A microscopic image of tissue, likely a histological section, showing a dense population of cells. The cells are stained with hematoxylin and eosin (H&E), with nuclei appearing blue and cytoplasm/extracellular matrix appearing pink. There is a prominent area of brown staining, which is characteristic of immunohistochemical (IHC) staining for IgG4-related disease (IgG4-RD).

# **Ασθενής με υποψία για IgG4-RD**

**Π. Γεωργίου**  
**Ρευματολόγος**  
**Συντ. Δ/ντής Ρευματολογικού**  
**Τμήματος Γ. Ν. Πατρών**

# Σύγκρουση συμφερόντων

## Conflict of interest

Καμία για αυτήν την παρουσίαση

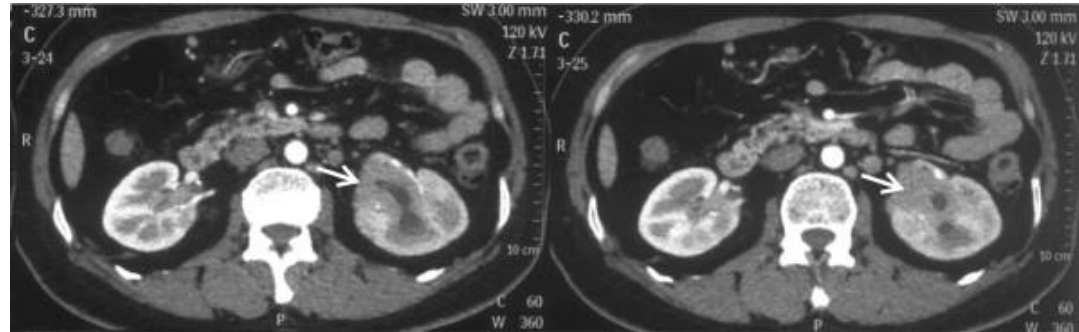
Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία: Roche, UCB, Bristol, MSD, Novartis, Abbvie, Enorasis, Genesis

# Παρουσίαση περιστατικού

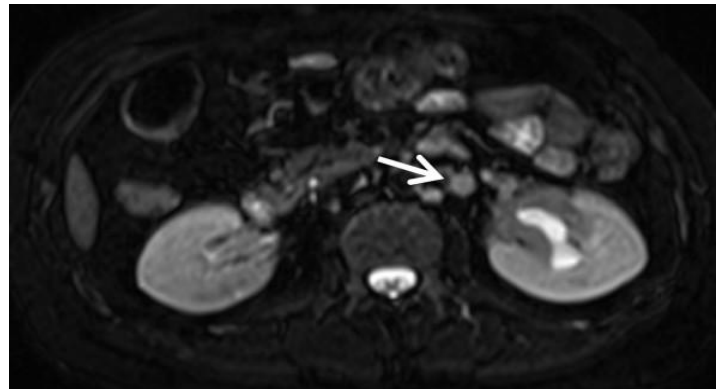
- **Γυναίκα 54 ετών**
- **Αιτία προσέλευσης:** δυσφορία στην περιοχή του αρ. νεφρού και οίδημα βλεφάρων από εβδομάδος.
- **Εργαστηριακός έλεγχος κφ** εκτός από
  - Αιματοουρία: 118.4 ερυθρά/μl (ΦΤ<25)
  - Πυουρία: 127.3 πυοσφαίρια/μl (ΦΤ<25)
  - Επιθηλιακά κύτταρα: 13.4/μl(ΦΤ:2 -10)
  - Κυτταρολογική ούρων κφ
- **Ατομικό αναμνηστικό:** sicca από 5/ετίας

# Παρουσίαση περιστατικού

CT scan



MRI (T2 ακολουθία)



Χαμηλής πυκνότητας μάζα νεφρικής πυέλου και υδρονέφρωση

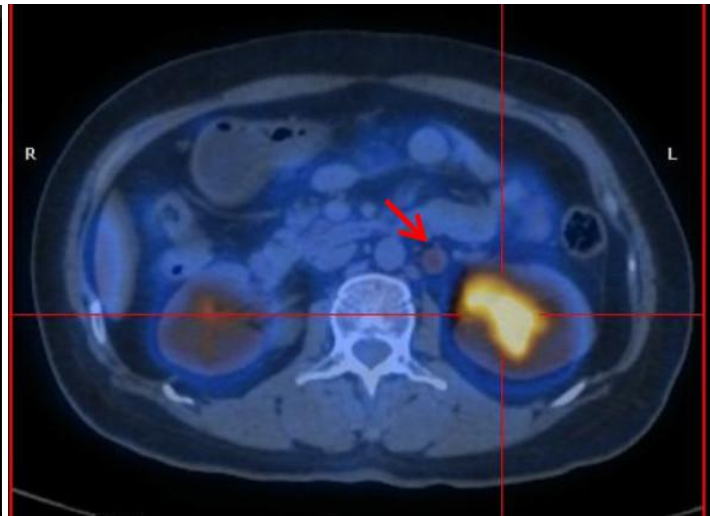
Οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδένας

# Παρουσίαση περιστατικού

Ενδοφλέβια  
πυελογραφία

PET/CT

Στένωση ουρητήρα,  
υδρονέφρωση



Υπερμεταβολική  
μάζα νεφρικής  
πύελου, υδρο-  
νέφρωση, οπισθο-  
περιτοναϊκός  
λεμφαδένας

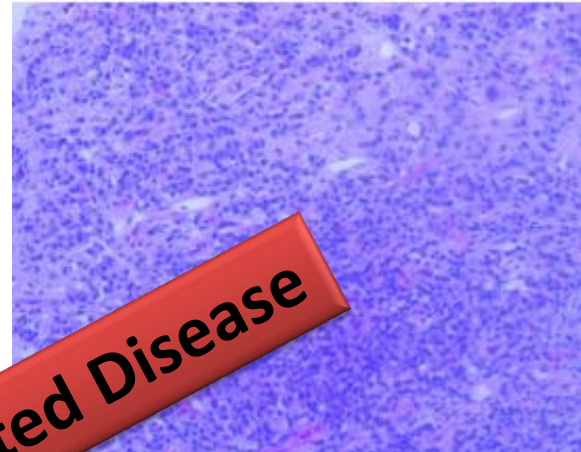
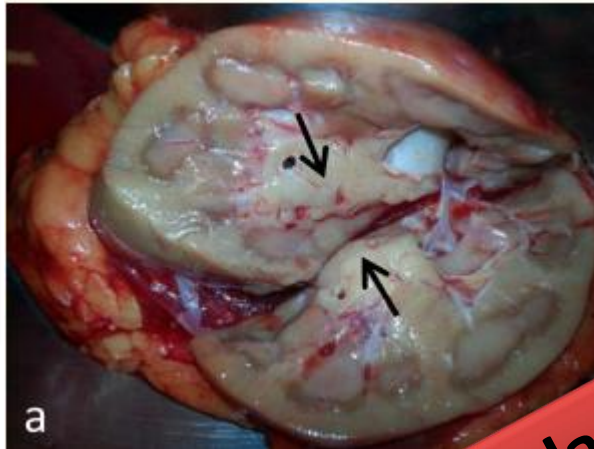
PET/CT: υποκλείδιοι, ενδοπυελικοί και οπισθοπεριτοναϊκοί λεμφαδένες



# Παρουσίαση περιστατικού

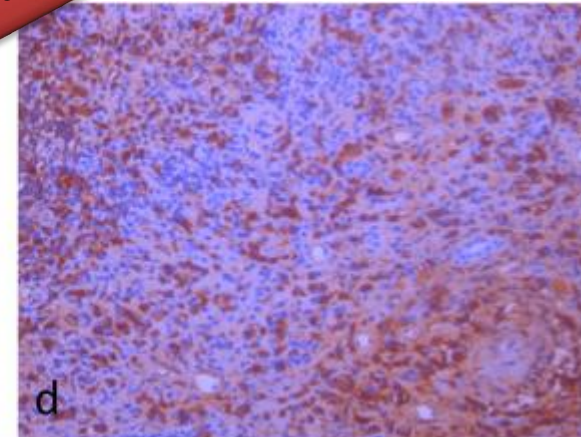
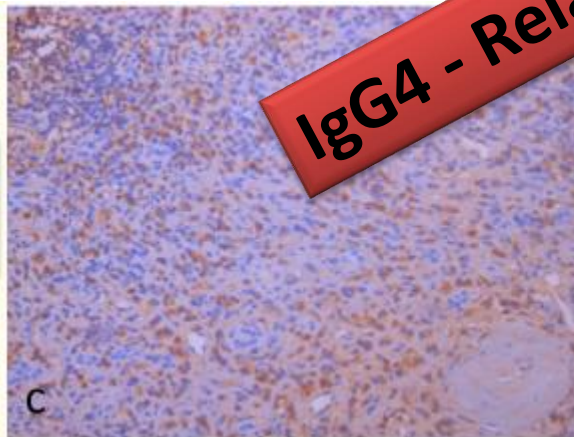
## Αριστερή νεφρο-ουρητηρο-κυστεκτομή

Ασαφώς αφοριζόμενη λευκωπή μάζα 5cmX2,5cm



Πυκνή διάχυτη Λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση

IgG πλασματοκύτταρα



IgG4 πλασματοκύτταρα

**IgG4 - Related Disease**

# Παρουσίαση περιστατικού

- **IgG4 ορού=1860mg/dl (ΦΤ= 3-200mg/dl)**
- **hsCRP=26,3mg/l (ΦΤ= 0-3mg/l)**
- **Θεραπεία με κορτιζόνη για ένα έτος**
- **Τον 4<sup>ο</sup> μήνα της αγωγής χωρίς λεμφαδένες και με φυσιολογική CRP**

Wang et al. World Journal of Surgical Oncology 2014, 12:395

# περίγραμμα

- **Εισαγωγή**
- Ιστορική αναδρομή
- Επιδημιολογία
- Κλινική εικόνα και εργαστηριακά ευρήματα
- Παθογένεση
- Θεραπεία και πρόγνωση



# Νόσος σχετιζόμενη με την IgG4 - IgG4 related disease (IgG4-RD)

## Ορισμός

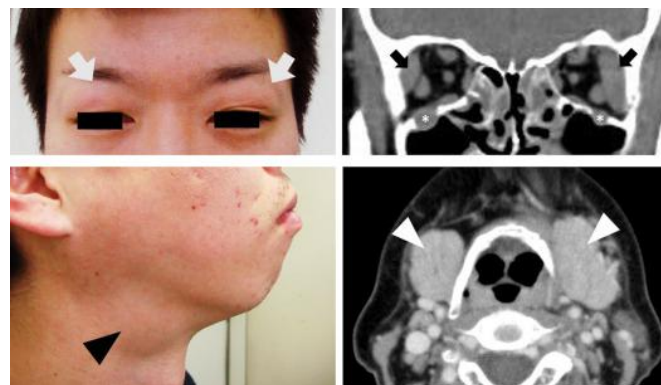
Η IgG4-RD είναι μια διαταραχή

- Ανοσοδιαμεσολαβούμενη (αυτοάνοαση;;)
- Ινοφλεγμονώδης
- Με προσβολή πολλών οργάνων
- δημιουργία ογκόμορφων μαζών
- ιστική καταστροφή
- και τελικά ανεπάρκεια
- Καλή ανταπόκριση στην κορτιζόνη

# Κοινά χαρακτηριστικά των προσβαλλομένων οργάνων στην IgG4-RD

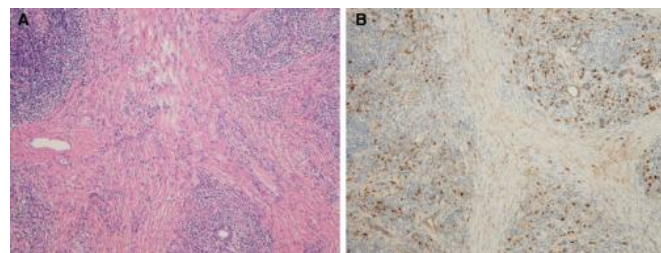
- **Μακροσκοπικά ή απεικονιστικά:**

- μάζα –ογκόμορφη διόγκωση.



