

IgG4 İlişkili Sklerozan Kolanjit

Elife ERARSLAN

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

GİRİŞ

İmmünglobulin G4 (IgG4) ilişkili hastalık, etiyojisi bilinmeyen, sistemik, fibroinflamatuvar bir multisistem hastalığıdır. IgG4 ilişkili hastalık (IgG4-İH) histopatolojisi, IgG4 (+) lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu, storiform fibrozis ve obliteratif flebitle karakterizedir. IgG4 ilişkili kolanjiyopati hastalığın biliyer manifestasyonudur ve sıklıkla otoimmün pankreatit (OİP) ile ilişkilidir. IgG4-İH'nin hepatik manifestasyonları literatürde daha az tanımlanmıştır. IgG4-İH ayrıca tükürük bezleri, lenf bezleri, orbita, retroperitoneum ve diğer herhangi bir organı etkileyebilir. Kesin patogenetik mekanizma belirsizliğini korumasına rağmen, IgG4-kolanjiyopati etiyojisinde genetik faktörlere duyarlık, innate ve kazanılmış immünitede bozukluk, naif regülatör T hücre ve spesifik B hücre yanıtlarında azalma yer alabilir. Tanı, görüntüleme, seroloji, histopatoloji ve steroid tedavisine yanıt kombinasyonu ile koyulabilir. Ayırıcı tanıda primer sklerozan kolanjit, pankreas kanseri ve kolanjiyokarsinom düşünülmelidir. Kortikosteroidler kontrendikasyon olmadıkça ilk basamak tedavide kullanılacak ilaçlardır. Relaps gelişen veya multifokal hastalığı olan hastalarda azatiyoprin düşünülmelidir. Ayrıca rituksimab kortikosteroidlere dirençli, jeneralize veya relapslı olgularda iyi bir alternatiftir.

IGG4 İLİŞKİLİ HASTALIK

IgG4 ilişkili hastalık ilk olarak 2003 yılında OİP'li bir hastada tespit edilmiş multisistemik bir hastalıktır (1). Hastaların %60'dan fazlasında multiorgan tutulumunun olduğu bildirilmiştir (2,3). Daha önce Ormond hastalığı (retroperitoneal fibrozis), Riedel tiroiditi, Mikulicz hastalığı (tükürük bezi büyümesi) ve Kuttner tümörü (sklerozan sialadenit) olarak tanımlanan hastalıklar IgG4-İH tanısı altında birleştirilmiş gibi görülmektedir. En sık pankreas, hepatobiliyer sistem, majör tükürük bezleri (submandibular, parotis), lakrimal bezler, retroperitoneum, böbrekler ve lenf nodları olmak üzere, perikard, aorta, cilt, akciğerler, prostat, meninks ve hipofiz gibi geniş bir organ yelpazesinin etkilendiği belirlenmiştir (Tablo 1) (3,4). Asemptomatik lenfadenopati, IgG4 ilişkili hastalığı olan hastaların %80'inde görülen yaygın bir durumdur. Tip 1 otoimmün hepatit (OİH) çoğu zaman artmış serum IgG4 seviyeleri ve dokularda IgG4 (+) lenfoplazmositik infiltrasyonla karakterizedir ve IgG4-İH spektrumunun bir parçası olarak düşünülür (4,5). IgG4 ilişkili kolanjiyopati hastalığın biliyer manifestasyonudur ve sıklıkla otoimmün pankreatit (OİP) ile ilişkilidir. IgG4-İH olan hastalar, kitle oluşturan lezyonlar ile ortaya çıkma eğilimindedir ve bu nedenle genellikle malignite şüphesi uyandırır. Tip 1 OİP, IgG4-İH'nin pankreatik görünümüdür. Hastalar sıklıkla ağrısız sarılıkla başvururlar. Görüntülemeye

Tablo 1. IgG4 ilişkili hastalıkta organ tutulumları

Organ	Görünüm
Pankreas	Tip I otoimmün pankreatit
Safra yolları	IgG4 ilişkili sklerozan kolanjit
Böbrek	Tubulointertisyel nefrit, membranöz glomerülonefrit
Akciğer	İntertisyel pnömoni, pulmoner inflamatuvar IgG+ ilişkili psödötümör
Karaciğer	IgG4-hepatopati Hepatik inflamatuvar psödötümör
Tiroid	Riedel tiroiditi
Retroperitoneum	Ormond's hastalığı (retroperitoneal fibrozis)
Submandibular gland	Kuttner's tümörü (sclerosing sialadenitis)
Lakrimal gland	Mikulicz's hastalığı (dakroadenit ve sialadenit)
Beyin	IgG4 ilişkili hipofizit, IgG4-ilişkili pakimeningit, IgG4 ilişkili orbital psödötümör
Lenf	Lenfadenopati
Diğerleri	IgG4 ilişkili aortit Sklerozan mastit Konstrüktif perikardit IgG4-ilişkili prostatit Beynin psödötümörleri

pankreas kanalı dilatasyonu olmaksızın sosis şeklinde diffüz büyümüş pankreas tespit edilir (4).

