated disease, clinical phenotypes

21. Inoue D, Zen Y, Abo H, et al. Immunoglobulin G4-related periarteritis and periarteritis: CT findings in 17 patients. *Radiology* 2011;261:625–33.
22. Yu WK, Tsai CC, Kao SC, Liu CJ. Immunoglobulin G4-related ophthalmic disease. *Taiwan J Ophthalmol* 2018;8:9–14.
23. Dahlgren M, Khosroshahi A, Nielsen GP, Deshpande V, Stone JH. Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum. *Arthritis Care Res* 2010;62:1312–8.
24. Han X, Zhang P, Li J, et al. Clinical features and treatment efficacy for IgG4-related thyroiditis. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:324.
25. Himi T, Takano K, Yamamoto M, Naishiro Y, Takahashi H. A novel concept of Mikulicz's disease as IgG4-related disease. *Auris Nasus Larynx* 2012;39:9–17.
26. Saeki T, Kawano M, Nagasawa T, et al. Validation of the diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD) 2011, and proposal of a new 2020. *Clin Exp Nephrol* 2021;25:99–109.
27. Morales AT, Cignarella AG, Jabeen IS, Barkin JS, Mirsaedi M. An update on IgG4-related lung disease. *Eur J Intern Med* 2019;66:18–24.
28. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012;22:21–30.
29. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2020;79:77–87.
30. Chang SY, Keogh K, Lewis JE, Ryu JH, Yi ES. Increased IgG4-positive plasma cells in granulomatosis with polyangiitis: a diagnostic pitfall and IgG4-related disease. *Int J Rheumatol* 2012;12:1702.
31. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009;58:1504–7.
32. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. Second International Symposium on IgG4-Related Disease. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1688–99.
33. Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ* 2020;16:369.

Lipoproteiin A kõrgenenud tase veres suurendab oluliselt hüpertensiooniga patsientide kardiovaskulaarset riski

Lipoproteiin a (Lp(a)) on LDL-kolesterooli komponent, mille tase veres on geneetiliselt määratud ega olene eluviisist ja ei allu statiinravile. Lp(a) kõrgenenud tase veres soodustab ateroskleroosi arengut ja trombogeneesi.

USA mitmerahvuselise ateroskleroosiuuringu (MESA) käigus selgitati vere suurenenud Lp(a) sisalduse mõju kardiovaskulaarsele riskile arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel. Seniste uuringute põhjal on hüpertensiooniga patsientidel 25% võrra suurem koronaarhaiguse risk ja 36% võrra suurem insuldi-

risk kui isikutel, kel vererõhk ei ole kõrgenenud. Uurimisalused (n = 6674) jaotati 4 rühma: 1) Lp(a) veres alla 50 mg/dL ja normipärane vererõhk; 2) Lp(a) üle 50 mg/dL ja normipärane vererõhk; 3) Lp(a) alla 50 ml/dl ja kõrgenenud vererõhk; 4) Lp(a) üle 50 ml/dL ja kõrgenenud vererõhk. Pea 14 aastat kestnud jälgimisperioodi vältel haigestus 890 uurimisalust koronaarhaigusesse või insulti.

Andmete analüüsil ilmnas, et 1. ja 2. rühma vaatlusaluste seas oli kardiovaskulaarseid haigestumisi vastavalt 5,2 ja 5,4 juhtu 1000 kohta. Vaadeldud haigestumiste risk oli võrreldes 1. rühma vaatlusalustega mõnevõrra suurem vaatlusaluste seas, kelle vere Lp(a) sisaldus oli normipärane, kuid vererõhk kõrgenenud (riskisuhe HR 1,66). Kardiovaskulaarse

haigestumise juhte esines oluliselt sagedamini vaatlusaluste seas, kel olid vererõhk ja vere Lp(a) tase kõrgenenud (HR 2,07).

Võrreldes vaatlusalustega, kel vererõhk oli normipärane ja Lp(a) tase normis või suurenenud, oli vere Lp(a) kõrge tasemega ja kõrgenenud vererõhuga vaatlusalustel kahekordne risk haigestuda koronaarhaigusesse või insulti. Vere Lp(a) kõrgenenud tase võimendab hüpertensiooniga seotud kardiovaskulaarset riski. Kirjeldatud seoste täpne patogenees vajab edasist uurimist

REFEREERITUD

Rikhi R, Bhatia HS, Schaich CL, et al. Association of Lp(a) (Lipoprotein[a]) and Hypertension in Primary Prevention of Cardiovascular Disease: The MESA. *Hypertension*, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20189.

LÜHIDALT