

ARTICOL TRADUS DIN EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL

Manifestări pulmonare ale maladiei sclerozante asociate imunoglobulinei G4

J.H. Ryu¹, H. Sekiguchi¹, E.S. Y²

1. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, 2. Division of Anatomic Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

REZUMAT

Maladia sclerozantă asociată imunoglobulinei G4 (Immunoglobulin IgG4-related sclerosing disease – ISD) mai este denumită și maladia sistemică asociată IgG4, boala asociată IgG4 sau boala hiper-IgG4 și este o afecțiune fibro-inflamatorie sistemică recent descrisă, asociată cu niveluri circulante crescute de IgG4. Deși primele descrieri ale bolii se concentrau asupra afectării pancreatice (pancreatita autoimună), a devenit evident că ISD este o boală sistemică cu multiple fațete. Leziunea caracteristică ISD prezintă inflamație limfoplasmocitară, fibroză, flebită și plasmocite IgG4 pozitive. Boala poate fi localizată la unul sau două organe sau poate da afectare difuză multiorganică. Mai mult, leziunile din diferite organe se pot prezenta simultan sau metacron. În torace, leziuni asociate ISD au fost descrise în parenchimul pulmonar, în căile aeriene, pleură, dar și în mediastin. Datele publicate până în prezent sugerează că ISD poate fi responsabilă de o parte a diferitelor stări de cauză necunoscută întâlnite în torace, printre care pseudotumorile inflamatorii, pneumonitele interstițiale idiopatice, mediastinita fibrozantă, leziunile inflamatorii pleurale și, uneori, bolile căilor aeriene. Unele aspecte ale manifestărilor pulmonare atribuite ISD rămân controversate și sunt necesare studii suplimentare pentru a lămurii legătura acestei entități cu pneumologia, ca și relevanța sa în creștere.

Cuvinte-cheie: imunoglobulină G4, pneumopatie interstițială difuză, adenopatii, inflamație pulmonară

ABSTRACT

Pulmonary manifestations of immunoglobulin G4-related sclerosing disease

Immunoglobulin (Ig)G4-related sclerosing disease (ISD) (also called IgG4-related systemic disease, IgG4-related disease or hyper-IgG4 disease) is a recently described systemic fibroinflammatory disease associated with elevated circulating levels of IgG4. Although initial descriptions of this disorder focused on its pancreatic presentation (autoimmune pancreatitis), it has become apparent that ISD is a systemic disease with many facets. The lesion of ISD is characterised by lymphoplasmacytic inflammation, fibrosis, phlebitis and increased numbers of IgG4-positive plasma cells. The disease can either be localised to one or two organs, or be present with diffuse multi-organ disease. Furthermore, lesions in different organs can present simultaneously or metachronously. In the thorax, lesions associated with ISD have been described in the lung parenchyma, airways and pleura, as well as the mediastinum. Data published to date suggest that ISD may account for a portion of various fibroinflammatory conditions of unknown cause encountered in the chest, including inflammatory pseudotumours, idiopathic interstitial pneumonias, fibrosing mediastinitis, inflammatory pleural lesions and, occasionally, airway disease. Some aspects of pulmonary manifestations attributed to ISD remain controversial and additional studies are needed to clarify the relationship along with the increasing relevance of this disorder to pulmonary medicine.

Keywords: Immunoglobulin G4, interstitial lung disease, lymphadenopathy, pulmonary inflammation

Maladia sclerozantă asociată imunoglobulinei (Ig)G4 este o boală sistemică fibro-inflamatorie recent descrisă care asociază niveluri crescute de IgG4. Această maladie a mai fost menționată ca boala sistemică asociată IgG4, boala asociată IgG4 și boala hiper-IgG4¹⁻⁴. Deși nu s-a ajuns la un consens în privința numelui bolii, grupul nostru, ca și alții au preferat termenul de ISD, pe baza tendinței fibrosclerozante caracteristice a leziunilor asociate bolii. Raportările inițiale se concentrau asupra manifestărilor pancreatice, pentru care a fost propus inițial termenul de pancreatită autoimună, în 1995, de către Yoshida și col.⁵. În 2001, Hamano și col.⁶ au raportat concentrații serice crescute de IgG4 la 20 de pacienți cu pancreatită autoimună (sau pancreatită sclerozantă). Acum înțelegem că o proporție substanțială (40-60%) din cazurile de pancreatită autoimună reprezintă manifestarea pancreatică a ISD, adică a bolii sclerozante asociate IgG4⁷.

Studiile publicate în ultimii ani au documentat asocierea nivelului seric crescut al IgG4 cu leziunea caracteristică de infiltrate limfoplasmocitare dense conținând plasmocite IgG4 pozitive în diverse organe, printre care ductul biliar (colangită sclerozantă)^{8,11}, glanda salivară (sialadenită sclerozantă)^{2, 9,11}, glanda lacrimală (dacrioadenită sclerozantă)^{2, 10, 11}, ficat (hepatopatia IgG4)², rinichi (tumora pseudoinflamatorie)^{2,10}, retroperitoneu (fibroza retroperitoneală)^{2, 9,11}, aortă (anevrism inflamator)^{2, 12}, noduli limfatici^{2,9,13}, ca și plămâni^{2,10, 14,17}. ISD poate fi localizată la unul sau două organe sau poate fi prezentă ca boală difuză sistemică^{1-3, 18-20}. Mai mult, leziunile din diferite organe pot apărea simultan sau metacron.