PATOGENEZ

IgG4-İH'nin patogenezi tam olarak tanımlanmamış olmasına karşın etyopatogenezinde doğal ve kazanılmış immünitede bozukluk, alerji ve genetik yatkınlık söz konusudur. Oto-antikorlar, hipergammaglobulinemi ve steroid tedavisi ile pankreatik ve ekstrapankreatik bulguların hızlı bir şekilde düzelmesi, hastalığın otoimmün karakterini gösterir. Elde edilen yeni veriler T hücrelerinin bu hastalıkların etiolojisinde önemli bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir (6). IgG4-İH'teki inflamasyon ve ardından gelişen fibrozis Th2 hücreleri ve düzenleyici T hücreleri (Treg) tarafından yönetilmektedir. IgG4 ile ilişkinin belirlenmesi humoral cevabın bu hastalıkta önemli bir bileşen olduğunu düşündürmektedir (6). Japon ve Koreli popülasyonlarda yapılan çalışmalarda IgG4-İH olanlar sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında sırasıyla,

HLA-DRB1*0405 ve HLA-DQB1*0401 haplotipleri ve HLA-BRB1*0701 ve HLA-DQB1*0202 haplotiplerinin Tip 1 OİP ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7,8).

EPİDEMİYOLOJİ

Tip 1 OİP'li hastalardan elde edilen verilere göre, IgG4-İH ağırlıklı olarak orta yaş veya yaşlı erkekleri etkileyen bir hastalıktır (ort.yaş 63 ± 11.4) (8). İmmünglobulin G4 ilişkili sklerozan kolanjit (IgG4-SK) 60 yaş üzerinde (40-80 yaş) ve erkeklerde 2-8 kat sık görülmektedir (2,6,7). Japonya'da OİP için ülke çapında yapılan bir araştırmada prevalans oranı 100.000'de 2,2 ve yıllık insidans oranı 100.000'de 0,9 olarak tahmin edilmektedir (8). Genel popülasyondaki prevalans konusunda ise yeterli veri yoktur.

IGG4 İLİŞKİLİ SKLEROZAN KOLANJİT

IgG4 ilişkili kolanjiyopati (IgG4-İK), IgG4-İH'in biliyer bulgusu olarak bilinen, kaynağı bilinmeyen, serum IgG4 düzeyinde artış, safra kanalı duvarında storiform fibrozis ve/veya obliteratif filebit ile karakterize, steroid tedavisine yanıt veren kolanjit tipidir (6,8-10). 2009'da IgG4 kolanjiyopati konulu ilk uluslararası sempozyumun Organizasyon Komitesi, "IgG4 İlişkili Kolanjiyopati" yerine Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) tarafından tavsiye edilen IgG4-ilişkili sklerozan kolanjit (IgG4-SK) tanımını kullanmayı önermiştir (8). Patogenezdaki mekanizma belirsiz olmasına rağmen, IgG4-SK için 2012 yılında Japon klinik tanı kriterleri önerilmiştir (8,9). IgG4 ilişkili sklerozan kolanjitli (IgG4-SK) hastalarının %90'ında yaş ≥ 60 , E/K oranı 4/1 ve bu hastalar sıklıkla otoimmün pankreatit (OİP) (%80) ile ilişkilidir. Hastalık tüm etnik gruplarda görülebilir, fakat vakaların %75'i Japonya'dan bildirilmiştir. Ateş, halsizlik, gece terlemesi veya kilo kaybı gibi semptomlar hastaların %10'undan daha azında görülür (3,11). IgG4-SK'in en yaygın ve karakteristik klinik belirtileri obstrüktif sarılıktır (%70-80) (3). OİP ve IgG4-SK'te hızlı gelişen sarılık görülürken, PSK'da sarılık daha yavaş gelişmektedir. Ayrıca hastalarda kilo kaybı, karın ağrısı, steatore ve yeni başlayan diabetes mellitus görülebilir (12,13). IgG4-SK'te, senkron veya metakron olarak birden fazla organ sisteminde lokalize semptomlardan organ yetmezliğine kadar giden klinik belirtiler görülür. OİP'li hastaların yaklaşık %80'inde koledok distalinde stenoz tespit edilir (8). Laboratuvar tetkiklerinde anemi, trombositoz, hafif periferik eozinofili, ha-

fif C-reaktif protein (CRP) veya sedimantasyon yüksekliği, serum IgG4 düzeylerinde artış (>135 mg/dl, (sensitivite %97, spesifite %79,6) tespit edilir (13). Antinükleer antikor (ANA, yaklaşık %100 pozitif), düz kas antikor (SMA, smooth muscle antikor) %50 pozitif, hipokomplementemi, serum IgE yüksekliği tespit edilir. IgG4-SK'li hastaların %80'den fazlasında obstrüktif sarılık tespit edilir; bu olgularda hepatobiliyer enzimler ve total bilirubin düzeyleri yüksektir. Plazmablastlar; aktif ve tedavi görmemiş hastalarda kontrollere göre artar. Plazmablast düzeyi serum IgG4 seviyeleri ile koreledir ve 900/ml üzerinde sensitivite %95, spesifite %82'dir ve hastalık aktivitesini izleme ve relapsı öngörmede kullanılabilir (13-15). IgG4-SK'in histolojisi OİP'e benzer şekilde safra duktuslarının çevresinde lenfoplazmatik infiltratla karakterizedir ve görüntülemeye safra kanalında kalınlaşmalar izlenir (3,8,16). IgG4-SK sıklıkla intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarını birlikte tutabildiği için PSK'ı taklit eder. Bu nedenle hastalığın yönetimi ve ayırıcı tanısı zordur (16). Görüntülemeye IgG4-SK bir kitle lezyonu gibi görüntülenerek intrahepatik kolanjiokarsinomayı taklit edebilir. Bu nedenle IgG4-SK'i klinik

olarak kolanjiokarsinom, pankreas Ca gibi malignitelerden ve PSK gibi benign benzerlerinden ayırt etmek önemlidir (8,9). IgG4-SK'te, intra ve ekstrahepatik tutulumlu olgularda tanısız doku elde edilmesi zordur. Radyolojik olarak biliyer patoloji saptandığında, biliyer fırçalama, ince iğne aspirasyonu, perkütan karaciğer biyopsisi yapılmalıdır (14). Biyopsi maligniteyi elimine edebilir ama PSK'dan ayırımı zordur. Sklerozan kolanjitin sınıflandırılması Tablo 2'de gösterilmiştir (8).