- **ιστολογικά**

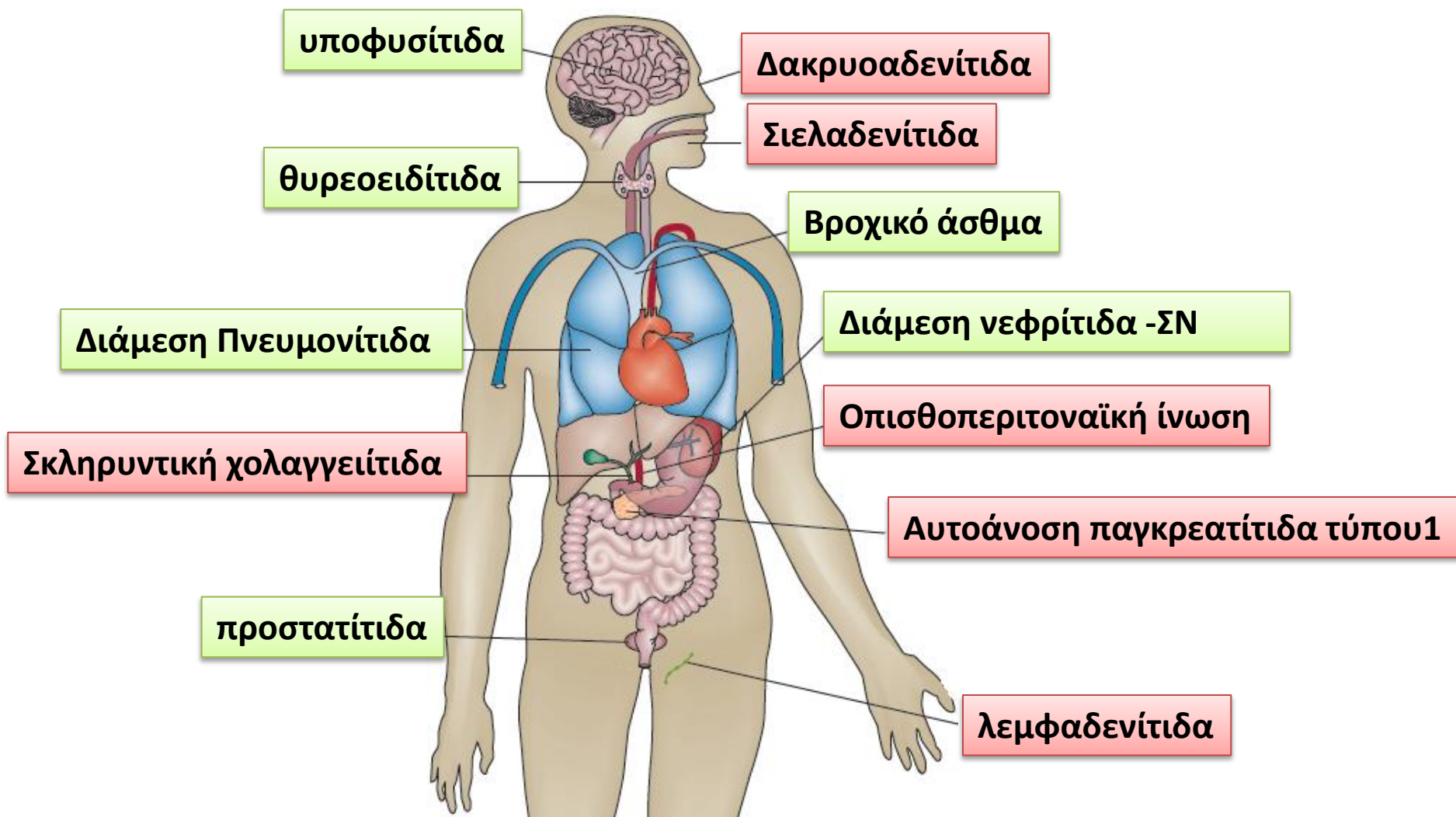
- λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση πλούσια σε IgG4 πλασματοκύτταρα
- και ίνωση με χαρακτηριστική μορφολογία (“storiform” pattern)



- **εργαστηριακά**

- αύξηση IgG4 ορού (60-70% των ασθενών)

# Το φάσμα της IgG4-R νόσου: πρωτεϊκή νόσος



# περίγραμμα

- Εισαγωγή
- **Επιδημιολογία**
- Ιστορική αναδρομή
- Παθογένεση
- Κλινική εικόνα και εργαστηριακά ευρήματα
- Θεραπεία και πρόγνωση

# Επιδημιολογικά δεδομένα: νόσος μεσηλικών Ασιατών

- Γεωγραφική κατανομή: Ασία>>Ευρώπη, Αμερική
- Προσβάλλει κυρίως άνδρες μέσης και μεγάλης ηλικίας
  - 3-4 άνδρες/1 γυναίκα (;)
  - Μεταβλητότητα στην αναλογία του φύλου ανάλογα με το προσβαλλόμενο όργανο
  - Προσβολή κεφαλής και αυχένα: A=Γ
  - Μελέτη Wallace – Stone (A&R 2015): 61% άνδρες
- **Εκτιμώμενος αριθμός πασχόντων στην Ιαπωνία: 8000**
- IgG-R δακρυσαδενίτιδα και σιαλαδενίτιδα: 4.300
- IgG-R αυτοάνοση παγκρεατίτιδα : 2.700
- IgG-R αυτοάνοση παγκρεατίτιδα 4,6/100.000



# Γιατί μας απασχολεί ένα σπάνιο νόσημα;

- Συχνά υποδύεται κακοήθεια
- χειρουργική επέμβαση λόγω λανθασμένης διάγνωσης σε ασθενείς με IgG4 σκληρυντική χολαγγειίτιδα

**18/53 (34%)**

Ghazale et al *Gastroenterology*. 2008; 134(3): 706

- Είναι ιάσιμο συνήθως με κορτικοειδή μόνο
- Έγκαιρη διάγνωση μειώνει την θνητότητα της νόσου : **8,8%**

Brito-Zerón et al. *Medicine* 2016; 95:26

# περίγραμμα

- Εισαγωγή
- Επιδημιολογία
- **Ιστορική αναδρομή**
- Κλινική εικόνα και εργαστηριακά ευρήματα
- Παθογένεση
- Θεραπεία και πρόγνωση

History of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease.

| Year | Authors                 | Ref       |
|------|-------------------------|-----------|
| 1892 | Mikulicz J. et al.      | [12]      |
| 1961 | Sarles H. et al.        | [1]       |
| 1967 | Comings DE. et al.      | [9]       |
| 1972 | Kuttner                 | [13]      |
| 1991 | Kawaguchi K. et al.     | [7]       |
| 1995 | Yoshida et al.          | [2]       |
| 2001 | Hamano et al.           | [4]       |
| 2002 | Japan Pancreas Society  | [43]      |
| 2006 | Okazaki K, et al.       | [44]      |
| 2006 | Chari ST et al.         | [47]      |
| 2006 | Kamisawa T. et al.      | [14]      |
| 2006 | Yamamoto M. et al.      | [15]      |
| 2008 | Masaki Y et al.         | [16]      |
| 2011 | Shimosegawa T. et al.   | [25]      |
| 2012 | Umehara, Okazaki et al. | [17,18]   |
| 2012 | Deshpande et al.        | [19]      |
| 2012 | Stone, J et al.         | [20]      |
| 2012 | Japan Pancreas Society  | [43,4444] |

K. Okazaki et al.



Mikulicz-Radecki (1850 - 1905)



Illustration of the first reported case of Mikulicz's disease (MD). 42-year-old male developed bilateral, painless swelling of lacrimal, parotid, and submandibular glands.

Himi T. et al. Auris Nasus Larynx 2012;39: 9-17

## Chronic Inflammatory Sclerosis of the Pancreas—An Autonomous Pancreatic Disease?

HENRI SARLES, JEAN-CLAUDE SARLES, RAYMOND MURATORE, and CLAUDE GUIEN

ON THE BASIS of the work of Comfort *et al.*<sup>1</sup> and Gambill *et al.*,<sup>2</sup> many investigators consider that there is only one sequence of pathologic changes in chronic relapsing pancreatitis—i.e., that it is secondary to recurrent attacks of acute pancreatitis. These attacks may be lethal, as a result of massive necrosis or may be followed by complete recovery without any aftereffects. According to this view, calcifying pancreatitis is the final stage of chronic pancreatitis.

Our own anatomic and statistical investigation has led us to a contrary conclusion. This work, described in part elsewhere,<sup>3</sup> is based on the clinical records of 98 patients having unquestionable pancreatitis—recognized by the presence of at least one of the following criteria: radiologic calcifications, diffuse sclerosis on microscopic examination, or necrosis or edematous lesions at operation. The conclusion was reached that there is not merely one pancreatic disease but many diseases having different courses and developments.

It is clearly distinguished by lesions of very mutilating and inflammatory fibrosis and by generally rapid progression to cachexia and hypoproteinemia.

cases, systematic sclerosis of the pancreas and the absence of intracanic-

From Fondation de diététique expérimentale et appliquée (Pr. Agr. Henri Sarles), Hôpital de la Timone, Marseille, France.

The studies on which this paper is based were supported by Institut National d'Hygiène (Pr. L. Bugnard) and the Centre National de la Recherches Scientifique, Marseille, and by the clinics of Professors J. Lamy and R. Poinso.

# περίγραμμα

- Εισαγωγή
- Ιστορική αναδρομή
- Επιδημιολογία
- **Κλινική εικόνα**
- Εργαστηριακά ευρήματα
- Παθογένεση
- Θεραπεία και πρόγνωση

# Αιτία προσέλευσης στον γιατρό

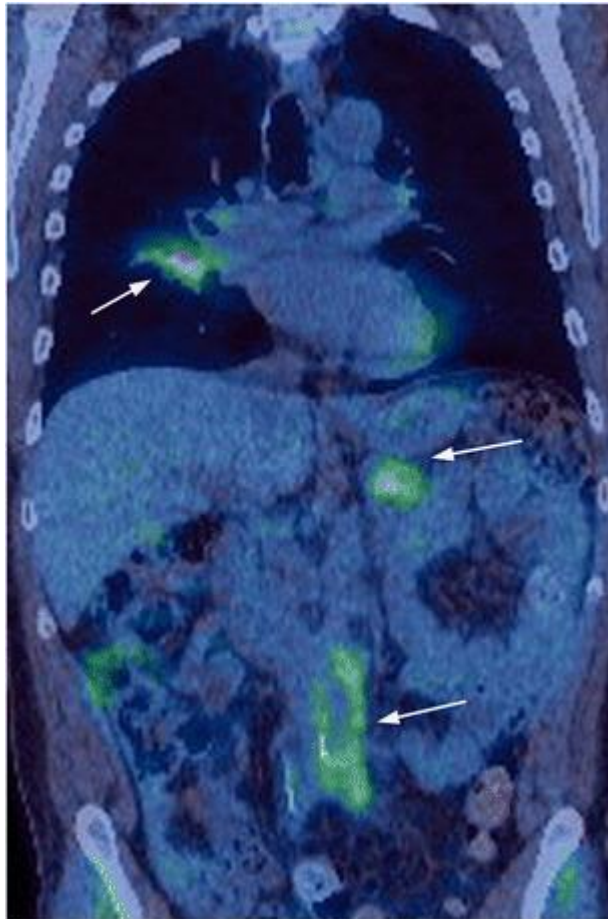
- γενικά συμπτώματα (καταβολή, πυρετός): σπάνια
- προοδευτική ανώδυνη διόγκωση ενός οργάνου
- ✓ Κοσμητικά προβλήματα
- ✓ Αποφρακτικά συμπτώματα
- Προσβολή **πολλών οργάνων**: 56-60% (90%) των ασθενών
- Μέσος αριθμός προσβαλλομένων οργάνων:  $3 \pm 1,6$  (1-10)

Chen Y et al Chin Med J (Engl). 2016; 129(13): 1525

Mary Abraham, Arezou Khosroshahi Expert Rev Clin Immunol. 2017 September ; 13(9): 867–875



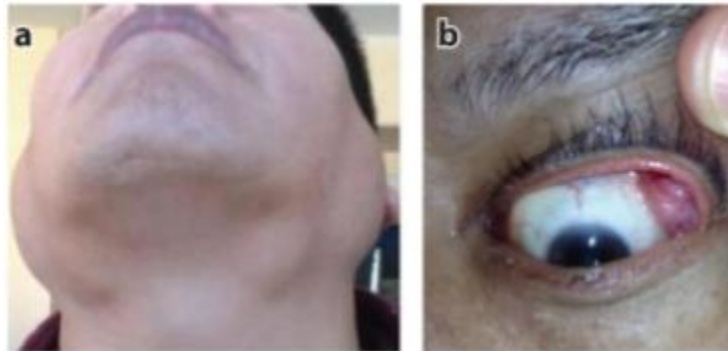
# IgG4-RD: προσβολή πολλών οργάνων



**Πνεύμονας, πάγκρεας, οπισθοπεριτόναιο**

# Δακρυϊκοί και σιελογόνοι αδένες

- **Ανώδυνη διόγκωση**
  - ✓ δακρυϊκών και σιελογόνων αδένων (πρώην νόσος Mikulicz)
  - ✓ και/ή υπογναθίων αδένων (πρώην όγκος Küttner ή σκληρυντική σιελαδενίτιδα)

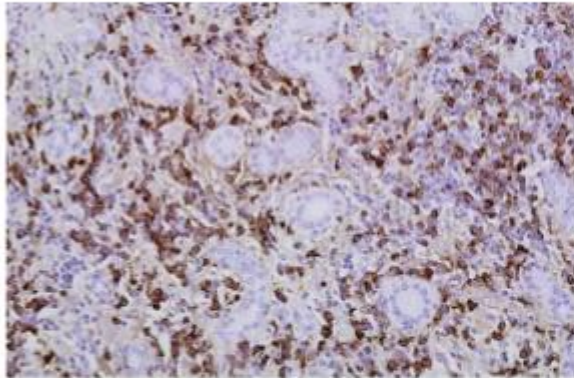


Mary Abraham, Arezou Khosroshahi Expert Rev Clin Immunol. 2017 September ; 13(9): 867–875  
Motohisa Yamamoto et al Nat. Rev. Rheumatol. 2014;10, 148

Differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome (modified from reference [60]).

