

Kati Mykkänen*, Anna Mäkinen*, Andrea Tenca, Jaana Hagström, Jukka Tolonen, Perttu Arkkila ja Tom Pettersson

IgG4:ään liittyvän taudin monimuotoinen kliininen kirjo

Immunoglobuliini G4:ään liittyvä tauti (IgG4-tauti) on systeeminen immuunivälitteinen fibroosiin johtava tulehduksellinen sairaus, jossa on erotettu neljä pääasiallista kliinistä fenotyyppiä: 1) haiman ja sappiteiden tautimuoto, 2) retroperitoneaalifibroosi ja mahdollinen aortiitti, 3) pään ja kaulan alueelle rajoittuva tautimuoto sekä 4) Mikuliczin oireyhtymä ja monielintauti. Varhainen diagnoosi ja hoito on tärkeää, sillä hoitamattomana IgG4-tauti voi edetä elinten palautumattomaan vajaatoimintaan. Diagnoosi tehdään yhdistämällä kliiniset oireet laboratorio-, kuvantamis- ja histopatologisiin löydöksiin sekä sulkemalla pois IgG4-tautia muistuttavat tilat. Vuonna 2019 julkaistuja IgG4-taudin kansainvälisiä luokittelukriteerejä voidaan käyttää diagnostisen työn tukena. Glukokortikoidit ja rituksimabi ovat tehokkaita remission induktiossa, mutta taudin uusiutumisen estosta ja sen pitkäaikaishoidosta tarvitaan jatkotutkimuksia.

Immunoglobuliini G4:ään (IgG4) liittyvä tauti on vuonna 2003 kuvattu immuunivälitteinen sairaus, jota luonnehtivat kudosten ja elinten tulehdussoluinfiltraatti ja fibroosi ja joka voi vioittaa lähes jokaista elinjärjestelmää (1,2). Sen systeeminen luonne kävi ilmi, kun autoimmuunipankreatiittia sairastavien sylkirauhasissa kuvattiin samanlaisia histologisia muutoksia kuin heidän haimassaan (3). Taudin löytymisen myötä monet sellaiset tautitilat, joita oli vuosikymmeniä pidetty erillisinä ja yhteen elimeen rajoittuneina, kuten Mikuliczin tauti (sylki- ja kyynelrauhasten suureneminen), Küttnerin kasvain (krooninen sklerosoiva sylkirauhastulehdus) ja Riedelin tyreoidiitti (kilpirauhasta fibrotisoiva tulehdus), saivat yhteisen nimittäjän (**TAULUKKO 1**) (1–3).

Kuluneiden 20 vuoden aikana tietomme IgG4-taudin moninaisista kliinisistä ilmentymistä ja sen patofysiologiasta on lisääntynyt huomattavasti (4). Tästä huolimatta IgG4-taudin diagnostiikka on edelleen haasteellista. Erotusdiagnoosiin tulee ottaa huomioon monia syöpä-, infektiio- ja tulehduksellisia sairauksia. Taudin tunteminen on tärkeää, sillä varhain tunnistettuna se on hoidettavissa mutta hoitamattomana se voi johtaa vaikeisiin elinvaurioihin.

Epidemiologia

IgG4-tauti on harvinaissairaus, jolla ei ole ICD-10-koodia ja jonka esiintyvyydestä Suomessa ei ole julkaistua tietoa. Japanissa vuonna 2009 tehdyssä tutkimuksessa arvioitiin sairauden ilmaantuvuudeksi 0,28–1,08/100 000 ja esiintyvyydeksi 62/1 000 000, mutta taudin esiintyvyys on todennäköisesti suurempi (5). Tautiin sairastutaan tavallisesti 50 ja 60 ikävuoden välissä (6,7). Useista muista autoimmuunitaudeista poiketen miehet sairastuvat naisia enemmän: suhde on 1,6:1–4:1. IgG4-tautia voi esiintyä myös lapsilla.

Tupakointi on ainoa toistaiseksi tiedossa oleva muokattavissa oleva IgG4-taudin riskitekijä (8). Sairastuneiden on pienissä aineistoissa todettu työskennelleen muuta väestöä useammin erilaisen kemikaalien kanssa, mutta selvää yhteyttä sairastumiseen ei ole voitu todistaa (9).

Patogeneesi

IgG4-taudin etiologia on tuntematon, mutta taudin tulehduksellinen luonne ja hyvä vaste immunosuppressiiviseen lääkehoitoon viittaavat immunologisten mekanismien keskeiseen

TAULUKKO 1. Aikaisemmin tunnistettuja sairauksia, joiden on sittemmin todettu olevan IgG4-taudin ilmentymiä (1).

| |
|---|
| Autoimmuunipankreatiitti (tyyppi 1) |
| Eosinofiilinen angiosentrinen fibroosi (silmäkuoppa ja ylähengitystiet) |
| Fibrotisoiva mediastiniitti |
| Hypertrofinen pakymeningiitti |
| Idiopaattinen hypokomplementeeminen tubulointerstiaalinen nefriitti |
| Tulehduksellinen pseudotuumori (silmäkuoppa, keuhkot, munuaiset ja muutkin elimet) |
| Küttnerin kasvain (submandibulaarirauhaset) |
| Mikuliczin tauti (sylki- ja kyynelrauhaset) |
| Multifokaalinen fibroskleroosi (silmäkuoppa, kilpirauhanen, retroperitoneaalitila, mediastinaalitila ja muutkin elimet) |
| Periaortiitti ja periarteriitti |
| Tulehduksellinen aortan aneurysma |
| Retroperitoneaalifibroosi (ei kaikki muodot) |
| Riedelin tyreoidiitti |
| Sklerosoiva mesenteriiitti |

osuuteen sen patogeneesissä. Yhteydet moniin autoantigeeneihin, kuten galektiini 3:een, aneksiini A11:een ja laminiini 511:een, tukevat ajatusta autoimmuunitilasta (10).