IGG4-İlişkili İnflamatuvar Psödotümör

IgG4-İH'in karaciğer manifestasyonları zayıf şekilde tanımlanmıştır. Hastalar inflamatuvar psödotümör veya biyopside ince lenfoplazmatik IgG4 infiltrasyonu gösterebilir (3,18). Hepatik inflamatuvar psödotümörler benignedir, ancak klinik olarak ayırıcı bir lezyon olan psödotümör görüntülemeye intrahepatik kolanjiyokarsinomu taklit eder (18). İki tip inflamatuvar psödotümör tanımlanmıştır; fibrohistiyositik ve lenfoplazmatik. Lenfoplazmatik psödotümörün, IgG4-İH ile ilişkili olduğu düşünülmekte ve aynı zamanda yoğun bir IgG4 (+) plazma hücre infiltratı, fibrozis ve obliteratif flebit göstermektedir. Bu kitle oluşturan lezyonun histopatolojisi safra duktuslarındaki görüntü gibidir; ayrıca karakteristik olarak diffüz ve yoğun IgG4 (+) infiltratı ve plazma hücreleri gözlenir (6). Ayırıcı tanı diğer kitle oluşturan inflamatuvar hastalıkları kapsar. Fibrohistiyositik tip psödotümörün IgG4-İH ile ilişkisi belirsizliğini sürdürmektedir; IgG4 (+) plazma hücrelerinde artış gözlenmemiştir ve çoğunlukla karaciğerin periferinde görülür (18). IgG4 ilişkili otoimmün hepatitli hastalar özellikle kortikosteroidlere cevap veriyor gözükmektedir (6).

TANI

IgG4-SK tanısında HISOR-t kriterleri kullanılabilir. Tablo 3'te bu kriterler görülmektedir (19). IgG4-SK şüphesi olan hastaya yaklaşımda görüntüleme, histopatolojik bulgular, serum

Tablo 2. Sklerozan kolanjit sınıflandırması

Etyolojisi Bilinmeyen Sklerozan Kolanjit	
Primer sklerozan kolanjit (PSK)	
IgG4 ilişkili sklerozan kolanjit (IgG4-SK)	
Sekonder Sklerozan Kolanjit	
AIDS hastalarında biliyer lezyon kolanjiyokarsinom	
Koledokta taş	
Ameliyat sonrası safra yaralanması	
Konjenital biliyer bozukluklar	
Kimyasal maddeler/uyuşturucu kaynaklı kolanjit	
İskemik biliyer stenoz	
Diğerleri	

Tablo 3. IgG4 ilişkili sklerozan kolanjit için HISORt tanı kriterleri

Özellikler	Karakteristikleri
Safra kanalının histolojisi	Rezeksiyon örneklerinde lenfoplazmatik sklerozan kolanjit >10 IgG4 (+) hücre, obliteratif flebit ve storiform fibrozis
Safra kanalının görüntülenmesi	Intrahepatik, proksimal ekstrahepatik veya intrapankreatik safra kanallarını tutan bir veya daha fazla striktür. Kısa süreli biliyer striktürler
Diğer organ tutulumları	Pankreas, major tükürük bezleri (submandibular, parotis), lakrimal bezler, retroperitoneum
Steroid tedavisine cevap	Karaciğer enzimlerinin normale dönmesi veya Radyolojik olarak striktürlerin düzelmesi

HISORt: Histology, imaging, serology, other organ involvement, response to therapy

IgG4 düzeyi ve diğer organ tutulumlarının varlığı ile tanıya gidilebilir. Japon çalışma grubunun IgG4-SK için önerdiği klinik tanı kriterleri ise Tablo 4'te görülmektedir (8,9).

Görüntüleme

Abdominal ultrason (US), ekstrahepatik biliyer stenoza gösterebilir, diğer safra yolu tıkanıklığı nedenlerini (örn, intraduktal taşlar) ekarte edebilir ve birlikte var olan OİP'in bazı özelliklerini gösterebilir. Bilgisayarlı tomografi (BT), duvar kalınlaşması ve inflamasyonla ilişkili safra yolları darlıklarını gösterebilir ve OİP, IgG4 ilişkili renal hastalık gibi ilişkili hastalıkların ve jeneralize lenfadenopatinin saptanmasında son derece faydalıdır (3,20). IgG4-SK'te safra ağacının herhangi bir kısmı etkilenebilir; tutulan striktürlü bölgeye göre dört alt tipe ayrılabilir. Şekil 1'de IgG4-SK'in kolanjiyografik sınıflaması görülmektedir (3,8). Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) veya magnetik rezonans kolanjiyografide (MRCP) elde edilen kolanjiyografik görüntü ilk değerlendirme ve tanıda önemli bir rol oynamaktadır (Resim 1) (3).

