



Εθνικό &
Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο
Αθηνών

IgG4 σχετιζόμενη νόσος Σύγχρονη διάγνωση και θεραπεία

ΕΑΡΙΝΕΣ ΗΜΕΡΕΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΕΡΕ-ΕΠΕΡΕ

ΣΑΒΒΑΤΟ 14 ΜΑΪΟΥ 2022

ΑΝΔΡΕΑΣ Β. ΓΟΥΛΕΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ



Παθολογική
Φυσιολογία
Ιατρική Σχολή

ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

- Καμία σύγκρουση συμφερόντων

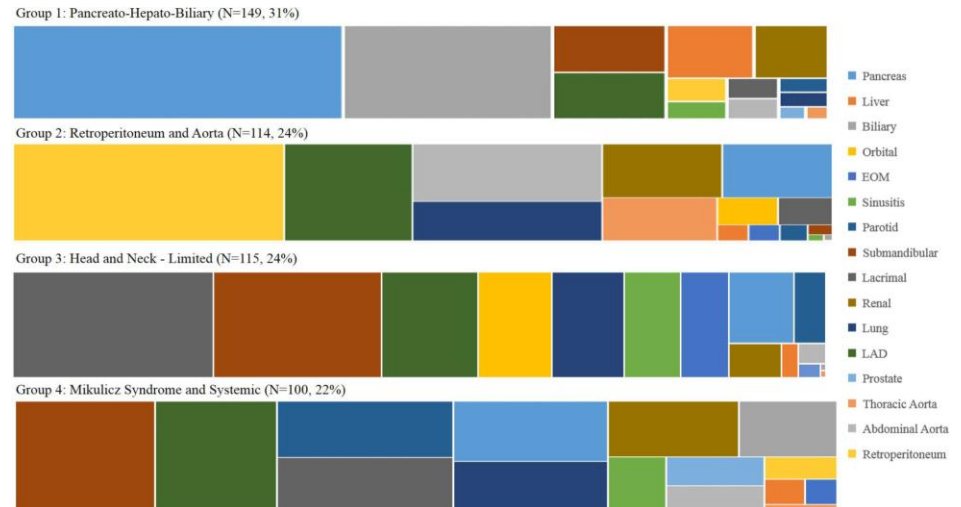
IgG4-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ

- Ινωτικό και φλεγμονώδες στοιχείο
 - Ογκόμορφες βλάβες (εστιακή ή διάχυτη)
 - Λεμφοπλασματοκυταρικό διήθημα πλούσιο σε IgG4+ πλασματοκύτταρα
 - Ίνωση με σπειροειδές πρότυπο
- Αυξημένα επίπεδα IgG4 στον ορό
- Συνήθως απουσία δεικτών φλεγμονής
- Προσβολή ενός ή περισσοτέρων οργάνων
- Συνήθως ιστική καταστροφή και λειτουργική ανεπάρκεια υποξέως, σπανιότερα αυτόματη ύφεση ή επιθετική συμπεριφορά
- Ποικιλία στην βαρύτητα, πρόγνωση και φυσική πορεία της νόσου

IgG4-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ

Φαινότυποι

- I: παγκρεατο-ηπατο-χοληφορος νόσος
- II: οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση/αορτίτιδα
- III: νόσος περιορισμένη σε κεφαλή τράχηλο
- IV: νόσος ομοιάζουσα με κλασσικό σύνδρομο Mikulicz



IgG4-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

ΜΙΜΗΤΕΣ

- Νεοπλασίες
- Λεμφοϋπερπλαστικά
- Λοιμώξεις
- Αυτοάνοσα νοσήματα

ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- Σύνδρομο Sjogren
- ΣΕΛ
- ANCA αγγειίτιδες
- Σαρκοείδωση
- IPAF
- Castleman