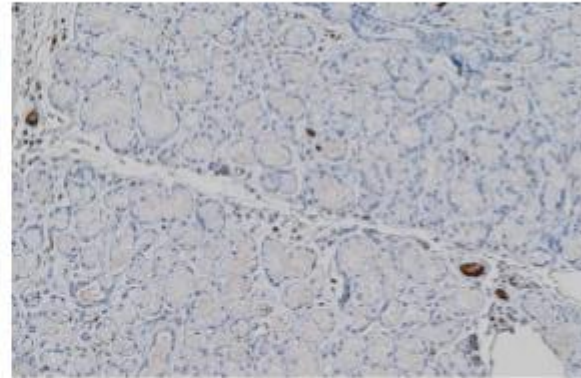
|                                   | Mikulicz's disease                                 | Sjögren's syndrome                  |
|-----------------------------------|--|-------------------------------------|
| Age distribution                  | From 50s to 60s                                    | From 40s to 50s                     |
| Sex ration                        | 3:1 in favor of females                            | 20:1 in favor of females            |
| Gland swelling                    | Persistent   | Recurrent                           |
| Dysfunction of salivary secretion | None – slight                                      | Mild – severe                       |
| Keratoconjunctivitis sicca        | None – slight                                      | Mild – severe                       |
| Response to steroid               | Very good  | No change, or sometimes good        |
| Serum IgG                         | Normal – very high                                 | Normal – high                       |
| Antinuclear body                  | Dominance of negative cases                        | Dominance of positive cases         |
| Anti-SS-A/SS-B antibodies         | Negative   | Positive (70%/30%)                  |
| Serum IgG4                        | Severely high                                      | Normal                              |
| Glands biopsy                     | Infiltration of abundant IgG4-positive plasmacytes | No detection of IgG4-positive cells |

## Immunohistochemistry for IgG4 in salivary glands



### **Mikulicz's disease**

Abundant IgG4-positive cells  
infiltrate around acinar and ductal cells



### **Sjogren's syndrome**

No infiltrating IgG4-positive cells

# Οφθαλμική νόσος (προσβολή οφθαλμικού κόγχου)

- Μυοσίτιδα οφθαλμικών μυών
- Περινευρίτιδα του οπτικού νεύρου ή του τριδύμου
- Φλεγμονώδης ψευδοόγκος οφθαλμικού κόγχου



Πρόπτωση

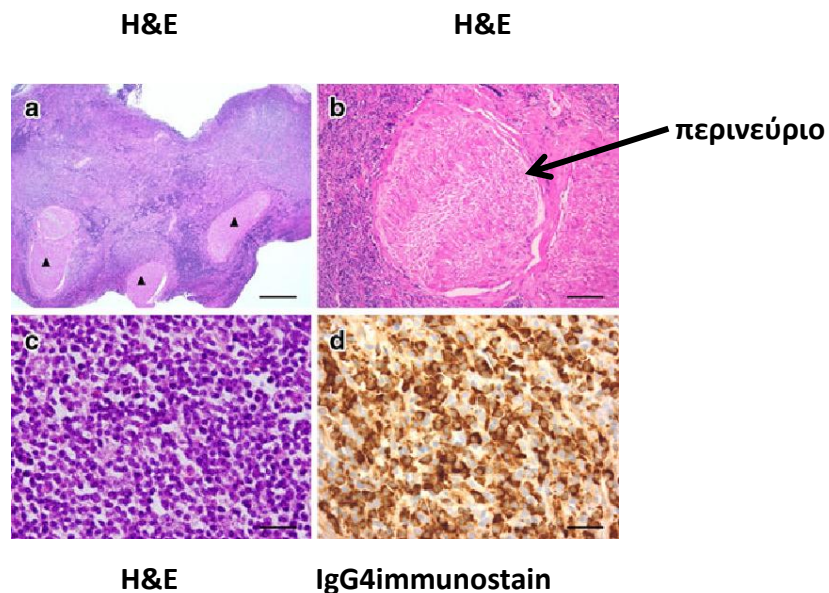
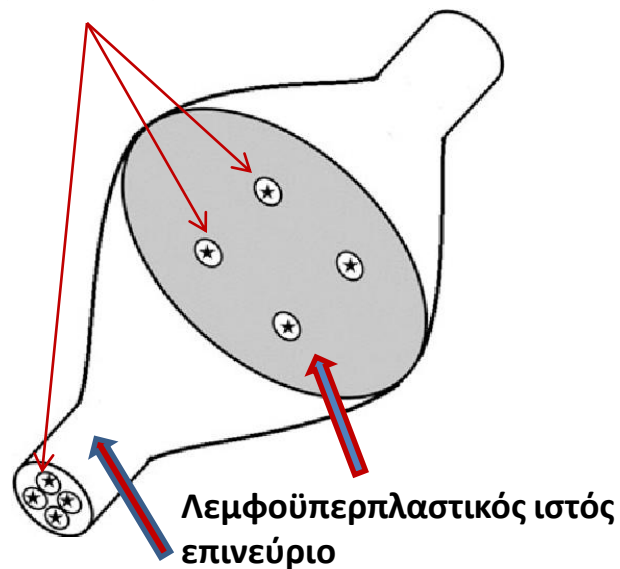
Sogabe, Y., Miyatani, K., Goto, R. et al. Jpn J Ophthalmol (2012) 56: 511  
Motohisa Yamamoto et al Nat. Rev. Rheumatol. 2014;10, 148



# Οφθαλμική νόσος (προσβολή οφθαλμικού κόγχου)

Περινευρίτιδα του οπτικού και του τριδύμου [ενδοκογχική πάχυνση του νεύρου - infraorbital nerve enlargement (IONE)]

Νευρικές δεσμίδες

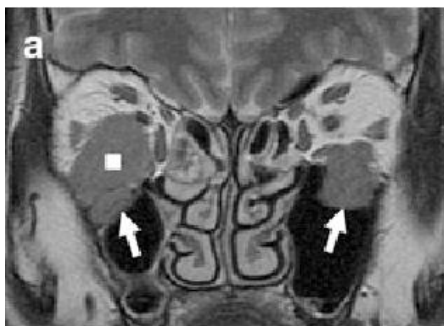


# Οφθαλμική νόσος (προσβολή οφθαλμικού κόγχου)

Φλεγμονώδης ψευδοόγκος οφθαλμικού κόγχου

MRI

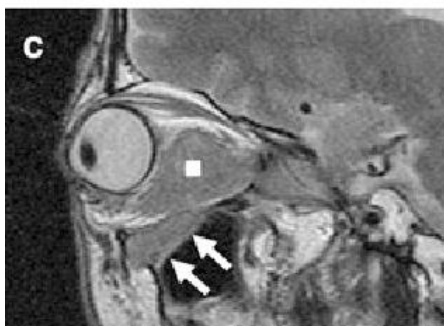
Coronal T2-weighted image



← Ενδοκογχική πάχυνση νεύρου

MRI

Sagittal T2weighted image



□ Ενδοκογχική μάζα

# Πάγκρεας και χοληφόρα: αυτοάνοση παγκρεατίτιδα τύπου1 και IgG4-R σκληρυντική χολαγγειίτιδα

- Αποφρακτικός ίκτερος
- Διάρροια και μειωμένη ανοχή στην γλυκόζη (διαταραχή στην λειτουργία της ενδοκρινούς και εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος)
- Πόνος στο επιγάστριο σπάνια
  
- **ΔΔ IgG4-R παγκρεατίτιδας**
  - Ca παγκρέατος
  
- **ΔΔ IgG4-R σκληρυντικής χολαγγειίτιδας**
  - Χολαγγειοκαρκίνωμα
  - α/παθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα

# Αυτοάνοση παγκρεατίτιδα

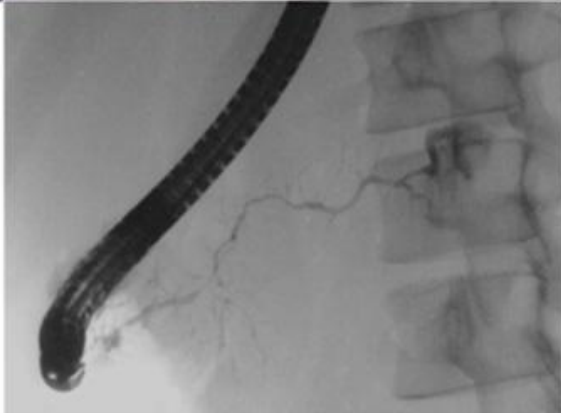
**Table 1** The key epidemiological, clinical and pathological differences between type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis

|                             | Type 1 AIP  | Type 2 AIP   |
|-----------------------------|---|--|
| Gender                      | Male > female   | Male = Female  |
| Age                         | Older (6th decade)                                      | Younger (4th decade)   |
| Clinical Presentation       | Painless obstructive jaundice                           | Painless obstructive jaundice, acute pancreatitis and abdominal pain |
| Histology                   | IgG4-rich periductal lymphoplasmocytic infiltrates      | Granulocyte epithelial lesions (GEL)                                 |
| Serum IgG4                  | Usually elevated  | Normal   |
| Extrapancreatic involvement | Salivary glands, biliary tree, kidneys, retroperitoneum | None   |
| Treatment outcome           | Excellent response to steroid, but recurrence is common | Excellent response to steroid, and recurrence is rare                |

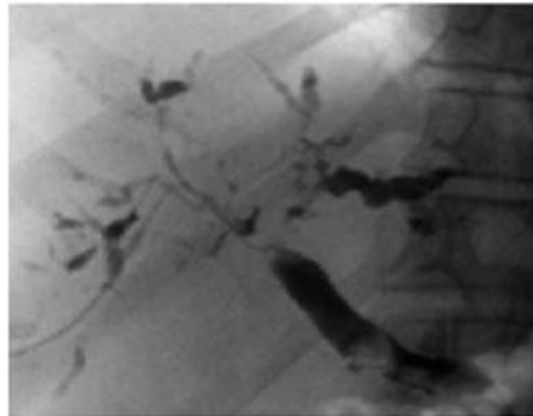
Tang, C.S.W., Sivarasan, N. & Griffin, N. Insights Imaging (2018). <https://doi.org/10.1007/s13244-018-0618-1>

# Αυτοάνοση παγκρεατίτιδα τύπου1 και IgG4-R σκληρυντική χολαγγειίτιδα

CT: Διάχυτη διόγκωση του παγκρέατος  
Χαμηλής πυκνότητας περιφερικός δακτύλιος

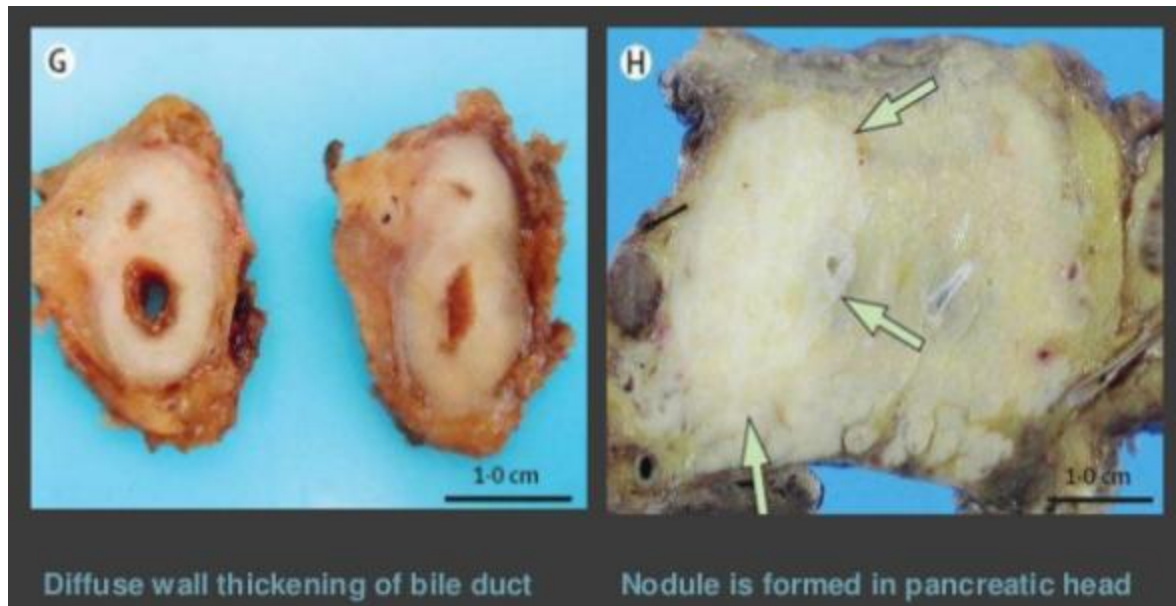


Ενδοσκοπική παγκρεατογραφία  
στένωση του παγκρεατικού πόρου



Ενδοσκοπική χολαγγειογραφία: σφαιροειδείς  
διευρύνσεις και στενώσεις των ηπατικών πόρων

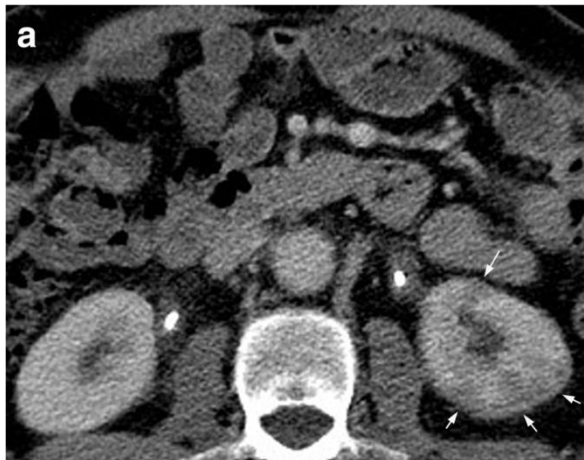




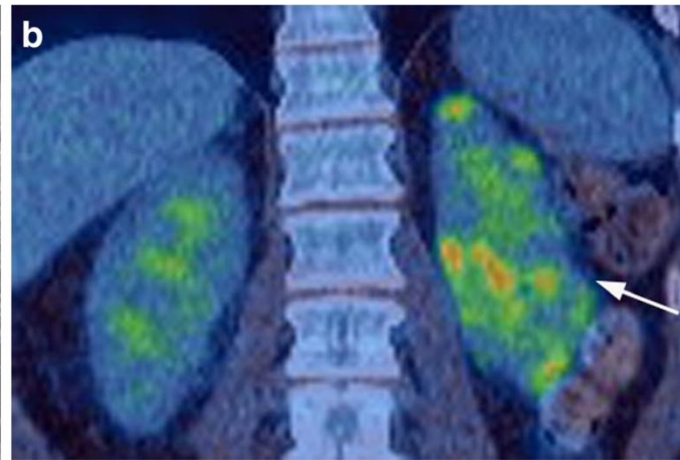
Mahajan VS et al Annu Rev Pathol. 2014;9:31  
Kamisawa T et al Lancet. 2015;385(9976):1460

# νεφροί

- Διαμεσοσωληναριακή νεφρίτιδα
- Σπανίως μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα
- Αποφρακτική νεφροπάθεια (πάχυνση της νεφρικής πύλης)



**Axial CECT**  
→ χαμηλής πυκνότητας  
σφηνοειδείς βλάβες



**Coronal FDG PET/CT**  
→ περιοχές υψηλής πρόσ-  
ληψης φθορο δεοξυ γλυκόζης

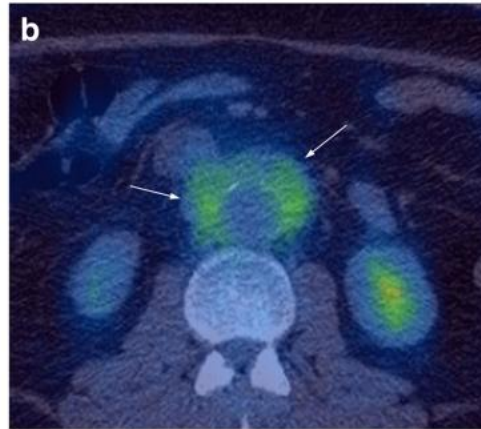
# Οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση

- **Αίτια**
  - Φάρμακα
  - Κακοήθειες
  - **Ιδιοπαθής: μεγάλο ποσοστό IgG4-RD**
- ✓ **εντόπιση IgG-RD οπισθοπεριτοναϊκής ίνωσης**
  - ❖ περί την Θ+ΟΜΣΣ
  - ❖ Κοιλιακή αορτή και κλάδοι της
  - ❖ Τοίχωμα κοιλιακής αορτής (συσχέτιση με ανευρύσματα)
  - ❖ ουρητήρες

# IgG4 οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση

## a. Axial CECT

Η αορτή και η κάτω κοίλη μερικώς εγκλωβίζονται από μαλακό ιστό



## b Axial FDG PET/CT

Υψηλή πρόσληψη FDG από τον οπισθοπεριτοναϊκό μαλακό ιστό

# IgG4 αορτίτιδα

## Contrast-enhanced CT

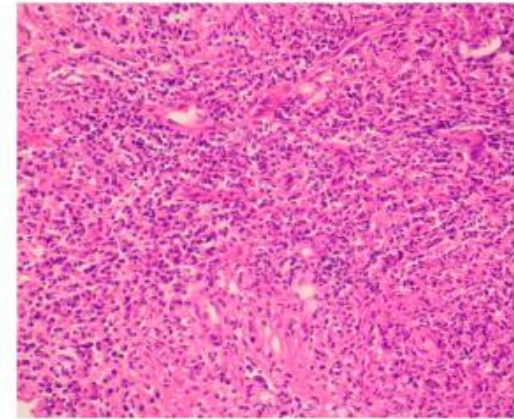
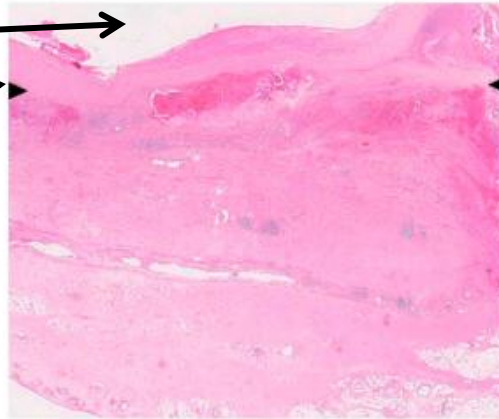
Πάχυνση του ανευρυσματικού τοιχώματος της κοιλιακής αορτής (αστερίσκοι) που περιβάλλεται από 'μανδύα' μαλακού ιστού (βέλη)



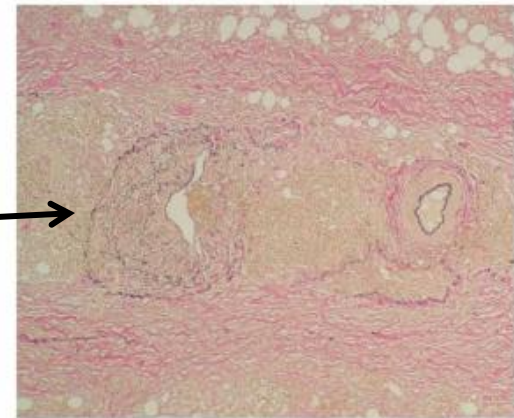
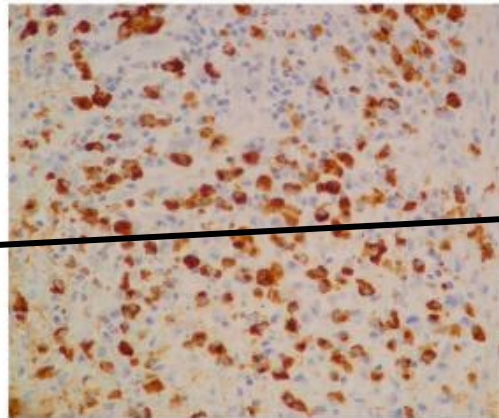
# IgG4 αορτίτιδα: ιστολογικά ευρήματα ανευρύσματος κοιλιακής αορτής

HE staining

Αυλός →  
Μέσος χιτώνας →  
Έξω χιτώνας (adventitia) →



Αποφρακτική φλεβίτιδα →



Immunostaining of IgG4

EVG staining

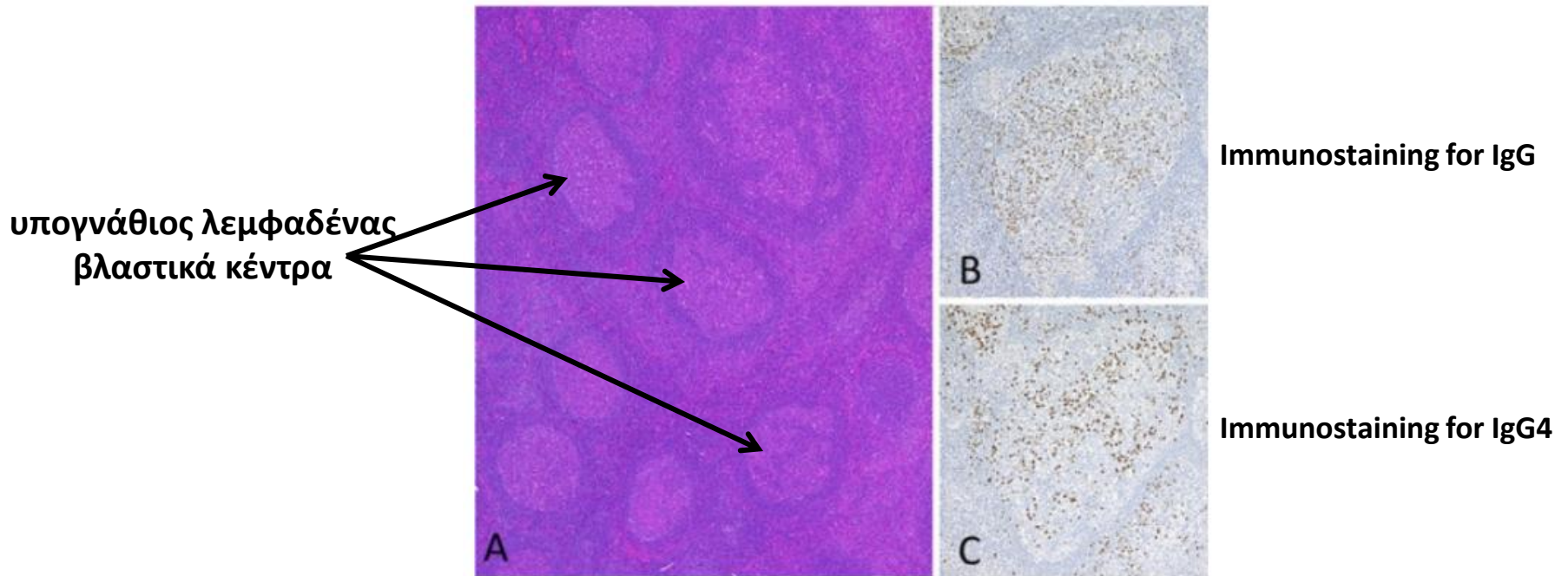
# Λεμφαδενοπάθεια

- Γενικευμένη ή περιορισμένη διόγκωση λεμφαδένων πλησίον των προσβαλλομένων οργάνων
- **Δ.Δ.**
  - Σαρκοείδωση
  - Λοιμώξεις (TBC)
  - Λέμφωμα
  - Νόσος Castleman
- **Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά**
  - Λεμφαδένες ανώδυνοι, διαμέτρου 1-3cm
  - Απουσία συμπτωμάτων
  - Ανταπόκριση στα κορτικοειδή



# Λεμφαδενοπάθεια

- Η βιοψία λεμφαδένας δεν είναι διαγνωστική, διότι σπανίως παρατηρείται 'storiform' ίνωση, όπως σε άλλα προσβαλλόμενα όργανα





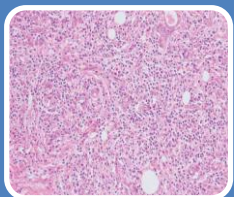
## Mimickers of IgG4-RD

| <b>Autoimmune</b>   | <b>Malignancy</b>                          | <b>Other</b>  |
|---|--|---|
| Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis | Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma | Castleman's Disease                                   |
| Granulomatosis with Polyangitis                           | Extranodal Marginal Zone lymphoma          | Cutaneous Plasmacytosis                               |
| Eosinophilic Granulomatosis with Polyangitis              | Inflammatory myofibroblastic tumor         | Erdheim-Chester Disease                               |
| Microscopic Polyangitis                                   | Lymphoplasmocytic Lymphoma                 | Inflammatory Bowel Disease                            |
| Sarcoidosis   | Lymphoproliferative Disease                | Perforating Collagenosis                              |
| Sjogren's Disease   | Follicular Lymphoma                        | Primary Sclerosing Cholangitis                        |
|   |  | Rhinosinusitis  |
|   |  | Rosai-Dorfman Disease                                 |
|   |  | Splenic Sclerosing Angiomatoid Nodular transformation |
|   |  | Xanthogranuloma                                       |

# περίγραμμα

- Εισαγωγή
- Ιστορική αναδρομή
- Επιδημιολογία
- Κλινική εικόνα
- **Εργαστηριακά ευρήματα**
- Παθογένεση
- Θεραπεία και πρόγνωση

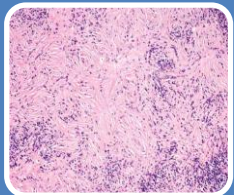
# Βιοψία πάσχοντος ιστού: gold standard



**Πυκνή λεμφοπλαματοκυταρική διήθηση**

(IgG4+ πλασματοκύτταρα)

- T και B λεμφοκύτταρα παρόντα



**‘storiform’ ίνωση**



**Αποφρακτική θρομβοφλεβίτιδα**

## ΠΟΤΕ

- Διήθηση από ουδετερόφιλα
- Διήθηση από γιγαντοκύτταρα
- Κοκκίωμα
- Νέκρωση

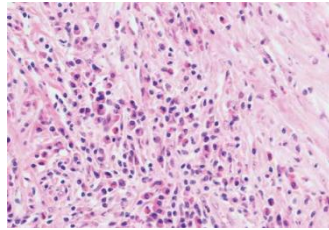
## ΒΙΟΨΙΑ ΜΕ ΒΕΛΟΝΗ

- Δεν αναδεικνύει την εικόνα της ίνωσης (‘storiform’)
- Αποκλείει την κακοήθεια

# Βιοψία πάσχοντος ιστού: gold standard

Ευρήματα της βιοψίας που ενισχύουν την διάγνωση

## 1. Ήπια ηωσινοφιλία



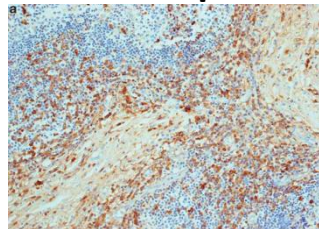
## 2. Μεγάλος αριθμός πλασματοκυττάρων που παράγουν IgG4

➤ >30-50/HPF

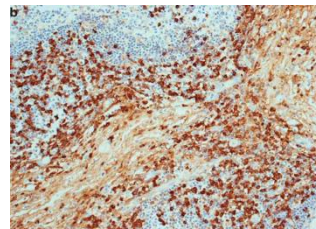
ή

➤  $IgG4+/IgG+ > 40\%$

δακρυαδενίτιδα



IgG



IgG4

Μη IgG4-RD με μεγάλο αριθμό IgG4+ πλασματοκυττάρων

1. RA (αρθρικός υμένας)
2. GPA
3. Churg Stauss
4. Νόσος Castleman
5. κακοήθειες

# Αυξημένη συγκέντρωση IgG4 στον ορό

- Ανώτερη φυσιολογική τιμή IgG4 ορού=135mg/dl
- Θετική συσχέτιση
  - με τον αριθμό των προσβαλλομένων οργάνων
  - και την ανταπόκριση στην θεραπεία
- Δεν συσχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου
  
- **30% των ασθενών με IgG4-RD έχουν IgG4 ορού<135 mg/dl**
- **υψηλά επίπεδα IgG4 στον ορό ανιχνεύονται σε πολλά μη IgG4-RD**

# Άλλα νοσήματα με αυξημένη συγκέντρωση IgG4

**Table 3** Mean IgG4 serum levels in different diseases

| Diagnosis                       | Mean serum IgG4 level (mg/dL)±SD |
|---------------------------------|----------------------------------|
| Connective tissue disease       | 11                               |
| Sjögren's syndrome              | 3                                |
| Mixed connective tissue disease | 2                                |
| Undifferentiated vasculitis     | 2                                |
| Systemic lupus erythematosus    | 1                                |
| Churg–Strauss syndrome          | 1                                |
| Behcet's syndrome               | 1                                |
| Rheumatoid arthritis            | 1                                |

Carruthers MN, et al. Ann Rheum Dis 2015;74:14–18.