Sekä humoraalinen että soluvälitteinen immuunivaste näyttävät osallistuvan IgG4-taudin patogeneesiin (10). Plasmasoluissa ja niiden esiasteissa, CD20-positiivisissa B-soluissa, on todettu oligoklonaalista lisääntymistä, joka korreloi taudissa usein tavattavaan hypergammaglobulinemiaan ja taudin kliiniseen aktiivisuuteen (11). Vioittuneiden elinten lymfosityytti-infiltraatit koostuvat B-solulinjan solujen lisäksi suureksi osaksi sytotoksisista CD4-positiivisista T-lymfosyyteistä (12).

Keskeisenä tapahtumana IgG4-taudin synnyssä pidetään sitä, että B-solut esittävät antigenin sytotoksisille T-soluille. B-solujen yhteisvaikutus muiden CD4-positiivisten T-lymfosyyttien, kuten follikulaaristen auttaja-T-solujen, kanssa johtaa B-soluissa luokanvaihtoon, jolloin solu rupeaa tuottamaan IgG4:ää (10).

Vaikka suurentunut seerumin IgG4-pitoisuus ja IgG4-positiivisten plasmasolujen kudosisinfilaatit ovat tunnusomaisia IgG4-taudille, on IgG4:n osuus taudin patogeneesissä jäänyt epäselväksi. IgG4-luokan vasta-aineiden tie-

detään vähentävän tulehdusta, ja on ajateltu, että IgG4:llä pikemminkin olisi poikkeavaa immuuniaktivaatiota vaimentava kuin kudostuhoa käynnistävä vaikutus IgG4-taudissa (10,13).

IgG4-taudin edessä kehittyy elinten ja kudosten fibroosi, joka todennäköisesti johtuu useiden solutyypin vuorovaikutuksesta. Aktivoitunut B-solut, CD4-positiiviset sytotoksiset T-solut ja M2-tyypin makrofagit tuottavat fibroblasteja aktivoivia sytokiineja, jolloin kollageenia ja muita soluväliaineen valkuaisia kertyy kudoksiin, mikä johtaa niiden fibrotisoitumiseen (10).

Kliininen kuva

IgG4-tauti alkaa yleensä hiipien ja etenee hitaasti, joskin on myös kuvattu äkillisemmin alkavia tautimuotoja. Kuume ja muut yleisoireet eivät ole taudille tyypillisiä. Joidenkin potilaiden tauti rajoittuu yhteen elimeen tai kehon alueeseen, kun taas toisilla on monielintauti.

IgG4-tauti voi vioittaa lähes mitä elinjärjestelmää tahansa, ja taudin moninaiset ilmentymät tekevät diagnosoinnista vaativaa. Tavallisimmin IgG4-tauti ilmenee haimassa, sappitiehyissä, sylkirauhasissa, kyynelrauhasisa, imusolmukkeissa, munuaisissa, keuhkoissa, kilpirauhasessa, retroperitoneumissa, aortassa, aivokalvoilla sekä silmäkuopan ja sen ympäristön rakenteissa (TAULUKKO 2). Suurimmalla osalla potilaista vioittuneita elimiä on vähintään kaksi (14).

Tietty IgG4-taudin elinmanifestaatiot esiintyvät usein yhdessä. Niiden jakaumaa analysoitiin vuoden 2019 yhdysvaltalaisen ja eurooppalaisen reumatologiyhdistyksen luokittelukriteerien luomiseen käytetystä 765 potilaan kansainvälisestä kohortista (15). Tutkimuksen perusteella tunnistettiin neljä IgG4-taudin kliinistä fenotyyppiä: haiman ja sappiteiden tautimuoto (31 %), retroperitoneaalifibroosi ja mahdollinen aortiitti (24 %), pään ja kaulan alueelle rajoittuva tautimuoto (24 %) sekä Mikuliczin oireyhtymä ja monielintauti (22 %) (KUVA 1). Toisistaan eroavan kliinisen kuvan lisäksi fenotyyppien välillä todettiin selviä demografisia ja serologisia eroja, joskin elinmanifestaatioiden esiintymisessä oli myös päällekkäisyyksiä (15,16).

TAULUKKO 2. IgG4-taudin elinmanifestaatioita, oireita ja löydöksiä.