IgG4-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

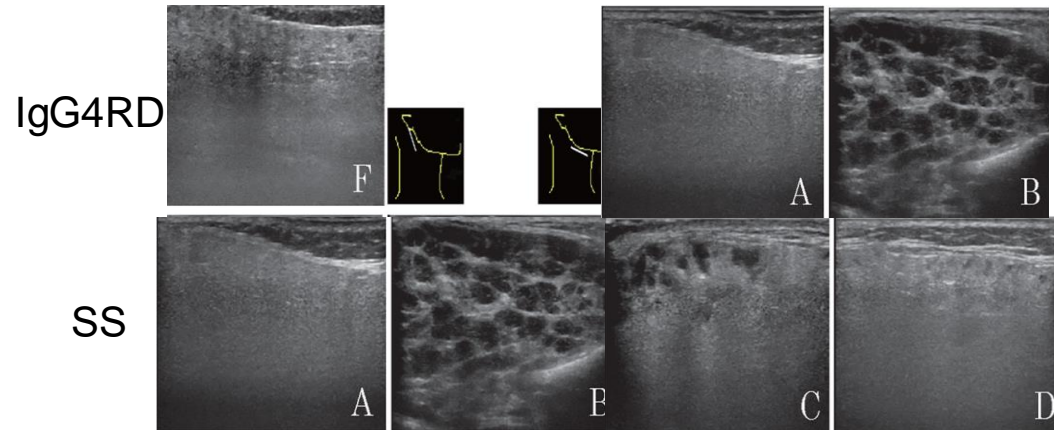
- Ιστορικό και Φυσική εξέταση
- Εργαστηριακός έλεγχος
 - **Επίπεδα IgG4+ στον ορό**
 - Αυτο-αντισώματα
 - Συμπληρώματα στον ορό
 - **Πλασμαβλάστες (CD19^{low}CD38⁺CD20⁻CD27⁺)**
 - **Περιφερικά T_{fh} like cells (CD4⁺CXCR5⁻PD-1⁺)**
- Απεικονιστικός έλεγχος
 - **U/S, PET-CT; CT, MRI,**
- Βιοψία πάσχοντος οργάνου

SS ΚΑΙ IgG4-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

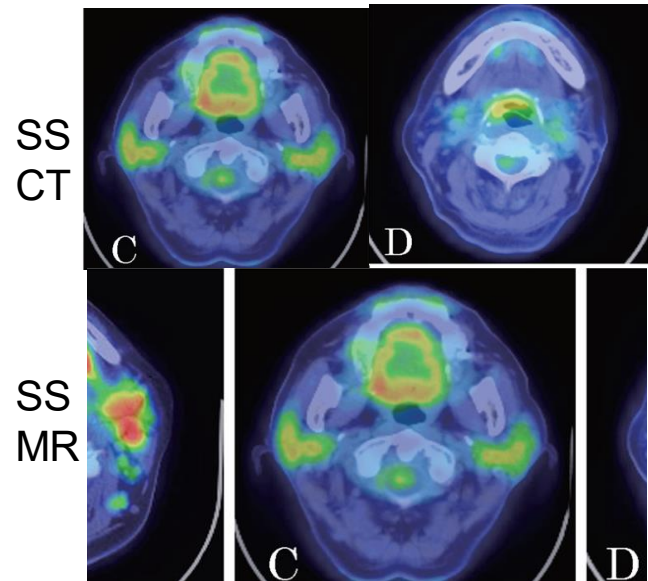
U/S

- υπόηχες περιοχές + αυξημένης ηχογένειας γραμμές και σημεία (SS και IgG4RD)
- δικτυωτό και οζώδες πρότυπο (παρωτίδες) (IgG4RD)



MRI (παρωτίδων/υπογνάθιων)

- IgG4RD: αυξημένο μέγεθος
- SS: μικρό μέγεθος, ατροφία, λιπώδης εκφύλιση, κύστεις κ πρότυπο salt pepper



