

Immunglobulin G4-relateret sygdom er en ny inflammatorisk sygdom

Esben Kure Næser¹, Niels Marcussen² & Jon Waarst Gregersen¹

Immunglobulin G4-relateret sygdom (IgG4RS) er en nylig erkendt inflammatorisk sygdom, der er karakteriseret af lymfoplasmacytoide infiltrater præget af relativt mange IgG4-positive plasmaceller i de involverede organer. Ætiologien er ukendt, men autoimmune og infektiøse agenser er potentielle immunologiske udløsende faktorer [1]. Sygdommen blev først beskrevet i pancreas, men er siden blevet beskrevet i de fleste organer (**Tabel 1**).

Vi præsenterer her en sygehistorie, hvor en patient havde IgG4RS lokaliseret i nyrerne samt IgG4-positive plasmaceller i blære og knoglemarv. De diagnostiske kriterier og behandlingen diskuteres.

SYGEHISTORIE

En 76-årig mand blev via egen læge indlagt på medicinsk afdeling med akut nyreinsufficiens (S-kreatininkoncentration 415 mmol/l), tiltagende træthed, appetitløshed og et vægttab på 7 kg over fire måneder. Patienten havde seks måneder forud været indlagt med blæretamponade, hvor en blærebiopsi havde vist kronisk inflammation. Derudover havde han prostatahyperplasi, atrieflimren, asthma bronchiale og arthritis urica.

En ultralydundersøgelse af urinvejene viste venstresidig hydronefrose, og døgnurinopsamling viste proteinuri på 1,9 g/døgn. Der blev anlagt kateter *à demeure*, og mulige nefrotoksiske farmaka blev seponeret, hvorefter nyrefunktion blev bedre.

På baggrund af positiv proteinase 3-antineutrofile cytoplasmatiske antistoffer (ANCA), blev der rejst mistanke om ANCA-associeret vasculitis, og patienten blev overflyttet til et centralsygehus med henblik på videreudredning. Der blev foretaget nyrebiopsi, som viste tubulointerstitielle forandringer med plasmacellerigt inflammatorisk infiltrat med spredt fibrose, og mistanken om vaskulitis blev afkræftet. Da patienten fik det alment bedre, og nyrefunktionen samtidig blev stabiliseret med S-kreatinin 150 mmol/l, blev han udskrevet med kateter *à demeure* til opfølgning i urologisk og nefrologisk regi. De biopiske fund blev tolket som reaktive til infektiøs tilstand.

To måneder senere blev patienten genindlagt med akut forværring af kronisk nyreinsufficiens, efter at han havde haft feber og nedsat fødeindtag i

en uge. Han var klinisk dehydreret og S-kreatininkoncentrationen var 679 mmol/l. Undersøgelse for koncentrationen af immunglobuliner viste hypergammaglobinæmi med IgG 36,9 g/l (referenceinterval: 6,4-13,5 g/l), og subtypebestemmelser af IgG viste IgG1 32,2 g/l (referenceinterval: 2,8-8,0 g/l), IgG2 6,9 g/l (referenceinterval: 1,2-5,7 g/l) og IgG4 2,5 g/l (referenceinterval: 0,052-1,25 g/l). Patienten blev renyrebiopert, og biopsien viste tubulointerstitielle forandringer, der var sammenlignelige med resultaterne af den tidligere biopsi, og desuden viste farvning for IgG-subtyper mere end ti IgG4+-plasmaceller *per high power field*.

Patienten fik stillet diagnosen IgG4-relateret tubulointerstitiel nefritis, og der blev påbegyndt behandling med højdosisprednisolon, hvorefter hans almentilstand bedredes, kreatininniveaue faldt til 150 mmol/l, og IgG4- og IgG-koncentrationen i blodet normaliseredes.

Da der også blev fundet en marginal positiv M-komponent (2 g/l), blev der desuden foretaget en knoglemarvsbiopsi, som viste ca. 5% infiltration af plasmaceller, hvoraf en mindre del var af IgG4+-typen. En blærebiopsi fra en tidligere indlæggelse blev reundersøgt, og i denne var der ligeledes infiltration af relativt mange IgG4+-plasmaceller. Betydningen af disse fund er uklar.

KASUISTIK

1) Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Viborg
2) Patologisk Institut, Odense Universitetshospital



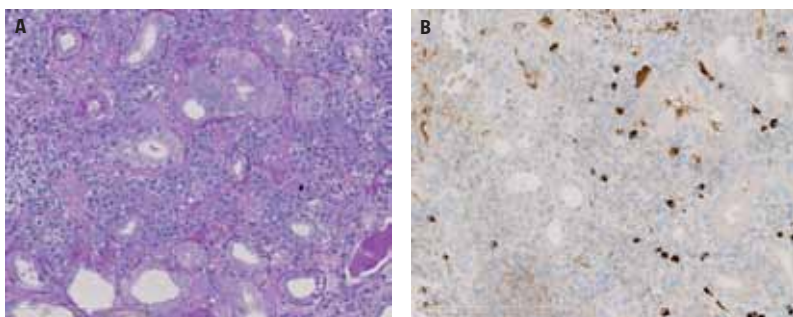
TABEL 1

Karakteristiske fund ved immunglobulin G4-relateret sygdom. Diagnosen hviler primært på påvisning af karakteristiske histopatologiske forandringer.