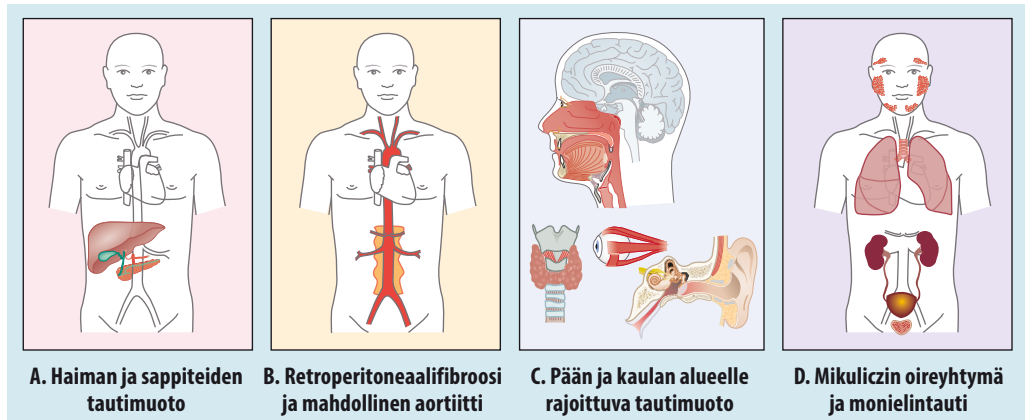
| Elin | IgG4-taudin manifestaatio | Mahdolliset oireet ja löydökset |
|------------------------|---|---|
| Aivokalvot | Pakymeningiitti eli kovakalvotulehdus | Päänsärky, aivohermohalvaus, kaksoiskuvat |
| Aivolisäke | Hypofysiitti | Hypopituitarismi, diabetes insipidus, näköhäiriöt |
| Aortta | Aortiitti | Tulehduksellinen aortan aneurysma, dissekaatio |
| Eturauhanen | Prostatiitti | Virtsaamisvaikeudet, virtsaretentio |
| Haima | Tyyppin 1 autoimmuunipankreatiitti | Obstruktiivinen ikterus, haiman pseudotuumori |
| Iho | Ihohäiriöt | Plakit, kyhmyt, papulat |
| Imusolmukkeet | Lymfadenopatia | Kivuton imusolmukkeiden suureneminen |
| Keuhkot ja keuhkopussi | IgG4:ään liittyvä keuhkosairaus Pleuriitti | Nodulukset, konsolidaatiot, bronkiektasiat Pleuraeffuusio, fibrinoosi pleuriitti |
| Kilpirauhanen | Riedelin tyreoidiitti | Kilpirauhasen fibroosi, hypotyreoosi, dysfagia, painon tunne kaulalla, äänen käheys |
| Kyynelrauhanen | Krooninen sklerosoiva kyynelrauhastulehdus Mikuliczin oireyhtymä | Kivuton periorbitaalinen turvotus Symmetrinen sylki- ja kyynelrauhasten kivuton turpoaminen, suun ja silmien kuivuus |
| Maksa | IgG4-hepatopatia | IgG4-kolangiittiin liittyvät maksan pseudotuumorit |
| Munuainen | Tubulointerstiaalinen nefriitti Membranoosi nefropatia | Proteinuria, hematuria, munuaisten vajaatoiminta |
| Sydänpussi | Konstriktiivinen perikardiitti | Hengenahdistus, sydämen vajaatoiminta |
| Poskiontelot ja nenä | Krooninen nasorinosinuiitti | Allergisen riniitin oireet, nenäpolypit, anosmia |
| Retroperitoneum | Retroperitoneaalifibroosi | Hydronefroosi, munuaisten vajaatoiminta |
| Rinta | Mastiitti | Pseudotuumori |
| Sappitiet | Kolangiitti | Sappiestriktuurat, ikterus, laihtuminen, vatsakivut |
| Silmä tai silmäkuoppa | Silmäkuopan pseudotuumori Silmänulkoisten lihasten tulehdus Kyynelpussitulehdus | Proptoosi, kipu, näköhäiriöt Kipu, kaksoiskuvat Silmän vetisyys |
| Suolilieve | Sklerosoiva mesenteriitti | Vatsakipu, pahoinvointi, ripuli, laihtuminen |
| Sylkirauhanen | Küttnerin kasvain Mikuliczin oireyhtymä | Aristamaton toispuoleinen leuanalussylikirauhasen kyhmy Symmetrinen sylki- ja kyynelrauhasten kivuton turpoaminen, suun ja silmien kuivuus |
| Välikarsina | Mediastiniitti | Rintakipu, dysfagia, dyspnea |

Haiman ja sappiteiden tautimuoto. Tyyppin 1 autoimmuunipankreatiitti on IgG4-taudin haimamanifestaatio, jonka tyypillinen oire on kivuton obstruktiivinen ikterus. Tämän kroonisen pankreatiitin muodon erottaminen haimasyövästä voi olla hankalaa. Kroonisen tulehduksen seurauksena voi kehittyä haiman vajaatoiminta, joka ilmenee diabeteksena, rasvaripulina ja imeytymishäiriönä. Tyyppin 2 autoimmuunipankreatiitti on erillinen sairaus, joka ei kuulu IgG4-tautiperheeseen (17).

IgG4-kolangiitti voi aiheuttaa primaarista

sklerosoivaa kolangiittia muistuttavia sappiteiehtaamia, jotka esiintyvät tavallisimmin sapenjohtimen distaaliosassa. Oireina voi olla ikterusta, laihtumista ja vatsavaivoja. Tärkein diagnostinen vihje on yleensä samanaikaisesti esiintyvä autoimmuunipankreatiitti (17,18).

Retroperitoneaalifibroosi ja mahdollinen aortiitti. Retroperitoneaalifibroosissa vatsakalvontakaiseen tilaan kertyy tulehduksellista sidekudosta. Tila voi johtaa virtsanjohtimien ahtautumiseen, hydronefroosiin ja munuaisten vajaatoimintaan. Retroperitoneaalifibroo-



KUVA 1. IgG4-taudin kliiniset fenotyypit ja joitakin niihin liittyviä erikoispiirteitä (16). A. Haiman ja sappiteiden tautimuoto, jonka hoitovaste on yleensä hyvä. B. Retroperitoneaalifibroosi ja mahdollinen aortiitti. Tulehdusarvot ovat suurettuneet useammin kuin muissa fenotyypeissä. Kyseessä on fibrotisoiva tautimuoto. C. Pään ja kaulan alueelle rajoittuva tautimuoto. Tämän fenotyypin edustajat ovat muita nuorempia, ja heistä useimmat ovat naisia sekä etniseltä taustaltaan aasialaisia. D. Mikuliczin oireyhtymä ja monielintauti, jonka yhteydessä seerumin IgG4-pitoisuus on keskimäärin suurin eri fenotyyppien kesken.

siin liittyvä aortiitti voi esiintyä sekä rinta- että vatsa-aortan alueella ja johtaa tulehduksellisten aneurysmien syntyyn (19).

Pään ja kaulan alueelle rajoittuva tautimuoto. Pään ja kaulan alueelle rajoittuvassa tautimuodossa voidaan todeta tautiaffisiota muun muassa kilpirauhasessa, aivolisäkkeessä, silmäkuopan kudoksissa, aivokalvoissa, poskionteloisissa, sylkirauhasissa ja kyynelrauhaisissa (15,16).

