

Guz oczodołu i dołu skrzydłowo-podniebiennego jako objaw choroby zależnej od IgG4

Tumor of the orbit and pterygopalatine fossa as a manifestation of IgG4-related disease

Katarzyna Dylewska^{1,2}, Katarzyna Kobusińska², Andrzej Kurylak^{1,2}

¹Zakład Pielęgniarstwa Pediatricznego, Katedra Pielęgniarstwa Zachowawczego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Oddział Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Reumatologii, Wojewódzki Szpital Dziecięcy im. J. Brudzińskiego w Bydgoszczy

Streszczenie

Choroba związana z IgG4 (IgG4-RD) jest włóknisto-zapalną chorobą układową charakteryzującą się zwiększonym stężeniem IgG4 w surowicy i naciekaniem tkanek przez komórki plazmatyczne. Może występować jako izolowana jednostka chorobowa lub współistnieć z innymi stanami zapalnymi, w tym chorobą Mikulicza, autoimmunologicznym zapaleniem trzustki, zatok przynosowych, tarczycy, śródmiąższowym zapaleniem płuc, śródmiąższowym zapaleniem nerek, powiększeniem węzłów chłonnych, zapalnym guzem rzekomym. Choroby zależne od IgG4 tworzą odrębną, klinicznie niezależną grupę chorób, jednak ze względu na różnorodny obraz kliniczny budzą ogromne zainteresowanie wśród lekarzy wielu specjalności. Badanie histopatologiczne jest złotym standardem w diagnostyce IgG4-RD.

Słowa kluczowe: choroba zależna od IgG4, guz oczodołu, pseudoguz.

Abstract

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a systemic fibrotic-inflammatory disease characterized by elevated serum concentration of IgG4 and infiltration of tissues by plasma cells. IgG4-RD may occur as an isolated disease or co-exist with other inflammatory conditions, such as Mikulicz's disease, autoimmune pancreatitis, sinusitis, thyroiditis, interstitial pneumonitis, nephritis, lymphadenopathy, inflammatory pseudotumor. IgG4-RD is a separate, clinically distinct disease entity, but due to its heterogeneous manifestation raises the interest of physicians with various specialties. The gold standard in the diagnosis is a histopathological examination.

Key words: IgG4-related disease, orbital tumor, pseudotumor.

(Postępy w Chirurgii Głowy i Szyi 2020; 1: 4–7)

Wprowadzenie

Choroba zależna od IgG4 (IgG4-related disease – IgG4-RD) to coraz lepiej poznana jednostka chorobowa o podłożu immunologicznym. Patofizjologia choroby nie jest do końca wyjaśniona. Wiadomo, że jej istotą jest przewlekły stan zapalny dotyczący różnych narządów, spowodowany naciekaniami z pobudzonych limfocytów i plazmocytów ze zwiększonym odsetkiem komórek IgG4 [1]. Przewlekłemu stanowi zapalnemu

towarzyszy zazwyczaj włóknienie tkanek i narządów włączonych w proces chorobowy, okluzyjne zapalenie żył, a także nacieki eozynofilowe. W badaniach histopatologicznych nie stwierdza się cech martwicy i ziarniników. Częstość występowania IgG4-RD nie jest jednoznacznie określona. Trudno ustalić liczbę chorych, ponieważ kryteria diagnostyczne zostały ustalone niedawno. Znajomość tej choroby wśród lekarzy jest niska, a obraz kliniczny bardzo różnorodny i stosun-