Histopatolojik Bulgular

Histopatolojide karakteristik 3 temel bulgu sırasıyla; obliteratif flebit, storiform fibrozis ve yoğun IgG4 (+) lenfoplazmositik doku infiltrasyonudur (>10 IgG4). Fibroinflamatuvar

infiltrasyon başlıca safra kanalı duvarı submukozasında görülürken safra kanalı epiteli intakttır. Endoskopik transpapiller safra kanalı biyopsisi veya sitolojik incelemeler kolanjiyokarsinom ayırıcı tanısında yararlıdır; buna rağmen IgG4-SK'in karakteristik histopatolojik bulguları için yeterli biyopsi örneği almak güçtür (9).

Serum IgG4 Düzeyi

Serum IgG4 düzeyi IgG4-SK'li %80 olguda yüksektir (13). Fakat hastaların %40'tan fazlasında normal olabildiğinden serum IgG4 yüksekliği tanısal değildir (4,5). Serum IgG4 düzeyi 135 mg/dl üzerindedir (sensitivite %97, spesifite %79,6). Histopatolojik tanısı olanların %3-30'da serum IgG4 düzeyleri normal iken, pankreas kanserli olguların %10'da ve PSK'luların %9'da yüksektir (12,13,16). Ayrıca atopik dermatit, pemfigus, astma ve bazı malign kolanjiyopankreatik hastalıklarda da yüksek olabilir (9,10).

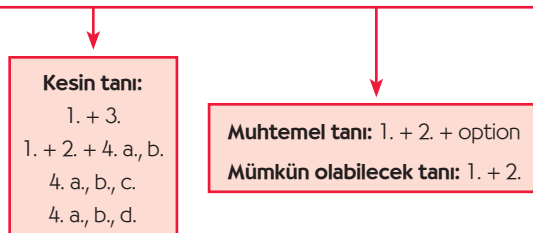
Diğer Organ Tutulumları

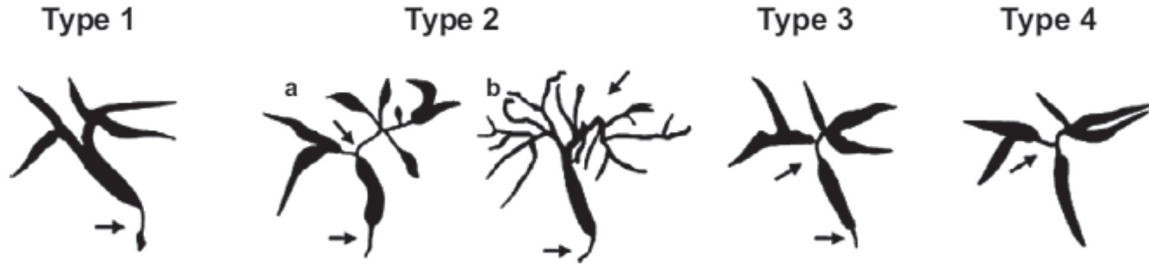
IgG4-SK'li hastaların çoğu (%80-90) OİP ile ilişkilidir. OİP'siz IgG4-SK'li hastaların tanısı oldukça güçtür (3,10). Bazen IgG4-SK, IgG4 ilişkili diğer hastalıklardan simetrik dakroadenit/sialadenit ve IgG4 ilişkili retroperitoneal fibrozis ile ilişkilidir; bunlar IgG4-SK tanısında yardımcıdır (3).

Tablo 4. IgG4 ilişkili sklerozan kolanjit için Japon klinik tanı kriterleri

1. Safra yolları görüntülenmesinde safra yolları duvarında kalınlaşmayla ilişkili intrahepatik ve/veya ekstrahepatik safra kanallarında diffüz veya segmental daralma
2. Otoimmün pankreatit, IgG4 ilişkili dakroadenit, siyaladenit, veya IgG4 ilişkili retroperitoneal fibrozis birlikteliği
3. Artmış serum IgG4 konsantrasyonları (>135 mg/dl)
4. Histopatolojik incelemede a. Belirgin lenfoplazmositik infiltrasyon ve fibrozis b. IgG4(+) plazma hücrelerinin (>10 infiltrasyonu/her mikroskop sahasında) c. Storiform fibrozis ve d. Obliteratif flebit
Opsiyon: Steroid tedavisinin etkinliği

Bu kriterlere göre kesin tanı, muhtemel ve mümkün olabilecek tanı kriterleri aşağıda şekilde belirtilmiştir.