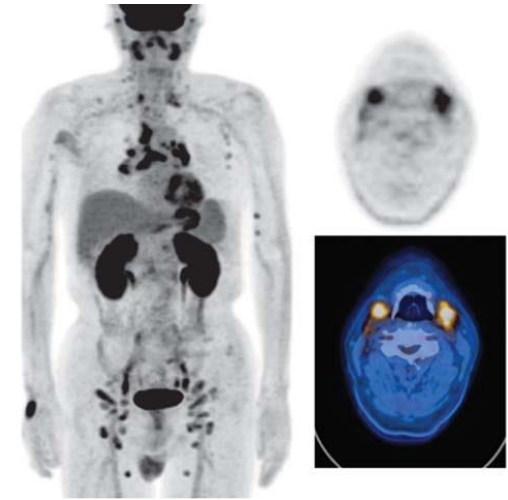
CT

- SS: + αποπιτανώσεις

IgG4-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

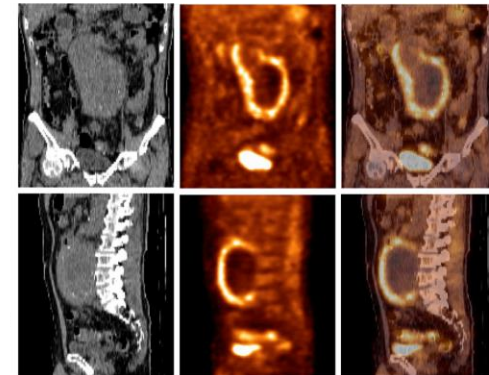
PET-CT

- Διάγνωση και έκταση νόσου
 - Πάγκρεας, λεμφαδένες, σιελογόνοι, αορτή, πνεύμονες, νεφροί, στεφανιαίες, οπισθο-περιτόναιο: SUVmax 15.5-1.5
- Ανταπόκριση στη θεραπεία
- Μη συσχέτιση SUVmax με IgG4, CRP



Dondi et al. Nuc Med Commun 2022
Lee et al. Clin Nucl Med 2016

- Διαφορική διάγνωση
 - IgG4RD vs SS (παρωτίδες/υπογνάθιοι): οίδημα vs ↓ συσσώρευση
 - IgG4RD vs Σαρκοείδωση: ↓ SUVmax (4.2 vs 7.2), διαφορετικό πρότυπο
 - IgG4RD vs Νεοπλασία : ↓ SUVmax (4.6 vs 7.1), διάχυτο πρότυπο
 - IgG4RD αγγειίτιδα vs μη αγγειίτιδα: ↑ TBR (υπονεφρική/λαγόνιες) (2.5 και 2.0)

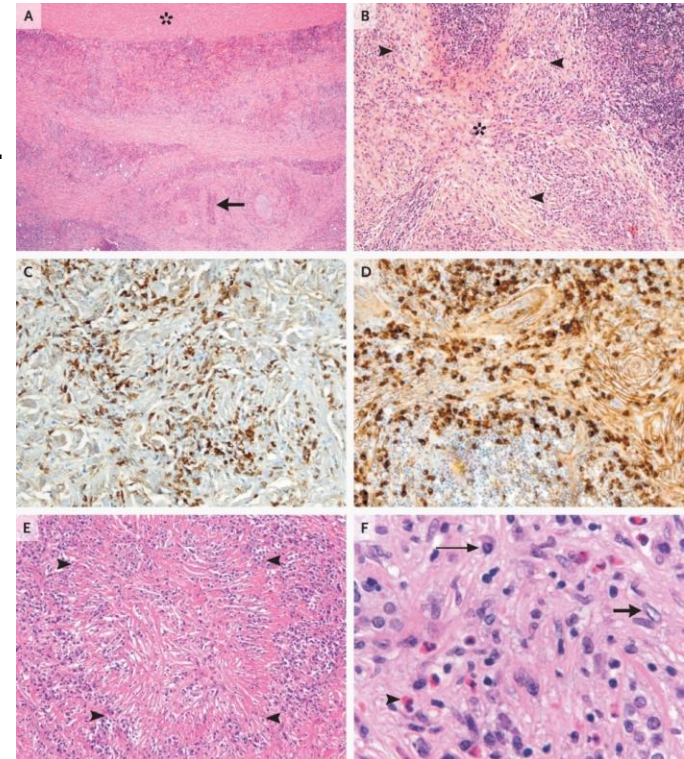


Shimizu et al. Arthritis Res Ther 2015
Yoo et al. Clin Rheumatol 2021
Ozawa et al. Nagoya J Med Sci 2020
Shimizu et al. Arthritis Res Ther 2015
Imai et al. J Nucl Cardiol 2021