# Φαινόμενο προζώνης (ψευδώς χαμηλή συγκέντρωση IgG4 στον ορό): 26-41% των ασθενών

10/38 ασθενείς (26%)

**Table 1.** Characteristics of the patients with IgG4-related disease in whom the originally reported IgG4 value was significantly different from the retest value

| Case no. | IgG4 value, mg/dl |         | Fold increase after dilution | No. of affected organs | Active disease | Presence of prozone effect |
|----------|-------------------|---------|------------------------------|------------------------|----------------|----------------------------|
|          | Original report*  | Retest† |                              |                        |                |                            |
| 1        | 10.3              | 2,470   | 247                          | 1                      | Yes            | Yes                        |
| 2        | 28.4              | 941     | 33                           | 3                      | Yes            | Yes                        |
| 3        | 29.3              | 219     | 7.5                          | 1                      | Yes            | Yes                        |
| 4        | 59.8              | 337     | 5.6                          | 1                      | Yes            | Yes                        |
| 5        | 12.7              | 5,340   | 420                          | 3                      | Yes            | Yes                        |
| 6        | 17.6              | 1,850   | 105                          | 4                      | Yes            | Yes                        |
| 7        | 8.0               | 5,160   | 645                          | 7                      | Yes            | Yes                        |
| 8        | 43.9              | 1,030   | 23                           | 4                      | Yes            | Yes                        |
| 9        | 14.4              | 1,910   | 132                          | 7                      | Yes            | Yes                        |
| 10       | 37.5              | 819     | 22                           | 1                      | Yes            | Yes                        |

\* Using the Binding Site reagent.

† Using Siemens reagent.

# Η μέτρηση της IgG4 δεν είναι ούτε απαραίτητη ούτε επαρκής για την διάγνωση της IgG4-RD

|              | IgG-RD | Non IgG-RD |
|--------------|--------|------------|
| IgG>135mg/dl | 67/72  | 125/308    |

**Table 2** Test characteristics of serum IgG4 concentration elevation

| Characteristic (%)        | IgG4 >135 mg/dL | IgG4 >270 mg/dL | IgG4:total IgG (Cut-off >0.08) |
|---------------------------|-----------------|-----------------|--------------------------------|
| Sensitivity               | 90              | 35              | 86                             |
| Specificity               | 60              | 91              | 59                             |
| Positive predictive value | 34              | 48              | 33                             |
| Negative predictive value | 96              | 86              | 95                             |

## Άριστη χρήση IgG4 ορού

Διαγνωστική δοκιμασία κατά **την αρχική διερεύνηση** του ασθενούς

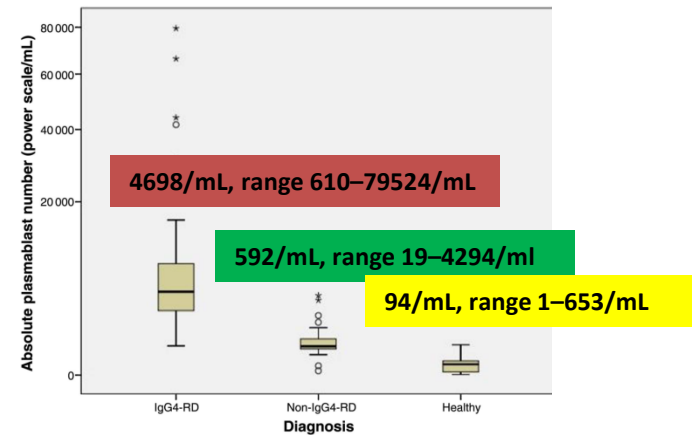
- ✓ Θετική: ενισχύει την διάγνωση
- ✓ Αρνητική: αποδυναμώνει την διάγνωση

**IgG4/IgG>10% (ΦΤ<2,8%) αυξάνει την ειδικότητα για την διάγνωση της νόσου**

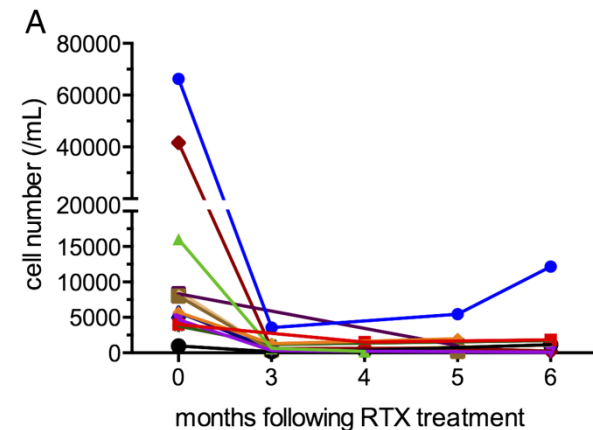


# IgG4 πλασματοβλάστες περιφερικού αίματος (CD19<sup>low</sup>CD38<sup>+</sup>CD20<sup>-</sup>CD27<sup>+</sup>IgG4<sup>+</sup>)

- Αποτελούν χρήσιμους βιοδείκτες για
  - την διάγνωση



- την ανταπόκριση στην θεραπεία
- πρόβλεψη υποτροπής;;; (απαιτούνται προοπτικές μελέτες)



# Απεικόνιση στην IgG-RD

- **διόγκωση οργάνων που μοιάζουν με όγκο**
  - CT
  - MRI
- **Προσβολή περισσότερων του ενός οργάνων (50-60%)**
  - CT θώρακα –κοιλίας;;
  - MRI θώρακα –κοιλίας;;
  - 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET/CT);;

**Ολόσωμη απεικονιστική εκτίμηση**

# 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET/CT)

- **πλεονεκτήματα**

- ✓ Ακριβής εκτίμηση του αριθμού των προσβεβλημένων οργάνων
- ✓ Εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου
- ✓ Εκτίμηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία
- ✓ Επιλογή προσπελάσιμου ιστού για βιοψία

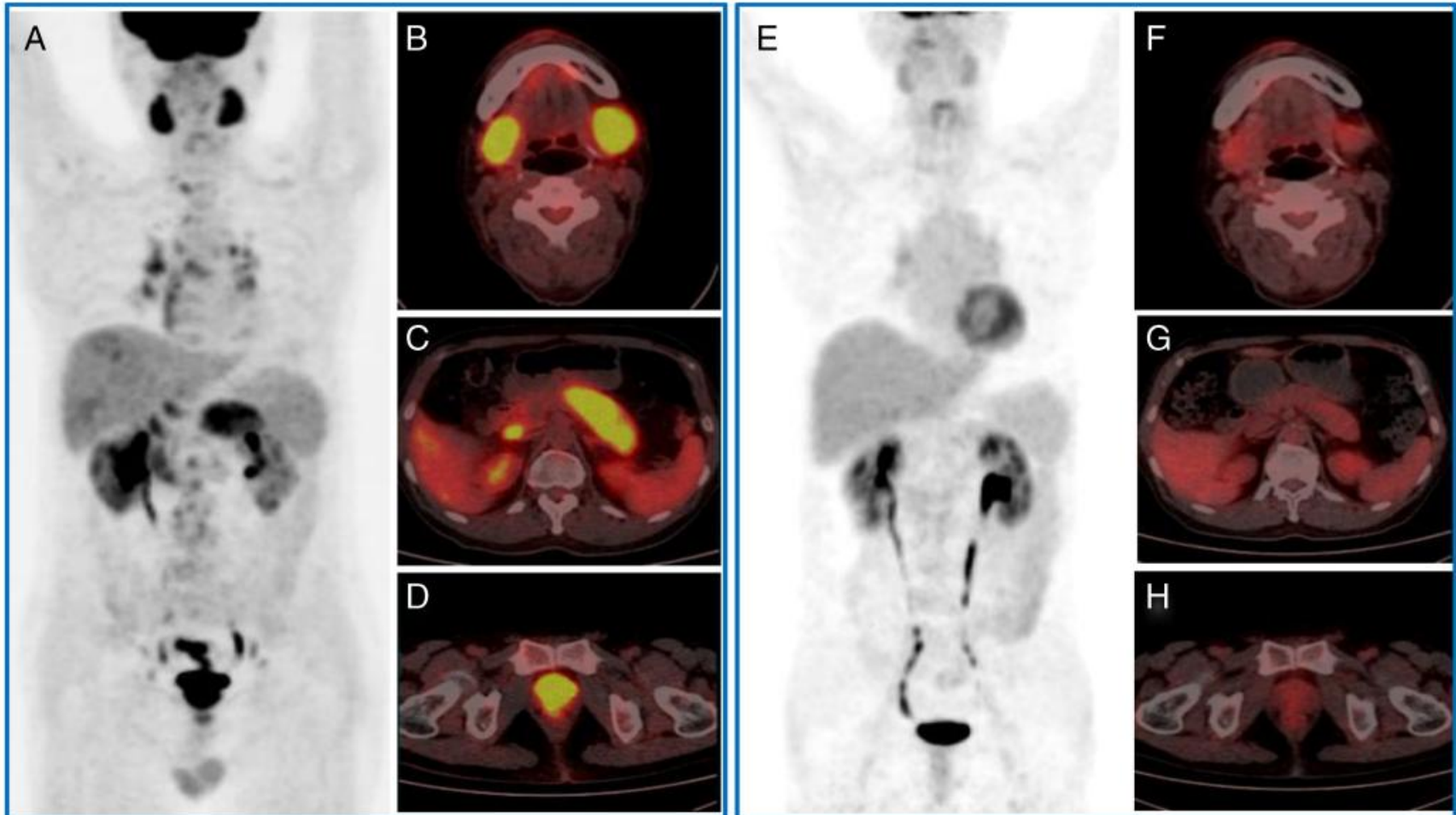
- **Μειονεκτήματα**

- ✓ Δαπανηρή εξέταση
- ✓ Δύσκολη πρόσβαση

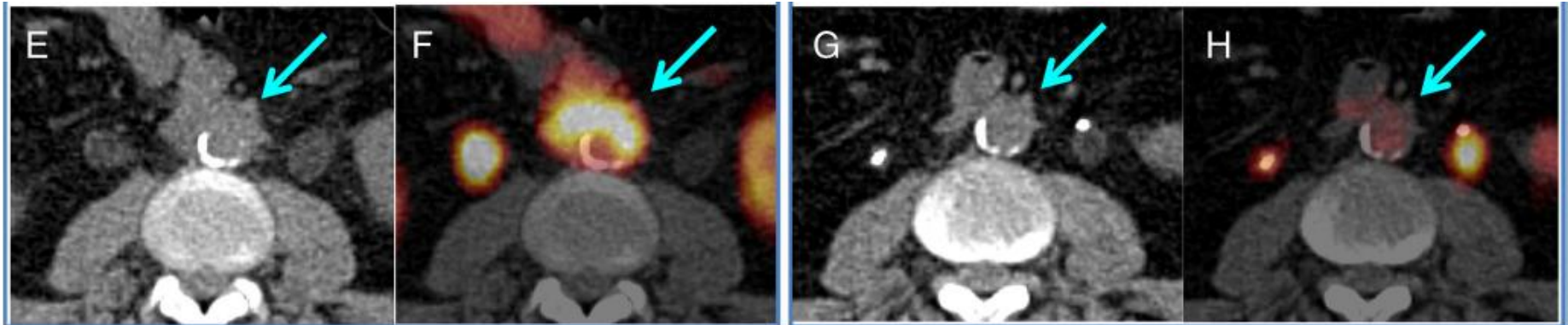
# Διάχυτο πρότυπο κατανομής της 18-FDG. Ανταπόκριση στην θεραπεία