kowo mało charakterystyczny. Według danych japońskich średnia liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów wynosi 0,28–1,08/100 000 w całej populacji [2]. Mężczyźni chorują częściej niż kobiety, ale w przypadku lokalizacji obejmującej narządy głowy i szyi częstość występowania IgG4-RD jest podobna u obu płci [3]. Choroba może wystąpić również w wieku dziecięcym, choć nie ma wielu opisów przypadków i w populacji pediatrycznej IgG4-RD nie jest często rozpoznawana [4, 5]. Obraz kliniczny IgG4-RD jest bardzo zróżnicowany i zależny od zajętego narządu [6, 7]. W 2011 roku opracowano kryteria diagnostyczne dotyczące chorób IgG4-zależnych opierające się na lokalizacji i zaburzeniach funkcji zajętych narządów, zmianach w obrazie histopatologicznym i stężeniu IgG4 w surowicy [8] (tab. 1). Wyróżniono objawy wysoko wskazujące na IgG4-RD (symetryczne zajęcie ślinianek podżuchwowych, przyusznych, gruczołów łzowych, autoimmunologiczne zapalenie trzustki, włóknienie pozaotrzewnowe, choroba Castelmanna) oraz sugerujące IgG4-RD (symetryczne zajęcie jednego z gruczołów łzowych, śliniaki podżuchwowej, przyusznej, stwardniające zapalenie dróg żółciowych, zapalenie tarczycy, *pseudotumor* o lokalizacji w oczodołach, zatokach obocznych nosa, jamie brzusznej, włóknienie śródpiersia, stwardnienie krezki, zapalenia i nacieki aorty z tworzeniem tętniaków, przerost opon mózgowo-rdzeniowych, zazwyczaj opony twardej, zapalenia śródmiąższowe nerek i płuc). Określono charakterystyczny obraz zmian w badaniach histopatologicznych (włóknienie, nacieki limfocytowe, nacieki z komórek plazmatycznych, stosunek liczby komórek IgG4+/IgG+ > 40%) i odchylenia w badaniach laboratoryjnych (hipergammaglobulinemia, hipokomplementemia lub obecność kompleksów immunologicznych, podwyższone stężenie IgE, eozynofilia). Należy wspomnieć, że stężenie IgG4 w surowicy pacjentów, u których rozpoznano IgG4-RD, nie zawsze jest podwyższone (dotyczy ok. 40%). Opracowano zasady postępowania i leczenia w przypadkach choroby IgG4-zależnej. Podkreślono znaczenie dokładnej diagnostyki klinicznej i różnicowania objawów oraz potwierdzenia rozpoznania za pomocą biopsji i oceny histopatologicznej. Leczenia wymagają wszyscy chorzy z aktywną postacią choroby. Lekami pierwszego wyboru są glikokortykosteroidy. Terapia może być uzupełniana lekami immunosupresyjnymi [azatiopryna, metotreksat, 6-merkaptopuryna, takrolimus, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu (MMF)] lub poprzez zastosowanie przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 (rituksymab). Sugeruje się, aby leczenie podtrzymujące trwało do 3 lat [9–12].

Opis przypadku

Przedstawiamy przebieg choroby u obecnie 13-letniego chłopca, który od 3. roku życia, a więc przez 10 lat, był wielokrotnie hospitalizowany z powodu po-

wtarzających się gorączek i infekcji dróg oddechowych. Zazwyczaj stwierdzano podwyższone wartości wykładników stanu zapalnego i okresowo bóle mięśniowo-stawowe.

Pierwsza hospitalizacja była związana z poważną infekcją bakteryjną: zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, płuc i osierdzia. W kolejnych latach okresowo występowały stany gorączkowe.

W 7. roku życia nastąpiło nasilenie objawów chorobowych w postaci uporczywych gorączek i osłabienia, co było powodem kolejnej hospitalizacji. Stwierdzono wówczas niedokrwistość wymagającą przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, powiększenie wątroby i śledziony, a w badaniach utrzymywały się wysokie wartości wykładników stanu zapalnego. Ponadto wykazano hipergammaglobulinemię oraz podwyższone stężenia immunoglobulin IgG i IgA. W leczeniu stosowano empiryczną antybiotykoterapię o szerokim spektrum. W związku z brakiem poprawy klinicznej wysunięto podejrzenie zespołu z grupy chorób o podłożu autoimmunologicznym. Zastosowano terapię glikokortykosteroidami w dużych dawkach i uzyskano ustąpienie gorączki i obniżenie wartości wskaźników zapalnych. Leczenie hormonalne trwało prawie 4 lata. Po 4 miesiącach od zakończenia leczenia u chłopca wystąpiły bóle głowy i zaobserwowano wytrzeszcz lewej gałki ocznej. W badaniu obrazowym rezonansu magnetycznego stwierdzono zmiany naciekowe w okolicy tylnej ściany lewego oczodołu obejmujące mięsień prosty boczny, skrzydło kości klinowej i mięśnie żwacze (ryc. 1). Pobrano endoskopowo wycinki ze zmiany do oceny mikroskopowej, jednak badanie histopatologiczne nie pozwoliło na ustalenie jednoznacznego rozpoznania. Ponownie do leczenia włączono leki steroidowe, które pacjent otrzymywał przez 4 miesiące. Po zakończeniu terapii w kontrolnym badaniu rezonansu magnetycznego głowy stwierdzono regresję nacieku w obrębie dołu skrzydłowo-podniebiennego po stronie lewej.