Mikuliczin oireyhtymä ja monielintauti. Mikuliczin oireyhtymässä todetaan useimmiten symmetrinen sylki- ja kyynelrauhasten turpoaminen, johon voi liittyä suun ja silmien kuivuutta. Sitä pidettiinkin aiemmin Sjögrenin oireyhtymän alatyypinä (20). Tähän fenotyyppiin voi liittyä tautiaffisio useammassa eri elimessä, kuten haimassa, sappitiehyissä, keuhkoissa, munuaisissa tai eturauhasessa (15).

Diagnostiikka

IgG4-taudin diagnosointi on vaativaa. Koska tauti voi esiintyä missä tahansa elimessä, ovat oireet elinkohtaisia ja diagnooseja tehdään useilla erikoisaloilla. Tärkein diagnostinen tieto saadaan sairastuneesta elimestä otetusta kudoksenäytteestä. Erityisen tärkeää on kliinisten oireiden ja histopatologisten löydösten yhdistäminen, sillä kliiniset oireet sekä laboratorio- ja kuvantamislöydökset ovat usein riittämättömiä

erottamaan IgG4-tautia muistuttavista tiloista.

Vuonna 2012 asetettiin kriteerit, joita kudoksenäytteessä pitäisi todeta: lymfoplasmasyyttinen infiltraatti, pyörteinen fibroosi ja laskimoiden tukkeutuminen sekä vioittuneen elimen mukaan tietty määrä IgG4-positiivisia plasmakomplekseja ja IgG4-värjäyksessä positiivisia plasmakomplekseja yli 40 % suhteessa kaikkiin IgG-positiivisiin plasmakompleksiin (KUVA 2) (21). Kliinisessä työssä tulee kuitenkin usein tilanteita, joissa kudoksenäytteen saaminen on vaikeaa, esimerkiksi aortasta tai retroperitoneumista.

Seerumin IgG4-pitoisuus on suurettunut keskimäärin 60–70 %:ssa tapauksista, ja pitoisuus korreloi sairastuneiden elinten määrään (22–24). Suurettunut IgG4-pitoisuus ei ole yksinään IgG4-taudille diagnostinen, sillä se voi olla suurettunut monessa muussa IgG4-tautia muistuttavassa immuunivälitteisessä tilassa. Normaalilla IgG4-pitoisuudella ei voida pitää pois sulkevana tietona epäiltäessä IgG4-tautia (25).

IgG4-tautiin ei yleensä liity kuumeilua. Lasko voi olla jonkin verran suurettunut, mutta C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuus on yleensä viitealueella. Veren eosinofiliaa ja suurettunutta seerumin IgE-pitoisuutta tavataan noin 30 %:lla. Aktiiviseen IgG4-tautiin ja varsinkin sen aiheuttamaan munuaissairauteen voivat liittyä komplementtien C3 ja C4 pienentyneet pitoisuudet (26).

Haimassa voidaan tietokonetomografiassa (TT) tai magneetikuvauksessa havaita tiheydeltään harventuneen vyöhykkeen ympäröimä ja makkaramaisesti turvonnut haima, mahdollinen pseudotuumori sekä haimatiehtkaventumia (**KUVA 3**) (27). Haima on ainoa elin, jossa voidaan todeta niin tyypillinen kuvantamislöydös, että se on diagnostinen IgG4-taudille ilman histologista varmistusta. Kun kolangiitti esiintyy yhdessä autoimmuunipankreatiitin kanssa, ei kudoksenäytettä IgG4-kolangiitin diagnosoimiseksi yleensä tarvita, erityisesti mikäli vaste glukokortikoidihoitoon on hyvä. Tarvittaessa kudoksenäyte voidaan ottaa Vaterin papillista tai muusta affisioituneesta elimestä.

Keuhkoissa, munuaisissa ja retroperitoneumissa voidaan myös todeta IgG4-taudin luokittelukriteereissä määriteltyjä radiologisia muutoksia (28). ¹⁸F-fluorideoksiglukoosi-positroniemitomografia-TT:llä (FDG-PET-TT) voidaan selvittää taudin aktiivisuutta, mutta ensisijaisesti suositellaan TT:tä tai magneettikuvausta.

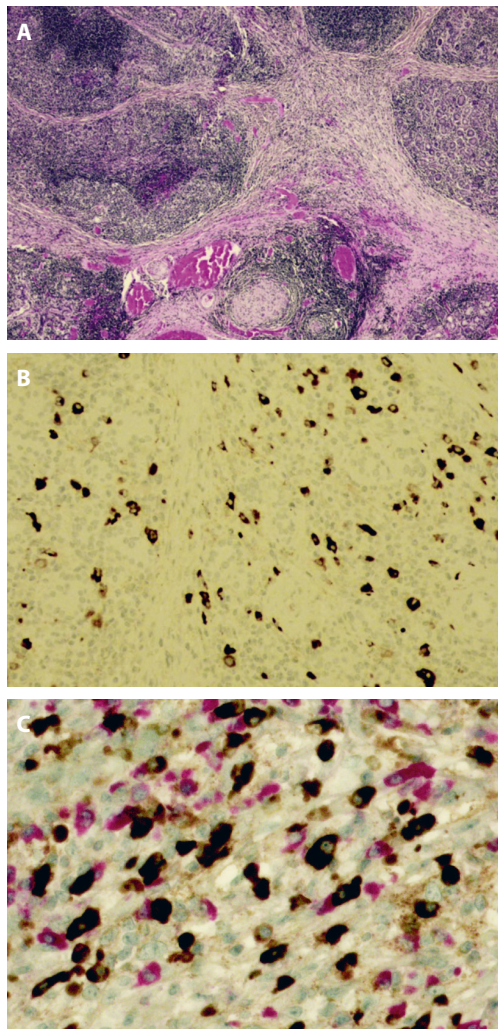
IgG4-taudin kattavat kansainväliset luokittelukriteerit on suunnattu erityisesti tieteellistä tutkimusta varten, mutta niitä tuntemalla voidaan saada apua diagnostiikkaan (28).