Προ θεραπείας

Μετά θεραπεία



# Στικτό πρότυπο κατανομής της 18-FDG. Ανταπόκριση στην θεραπεία



Jingjing Zhang et al Eur J Nucl Med Mol Imaging (2014) 41:1624–1634

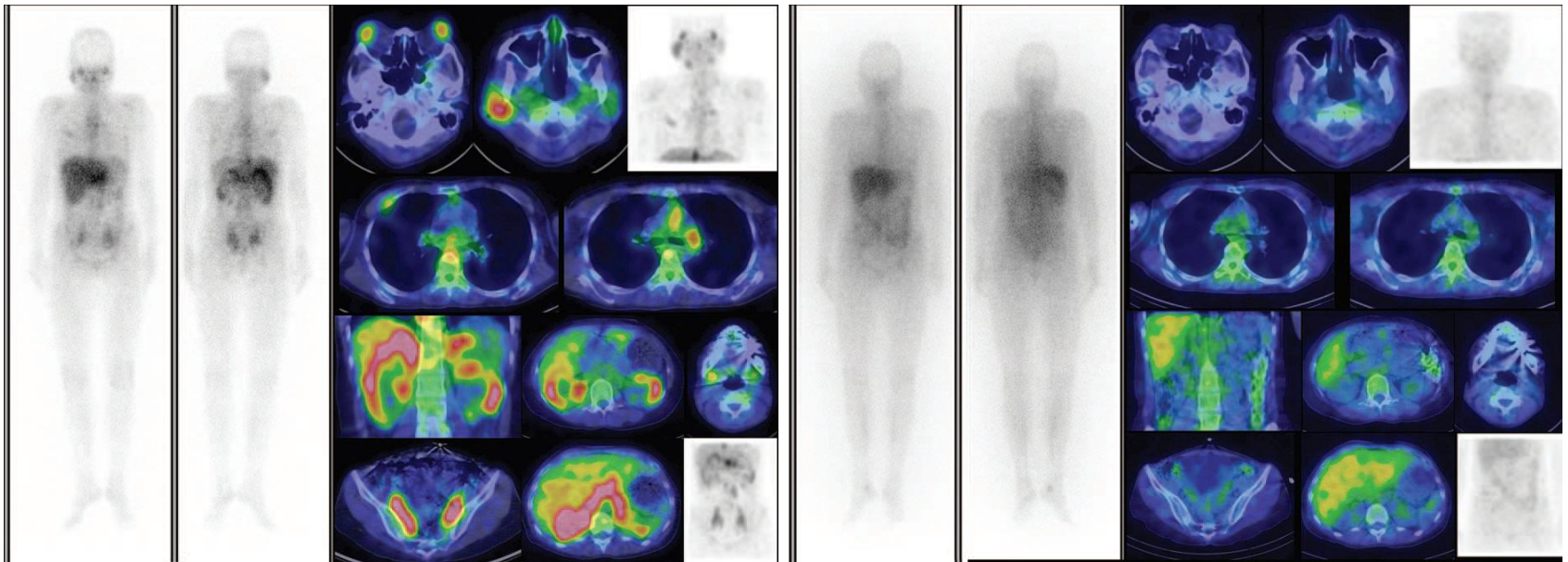
# SPECT/CT

## Gallium single-photon emission computed tomography/ computed tomography

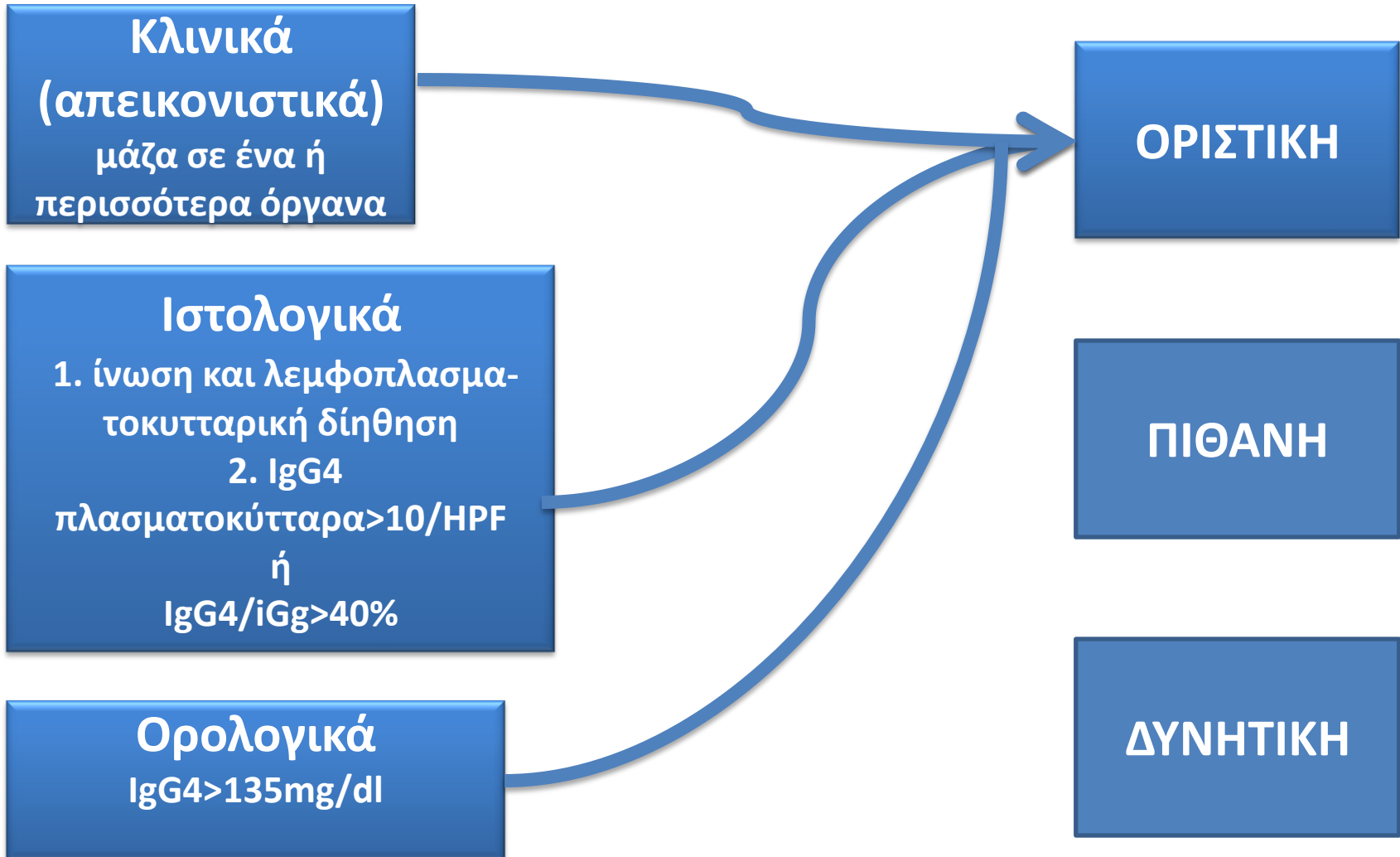
Γυναίκα, 32 ετών με διαλείπον ανώδυνο οίδημα βλεφάρων άμφω από 15/ετίας

Προ θεραπείας

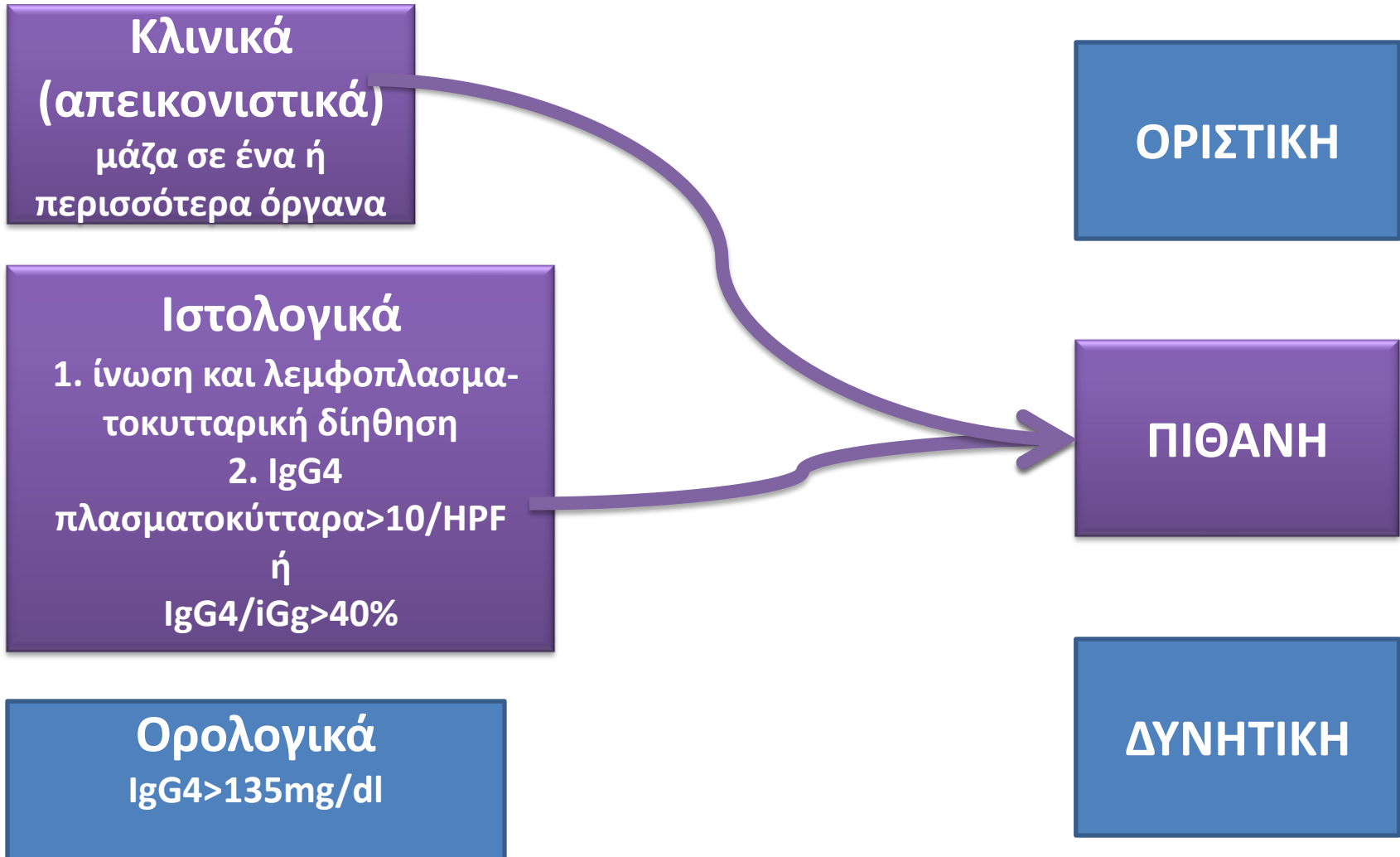
Μετά θεραπεία με κορτικοειδή



# Διάγνωση IgG4-RD

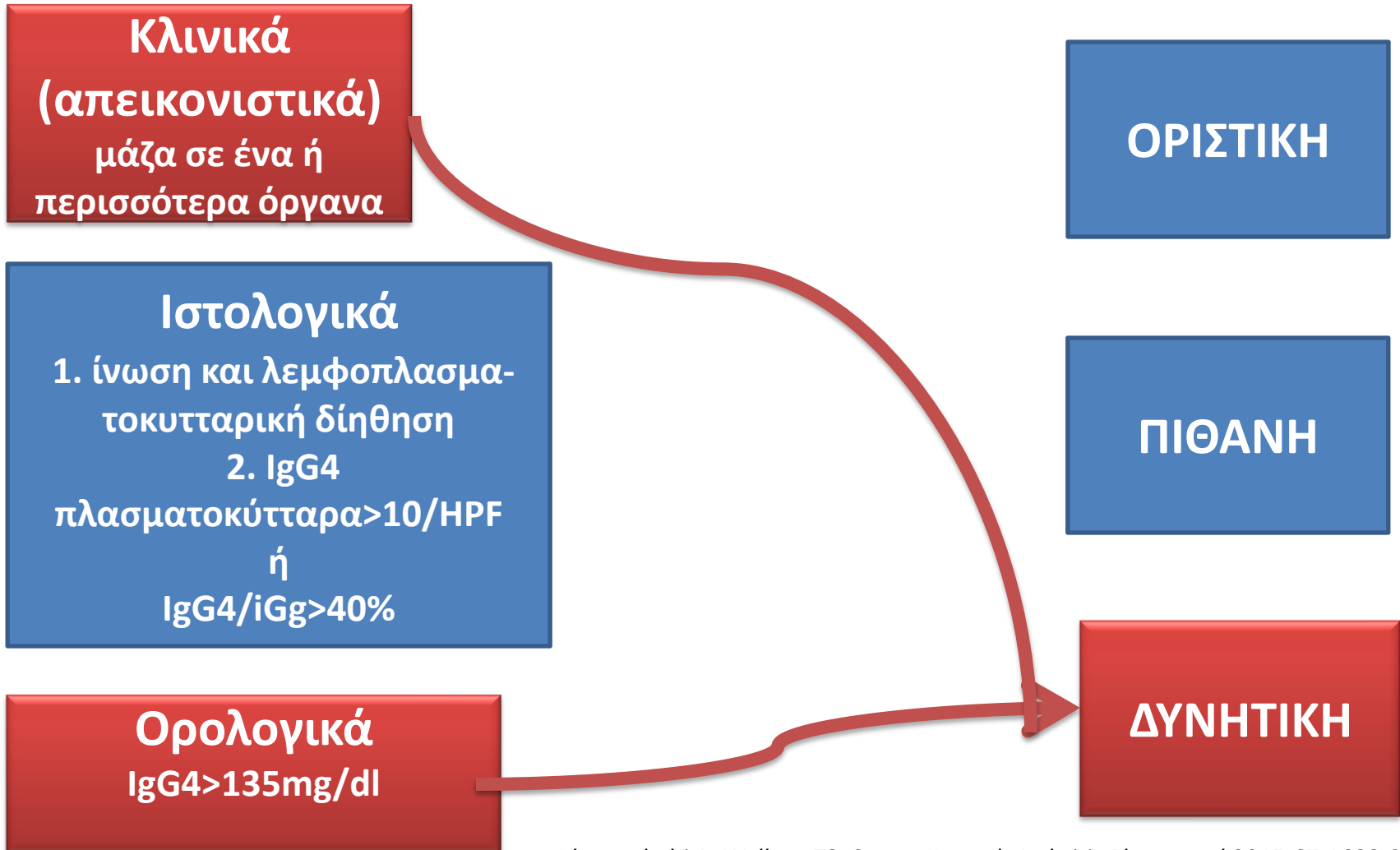


# Διάγνωση IgG4-RD





# Διάγνωση IgG4-RD



# πρόγνωση

- **Θνητότητα (ανασκόπηση 7 μελετών)**
  - 274 ασθενείς
  - Μέση παρακολούθηση 29,4 μήνες
  - **Θάνατοι:26 (8,8%)**
    - ✓ Καρκίνος: 7
    - ✓ πνευμονικό νόσημα: 4
    - ✓ Καρδιαγγειακό νόσημα: 4
    - ✓ Λοιμώξεις: 3
    - ✓ Ανεύρυσμα αορτής: 1
    - ✓ Χολαγγειίτιδα: 1
    - ✓ Νεφρική ανεπάρκεια: 1
    - ✓ Άγνωστο αίτιο: 5

# Αυξημένος κίνδυνος καρκίνου στην IgG-RD

Σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου μέσα σε 3 έτη:3/πλάσιος του γενικού πληθυσμού  
57 ασθενείς με καρκίνο σε σύνολο 978 ασθενών με AIP-1

Table 3 Cumulative frequency of malignancies in type 1 AIP subjects

| Cancer type        | Subjects, n |
|--------------------|-------------|
| Gastric            | 11          |
| Lung               | 9           |
| Prostate           | 7           |
| Colon              | 5           |
| Pancreatic         | 5           |
| Oesophageal        | 4           |
| Cholangiocarcinoma | 3           |
| Leukaemia          | 3           |
| Ovarian            | 2           |
| Renal              | 2           |
| Other*             | 6           |

\*Other cancers with only one reported case include: testicular, gastrointestinal stromal tumour, breast, bladder, hepatocellular and adenocarcinoma of unknown primary.  
AIP, Autoimmune pancreatitis.

