

Æxli af óþekktum toga: Tilfelli

Árni Jón Geirsson¹ læknir, Sigríður Þórdís Valtýsdóttir² læknir, Andrés Sigvaldason¹ læknir,
Margrét Sigurðardóttir³ læknir

ÁGRIP

IgG4-tengdur sjúkdómur getur valdið meinsemdum í ýmsum líffærum. Hann líkist oft æxli eða bólgu í einu eða fleiri líffærum í senn. Þessar meinsemdir eru samsettar af þéttri íferð plasmافرumna sem tjá IgG4-mótefni á yfirborði sínu. Í blóði getur sést hækkun á IgG4-mótefnum og óþroskuðum plasmافرumum. Eftir því sem sjúkdómurinn þróast, verður örvefsmýndun í þessum meinsemdum og hún ræður svöruninni við

meðferð sem byggist á sterameðferð og öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Nýlega hefur verið sýnt fram á góða svörun með líftæknilýfinu rituximab. Lýst er sjúkrasögu konu sem greindist með hnút í brjósti og fyrirferð í lunga sem reyndist eftir langa greiningartöf vera IgG4-tengdur sjúkdómur þar sem meðferð með rituximab gaf sjúkdómshlé.

Tilfelli

Heilsuhraust reglusöm kona fædd 1949 fann hnút í vinstra brjósti í apríl 2003. Við ómskoðun á brjóstinu var hnúturinn ómsnaður og þéttur. Hnúturinn var fjarlægður með fleygskurði skömmu síðar. Skoðun á sýninu leiddi í ljós þetta íferð plasmافرumna aðlægt kirtilgöngum og kirtilvef, án merkja um illkynja vöxt. Vefjagrein-ing var plasmافرumubrjóstabólga.

Eftir þetta var konan frísk þar til í janúar 2006, er hún vaknaði eina nóttina með sáran verk undir hægri rifjabarði. Hún fór á bráðamóttöku þar sem gerð var ómskoðun af kviðarholslíffærum, sem var eðlileg. Lungnamynd sýndi íferð í hægri lunga sem var túlkuð sem lungnabólga. Konan var meðhöndluð með sýklalyfi og útskrifuð heim. Þremur mánuðum síðar fékk konan aftur takverk í hægri hluta brjóstakassa. Hún leitaði aftur á bráðamóttöku, endurtekin röntgenmynd af lungum sýndi restar af íferð. Konan fékk aftur sýklalyf og var útskrifuð heim af bráðamóttöku. Mánuði síðar fékk hún hita og takverk vinstra megin í brjóstakassa, lungnamynd sýndi nýja íferð í vinstra lunga. Enn á ný var hún sett á sýklalyf og útskrifuð.

Í nóvember 2007 var fengin tölvusneiðmynd af lungum sem sýndi þéttingu um mitt hægri lunga. Mælt var með endurtekinni rannsókn eftir þrjá mánuði. Í febrúar 2008 sýndi ný tölvusneiðmynd minnkandi þéttingu út við fleiðru í hægri lunga. Í lok árs 2010 fær konan enn öndunarfæraeinkenni sem leiddi til þess að fengin var ný tölvusneiðmynd af lungum. Tölvusneiðmyndin sýndi tveggja cm hnútótta íferð, stærri en áður, á sama stað út við fleiðru í hægri lunga. Í framhaldinu var sjúklingi vísað í greiningarferli lungnaæxla á Landspítala. Öndunarpróf

og berkjuspeglun var hvort tveggja eðlilegt, nálarsýni úr hnútnum sýndi trefjavefslungnabólgu (*organizing pneumonia*). Á þessum tíma var mikil bólgusvörun í blóði, sökk 98 mm/klst. Sterameðferð var hafin, gefið var prednisólón 40 mg daglega. Hnúturinn minnk-aði nokkuð í byrjun, en fór síðan aftur stækkandi. Sterameðferð var aukin en það hafði ekki áhrif á sjúkdómseinkenni. Þegar þarna var komið sögu var sjúkdómurinn talinn illkynja og því var ákveðið að nema breytinguna á brott með opinni skurðaðgerð.

Í júní 2011 var gerður fleygskurður á hægri lunga, hnúturinn var fjarlægður í heild sinni með skurðaðgerð. Við skoðun á sýninu sást örvefsmýndun með bólgufrumum sem voru fyrst og fremst litlar eitilfrumur, einnig sást mikið af plasmافرumum. Gerðar voru ónæmislitánir sem sýndu blöndu af CD-20 og CD-3 jákvæðum eitilfrumum. Mikið sást af fjölstofna plasmافرumum. Bent var á að útlit þessara breytinga væri svipað og sást í brjóstavefsýninu frá árinu 2003. Í blóðprufu reynist vera lítið paraprótein IgG kappa 0,15g/L. Tekinn var beinmergur sem sýndi fjölstofna plasmافرumnaaukningu.