Jos epäilty IgG4-tauti ei neljän viikon kuluessa näytä vastaavan aloitettuun riittävään prednisoloniannokseen (noin 0,6 mg/kg/päivä), pitää diagnoosia pohtia uudelleen. Toisaalta pitkälle edennyt elinten fibroosi ei enää välttämättä näytä radiologista vastetta glukokortikoidien käyttöön.

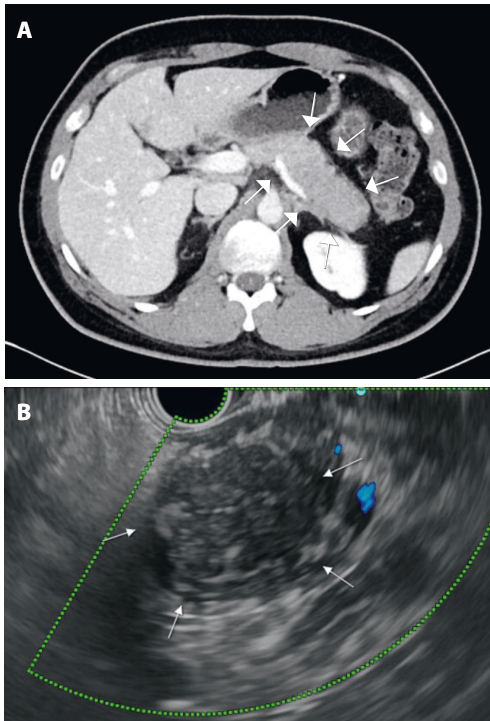
Erotusdiagnostiikka

IgG4-tauti voi matkia hyvin monia syöpä-, infektio- tai tulehduksellisia sairauksia, joiden poissulkeminen on diagnosoinnissa olennaista. Erotusdiagnostiikassa huomioon otettavat taudit vaihtelevat vioittuneiden elinten mukaan (**TAULUKKO 3**) (4).

IgG4-tauti voi aiheuttaa elinten suurentumisen ja pseudotuumoreita, joten sen erottaminen syöpäsairauksista on olennaisen tärkeää. Autoimmuunipankreatiitin erottaminen haimasyövästä voi olla vaativaa. IgG4-kolangiitin (**KUVA 4**) erotusdiagnooseja ovat primaarinen sklerosoiva kolangiitti ja kolangiokarsinooma.



KUVA 2. Sylkirauhasen IgG4-tauti. A. Voimakas kroonisen tulehduksen soluinfilttraatti ja fibroosilisiä sylkirauhasrakenteessa. Fibroosi keskellä ja tulehdussolut ympärillä (hematoksyliini-eosiini- eli HE-värjäys, suurennos x 4). B. Immunohistokemiallinen värjäys IgG4-vasta-aineella paljastaa IgG4-positiiviset plasmalolut (suurennos x 200). C. IgG4/IgG-kaksoisvärjäys näyttää, että IgG4-positiivisiä soluja (ruskea väri) on vähintään yhtä paljon ellei enemmänkin kuin IgG-positiivisiä soluja (punainen väri) (suurennos x 400). Histologinen kuva on sylkirauhasen IgG4-taudille tyypillinen. Immunohistologinenkin löydös sopii varsin hyvin IgG4-tautiin, vaikka kuvassa B IgG4-positiivisten plasmalolujen määrä ei aivan täytä IgG4-taudin toista immunohistologista kriteeriä (sylkirauhasen tapauksessa vähintään 100 solua 400-kertaisen suurennuksen näkökenttää kohti), mutta kuvan C mukaan IgG4-positiivisiä plasmaloluja on jopa enemmän kuin IgG-positiivisiä plasmaloluja (IgG4-taudin kriteerinä on, että IgG4-positiivisten plasmalolujen osuus on vähintään 40 % kaikista IgG-positiivisistä plasmaloluista). Kuvat: Jaana Hagström.



KUVA 3. Autoimmuunipankreatiitti diagnoosivaiheessa 40-vuotiaalla miehellä. **A.** Tietokonetomografiassa havaitaan makkaramaisesti turvonnut haima (nuolet), jonka ympärillä on myös lievää hypodenseiteettiä ("haloefekti") (kuva: HUS Kuvantaminen). **B.** Endoskoopiassa kaikukuvauksessa haiman pään (caput) ja rungon (corpus) rajalla on sekakaikuisen pseudotuumori, läpimitaltaan noin 3 x 3 cm (nuolet) (kuva: Andrea Tenca).

Monen elimen IgG4-taudin matkijoita ovat Sjögrenin oireyhtymä, ANCA-vaskuliitti, sarkoidoosi ja yleistynyt Castlemanin tauti.

Diagnostisessa työssä todettu akuutin vaiheen proteiinien pitoisuuksien selvä suureneneminen vie ajatukset pois IgG4-taudista. IgG4-taudissa saattaa esiintyä pieniä tumavasta-ainneiden tai reumatekijän tittereitä, mutta tautispesifisten autovasta-ainneiden (ANCA-, SS-A-, SS-B-, DNA-, RNP- ja Sm-vasta-aineet) löytyminen viittaa muuhun autoimmuunitautiin, kuten systeemiseen lupus erythematosukseen, vaskuliittiin tai Sjögrenin oireyhtymään.

Histopatologisessa tutkimuksessa todettu neutrofilia, leukosytoklastinen vaskuliitti, granulomatoottinen tulehdus tai kudoksen nekroosi ei kuulu IgG4-taudin kirjoon vaan viittaa muuhun tulehdukselliseen tilaan (21). Sylkirauhasnäytteitä tutkittaessa on otettava huomioon,

TAULUKKO 3. IgG4-taudin erotusdiagnoositiikassa huomioon otettavia tiloja kehon alueen tai elimen mukaan (4).