IgG4-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

- Πρωτεύοντα
 - Πυκνό λεμφοπλασματοκυτταρικό διήθημα
 - IgG4:IgG > 40%-50% ή IgG4 > 10-200 κ.ο.π. (αναλόγως οργάνου)
 - Ίνωση με σπειροειδές πρότυπο
 - Αποφρακτική φλεβίτιδα
- Δευτερεύοντα
 - Προσβολή άλλων οργάνων
 - IgG4 στον ορό > 135mg/dl
 - Αυξημένα ηωσινόφιλα
 - Φλεβίτιδα μη αποφρακτική



IgG4-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

- 77 IgG4RD (n=77) vs 28 μη IgG4RD(n=28) (οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση):
 - άνδρες
 - οξεία νεφρική
 - ↑ ΤΚΕ, ↑ CRP
 - ουρητήρες
 - **IgG4+/IgG, IgG4+>10κοπ**
- 18 IgG4RD >2 όργανα → 39 samples → IgG4+/κοπ σε υπογνάθιους, δέρμα

	Numbers of IgG4+ plasma cells (/hpf)	
Meningus	>10	>10
Lacrimal gland	>100	>100
Salivary gland	>100	>100
Lymph node	>100	>50
Lung (surgical specimen)	>50	>50
Lung (biopsy)	>20	>20
Pleura	>50	>50
Pancreas (surgical specimen)	>50	>50
Pancreas (biopsy)	>10	>10
Bile duct (surgical specimen)	>50	>50
Bile duct (biopsy)	>10	>10
Liver (surgical specimen)	>50	>50
Liver (biopsy)	>10	>10
Kidney (surgical specimen)	>30	>30
Kidney (biopsy)	>10	>10
Aorta	>50	>50
Retroperitoneum	>30	>30
Skin	>200	>200

IgG4-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

CDC 2011

1) Κλινική συμμετοχή οργάνου
(διάχυτη ή ογκόμορφη προσβολή)

2) IgG4 \geq 135mg/dl

3) Λεμφο-πλάσματοκυτταρική
διήθηση με ίνωση + λόγος
IgG4+/IgG > 40%, IgG4+ > 10 κοπ

RCDC 2020

1) + απεικονιστική προσβολή +
λεμφαδενοπάθεια στα πλαίσια
εμπλοκής οργάνου + οργανο-
ειδικά κριτήρια

2) IgG4 \geq 135mg/dl

3) + σπειροειδής ίνωση ή
αποφρακτική φλεβίτιδα

IgG4-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ

ΔΙΑΓΝΩΣΗ-ACR/EULAR 2019

1° Βήμα (κριτήρια εισαγωγής)

- Κλινική ή απεικονιστική συμμετοχή τυπικών οργάνων ή ιστοπαθολογία συμβατή αγνώστου αιτιολογίας

2° Βήμα (κριτήρια αποκλεισμού)

- Πυρετός, μη ανταπόκριση στα στεροειδή, ηωσινοφιλία, αυτό-αντοσώματα, απεικονιστικά ή ιστοπαθολογικά ενδεικτικά άλλων καταστάσεων

3° Βήμα (αξιολόγηση)