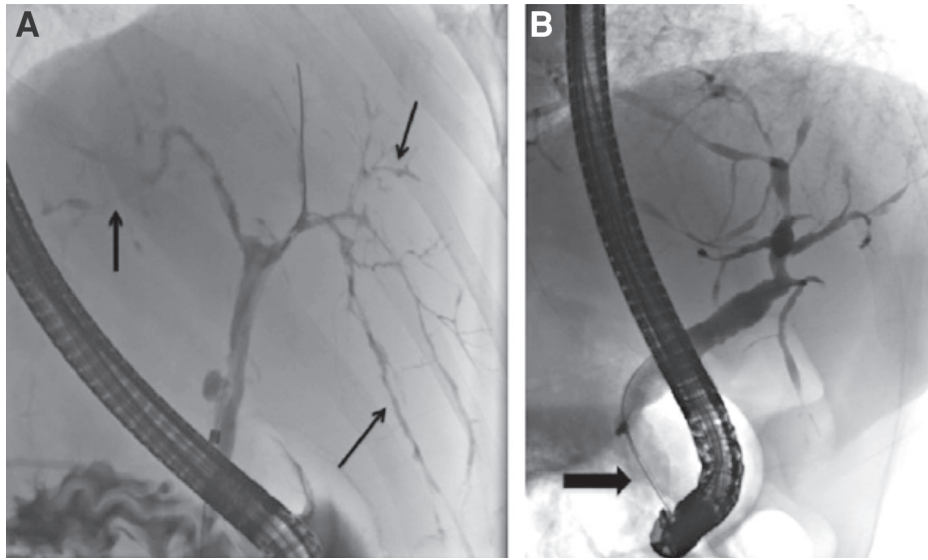




Şekil 1. IgG4-sklerozan kolanjitin kolanjiyografik sınıflaması

Tablo 5. IgG4 ilişkili sklerozan kolanjitin kolanjiyografik tiplerinde ayırıcı tanı

Ayırıcı Tanı	Tip 1	Tip 2	Tip 3	Tip 4
	Pankreas kanseri Kolanjiyosellüler kanser Kronik pankreatit	Primer sklerozan kolanjit	Kolanjiyosellüler kanser Safra kesesi kanseri	



Resim 1. (A) Primer sklerozan kolanjit ve (B) Tip2 IgG4 ilişkili sklerozan kolanjit için karakteristik kolanjiyografik görüntüler. Resim (A)da küçük oklar intrahepatik daraltmayı göstermektedir. (B)'de yer alan büyük ok, distal ortak safra kanalındaki darlığı gösteriyor.

Tablo 6. Primer sklerozan kolanjit ve IgG4 ilişkili sklerozan kolanjitin karakteristik özellikleri

	PSK	IgG4-SK
Cinsiyet	E:K 1.5:1	E:K 7:1
Başlangıç Yaşı	Genç yaş (<40 yaş)	Daha yaşlı (>50) yaş
Sunum	Kolestatik karaciğer biyokimyası	Obstrüktif sarılık
Biliyer anomaliler	Boncuklanma, bant benzeri darlıklar, periferik budanma	Uzun segment darlıklar ve distal koledokta striktür
Yüksek serum IgG4	<%20	>%70
Pankreas tutulumu	<%5	>%80
Multi-organ tutulumu	Hayır	Evet
İBH ile ilişki	%80	<%10
Steroidlere cevap	Nadir	Evet

PSK: Primer sklerozan kolanjit. IgG4-SK: IgG4 ile ilişkili sklerozan kolanjit. İBH: İnflamatuvar barsak hastalığı

AYIRICI TANI

IgG4-SK'in kolanjiyografik tiplerine göre ayırıcı tanısı Tablo 5'te görülmektedir (8). PSK ve kolanjiyokarsinoma (KK)'nin tersine IgG4-SK'in en karakteristik özelliği steroid tedavisine cevap vermesidir (8). Kolanjiyokarsinomda darlık izlenen alanlarda duvar kalınlığında artış (<8 mm) yanında non-homojen tutulum ve düzensiz duvar görünümü izlenirken, IgG4-SK'te duvar kalınlığında homojen ve düzenli bir artış (≥ 8 mm) izlenir (5).

IgG4-SK ve PSK Ayırıcı Tanısı

Geçmişte PSK olarak sınıflandırılan bazı vakaların şimdi daha iyi karakterize olan IgG4-SK olduğu düşünülmektedir (3,8). Bazı hastalar OİP ile ilişkili olmasına karşın diğer hastalarda bu hastalık safra yollarında izoledir ve IgG4 ilişkili hastalığın diğer formlarıyla ilişkili olabilir. IgG4-SK immünsüpresif tedaviye tam yanıt verir, tedaviyle striktürler iyileşebilir. Ayrıca ilk kanıtlar IgG4-SK'teki malignite riskinin PSK'da görülen riskten daha az olduğunu desteklemektedir. Serum IgG4 düzeyleri IgG4-SK'te anlamlı yüksek olmasına rağmen bu iki antite arasında anlamlı bir overlap vardır; PSK'lı %10 olguda artmış serum IgG4 düzeyleri ile ilişki tespit edilir. Serum IgG4 referans aralığından 2 kat daha yüksek düzeylerin IgG4-SK için daha anlamlı destekleyici olduğu düşünülmektedir (6). PSK ile IgG4-SK'in karakteristik özellikleri Tablo 6'da görülmektedir (3). ERCP'de band benzeri striktürler, tesbih tanesi veya budanmış ağaç görünümü ile divertikül benzeri görünüm PSK'ı; segmental striktürler, prestenotik dilatasyonlu uzun striktürler ve distal koledok striktürü ise IgG4-SK'yi düşündürür (5,16).

TEDAVİ

IgG4-ilişkili hastalık yönetiminde sistemik glukokortikoidlerle tedavi, immünosüpresif ilaçlar veya biyolojik ajanlarla tedavi dahil olmak üzere multipl yaklaşımlar bildirilmiştir; ancak optimal tedavi rejimlerini tanımlayan randomize plasebo kontrollü çalışma ve resmi bir tedavi kılavuzu yoktur. Bugün için pek çok belirsizlik olsa da steroidler farmakolojik tedavide ilk seçilecek ajanlardır.