Pää ja kaula

ANCA-vaskuliitti
Sarkoidoosi
Lymfooma
Sjögrenin oireyhtymä
Basedowin tauti
Erdheim–Chesterin tauti (ei-langerhansinsoluhistiosytoosi)
Allerginen tauti
Bakteerisinuiitti

Munaiset

Muu tubulointerstitiaalinen nefriitti
Muu membranoottinen nefropatia
ANCA-vaskuliitti
Munuaissyöpä

Rintakehä-alue

Keuhkosityöpä
Mesotelioma
Tulehduksellinen myofibroblastikasvain
Lymfooma
ANCA-vaskuliitti
Sarkoidoosi
Mykobakteeri-infektio
Sieni-infektio
Interstitiaalinen keuhkosairaus
Erdheim–Chesterin tauti
Yleistynyt Castlemanin tauti
Lymfomatoidi granulomatoosi

Suuret verisuonet

Jättisluarteriitti
Takayasin arteriitti
Infektiivinen aortiitti

Eturauhanen

Eturauhasen hyvänlaatuisen suurentuminen
Eturauhassyöpä

Haiman ja sappiteiden alue

Haiman adenokarsinooma
Haiman lymfooma
Primaarinen sklerosoiva kolangiitti
Kolangiokarsinooma
Maksasolusyöpä

Mesenterium ja retroperitoneum

Sarkooma
Lymfooma
Erdheim–Chesterin tauti
Idiopaattinen retroperitoneaalifibroosi

Aivokalvot ja aivolisäke

ANCA-vaskuliitti
Sarkoidoosi
Behçetin tauti
Lymfooma
Kovakalvon karsinomatoosi
Infektiivinen pakymeningiitti
Lymfosytaarinen hypofysiitti

ANCA = neutrofiilien sytoplasmavasta-aine

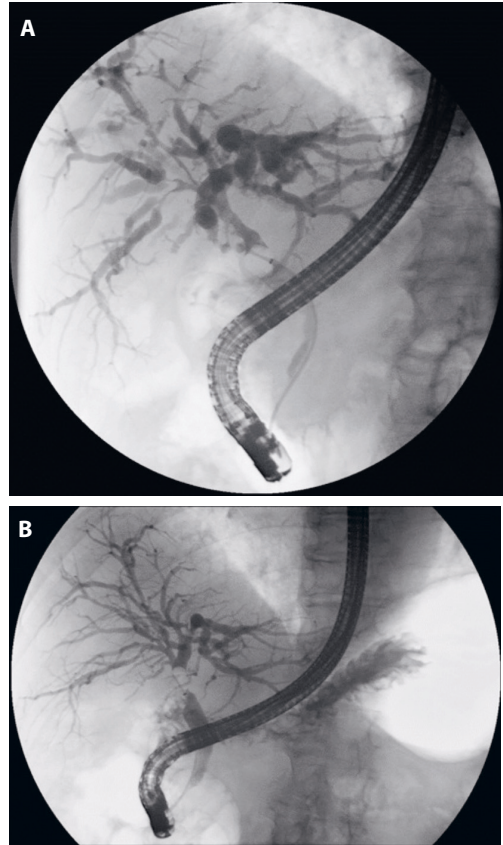
että myös epäspesifisessä sialadeniitissa tava-
taan usein IgG4-positiivisten plasmasolujen
yli-ilmentymistä (29).

Hoito

Ensilinjan hoitona käytetään glukokortikoideja, joilla saavutetaan yleensä nopea remissio. Tavanomainen aloitusannos on 30–40 mg prednisonia (0,6–1 mg/kg) päivässä 2–4 viikon ajan, jonka jälkeen annosta pienennetään vähitellen 3–6 kuukauden kuluessa, ja mahdollisuuksien mukaan lääke lopetetaan kokonaan (30). Lievemmän taudin hoidoksi voi riittää 2–3 kuukauden glukokortikoidilääkitys, mutta vaikeampien tautimuotojen hoitoa jatketaan yleensä pienellä glukokortikoidiannoksella noin kolme vuotta, tarvittaessa pidempään. Oireetonta lymfadenopatiaa tai sylkirauhasten suurentumista voidaan myös seurata ilman lääkitystä.

Merkittävä osa sairastaneista saa relapsin glukokortikoidihoidon aikana tai sen päättymisen jälkeen. Relapsoivassa tai suuren relapsiriskin taudissa hoitoon on yhdistetty immunomodulaattori, kuten atsatiopriini (yleensä 2 mg/kg/vrk), merkaptopuriini (1–1,5 mg/kg/vrk), mykofenolaatti (1–2 g/vrk), metotreksaatti (15–25 mg/viikko) tai harvemmin leflunomidi tai kalsineuriinin estäjä (takrolimuusi tai siklosporiini). Yhdistelmähoidolla remissio vaikuttaisi säilyvän paremmin pelkkään glukokortikoidiin verrattuna (31).