- Ιστοπαθολογία, επίπεδα IgG4, συμπληρώματα, κλινικά, απεικονιστικά

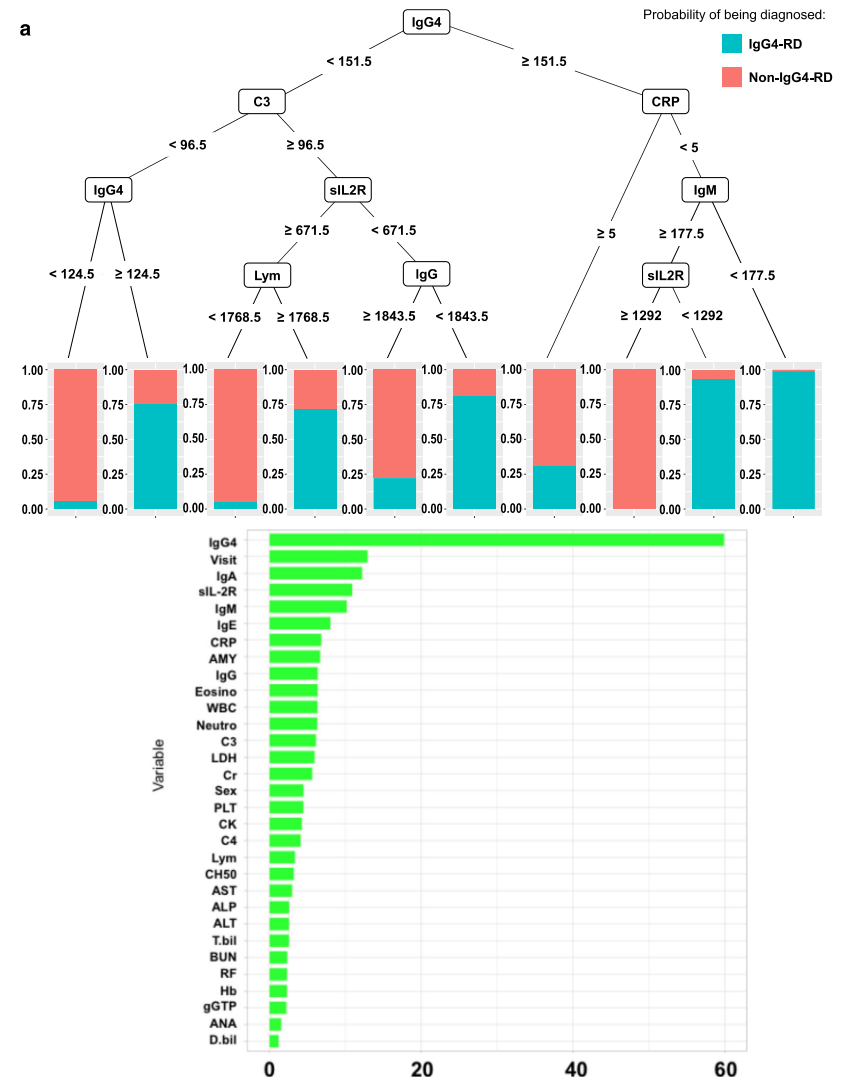
4° Βήμα

- Score \geq 20

IgG4-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗ-ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΜΑΘΗΣΗ

IgG4 ΣΝ

- 602 IgG4RD + 204 μη IgG4RD (SS, SLE, ANCA, IIMs, Castleman, Σαρκοείδωση)
- CART
 - Ακρίβεια=0.914, Ευαισθησία=0.983, Ειδικότητα=0.714, AUC=0.90
- Random Forest
 - Ακρίβεια=0.938, Ευαισθησία=100, Ειδικότητα=0.762, AUC=0.974



IgG4-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ANCA ΑΓΓΕΙΤΙΔΕΣ

ΥΠΕΡ

- AVV+IgG4RD
 - άτυπες εκδηλώσεις (παχυ-μηνιγγίτιδα, οφθαλμική μάζα και χρόνια περι-αορτίτιδα/οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση)
 - IgG4 επίπεδα και ANCA-MPO