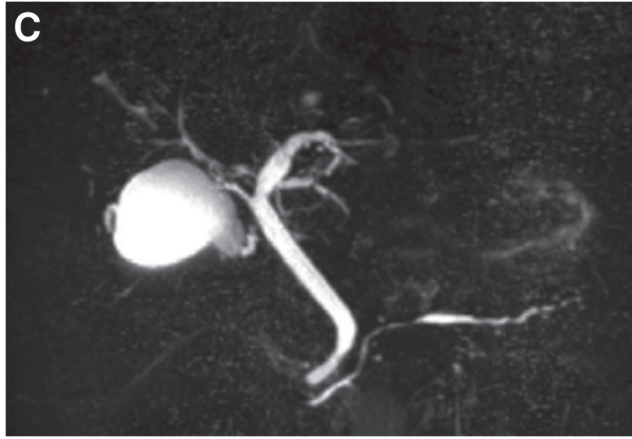
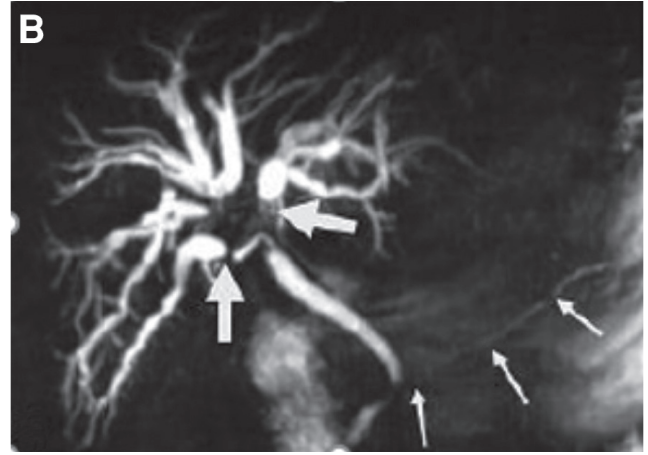
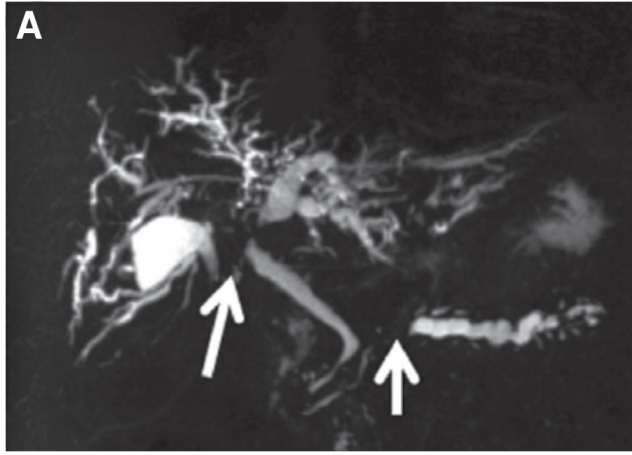
IgG4-SK tedavisinde ilk basamak; doğru ve erken tanı olmasıdır. İleri evre hastalığın tedavisinin zor olması nedeni ile erken tanı ve tedavi önemlidir (13). Tedaviye başlamadan önce

hastanın bireysel olarak değerlendirilmesi gerekir. Tıkanma sarılığı olan hastalarda, steroid tedavisine başlamadan önce biliyer drenaj yapılmalı, diyabetli hastalarda kan şekeri kontrolü sağlanmalı ve ekzokrin pankreas yetmezliği yönünden değerlendirme yapılmalıdır (8). OİP tedavi hedefleri ve değerlendirmesi konusunda da farklı görüşler vardır. 2009 yılında yayınlanan bir İngiliz çalışmada tedavi yanıtı; tedavinin başlamasını takiben semptomatik, biyokimyasal ve radyolojik düzelme olması şeklinde tanımlanırken; remisyon; steroid tedavisinin kesilmesinden ve biliyer stentin çıkarılmasından sonra, semptomatik, biyokimyasal ve radyolojik olarak hastalık kontrolünün devam etmesi şeklinde tanımlanmıştır (21). Aynı yıl yayınlanan retrospektif bir Japon çalışmada ise tam remisyon; klinik semptomların kaybolması ve görüntüleme pankreas ve/veya pankreas dışı belirtilerin kaybolması olarak tanımlanmıştır (22).

Steroidler

Günümüzde steroid tedavisi IgG4-SK tedavisinin temelini oluşturmaktadır (3,8). Olguların çoğu ilk tedaviye 2-4 hafta içinde cevap verir (%86-99) (13). Ancak tedavinin ne zaman ve nasıl sonlandırılacağı, nüks ve/veya cevapsızlık ya da kontrendikasyon durumlarındaki tedavi alternatifleri konusu halen kesin bir çözüme kavuşmamıştır. Tedaviye yanıtı değerlendirmede kortikosteroid tedavisine yanıt (2/3), radyolojik bulgularda düzelme, organ fonksiyonlarındaki düzelme, etkilenen organdaki kitlenin küçülmesi ve/veya diğer radyolojik görüntülerde iyileşme, serum IgG4 düzeyinde azalma ve klinik durumda düzelme (2-4 hafta), kriterleri kullanılır (3,13,14). Steroid tedavisine verilen yanıt, IgG4-SK'nin tanısını destekleyebilir ve HISORt tanı kriterlerinin bir parçasıdır (3,8). Farklı çalışmalarda steroid tedavisi ile karaciğer enzimlerinin normaleştiği ve safra kanalı striktürlerinde iyileşme olduğu gösterilmiştir (Resim 2) (3). Klinik ve kolanjiyografik iyileşme tedaviye başladıktan sonra 4-6. haftada görülmelidir. Bir çalışmada yazarlar 6. haftada kan testleri ile birlikte MRCP, ERCP veya BT görüntülemesinin tekrarını önermektedirler (3).