Í janúar 2013 veiktist konan enn á ný með mæði, hita, megrun og almennum slappleika. Blóðprufur fóru versnandi að nýju, með mikilli bólgusvörun eins og áður. Aftur kom verkur undir hægri rifjabarði. Tölvusneiðmynd af kvið sýndi bólguíferð í fitu aðlægt hægri lifrablaði. Tölvusneiðmynd af lungum sýndi vaxandi þéttingu miðlægt í hægri lunga með eitlastækkunum í miðmæti. Útlit breytinganna vakti grun um krabbamein (mynd 1). Gerð var tölvustýrð grófnálarástunga og sýnataka frá þéttingunni í hægri lunganu. Í þessu sýni sást sams konar vefjabreytingar og í fyrri sýnum.

Að ráði lungnalæknis sjúklingsins voru öll vefjasýnin send til Massachusetts General sjúkrahússins (MGH) í Boston til endurgreiningar.

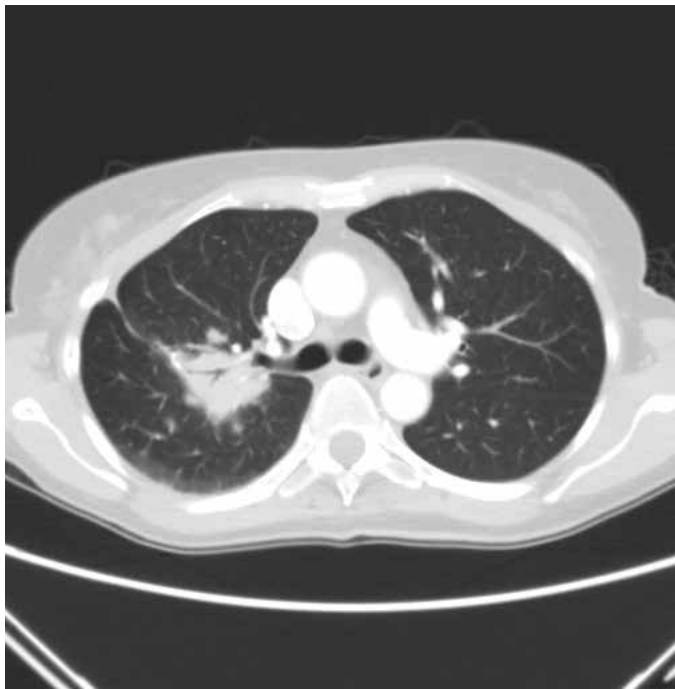
IgG4-tengdur sjúkdómur: Umræða

IgG4-tengdur sjúkdómur getur valdið meinsemdum í ýmsum líffærum. Þessar meinsemdir eru samsettar af þéttri íferð eitil-

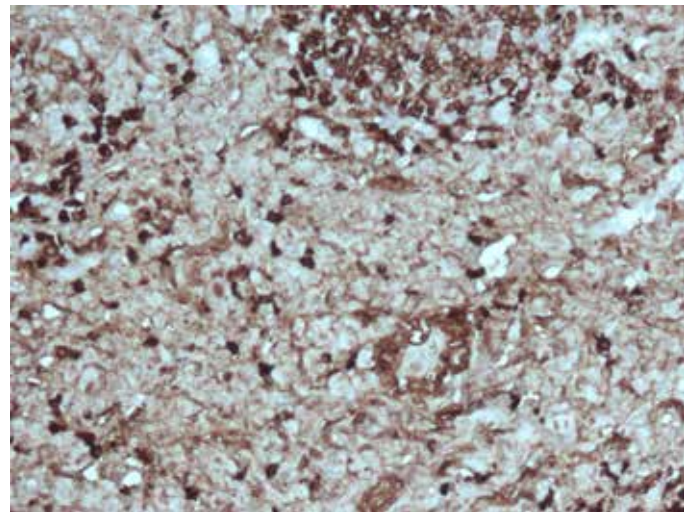
¹Lýflækningasviði, ²bráðalyfjagæðil lýflækningasviðs, ³meinafræðideild Landspítala. Fyrirspurnum svarar Árni Jón Geirsson, arnijon@landspitali.is

Tilfellið og umfjöllunin er birt með leyfi sjúklings.