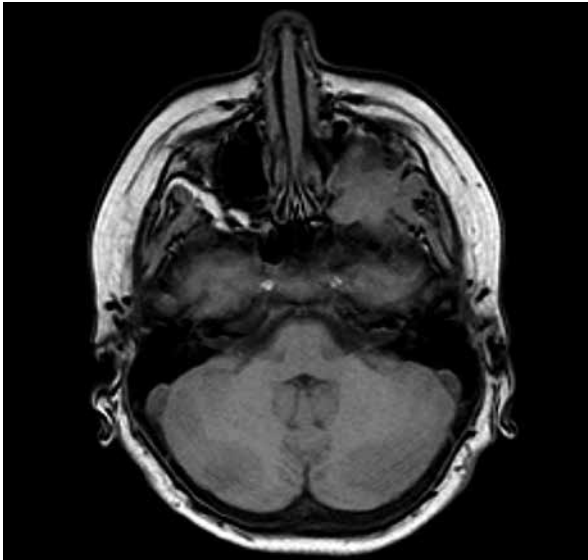
Tabela 1. Kryteria rozpoznania choroby IgG4-zależnej [8]

- | |
|--|
| 1. Charakterystyczne objawy zajęcia narządu w postaci rozlanego lub guzkowego powiększenia lub nieprawidłowa funkcja narządu (narządów) |
| 2. Stężenie w surowicy IgG4 \geq 135 mg/dl |
| 3. Badanie histologiczne: włóknienie i nacieki z komórek plazmatycznych, nacieki z komórek IgG4+: > 10 komórek IgG4+ w polu widzenia w mikroskopie elektronowym o wysokiej rozdzielczości i stosunek IgG4+/IgG > 40% |

Rozpoznanie choroby IgG4-zależnej:

- pewne: 1 + 2 + 3
- prawdopodobne: 1 + 3
- możliwe: 1 + 2





Rycina 1. Rezonans magnetyczny głowy

Wówczas, czyli po 9 latach od wystąpienia pierwszych objawów, pacjent został przyjęty na Oddział Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Reumatologii Wojewódzkiego Szpitala Dziecięcego w Bydgoszczy. Wykonano zabieg usunięcia guza, w którym nie wykazano patologicznego ukrwienia. Stwierdzono fragmenty tkanki włóknistej z cechami przewlekłego procesu zapalnego zatok przynosowych. Po kolejnych 5 miesiącach zaobserwowano powiększone węzły chłonne szyi i lewego dołu nadobojczykowego. Chłopiec został zakwalifikowany do powtórnego zabiegu chirurgicznego. Metodą endoskopową pobrano kilka powiększonych węzłów chłonnych. W badaniu histopatologicznym stwierdzono odczynowy rozrost grudkowy z cechami włóknienia. W tkance łącznej i tłuszczowej występował rozproszony naciek zapalny typu przewlekłego. W surowicy wykazano istotnie podwyższone stężenie IgG (2528 ng/ml), w tym frakcji IgG4 (3,5 g/l).

Ostatecznie na podstawie kryteriów z 2012 roku rozpoznano chorobę IgG4-zależną. Zastosowano terapię glikokortykosteroidami, którą utrzymano przez 3 miesiące, a następnie powoli zredukowano do dawki 5 mg. Chłopiec źle tolerował leczenie mimo ustąpienia gorączki. Zgłaszał złe samopoczucie i bóle kończyn dolnych. Wystąpiły objawy uboczne terapii glikokortykosteroidami, takie jak nadciśnienie tętnicze, otyłość i bóle głowy. Z powodu zagrożenia rozwojem cukrzycy podjęto decyzję o modyfikacji leczenia – wycofanie glikokortykosteroidów i włączenie azatiopryny. Stosowana od 8 miesięcy dawka leku (2×50 mg) aktualnie kontroluje objawy choroby, a stężenie IgG4 jest prawidłowe.