Danlos et al. Autoimmun Rev 2017
Kawashima et al. Immunol Res 2019

- ANCA-ΣΝ
 - Ιστολογικά κριτήρια IgG4 RD (10%)
 - IgG4 επίπεδα + ANCA-MPO

Masuzawa et al. Clin Exp Nephrol 2019
Ma et al. Int J Rheum Dis 2019

ΚΑΤΑ

- IgG4RD
 - ANCA (-)
 - ANCA+ (MPO/PR3) χωρίς εκδηλώσεις

Erden et al. Int J Rheum Dis 2019
Yoo et al. Clin Rheumatol 2020

- AVV
 - ↑ IgG4 επίπεδα χωρίς IgG4RD κριτήρια

Yoo et al. Clin Rheumatol 2020

IgG4-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Θεραπεία Εφόδου

- Πρεδνιζόνη 0.6-1mg/Kg (2-4 εβδομάδες)
- tapering σε 4-6 μήνες ± DMARDs (AZA, MTX, MMF, LF, tacrolimus, ciclosporine, iguratimod, CYC) (οργανο-εξαρτώμενη)

Θεραπεία Ύφεσης (πολύ-οργανική νόσος ή υψηλά επίπεδα IgG4+)

- Χαμηλές δόσεις στεροειδών, CYC, MMF, Iguratimod

Υποτροπή και ανθεκτικότητα

- Rituximab

IgG4-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ

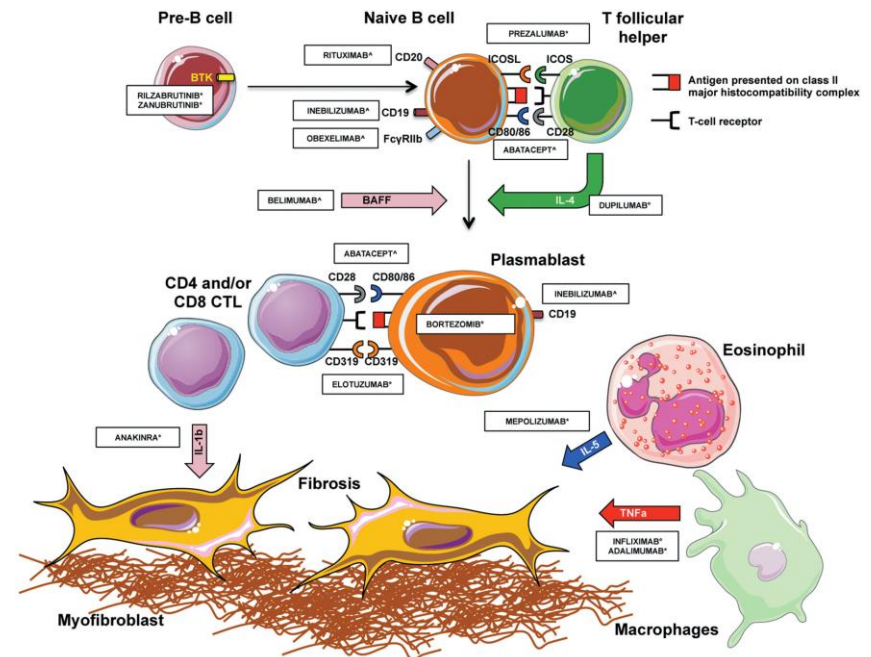
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Αντι-B θεραπείες

- Αντι-CD20 (rituximab)
- Αντι-CD19 (obexelimab, inebilizumab)
- Αντι-BTK (rilzabrutinib, zanubrutinib)
- Αντι-πρωτεασώματος (*bortezomib*)
- Αντι-ubiquitination (lenalidomide)

Αντι-T θεραπείες

- Αντι-SLAMF7 (elotuzumab)
- CTLA4-CD80/86 (Abatacept)
- Αντι-ICOSL (prezalumab) ?