Histopatologi	Hyppest involverede organer	Parakliniske fund
<i>Histologisk</i> Lymfoplasmacytoide infiltrater, fibrose, flebitis	Lymfeknuder, pancreas spytkirtler, galdeveje, nyrer, retroperitoneum, glandula thyroidea, aorta, tårekirtler, orbitale psedotomorer, lunger, meninges	<i>Serologisk</i> ↑ IgG ^b ↑ IgG4 ^{a, b} , ↑ IgE ^b
<i>Immunohistokemisk</i> ≥ 10 IgG4+-plasmaceller <i>per high power field</i> og/eller IgG4/Ig-ratio > 50% i afficerede organer		<i>Radiologisk</i> Diffus/fokal organforstørrelse eller solide læsioner i afficerede organer ^c

↑ = stigende koncentration; a) S-IgG4 er forhøjet hos ca. 70% [1].

b) Serologisk; c) Radiologisk



A. Nyrebiopsi med udtalt interstitiel inflammation med lymfocytter og plasmaceller (PAS-farvning $\times 200$). **B.** Immunglobulin G4-positive celler i nyrens interstitium (IgG4 $\times 200$).

DISKUSSION

Der foreligger ingen konsensus om diagnostiske kriterier for IgG4RS, men det mest karakteristiske fund er tætte lymfoplasmoide infiltrater med relativt mange IgG4-positive plasmaceller i de involverede organer. Andre hyppige fund er tumoragtige læsioner og forhøjet S-IgG4 (Tabel 1). Sygdommen rammer primært midaldrende mænd, hvoraf mange har allergisk rinitis eller astma [1].

Behandling med højdosisteroid er effektiv hos de fleste, men der ses tilbagefald hos ca. en fjerdedel [2]. Azathioprin og mycophenolatmofetil kan anvendes i glukokortikoidbegrænsende øjemed og ved tilbagefald [1]. Ved refræktær sygdom eller tilbagefald foreligger der desuden gode resultater med rituximabbehandling i enkelte undersøgelser [3]. Behandlingen fører til fald af S-IgG4, som dog ofte forbliver forhøjet. Persisterende forhøjet S-IgG4 og udtalt fibrose i de involverede organer er negative prognostiske tegn [2, 4].

KONKLUSION

IgG4RS er en forholdsvis ny sygdomsentitet, og kendskab til tilstanden kan spare patienter for unødvendig udredning. Sygdommen må formodes at være underdiagnosticeret, og der efterlyses klare diagnostiske kriterier. Mistanke om sygdommen skal opstå ved vævsbiopsi med tætte lymfoplasmacytoide infiltrater og relativt mange IgG4+ plasmaceller. Sygdommen responderer godt på behandling med glukokortikoid, og prognosen er relativt god ved tidlig behandling.

KORRESPONDANCE: *Esben Kure Næser*, Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Viborg, Heiberg Alle 4, 8800 Viborg. E-mail: esbennaeser@hotmail.com

ANTAGET: 14. maj 2012

FØRST PÅ NETTET: 9. juli 2012

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366:539-51.
2. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009;58:1504-7.
3. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V et al. Rituximab for the treatment

of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:57-66.

4. Khosroshahi A, Stone JH. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:57-66.

5. Carruthers MN, Stone JH, Khosroshahi A. The latest on IgG4-RD: a rapidly emerging disease. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:60-9.

Sundhedsstyrelsen

TILSKUD TIL LÆGEMIDLER

Sundhedsstyrelsen meddeler, at der fra 15. oktober 2012 ydes generelt uklausuleret tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

- (N-02-CX-02) Dixarit tabletter*, 2care4 ApS
- (N-03-AX-09) Lamotrigin »2care4« dispergible tabletter*, 2care4 ApS
- (C-01-BC-04) Flecain tabletter*, A-Pharma ApS
- (R-06-AX-27) Desloratadin »Glenmark« tabletter*, Glenmarks Generics Ltd.
- (N-05-AH-04) Quetiapin »Orion« tabletter*, Orion Pharma A/S

Der ydes generelt klausuleret tilskud til følgende lægemiddel:

- (N-03-AX-12) Gabapentin »Aurobindo« kapsler*, Orion Pharma A/S

Lægemidlet er klausuleret til personer, der opfylder følgende sygdomsklausul: Epilepsi. En betingelse for at opnå tilskud er, at lægen har skrevet »tilskud« på recepten.

*) Omfattet af tilskudsprssystemet.