Steroid tedavisi başladıktan sonraki ilk aylarda hasta serolojik, biyokimyasal, radyolojik ve özellikle semptomlar yönünden yakın takip altına alınmalıdır (5,21,22,24,25). Tüm bu faktörler ve tedavi cevabı göz önüne alınarak tedavi dozu, süresi ve idame gerekliliği yönünden de değerlendirilmelidir.



Resik 2. (A,B) IgG4-sklerozan kolanjitli bir hastanın magnetik rezonans kolanjiyopankreatografi görüntüsünde intrahepatik kolanjiyopati, distal ortak safra kanal darlıkları ve pankreatik kanalın daralması (küçük ok) ile hiler bir striktür (büyük ok) görülmekte. (C), Steroid tedavisi sonrası hiler ve distal ortak safra kanalındaki ve pankreatik kanaldaki darlığın düzeldiği görülmekte.

Steroid dozu azaltılması konusunda da farklı rejimler önerilmiştir. Japon araştırmacılar genellikle 2-4 haftalık başlangıç dönemi sonunda 5 mg/1-2 hafta şeklinde doz azaltımı uygulamakta, doz 15 mg'a indiğinde ise 2.5-5 mg gün idame dozuna ulaşana kadar daha yavaş bir azaltma; 2.5-5 mg/2-8 hafta önermektedirler (13,14). İdame tedavisinde ise 2009 yılında yayınlanan OİP Japon uzlaşma kılavuzunda; bireysel cevaba göre, tüm hastalara düşük doz prednizolon tedavisinin (2.5-5 mg/gün) 3 yıla kadar uzatılması önerilmiştir (3,8,13). Bir çalışmada steroid tedavisinin 40 mg/4 hafta ve sonra 7 hafta süreyle haftada bir 5 mg düşürülerek toplam 11 hafta uygulandığı bildirilmiştir (13). Japon gruplar genellikle tek ajanlı düşük doz steroid tedavisi kullanırken, azathioprin (1-2 mg/kg/gün) steroid dozunu azaltıcı bir ajan olarak kullanılmıştır. Avrupa ve ABD kökenli pek çok yayında ise daha kısa; 1.5-17 ay arasında değişen steroid tedavi süreleri bildirilmiştir (5, 21, 24, 26).

Nüks

Nüks sorunu, OİP tedavisinde giderek artan oranda rapor edilen bir durumdur. İngiliz bir gruba göre "nüks" tanımı remisyon elde edilip steroid kesildikten sonra hastalık aktivitesinin tekrarlaması olarak tanımlanmıştır. IgG4-SK'li hastalarda steroid tedavisi kesildikten sonra veya başlangıç tedavisi boyunca nüks riski yüksektir (21). Proksimal darlıkların (ekstrahepatik veya intrahepatik) varlığı ve artan IgG4 düzeyleri nüksü predikte eden faktörlerdir (23). OİP'li hastalarda biliyer tutulum varlığında nüks riski %30 daha fazla görülürken, IgG4-SK'te proksimal tutulumda (%65), distale (%23) göre riskin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (13,14,27). Tedavi rejimleri, takip süreleri ve değerlendirme kriterlerinin farklılığı gibi nedenlerle farklı nüks oranları bildirilmiştir (5). Nüks oranları 1. yılda %56, 2. yılda %76, ve 3. yılda %92 olarak bildirilmiştir. Hastaların %38'inde steroid dozunun azaltılması sürecinde nüks görüldüğü bildirilmiştir (13,14,27).

IgG4-SK ve OİP'li hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların %57'sinde (23 hastanın 13'ünde) nüks gelişmiştir (21). Steroid kesildikten sonra ortaya çıkan nükslerin tedavisinde steroidler, immünomodülatör ilaçlar, örneğin azatioprin (1-2 mg/kg/gün) uygulanabilir. Mikofenolat mofetil (günde iki kez 750-1000 mg) ve son zamanlarda rituksimab, steroid refrakter hastalığı bulunan küçük olgu serisinde kullanılmıştır (28). Bir çalışmada uzun süreli düşük doz steroid ve azatioprin tedavisi multiorgan hastalığı olan hastalarda yararlı bulunmuştur. İmmünomodülatör ilaçlara intoleran bazı hastalar remisyonu sürdürmek için yüksek doz steroidlere bağımlı hale gelebilir. Rituksimab, steroid veya immünomodülatör tedavisinin başarısız olduğu nüks gelişen IgG4-SK'li hastalarda uygun bir alternatif olabilir (13,27). Nüks geliştikten sonra uygulanacak tedavi rejimleri açısından Doğu (Japon) ve Batı (Avrupa ve ABD) literatüründe farklılıklar vardır. Japon kılavuzları IgG4-İH nüks tedavisinde aynı ya da daha yüksek dozda steroid uygulamayı önerirken Batı'lı kılavuzlar azatioprin ya da rituksimab tedavisi önermektedir (13,24,25,29). Rituksimabın diğer bir kullanım alanı steroid intoleransı olan ve ciddi diyabet, psikoz, enfeksiyon, kalçada avasküler nekroz gibi yan etkiler gelişen OİP hastalarıdır. Bu hastalarda remisyon indüksiyonu yaptığı bildirilen tek ajan rituksimabtır (29). Mayo Klinik'te yapılan bir çalışmada, 116 OİP'li hastanın ortalama 47 aylık izlemi boyunca, 52 hastada, 76 relaps bildirilmiştir. Toplam 12 hasta rituksimab ile tedavi edilmiş olup rituksimab ile tedavi endikasyonları, 8 olguda steroidli veya steroidsiz immünmo-