Omówienie i podsumowanie

Choroby zależne od IgG4 są trudnymi diagnostycznie, wielobjawowymi jednostkami chorobowymi. Róż-

norodność postaci klinicznych i niecharakterystycznych objawów powinna skłaniać lekarzy różnych specjalności do ich uwzględniania w diagnostyce różnicowej. W ostatnim czasie dokonano przeglądu piśmiennictwa z lat 2010–2015, w którym omawiano zagadnienia związane z chorobami z kręgu IgG4. Spośród 740 opracowań tylko 34 dotyczyły pacjentów pediatrycznych. Łącznie przedstawiono 25 opisów przypadków dzieci w wieku od 22 miesięcy do 17 lat, u których rozpoznano IgG4-RD [13]. Manifestacje kliniczne zależą od narządu objętego procesem chorobowym. W przypadku osób dorosłych choroba lokalizuje się głównie w gałce ocznej, śliniankach, trzustce i węzłach chłonnych, chociaż – jak wspomniano – inne lokalizacje narządowe są także możliwe. U pacjentów pediatrycznych w przypadku stwierdzenia guza zapalnego o niewyjaśnionej etiologii zlokalizowanego w narządach krytycznych (gałka oczna, węzły chłonne, ślinianki, trzustka) należy bezwzględnie wykluczyć choroby IgG4-zależne [14]. Złotym standardem w diagnostyce jest badanie histopatologiczne, natomiast obraz kliniczny oraz badania serologiczne i radiologiczne mogą być tylko pomocne w ukierunkowaniu diagnostyki i postawieniu ostatecznej diagnozy.

Nieleczona IgG4-RD może powodować nieodwracalne zmiany narządowe. Wskazane jest wczesne i intensywne leczenie glikokortykosteroidami. U 25% chorych stwierdzano nawrót objawów w trakcie terapii prednizonem w zredukowanych dawkach. Alternatywą jest leczenie skojarzone z zastosowaniem MMF, azatiopryny i metotreksatu, którego skuteczność ocenia się na ok. 50% [9–11]. Ostatnio pojawia się coraz więcej dowodów na skuteczność rituksymabu w leczeniu IgG4-RD. Wydaje się, że lek ten można uznać za silną alternatywę wówczas, kiedy terapia glikokortykosteroidami jest niewystarczająca do spowolnienia postępu choroby i osiągnięcia remisji [15, 16].

Piśmiennictwo

1. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet* 2015; 385: 1460-71.
2. Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K. Prevalence of IgG4-related disease in Japan based on Nationwide Survey in 2009. *Int J Rheumatol* 2012; 2012: 358371.
3. Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, Bosch X, Stone JH. The clinical spectrum of IgG4-related disease. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 1203-10.
4. Jariwala MP, Agarwal M, Mulay K, Sawhney S. IgG4-related orbital inflammation presenting as unilateral pseudotumor. *Indian J Pediatr* 2014; 81: 1108-10.
5. Mittal R, Ganguly A, Rath S, et al. IgG4-related orbital inflammation presenting as bilateral proptosis in a child. *Eye* 2014; 28: 1264-6.
6. Fernandez-Codina A, Martinez-Valle F, Pinilla B, et al. IgG4-related disease: results from a Multicenter Spanish Registry. *Medicine* 2015; 94: e1275.
7. Okazaki K, Umehara H. Are classification criteria for IgG4-RD now possible? The concept of IgG4-related disease and proposal of comprehensive diagnostic criteria in Japan. *Int J Rheumatol* 2012; 2012: 357071.
8. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 21-30.



9. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 1688-99.
10. Dhobale S, Bedetti C, Killian P, et al. IgG4 related sclerosing disease with multiple organ involvements and response to corticosteroid treatment. *J Clin Rheumatol* 2009; 15: 354-7.
11. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, et al. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2014; 49: 961-70.
12. Sane M, Chelnis J, Kozielski R, Fasiuddin A. Immunoglobulin G4-related sclerosing disease with orbital inflammation in a 12-year-old girl. *J AAPOS* 2013; 17: 548-50.
13. Karim F, Loeffen J, Bramer W, et al. IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatr Rheumatol* 2016; 14: 18.
14. Vasaitis L. IgG4-related disease: a relatively new concept for clinicians. *Eur J Intern Med* 2016; 27: 1-9.
15. Ebbo M, Grados A, Samson M, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One* 2017; 12: e0183844.
16. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1171-7.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Katarzyna Dylewska
Zakład Pielęgniarstwa Pediatrycznego
Katedra Pielęgniarstwa Zachowawczego
Wydział Nauk o Zdrowiu
Collegium Medicum
Uniwersytet Mikołaja Kopernika
ul. Chodkiewicza 44
85-667 Bydgoszcz
e-mail: k.dylewska@cm.umk.pl