B-solujen CD20-antigeeniin sitoutuva rituksimabi on hyvin siedetty biologinen lääke, joka on osoittautunut tehokkaaksi IgG4-taudin hoidossa myös ilman edeltävää glukokortikoidihoitoa. Tavanomainen annos remission induktiossa on kaksi 15 päivän välein annettavaa 1 000 mg:n infuusiota. Rituksimabihoito ehkäisi muita lääkityksiä tehokkaammin relapseja, ja koska sen hinta ei enää ratkaisevasti rajoita sen käyttöä, voidaan sitä suositella ylläpitohoitoksi, jos sen teho induktiohoidossa on hyvä tai jos glukokortikoideista on aiheutunut tai on odotettavissa komplikaatioita (32–34). Oikeasta rituksimabiannoksesta ylläpitohoidossa on niukasti julkaistua tietoa, mutta esimerkiksi 500 tai 1 000 mg joka 6.–12. kuukausi on käytännössä osoittautunut toimivaksi. Yleensä



KUVA 4. Ikteerisellä lähes 80-vuotiaalla miehellä epäiltiin maksan tietokonetomografian perusteella maksansisäistä kolangiokarsinoomaa. A. Endoskoopissa retrogradisessa kolangiografiassa (ERC) todettiin laajoja kolangiittimuutoksia sappiteiden ahtautumiseen ja laajentumiseen. Vaterin papillin biopsiassa sairaus osoittautui IgG4-kolangiitiksi. B. ERC-löydös viiden kuukauden glukokortikoidihoidon jälkeen. Kolangiittimuutokset olivat korjaantuneet olennaisesti, ja potilaan kliininen tilanne oli kohentunut ja ikteerus väistynyt (kuvat: HUS Vatsakeskus).

ylläpitohoidossa käytetään myös pientä glukokortikoidiannosta.

Marraskuussa 2024 julkaistiin ensimmäinen IgG4-taudin satunnaistettu kontrolloitu tutkimus, jossa B-imusolujen CD19-pinta-antigeenia vastaan suunnattu vasta-aine inebilitsumabi vähensi merkittävästi tautirelapsien määrää (35). Muitakin biologisia lääkkeitä, kuten iguratimodia, dupilumabia, infliksimabia ja abataseptiä on kokeiltu, ja vaste niihin on ollut suotuisa, mutta tutkimusta aiheesta tarvitaan lisää (16).

Riedelin tyreoidiitin pitkäaikaishoidossa on menestyksellisesti käytetty tamoksifeenia, jon-

Ydinasiat

- ▶ IgG4-tauti on immuunivälitteinen fibroosiin johtava tulehduksellinen yleissairaus.
- ▶ Tavallisimmat ilmentymät ovat autoimmuunipankreatiitti, kolangiitti, sylki- ja kyynelrauhastulehdus, retroperitoneaali-fibroosi ja tulehduksellinen pseudotuumori.
- ▶ Varhainen toteaminen on tärkeää, sillä hoitamattomana IgG4-tauti voi johtaa elinten fibrotisoitumiseen ja toimintavajauksiin.
- ▶ Diagnoosi tehdään yhdistämällä oireiden sekä laboratorio-, kuvantamis- ja histopatologisten tutkimusten antamat tiedot ja sulkemalla pois muut sairaudet.
- ▶ Remissio voidaan saavuttaa glukokortikoideilla ja tarvittaessa rituksimabilla, mutta taudin pitkäaikaishoito on toistaiseksi määrittämättä.

ka vaikutus perustunee fibroblastien proliferaation ja kollageenituotannon estoon (36).

IgG4-tautia sairastavat hyötyvät myös erilaisista oireenmukaisista hoidoista, kuten Mikuliczin tautimuodon yhteydessä limakalvojen paikallishoidoista ja haiman vajaatoiminnan yhteydessä ruuansulatusentsyymikapseleista.

Seuranta

IgG4-taudin kulku vaihtelee, ja taudin aktivoitumisvaiheita on vaikeaa ennustaa. Seuranta toteutetaan yksilöllisen kliinisen tilanteen mukaan joko erikoissairaanhoidossa tai jaetun

vastuun mukaisesti erikoissairaanhoidon ja perusterveydenhuollon yhteistyönä. Erikoissairaanhoidossa seurannan toteuttava erikoisala riippuu kliinisestä elinmanifestaatiosta, mutta usein reumatologilla on seurannassa merkittävä osuus. Mikään yksittäinen laboratoriotutkimus ei varmuudella osoita taudin aktivoitumista, eikä seerumin IgG4-pitoisuus ole herkkä eikä spesifinen taudin aktiivisuuden mittari (23). Kuvantamistutkimukset uusitaan, jos potilaan oireet selvästi etenevät tai laboratoriotutkimuksissa havaitaan viitteitä tulehduksen tai elinmanifestaation lisääntymisestä.

Lopuksi

IgG4-tauti voi esiintyä lähes missä tahansa elimessä, ja se osataan jo diagnosoida varsin monella erikoisalalla. Viime vuosien suurimmat edistysaskeleet ovat olleet neljän eri kliinisen fenotyypin tunnistaminen ja kansainvälisten luokittelukriteerien luominen. Diagnostiikassa korostetaan voimakkaasti oireiden, laboratorio- ja kuvantamistutkimusten sekä histologisen ja immunohistokemiallisen analyysin antamien tietojen huolelliseen yhdistämiseen perustuvaa lähestymistapaa. Hoidossa glukokortikoidit ja tarvittaessa rituksimabi ovat vakiinnuttaneet asemaansa tautiremission induktiassa. Potilaiden huolellinen seuranta on olennaista, sillä myös vähäoireinen tauti ja erityisesti taudin toistuva uusiutuminen voivat ajan myötä johtaa vaikeisiinkin elinvaurioihin. Taudin pitkäaikaishoito toteutetaan nykypäivänä yksilöllisesti kliinisen tilanteen ja hoitovasteen mukaan. Tämä perustuu vielä toistaiseksi kliinikon harkintaan, sillä lisää tutkittua tietoa asiasta tarvitaan. ■

KATI MYKKÄNEN*, LL, reumatologian erikoislääkäri
HUS, Tulehduskeskus, reumaklinikka

ANNA MÄKINEN*, LL, gastroenterologian erikoislääkäri
HUS, Vatsakeskus, gastroenterologian klinikka
*samanarvoinen osuus