# περίγραμμα

- Εισαγωγή
- Ιστορική αναδρομή
- Επιδημιολογία
- Κλινική εικόνα
- Εργαστηριακά ευρήματα
- Παθογένεση
- Θεραπεία και πρόγνωση

# Παθогένεια IgG4-RD –Ρόλος IgG4

## Properties of IgG subclasses

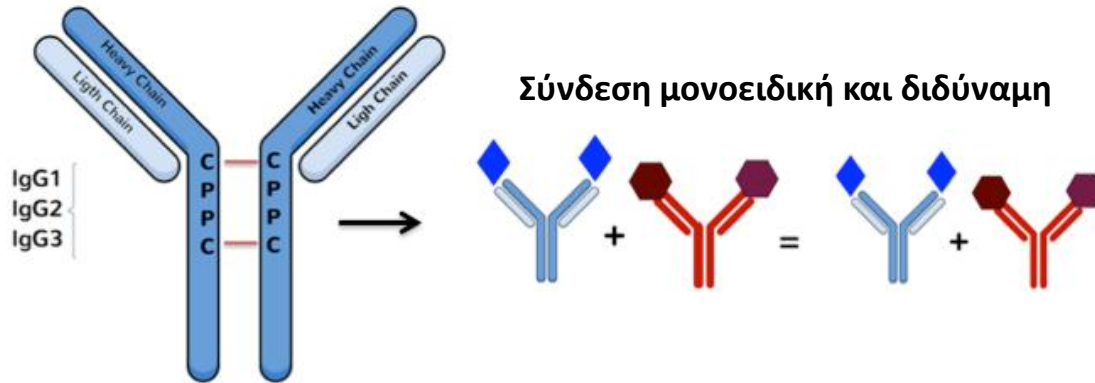
| Subclass   | IgG1       | IgG2     | IgG3       | IgG4     |
|--|------------|----------|------------|----------|
| % of total IgG                                   | 60 to 70   | 20 to 30 | 5 to 8     | 1 to 4   |
| Heavy chain                                      | gamma1     | gamma2   | gamma3     | gamma4   |
| Number of heavy chains (CH)                      | 3          | 3        | 3          | 3        |
| MW   | 150 kD     | 150 kD   | 150 kD     | 150 kD   |
| Half-life (days)                                 | 21 to 24   | 21 to 24 | 7 to 8     | 21 to 24 |
| Ability to activate classical complement pathway | ++         | +        | +++        | -        |
| Important in antibody response to:               |            |          |            |          |
| Proteins   | ++         | ±        | ++         | ++       |
| Polysaccharides                                  | -          | +++      | ±          | ±        |
| Allergens  | -          | -        | -          | ++       |
| Fc-gamma-receptor binding                        | I, II, III | II       | I, II, III | I, II    |
| Placental transport                              | ++         | +        | ++         | ++       |

IgG: immunoglobulin G; CH: constant heavy chain; MW: molecular weight.



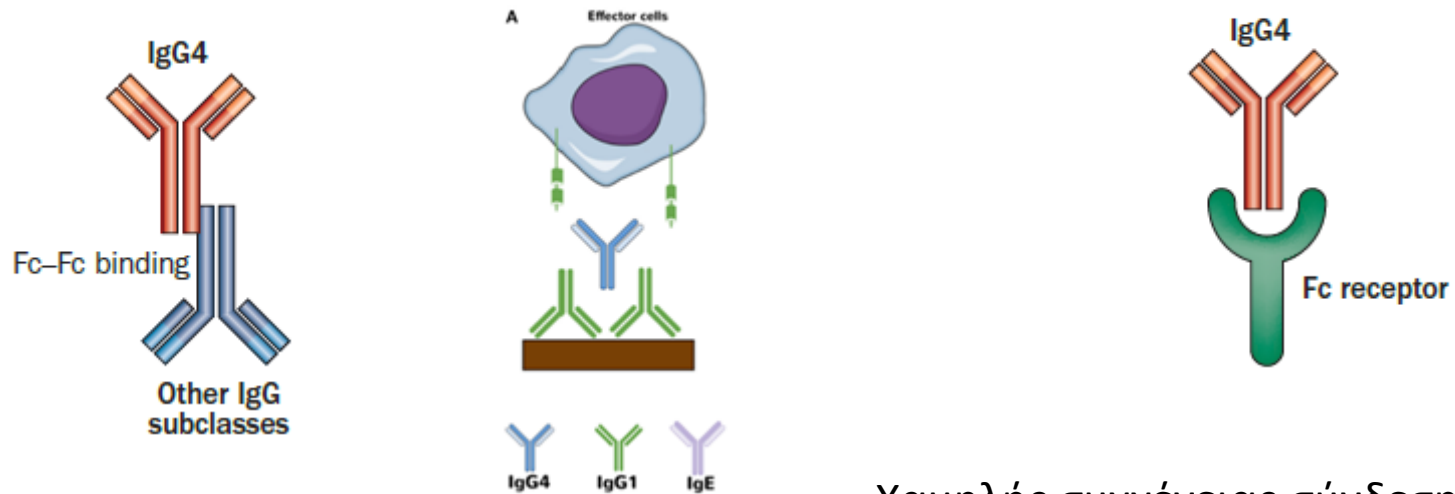
|                         | IgG1 | IgG2 | IgG3 | IgG4 |
|-------------------------|------|------|------|------|
| Complement fixation     | +++  | +    | +++  | -    |
| Activating FcγR binding | ++   | +    | ++   | +    |
| Inhibitory FcγR binding | ++   | +    | ++   | ++   |

# Ανταλλαγή των Fab σκελών (Fab-arm exchange)



Η IgG4 ανταγωνίζεται τις άλλες ανοσφαιρίνες για την σύνδεσή τους με αντιγόνα, επομένως περιορίζει την παραγωγή άλλων υποτάξεων αντισωμάτων

# η IgG4 ανοσοσφαιρίνη είναι ένα “αντιφλεγμονώδες” αντίσωμα



Αδυναμία σύνδεσης των αντισωμάτων με τους FcR ή το συμπλήρωμα και επαγωγή της άνοσης απάντησης

Χαμηλής συγγένειας σύνδεση IgG4 με τους FcR και αδυναμία επαγωγής του σήματος ενδοκυτταρίως

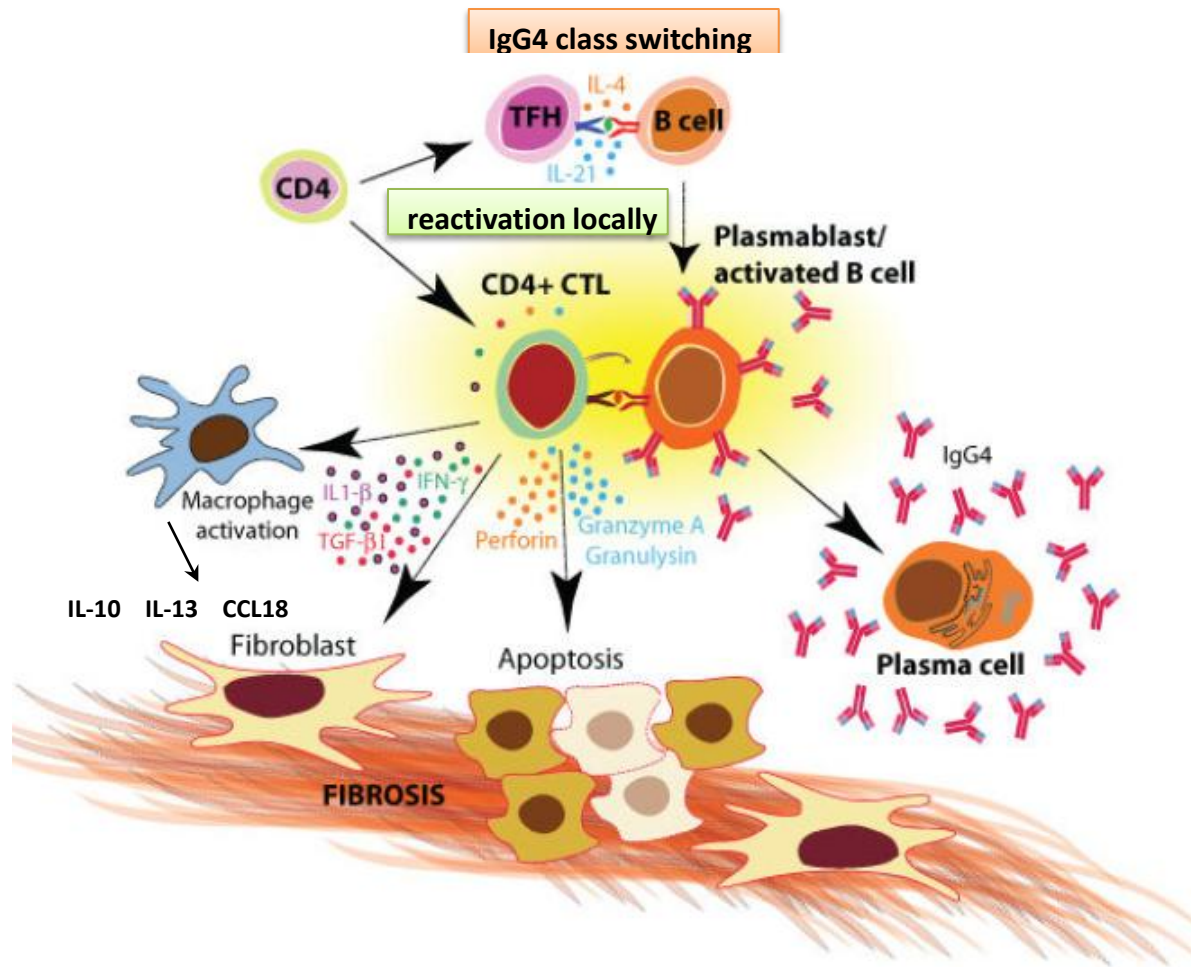
**Η IgG4 απόκριση στην IgG4-RD είναι μια αναποτελεσματική προσπάθεια απομόνωσης του αντιγόνου που προκαλεί την ασθένεια και έτσι αποτροπής της φλεγμονής.**

# Ο πρωταγωνιστικός ρόλος των CD4 κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων ( CD4+ CTLs)

- Τα CD4+CTLs αποτελούν μαζί με τα B λεμφοκύτταρα τα επικρατούντα φλεγμονώδη κύτταρα **στα πάσχοντα όργανα και την περιφέρεια**
- Υπάρχει **κλωνική έκπτυξη** των CD4+CTLs
- Εκφράζουν **granzyme, perforin, SLAMF7**
- Εκκρίνουν **IL-1β, IFN-γ, TGF-β**



# Ο πρωταγωνιστικός ρόλος των CD4 κυτταροτοξικών Τ λεμφοκυττάρων



# περίγραμμα

- Εισαγωγή
- Ιστορική αναδρομή
- Επιδημιολογία
- Κλινική εικόνα
- Εργαστηριακά ευρήματα
- Παθογένεση
- **Θεραπεία και πρόγνωση**

SPECIAL ARTICLE

## International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease

A. Khosroshahi,<sup>1</sup> Z. S. Wallace,<sup>2</sup> J. L. Crowe,<sup>3</sup> T. Akamizu,<sup>4</sup> A. Azumi,<sup>5</sup> M. N. Carruthers,<sup>6</sup> S. T. Chari,<sup>7</sup> E. Della-Torre,<sup>8</sup> L. Frulloni,<sup>9</sup> H. Goto,<sup>10</sup> P. A. Hart,<sup>11</sup> T. Kamisawa,<sup>12</sup> S. Kawa,<sup>13</sup> M. Kawano,<sup>14</sup> M. H. Kim,<sup>15</sup> Y. Kodama,<sup>16</sup> K. Kubota,<sup>17</sup> M. M. Lerch,<sup>18</sup> M. Löhr,<sup>19</sup> Y. Masaki,<sup>20</sup> S. Matsui,<sup>21</sup> T. Mimori,<sup>16</sup> S. Nakamura,<sup>22</sup> T. Nakazawa,<sup>23</sup> H. Ohara,<sup>23</sup> K. Okazaki,<sup>24</sup> J. H. Ryu,<sup>7</sup> T. Saeki,<sup>25</sup> N. Schleinitz,<sup>26</sup> A. Shimatsu,<sup>27</sup> T. Shimosegawa,<sup>28</sup> H. Takahashi,<sup>29</sup> M. Takahira,<sup>14</sup> A. Tanaka,<sup>30</sup> M. Topazian,<sup>7</sup> H. Umehara,<sup>20</sup> G. J. Webster,<sup>31</sup> T. E. Witzig,<sup>7</sup> M. Yamamoto,<sup>29</sup> W. Zhang,<sup>32</sup> T. Chiba,<sup>16</sup> and J. H. Stone<sup>2</sup>

Mary Abraham, Arezou Khosroshahi Expert Rev Clin Immunol. 2017 September ; 13(9): 867–875.

**Table 1.** Characteristics of the members of the expert panel\*

|   |    |
|---|----|
| Total                                     | 42 |
| Specialty                                 |    |
| → Gastroenterology                        | 18 |
| → Rheumatology                            | 13 |
| Ophthalmology                             | 3  |
| Pulmonary–critical care                   | 2  |
| Hematology/oncology                       | 2  |
| Internal medicine                         | 2  |
| Nephrology                                | 1  |
| Endocrinology                             | 1  |
| Country                                   |    |
| → Japan                                   | 24 |
| US  | 9  |
| Italy                                     | 2  |
| Canada                                    | 1  |
| UK  | 1  |
| Germany                                   | 1  |
| France                                    | 1  |
| Sweden                                    | 1  |
| South Korea                               | 1  |
| China                                     | 1  |
| Years of experience with IgG4-RD patients |    |
| <2  | 1  |
| 2–5                                       | 9  |
| → >5–10                                   | 11 |
| >10                                       | 21 |
| No. of IgG4-RD patients cared for         |    |
| 5–10                                      | 5  |
| >10–50                                    | 13 |
| >50–100                                   | 9  |
| → >100                                    | 15 |

\* Values are the number of individuals. IgG4-RD = IgG4-related disease.