IgG4-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

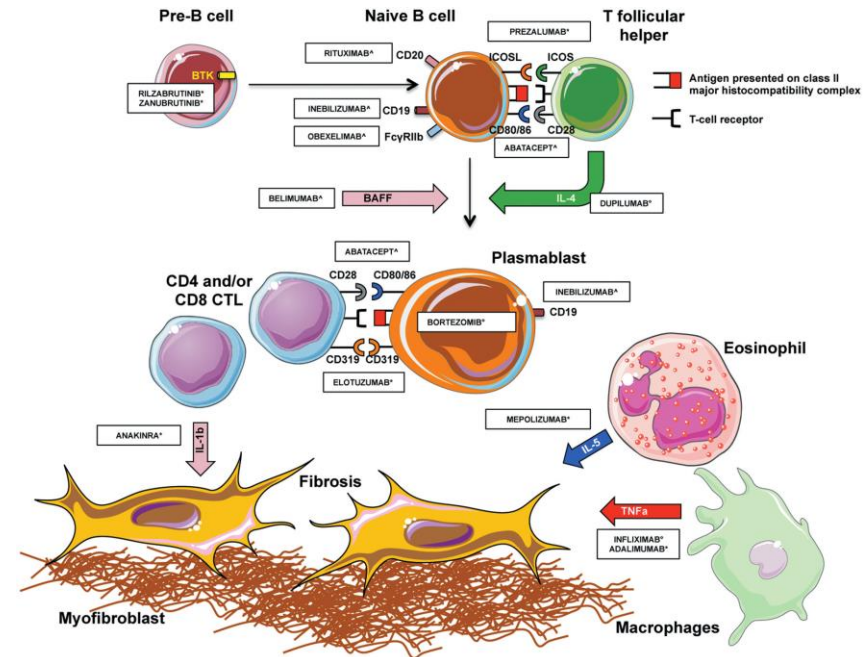
Έναντι κυτταροκινών

- Αντι-IL-4Rα (*dupilumab*)
- Αντι-IL-1 (*anakinra*)?
- Αντι-TNFα (*infliximab/adalimumab*)
- Αντι-BAFF (*belimumab*)
- Αντι-IL-5 (*mepolizumab*)

Έναντι ενδοκυττάρων

σηματοδοτικών μονοπατιών

- JAK/STAT?

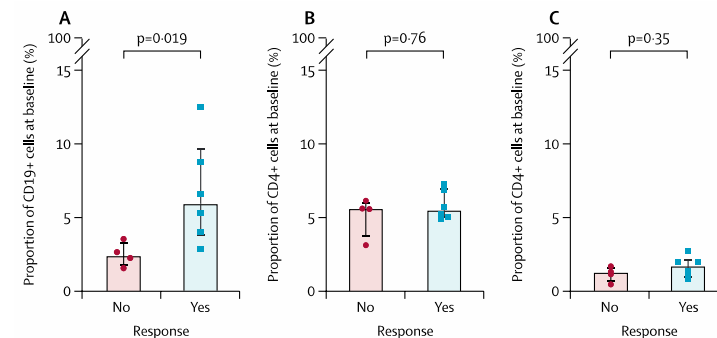
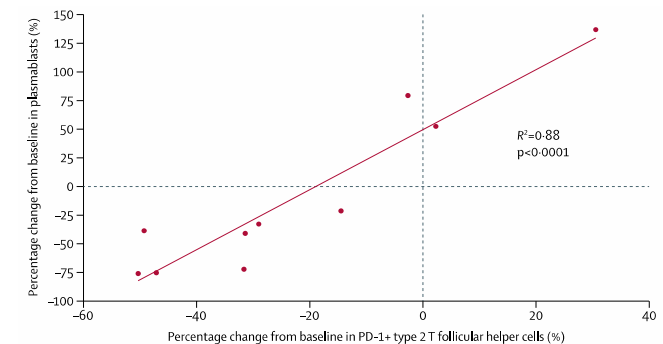