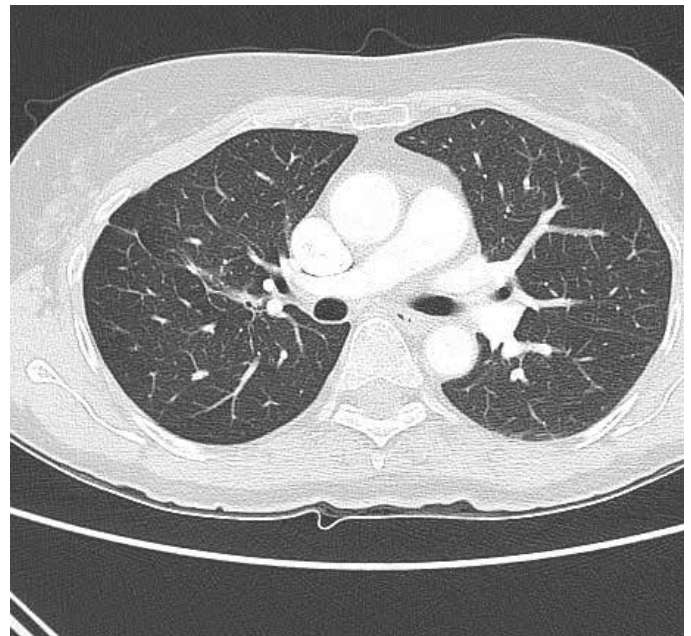
<https://doi.org/10.17992/ibl.2017.04.132>



Mynd 1. Tölvasneidmynd af lungum tekin í janúar 2013 sýnir stóra fyrirferð í miðju hægra lungu.



Mynd 2. IgG 20x ónæmislitun fyrir IgG4 sem litar stóran hluta af plasmafrumum í lungnavef.



Mynd 3. Tölvasneidmynd af lungum tekin í febrúar 2015, tæpum tveimur árum eftir rituximab-meðferð. Eðlileg mynd.

plasmafrumna sem tjá IgG4-mótefni á yfirborði sínu. Í þessum meinsemdum er oft hnattlaga örvefsmyndun, með bláæðabólgu og rauðkyrningum (eosinophil hvít blóðkorn). Þá er IgG4 hækkað í sermi í meira en helmingi tilfella. Sjúkdómnum var fyrst lýst 2003 af Kamisawa,¹ sem sjálfsofnæmis-brisbólgu. Sýni frá 8 sjúklingum í þeirri rannsókn sýndi plasmafrumur með IgG4 á yfirborði sínu.

Margir sjúkdómar sem lengi hafa verið þekktir undir ýmsum nöfnum hafa nú verið endurgreindir sem IgG4-tengdir sjúkdómar.² IgG4-tengdur sjúkdómur getur birst með margvíslegum hætti, frá einu eða fleiri líffærakerfum í senn. Oftar en ekki frá mörgum líffærum samtímis, svo sem tára- og munnvatnskirtlum (*Mikulicz's syndrome*, Küttner-æxli (submandibular munnvatnskirtlar)), augntóft, skjaldkirtli (*Riedel's thyroiditis*), gollurshúsi, lungum, brjóstum, gallvegum, brisi, nýrum, ósæð, örvefsmyndun í kvið (*retroperitoneal fibrosis*, Ormonds-sjúkdómur), blöðruhálskirtli, húð og fleiri líffærum. Ef sjúkdómurinn á upptök sín í líffærum höfuðs og háls er kynjahlutfallið jafnt, en ef sjúkdómurinn á upptök annars staðar er hann mun algengari meðal karla. Sjúkdómsmynd og horfur eru aftur á móti svipaðar milli kynja.³

Talið er að IgG4-mótefnin hafi ekki þýðingu í meingerð sjúkdómsins, heldur endurspegli ónæmisfræðilega svörun við óþekktu áreiti. Talið er að B-eitilfrumur og þá sérstaklega óþroskaðar plasmafrumur (plasmablastar) í blóðrásinni leiki stórt hlutverk í þessum sjúkdómi óháð magni IgG4-mótefnisins í blóðrásinni. Bæði B-eitilfrumur og óþroskaðar plasmafrumur hafa hlutverk í því að kynna mótefnavaka (*antigen*) fyrir T-eitilfrumum. Nýjar vísendingar eru um að einstofna CD4-jákvæðar T-eitilfrumur sem finnast bæði í blóði og vefjameinsemdum í miklum mæli hjá þessum sjúklingum skipti miklu í tilurð þessa sjúkdóms,⁴ þó svo að orsakir sjúkdómsins séu ókunnar enn sem komið er.^{2,5}

Sjúkdómurinn getur líkst æxlissjúkdómum eða langvinnum bólgusjúkdómum í hinum ýmsu líffærum. Sjúklingarnir geta fengið almenn einkenni eins og hita, slappleika og megrun en algengast er að staðbundin sjúkdómseinkenni frá viðkomandi líffæri séu ríkjandi. Í blóði getur sést bólgusvörun.⁶ Lykilatriði í greiningu þessa sjúkdóms er að ná í sýni úr meinsemdinni og lita fyrir IgG4-tengdum plasmafrumum.⁷ Einnig er hægt að mæla og meta óþroskaðar plasmafrumur í flæðissjá, en mikil fjölgun þessara frumna sést oft í þessum sjúkdómi, sem getur hjálpað til við greiningu sjúkdómsins. Þessum frumum fækkar mjög eða þær hverfa tímabundið við meðferð með rituximab.⁸ Mikilvægt er að

vera á varðbergi gagnvart þessum sjúkdómi hjá sjúklingum með torkennilega æxlis- eða bólgusjúkdóma.