dülatör ilaçlara direnç ve 4 olguda steroid intoleransı olarak bildirilmiştir (27).

PROGNOZ

IgG4-İH'ta doğal seyir halen belirsizdir; bazı hastalar tedavi-siz spontan olarak iyileşirken, diğerlerinde relaps gelişebilir. Özellikle multiorgan tutulumu olan hastalarda devam tedavisi önerilmektedir. Malignite riski, yaş ve cinsiyet uyumlu kontrollere kıyasla artmış gibi gözükmektedir (30).

SONUÇ

- * IgG4-İH son zamanlarda tanımlanmış, IgG4 ilişkili sklerozan kolanjiti de içeren multisistemik bir hastalıktır.
- * IgG4-SK ayırıcı tanısında PSK, kolanjiokarsinom ve pankreas karsinomu düşünülmelidir.
- * Steroidler güncel tedavinin esası olmayı sürdürmektedir.
- * Ancak steroid tedavisinin ne zaman ve nasıl sonlandırılacağı, nüks ve/veya cevapsızlık durumlarındaki tedavi alternatifleri konusu halen kesin bir çözüme kavuşmamıştır.
- * Nüks gelişen hastalarda aynı ya da daha yüksek dozda steroid tedavisi, azatioprin ya da rituksimab gibi ilaçlarla tedavi önerilmektedir.
- * Devam eden araştırmalar ve gelecekteki çalışmalar hastalığın patogenezi ve doğal seyrini daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2811–2.
2. Sah RP, Chari ST, Pannala R, et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 140–8.
3. D. Joshi, GJM. Webster. Review article: biliary and hepatic involvement in IgG4-related Disease *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1251-1261.
4. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011; 40: 352–8.
5. Kalaitzakis E, Webster GJ. Review article: autoimmune pancreatitis—management of an emerging disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:291–303.
6. Deshpande V. IgG4-Related Disease of the Gastrointestinal Tract A 21st Century Chameleon. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139.
7. Watanabe T, Yamashita K, Sakurai T, et al. Toll like receptor activation in basophils contributes to the development of IgG4 related disease. *J Gastroenterol* 2013; 48:247–253.
8. Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, T et al. IgG4 cholangiopathy-Current concept, diagnosis, and pathogenesis. *Journal of Hepatology* 2014; 61 j 690–695.
9. Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012;19: 536–542.
10. Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, et al. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J Gastroenterol* 2011; 46: 277–288.
11. Cheuk W, Chan JK. IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. *Adv AnatPathol* 2010; 17: 303–32.

12. Björnsson E, Chari ST, Smyrk TC, et al. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. *Hepatology*. 2007; 45:1547-54.
13. Vasaitis L. IgG4-related disease: A relatively new concept for clinicians. *Eur J Intern Med*. 2016; 27:1-9.
14. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International Consensus Guidance Statement on the management and treatment of IgG4-related disease. Second International Symposium on IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67(7):1688-99.
15. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(1):190-5.
16. Jani N. Auto immune pancreatitis and cholangitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015; 6(4): 199-206.
17. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001 8;344(10):732-8.
18. Zen Y, Fujii T, Sato Y, et al. Pathological classification of hepatic inflammatory pseudotumor with respect to IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2007;20(8):884–894.
19. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012; 25: 1181–92.
20. Yang DH, Kim KW, Kim TK, et al. Autoimmune pancreatitis: Radiologic findings in 20 patients. *Abdom Imaging* 2006; 31: 94–102.
21. Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, et al. Presentation and management of post-treatment relapse in autoimmune pancreatitis/immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:1089-96.
22. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009; 58:1504-7.
23. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706–15.
24. Church NI, Pereira SP, Deheragoda MG, et al. Autoimmune pancreatitis: clinical and radiological features and objective response to steroid therapy in a UK series. *Am J Gastroenterol* 2007;102: 2417-25.
25. Kamisawa T, Okamoto A, Wakabayashi T, et al. Appropriate steroid therapy for autoimmune pancreatitis based on long-term outcome. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:609-13.
26. Raina A, Yadav D, Krasinskas AM, et al. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large US center. *Am J Gastroenterol* 2009;104: 2295-306.
27. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut* 2013; 62: 1607–15.
28. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine* 2012; 91: 57–66.
29. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(6):1171-7.
30. Shiokawa M, Kodama Y, Yoshimura K, et al. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 610–7.



**PARACELSUS
(1493-1541)**

Bütün meyvelerin çileklerle aynı zamanda olgunlaştığını hayal eden kişiler
üzümler konusunda hiçbir şey bilmiyor demektir.