IgG4-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ ΑΒΑΤΑCEPT

- 10 IgG4 ΣΝ 2019 ACR/EULAR + IgG4RD RI \geq 2
- D/C GC<4w και DMARDs (screening)
- Abatacept sc 125mg/w \pm πρεδνιζόνη
- Πρωτεύον (24w): IgG4RD RI=0, πρεδνιζόνη 0 mg/d, μη υποτροπή
- Δευτερεύοντα: χρόνος ύφεσης IgG4RD RI=0, αριθμός υποτροπών, ολικές IGs, IgG, IgE, C3, C4, PGA, αθροιστική δόση στεροειδών, ασφάλεια

	Participants with IgG4-related disease (n=10)
Complete remission at week 24	3/10 (30%)
Disease response at week 12	6/10 (60%)
Disease response at week 24	5/10 (50%)
Decrease from baseline in serum IgG4 concentration among responders	3/6 (50%)
Decrease from baseline in serum IgE concentration among responders	6/6 (100%)

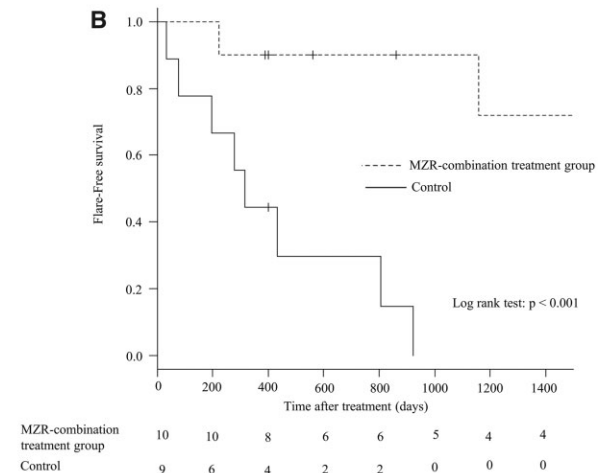
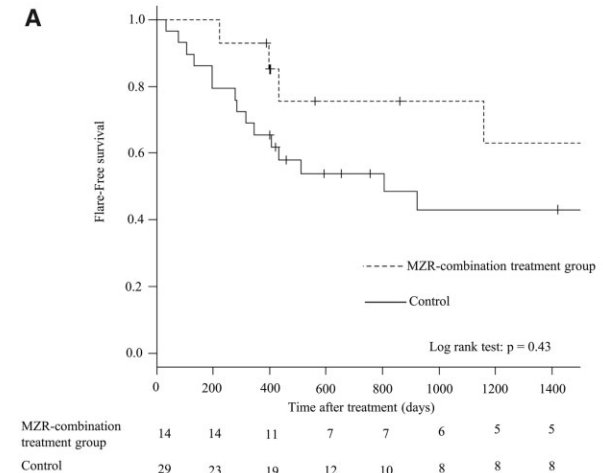
Data are n/N (%).



IgG4-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ

MIZORIBINE

- Αναδρομική: 14 IgG4 ΣΝ: MZR + GC (MZR) vs 29 IgG4 ΣΝ GC ± DMARDs (CON) (CDC2011)
- MZR>CON: αριθμό οργάνων, μονήρες, >3
- Πρωτεύον: διάστημα ελεύθερο υποτροπής (όχι DMARD για μείωση GC)
- Δευτερεύοντα: ολικές IGs, IgG, αθροιστική δόση στεροειδών στους 6, 12, 24 μήνες, ασφάλεια



IgG4-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ΔΙΑΓΝΩΣΗ
 - Νέοι βιοδείκτες
 - U/S για ΔΔ IgG4RD και SS
 - PET-CT (ΔΔ με κακοήθεια και βιοψία, έκταση και ανταπόκριση στη θεραπεία)
 - Σπάνια αλληλοεπικάλυψη με AVV
- Θεραπεία
 - Χαμηλότερες δόσεις στεροειδών
 - Πολύ-επίπεδες θεραπείες
 - Abatacept
 - MZR/MMF

Σας Ευχαριστώ!