ANDREA TENCA, LT, dosentti
HUS, Vatsakeskus, gastroenterologian klinikka

JAANA HAGSTRÖM, LT, professori
Patologian osasto, Helsingin yliopisto ja HUSLAB

JUKKA TOLONEN, LT, ylilääkäri
HUS, sisätaudit ja kuntoutus, sisätaudit

PERTTU ARKKILA, LKT, professori, ylilääkäri
HUS, Vatsakeskus, gastroenterologian klinikka
Helsingin yliopisto

TOM PETTERSSON, LKT, professori h.c., dosentti
Helsingin yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA
Helka Parviainen

KIRJALLISUUTTA

1. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, ym. IgG4-related disease. *Lancet* 2015;385:1460–71.
2. Pettersson T. IgG4:ään liittyvä sairaus – monen näennäisesti yhden elimen tautitilan yhteinen nimittäjä. *Duodecim* 2014;130:209–18.
3. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, ym. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003;38:982–4.
4. Katz G, Stone JH. Clinical perspectives on IgG4-related disease and its classification. *Annu Rev Med* 2022;73:545–62.
5. Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, ym. Prevalence of IgG4-related disease in Japan based on nationwide survey in 2009. *Int J Rheumatol* 2012;2012:358371.
6. Ebbo M, Daniel L, Pavic M, ym. IgG4-related systemic disease; features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. *Medicine* 2012;91:49–56.
7. Wallace Z, Deshpande V, Mattoo H, ym. IgG4-related disease. Clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2466–75.
8. Wallwork R, Perugino CA, Fu X, ym. The association of smoking with immunoglobulin G4-related disease: a case-control study. *Rheumatology* 2021;60:5310–7.
9. de Buy Wellinger LJM, Culver EL, Beuers U. Exposure to occupational agents might predispose to IgG4-related disease. *Hepatology* 2014;60:1453–4.
10. Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:702–14.
11. Mattoo H, Mahajan VS, Della Torre E, ym. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:679–87.
12. Mattoo H, Mahajan VS, Maehara T, ym. Clonal expansion of CD4+ cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:825–38.
13. Trampert DC, Hubers LM, van de Graaf SFJ, ym. On the role of IgG4 in inflammatory conditions: lessons for IgG4-related disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018;1864:1401–9.
14. Zhang W, Stone JH. Management of IgG4-related disease. *Lancet Rheumatol* 2019;1:e55–65.
15. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, ym. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis* 2019;78:406–12.
16. Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4-related disease. *BMJ* 2020;369:m1067.
17. Löhr JM, Vujasinovic M, Rosendahl J, ym. IgG4-related diseases of the digestive tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022;19:185–97.
18. Färkkilä M. Immunoglobuliini G4:ään liittyvä autoimmuunikulangiitti. *Duodecim* 2011;127:49–55.
19. Vaglio A, Maritati F. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:1880–9.
20. Geyer JT, Deshpande V. IgG4-associated sialadenitis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:95–101.
21. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, ym. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25:1181–92.
22. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, ym. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2015;74:14–8.
23. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, ym. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2466–75.
24. Sekiguchi H, Horie R, Kanai M, ym. IgG4-related disease: retrospective analysis of one hundred sixty-six patients. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2290–9.
25. Maslinska M, Dmowska-Chalaba J, Jakubaszek M. The role of IgG4 in autoimmunity and rheumatic diseases. *Front Immunol* 2022;12:787422.
26. Saeki T, Saito A, Yamazaki H, ym. Tubulointerstitial nephritis associated with IgG4-related systemic disease. *Clin Exp Nephrol* 2007;11:168–73.
27. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, ym. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011;40:352–8.
28. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, ym. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:7–19.
29. Peuraharju E, Hagström J, Tarkkanen J, ym. IgG4-positive plasma cells in nonspecific sialadenitis and sialolithiasis. *Mod Pathol* 2022;35:1423–30.
30. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, ym. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1688–99.
31. Omar D, Chen Y, Cong Y, ym. Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD: a systematic review and network meta-analysis. *Rheumatology* 2020;59:718–26.
32. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, ym. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1171–7.
33. Campochiaro C, Della-Torre E, Lanzillotta M, ym. Long-term efficacy of maintenance therapy with rituximab for IgG4-related disease. *Eur J Intern Med* 2020;84:92–8.
34. Sollman H, Vullierme MP, Maire F, ym. Risk factors and treatment of relapses I autoimmune pancreatitis: rituximab is safe and effective. *United European Gastroenterol J* 2019;7:1073–83.
35. Stone JH, Khosroshahi A, Zhang W, ym. Inebilizumab for treatment of IgG4-related disease. *N Engl J Med*, julkaistu verkossa 14.11.2024. doi: 10.1056/NEJ-Moa2409712.
36. Gökay Campolat A, Cinel M, Dizbay Sak S, ym. Long-term outcomes of tamoxifen citrate therapy and histo- and immunopathological properties in Riedel thyroiditis. *Eur Thyroid J* 2021;10:248–56.

SIDONNAISUDEET

Kati Mykkänen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Abbvie, Celgene), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer, Celgene, BMS, Abbvie), luottamustoimet (Lääkäriliitto, HYKS paikallisjaosto)

Anna Mäkinen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Tillotts, Abbvie, Medans)

Andrea Tenca: Ei sidonnaisuuksia

Jaana Hagström: Ei sidonnaisuuksia

Jukka Tolonen: Luottamustoimet (Oulunkylän kuntoutussairaala, hallituksen jäsen; Valvira, pysyvä asiantuntijalääkäri)

Perttu Arkkila: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Tillotts Pharma Ab, Janssen, Celltrion), luottamustoimet (Suomen Gastroenterologiayhdistys ry:n hepatologiajaoksen puheenjohtaja), muut sidonnaisuudet (osakeomistus: Orion Oy, lääketutkimukset: Intercept, Viforpharma, Gilead)

Tom Pettersson: Korvaus koulutuskuluista (Swedish Orphan Biovitrum)