**Table 2.** International consensus guidance statements on the treatment of IgG4-related disease (IgG4-RD), voting agreement, level of evidence, and citations

| Statement   | % agreement | Evidence level/grade of recommendation | References                         |
|---|-------------|--|------------------------------------|
| 1. The most accurate assessment of IgG4-RD are based on a full clinical history, physical examination, selected laboratory investigations, and appropriate radiology studies.   | 96          | 4/C                                    | 37, 51, 53, 54, 66, 67             |
| 2. Diagnostic confirmation by biopsy is strongly recommended for the exclusion of malignancies and other IgG4-RD mimics.  | 94          | 5/D                                    |                                    |
| 3. All patients with symptomatic, active IgG4-RD require treatment, some urgently. A subset of patients with asymptomatic IgG4-RD require treatment.  | 87          |  |                                    |
| 4. Glucocorticoids are the first-line agent for remission induction in all patients with active, untreated IgG4-RD unless contraindications to such treatment are present.  | 94          | 2b/B                                   | , 12–77                            |
| 5. Some but not all patients require the combination of glucocorticoids and a steroid-sparing immunosuppressive agent from the start of treatment. This is because glucocorticoid monotherapy will ultimately fail to control the disease and long-term glucocorticoid toxicities pose a high risk to patients. | 46          | 4/C                                    | 38, 55, 56, 66, 78                 |
| 6. Following a successful course of induction therapy, certain patients benefit from maintenance therapy.   | 94          | 2b/B                                   | 38, 47, 48, 50, 51, 54, 55, 67, 73 |
| 7. Re-treatment with glucocorticoids is indicated in patients who relapse off of treatment following successful remission induction. Following relapse, the introduction of a steroid-sparing agent for continuation in the remission maintenance period should be considered.                                  | 81          | 4/C                                    | 45, 56, 57, 59, 60, 77, 78         |

**Ποιοι ασθενείς απαιτούν  
θεραπεία;**

- 1. Όλοι οι συμπτωματικοί**
- 2. Μια υποομάδα  
ασυμπτωματικών**

**Table 2.** International consensus guidance statements on the treatment of IgG4-related disease (IgG4-RD), voting agreement, level of evidence, and citations

| Statement   | % agreement | Evidence level/grade of recommendation | References  |
|---|-------------|--|---|
| 1. The most accurate assessment of IgG4-RD are based on a full clinical history, physical examination, selected laboratory investigations, and appropriate radiology studies.   | 96          | A/C                                    | 27, 51, 53, 54, 66, 67                            |
| 2. Diagnostic confirmation by biopsy is strongly recommended for the exclusion of malignancies and other IgG4-RD mimics.  | 94          |  |   |
| 3. All patients with symptomatic, active IgG4-RD require treatment, some urgently. A subset of patients with asymptomatic IgG4-RD require treatment.  | 87          |  |   |
| 4. Glucocorticoids are the first-line agent for remission induction in all patients with active, untreated IgG4-RD unless contraindications to such treatment are present.  | 94          | 2b/B                                   | 38, 39, 47, 51, 53, 54, 57, 66, 67, 69, 70, 72–77 |
| 5. Some but not all patients require the combination of glucocorticoids and a steroid-sparing immunosuppressive agent from the start of treatment. This is because glucocorticoid monotherapy will ultimately fail to control the disease and long-term glucocorticoid toxicities pose a high risk to patients. | 46          | 4/C                                    | 78  |
| 6. Following a successful course of induction therapy, certain patients benefit from maintenance therapy.   |             |  | 67, 73  |
| 7. Re-treatment with glucocorticoids is indicated in patients who relapse off of treatment following successful remission induction. Following relapse, the introduction of a steroid-sparing agent for continuation in the remission maintenance period should be considered.                                  |             |  | 60, 77, 78  |

**Watchfull waiting**

1. Ασυμπτωματική λεμφαδενοπάθεια
2. Οζίδια στον πνεύμονα (τυχαίο εύρημα)
3. Μικρού βαθμού διόγκωση υπογναθίων

**Πολλά όργανα παραμένουν ασυμπτωματικά μέχρι την ανάπτυξη ίνωσης**



# Άμεση έναρξη θεραπείας σε ενεργό νόσο

σε σύντομο χρονικό διάστημα (εβδομάδες ή μήνες) μπορεί να εμφανισθούν μη αντιστρεπτές βλάβες οργάνων

Table 4. IgG4-related disease manifestations in which urgent treatment is recommended

| Manifestation                | Rationale for urgent treatment  |
|------------------------------|---|
| Aortitis                     | Inflammatory aortic aneurysms can continue to enlarge and are at risk for dissection.                                 |
| Retroperitoneal fibrosis     | Progressive disease may lead to irreversible nerve damage/pain and/or ureteral obstruction/renal failure.             |
| Proximal biliary strictures* | Untreated disease may lead to superimposed infectious cholangitis and eventually irreversible fibrosis and cirrhosis. |
| Tubulointerstitial nephritis | Untreated disease may lead to irreversible chronic kidney disease.  |
| Pachymeningitis              | Untreated disease puts the patient at risk for neurologic deficits and/or seizures.                                   |
| Pancreatic enlargement       | Untreated disease may lead to irreversible pancreatic exocrine and endocrine failure.                                 |
| Pericarditis                 | Untreated disease may lead to tamponade or constrictive pericarditis  |

\* “Proximal” denotes involvement of the intrahepatic bile ducts or extrahepatic portion of the common bile duct that is superior to the intra-pancreatic portion.

**Table 2.** International consensus guidance statements on the treatment of IgG4-related disease (IgG4-RD), voting agreement, level of evidence, and citations

| Statement   | % agreement | Evidence level/grade of recommendation | References  |
|---|-------------|--|---|
| 1. The most accurate assessment of IgG4-RD are based on a full clinical history, physical examination, selected laboratory investigations and appropriate radiology studies.  | 96          |  | 38, 51, 66, 67  |
| 2. Diagnostic confirmation by biopsy is recommended for the exclusion of other IgG4-RD mimics.  |             |  |   |
| 3. All patients with symptomatic, active disease require treatment, some urgently. A subset of patients with asymptomatic IgG4-RD require treatment.  |             |  |   |
| 4. Glucocorticoids are the first-line agent for remission induction in all patients with active, untreated IgG4-RD unless contraindications to such treatment are present.  | 94          | 2b/B                                   | 38, 39, 47, 50, 51, 53, 54, 57, 66, 67, 69, 70, 72–77 |
| 5. Some but not all patients require the combination of glucocorticoids and a steroid-sparing immunosuppressive agent from the start of treatment. This is because glucocorticoid monotherapy will ultimately lead to disease relapse and long-term | 46          | 4/C                                    | 38, 55, 56, 66, 78                                    |

**Έναρξη αγωγής - επαγωγή ύφεσης  
Κορτικοειδή ο ακρογωνιαίος λίθος της  
θεραπείας  
Prednisone 0,6mg/kg/ημ**

**• επανεκτίμηση μετά 2-4 εβδομάδες για έναρξη σταδιακής μείωσης των κορτικοειδών**

successful remission induction. Following relapse, the introduction of a steroid-sparing agent for continuation in the remission maintenance period should be considered.



**Table 2.** International consensus guidance statements on the treatment of IgG4-related disease (IgG4-RD), voting agreement, level of evidence, and citations

| Statement   | % agreement | Evidence level/grade of recommendation | References         |
|---|-------------|--|--------------------|
| 1. <b>Θεραπεία συνδυασμού από την έναρξη της αγωγής</b>   |             |  | 53, 54, 66, 67     |
| • Ιάπωνες: 4/20=20%   |             |  |                    |
| • Λοιποί: 13/17=76%   |             |  | 68                 |
| 3. All patients with symptoms require treatment, some patients with asymptomatic disease require treatment.   |             |  |                    |
| 4. Glucocorticoids are the mainstay of remission induction in all patients with untreated IgG4-RD unless contraindications to such treatment are present.   |             |  |                    |
| 5. Some but not all patients require the combination of glucocorticoids and a steroid-sparing immunosuppressive agent from the start of treatment. This is because glucocorticoid monotherapy will ultimately fail to control the disease and long-term glucocorticoid toxicities pose a high risk to patients. | 46          | 4/C                                    | 38, 55, 56, 66, 78 |
| 6. Following a successful course of induction therapy, certain patients benefit from maintenance therapy.   | 94          |  |                    |
| 7. Re-treatment with glucocorticoids is indicated in patients who relapse off of treatment following successful remission induction. Following relapse, the introduction of a steroid-sparing agent for continuation in the remission maintenance period should be considered.                                  | 81          |  |                    |

**Σε ποιους ασθενείς θεραπεία συνδυασμού;**

- Αδυναμία μείωσης κορτικοειδών λόγω επίμονης ενεργού νόσου
- Προσβολή ζωτικού οργάνου (επί υποτροπής κίνδυνος μόνιμης βλάβης)

- ✓ RTX: 3 εβδομαδιαίες δόσεις 375mg ή 2 δόσεις 1gr
- ✓ AZA
- ✓ MTX, LF
- ✓ MMF
- ✓ ΚΥΚΛΟΦΩΣΦΑΜΙΔΗ

**Table 2.** International consensus guidance statements on the treatment of IgG4-related disease (IgG4-RD), voting agreement, level of evidence, and citations

| Statement  | % agreement | Evidence level/grade of recommendation | Citations   |
|--|-------------|--|---|
| 1. The basic treatment of IgG4-RD is with glucocorticoids and immunosuppressive agents.  | 53          | 4/C                                    | 53, 54, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 |
| 2. Disease relapse is common after treatment with glucocorticoids and immunosuppressive agents.  | 68          | 4/C                                    | 68  |
| 3. All patients with IgG4-RD require long-term maintenance therapy.  | 48          | 4/C                                    | 48, 51, 55, 67, 69-74   |
| 4. Glucocorticoid monotherapy is not sufficient for long-term disease control and long-term glucocorticoid toxicities pose a high risk to patients.  | 47          | 4/C                                    | 47, 50, 51, 53, 54, 57, 66, 67, 69, 70, 72-77   |
| 5. Some but not all patients benefit from long-term maintenance therapy with glucocorticoids and immunosuppressive agents as part of treatment. This is because glucocorticoid monotherapy will ultimately fail to control the disease and long-term glucocorticoid toxicities pose a high risk to patients. | 46          | 4/C                                    | 58, 55, 56, 66, 78  |
| 6. Following a successful course of induction therapy, certain patients benefit from maintenance therapy.  | 94          | 4/C                                    |   |
| 7. Re-treatment with glucocorticoids is indicated in patients who relapse off of treatment following successful remission induction. Following relapse, the introduction of a steroid-sparing agent for continuation in the remission maintenance period should be considered.                               | 81          | 4/C                                    |   |

±  
 ✓ AZA  
 ✓ MTX, LF  
 ✓ MMF

**Θεραπεία συντήρησης**  
**Σταδιακή μείωση κορτικοειδών (διάρκεια 3-6μήνες)**  
 ➤ 10mg ανά 2εβδ. μέχρι τα 20mg/ημ  
 ➤ Παραμονή 2 εβδομάδες  
 ➤ 5mg ανά 2 εβδ  
 ➤ Δόση συντήρησης 2,5-5mg/ημ μέχρι και 3 έτη

**Ενδείξεις μακροχρόνιας θεραπείας συντήρησης**  
 ✓ Ιστορικό υποτροπών της νόσου  
 ✓ Πολυοργανική προσβολή  
 ✓ Προσβολή ζωτικού οργάνου  
 ✓ Αυξημένη συγκέντρωση IgG4

6. Following a successful course of induction therapy, certain patients benefit from maintenance therapy.



**Table 2.** International consensus guidance statements on the treatment of IgG4-related disease (IgG4-RD), voting agreement, level of evidence, and citations

| Statement  | % agreement | Evidence level/grade of recommendation | References                         |
|--|-------------|--|------------------------------------|
| 1. The most accurate assessment of IgG4-RD are based on a combination of laboratory examination and appropriate imaging studies.   | 96          | A/C                                    | 27, 51, 53, 54, 66, 67             |
| 2. Diagnostic criteria for IgG4-RD are based on a combination of laboratory examination and other studies.   | 96          | A/C                                    | 27, 51, 53, 54, 66, 67             |
| 3. All patients with IgG4-RD require treatment. Patients with mild disease may be treated with low-dose glucocorticoids.   | 96          | A/C                                    | 27, 51, 53, 54, 66, 67             |
| 4. Glucocorticoids are the first-line treatment for remission induction in all patients with untreated IgG4-RD unless contraindications to such treatment are present.   | 94          | A/C                                    | 27, 51, 53, 54, 66, 67             |
| 5. Some but not all patients require continuation of glucocorticoids and a steroid-sparing immunosuppressive agent from the start of treatment. This is because glucocorticoid monotherapy will ultimately fail to control the disease and long-term glucocorticoid toxicities pose a high risk to patients. | 46          | A/C                                    | 27, 51, 53, 54, 66, 67             |
| 6. Following a successful course of induction therapy, certain patients benefit from maintenance therapy.  | 94          | 2/D                                    | 28, 47, 48, 50, 51, 54, 55, 67, 73 |
| 7. Re-treatment with glucocorticoids is indicated in patients who relapse off of treatment following successful remission induction. Following relapse, the introduction of a steroid-sparing agent for continuation in the remission maintenance period should be considered.                               | 81          | 4/C                                    | 45, 56, 57, 59, 60, 77, 78         |

**Υποτροπή μετά την επαγωγή ύφεσης**

- **464/1395=33%**
- **381/464: κορτικοειδή**
- **Μετά την διακοπή της κορτιζ**
- **Υπό κορτιζόνη: 136/381=36%**

| επιτυχής θεραπεία υποτροπής |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| αγωγή                       | % ανταπόκριση ασθενών |
| Μόνο κορτικοειδή            | 95                    |
| Κορτικοειδή + AZA           | 81                    |
| Κορτικοειδή + άλλα          | 72                    |
| RTX                         | 100                   |

72-77

# συμπερασματικά

- Η IgG4-RD είναι μια (αυτοάνοση) νόσος που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή και ίνωση
- Η παθογένειά της αποτελεί αντικείμενο συζήτησης
- Λεμφαδένες, δακρυϊκοί, υπογνάθιοι αδένες και πάγκρεας είναι τα συνήθως προσβαλλόμενα όργανα
- Τα κορτικοειδή αποτελούν προς το παρόν την μόνη αξιολογημένη θεραπεία
- Αναφορές σχετικά με την χορήγηση ανοσοκατασταλτικών και βιολογικών φαρμάκων είναι ελπιδοφόρες



**Κ. Βολανάκης**

*Το λιμάνι του Βόλου (1875;). 32,5 εκ. x 48 εκ. Λάδι  
σε μουσαμά. Εθνική Πινακοθήκη της Ελλάδας*