Örvefsmýndunin í hinum sjúka vef ræður svöruninni við ónæmisbælandi meðferð, sé hún mikil má búast við dræmri svörun við meðferð. Engar tvíblindar rannsóknir liggja fyrir um það hvernig meðhöndla eigi þetta sjúkdómsástand. Oftast eru notaðir sterar, prednisólón 0,6-1,0 mg/kg og skammturinn minnkaður niður í samræmi við svörun. Einnig hafa verið notuð sterasparandi lyf eins og azathioprine, mycophenolate mofetil og methotrexate.³ Rituximab er nýtt líftæknilyf sem er einstofna mótefni gegn CD-20 eggjahvítuefni á yfirborði B-eitilfrumna og hefur einnig gefið góða raun.⁹ Þetta lyf veldur verulegri tímabundinni fækkun á B-eitilfrumum og þeim plasmafrumum sem þróast frá þeim. Horfur sjúklinga með þennan sjúkdóm eru mjög breytilegar, minnihluti sjúklinga læknast með tímabundinni ónæmisbælandi meðferð. Flestir sjúklinganna fá hins vegar langvinnan sjúkdóm sem halda þarf í skefjum með stöðugri ónæmisbælandi meðferð.

Vefjasýni frá sjúklingnum sem send voru til MGH í Boston sýndi, þegar gerð var sérhæfð litun, áberandi IgG4-jákvæðar eitilfrumur (mynd 2). Sjúklingurinn var meðhöndlaður í apríl 2013 með rituximab, 1000 mg gefið í æð í tvö skipti með tveggja vikna millibili. Einnig voru gefnir sterar um munn. Sterarnir voru

minnkaðir niður í ekkert seinni part þess árs. Sjúklingurinn hefur síðan verið án meðferðar við góða líðan. Tölvusneiðmynd af lungum tekin í febrúar 2015 sýndi nánast eðlilegt ástand (mynd 3). Síðustu blóðprufur frá febrúar 2017 voru eðlilegar: CRP <3g/L og sökk 2 mm/klst.

Heimildir

1. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003; 38: 982-4.
2. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. Mechanisms of disease. IgG4-Related Disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 539-51.
3. Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-Related Disease A Cross-sectional Study of 114 Cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 1812-9.
4. Mattoo H, Mahajan VS, Maehara T, Deshpande V, Della-Torre E, Wallace ZS, et al. Clonal expansion of CD4(+) cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG(4)-related disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 825-38.
5. Stone JH. IgG4-related disease: pathophysiologic insights drive emerging treatment approaches. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34: S66-S8.
6. Vasaitis L. IgG4-related disease: A relatively new concept for clinicians. *Eur J Intern Med* 2016; 27: 1-9.
7. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet* 2015; 385: 1460-71.
8. Brito-Zeron P, Bosch X, Ramos-Casals M, Stone JH. IgG4-related disease: Advances in the diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016; 30: 261-78.
9. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, Unizony S, Bloch DB, Stone JH. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine* 2012; 91: 57-66.

ENGLISH SUMMARY

Tumors of unknown origin: Case report

Árni Jón Geirsson¹, Sigríður Þórdís Valtýsdóttir², Andrés Sigvaldason¹, Margrét Sigurðardóttir³

IgG4 related disease is a recently recognized chronic fibrotic, inflammatory condition, caused by infiltrating IgG4 positive plasma cells that can cause tumor like disease in almost any organ in the body. Typical histopathology is lymphoplasmacytic infiltration of IgG4 positive cells, storiform fibrosis and obliterative phlebitis. Glucocorticoids alone or in combination with B-cell depletion with rituximab causes often good, lasting response. We present

here a lady with recurrent lung infiltration that simulated pneumonia and later tumor of the lung. She was also earlier diagnosed with lump in the breast that was found to contain similar IgG4 positive plasma cells that was also demonstrated in the lung biopsy. She responded very well to rituximab given on 2 occasions. Three years after this treatment she is in total remission.

¹Department of Medicine University Hospital Landspítalinn, ²Department of Pathology University Hospital Landspítalinn.

Key words: IgG4 related disease, rituximab treatment, plasmacytoma of breast, tumor of lung

Correspondence: Árni Jón Geirsson, arnijon@landspitali.is