În torace, ISD poate manifesta mai multe tipuri de afectare, unele dintre ele putând duce la compromiterea funcției pulmonare. Vom sumariza aspectele ISD relevante pentru pneumolog,

Tradus cu permisiunea European Respiratory Society nr. FPM149-2011-12; ©. European Respiratory Journal, January 2012 39:180-186; published ahead of print June 30, 2011, doi:10.1183/09031936.00025211

Traducere în limba română: dr. Irina Strâmbu

Disclaimer of ERS: „This Romanian translation has not been reviewed by ERS prior to publication, therefore the ERS may not be responsible for any errors, omissions or inaccuracies, or for any consequences arising there from, in the Romanian content“.

Contact: J.H. Ryu, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine Gonda 18 South Mayo Clinic 200 First St. SW Rochester MN 55905 USA, E-mail: ryu.jay@mayo.edu

concentrându-ne asupra tipurilor de afectare intratoracică descrise până în prezent și asupra răspunsului favorabil al acestei maladii la corticoterapie. Vom discuta de asemenea și abordul în evoluție al diagnosticului și managementului ISD pulmonare.

Aspecte generale

ISD a fost descrisă mai ales la adulți, mai des la bărbați (70-80%) decât la femei, cu o vârstă medie de 60-65 de ani (între 17 și 80 de ani) ^{1, 2, 21}. Excepționând poate pacienții cu afectare predominantă a capului și gâtului, la care raportul bărbați/femei este aproape egal ², trăsăturile epidemiologice par similare, indiferent de organul afectat.

Pacienții cu ISD se pot prezenta cu o varietate de simptome atribuite organelor implicate sau doar cu anomalii imagistice sau de laborator (de exemplu, nivel anormal al enzimelor hepatice) în absența oricăror simptome ^{1,3}. Simptome generale ca febra sau scăderea în greutate pot apărea, dar nu sunt obișnuite ^{1,2}.

Majoritatea pacienților cu ISD (70-90%) au niveluri serice crescute de IgG4 (>140 mg/dL), ceea ce se întâlnește și la 5% din populația normală ^{2, 20, 22}. Din punct de vedere cantitativ, IgG4 este cea mai mică subclasă de IgG și reprezintă doar 3-6% din IgG totale în serul normal ²². Subclasele de IgG exprimă diferențe în funcțiile efectoare. Implicarea mecanismelor imunologice, posibil de natură autoimună, pare probabilă în ISD, dar rolul exact pe care îl joacă IgG4 în patogenia bolii rămâne neclar ^{2, 22, 23}.

În patogenia ISD, înțelegerea noastră rămâne limitată, în parte pentru că majoritatea studiilor de până acum se referă mai ales la pancreatita autoimună și populațiile asiatice. Au fost identificați unii factori genetici de susceptibilitate, printre care haplotipurile de antigen leucocitar uman (HLA), ca și genele non-HLA (de exemplu, haplotipul promotor regional tumor necrosis factor- α), deși constatările nu sunt consistente ²⁴⁻²⁹. Se presupune că și citokinele T-helper 2, celulele T regulatorii, interleukina 10 și factorul de creștere de transformare- β joacă roluri importante în infiltrarea cu plasmocite IgG4 pozitive și fibrogeneză ^{22, 23}. Deși există asemănări între manifestările clinice și histologice la pacienți cu diferite forme de ISD, e posibil să existe diferențe în cauzalitatea leziunilor ce apar în diferite organe. Rămâne neclar și dacă IgG4 chiar mediază boala în ISD, dacă reprezintă un răspuns de apărare sau este numai un martor al procesului inflamator ^{1, 22}.

Modificările histopatologice în ISD sunt caracteristice, deși nu în întregime specifice, și pot varia într-o anumită măsură, în funcție de organul sau locul implicat ^{16, 19}. Trăsăturile comune includ inflamație limfoplasmocitară, fibroză, flebită și creștere a numărului de plasmocite IgG4 pozitive. Deși aceste trăsături combinate sunt caracteristice pentru ISD, nici una singură nu este specifică bolii ^{16, 19}. Caracteristicile histopatologice ale ISD pulmonare și rolul biopsiei pulmonare vor fi discutate mai târziu în articol.

Manifestări intratoracice ale ISD

În 2004 au fost publicate două cazuri clinice distincte descriind doi bărbați cu infiltrate parenchimatose pulmonare și niveluri serice crescute de IgG4 ^{30, 31}. Unul din pacienți era un bărbat de 63 de ani cu pancreatită autoimună a cărui tomografie computerizată (CT) toracică a evidențiat opacități în sticlă mată și „fagure de miere”, predominant în lobii inferiori, biopsia pulmonară transbronșică evidențiind infiltrație interstițială cu

Tabelul I. Tipuri de afectare intratoracică în boala sclerozantă asociată IgG4

Parenchimatoasă
Noduli sau mase
Pneumopatie interstițială difuză
Căi aeriene
Stenoză traheobronșică
Pleurală
Noduli pleurali
Colecție lichidiană pleurală
Mediastinală
Adenopatii
Mediastinită fibrozantă

limfocite și plasmocite IgG4 pozitive ³⁰. Al doilea pacient era un bărbat de 38 de ani cu pancreatită autoimună, fibroză retroperitoneală și opacități nodulare multiple pulmonare ³¹. Nivelul seric de IgG4 era de asemenea crescut, iar biopsia pulmonară chirurgicală a arătat pneumonită de organizare. Ambii pacienți au fost tratați cu prednison oral, sub care infiltratele pulmonare s-au ameliorat substanțial.

Raportările ulterioare ale afectării pulmonare a ISD au documentat un spectru mai larg de afectări intratoracice. Manifestările intratoracice ale ISD par să fie destul de heterogene, rezultând din afectarea nu numai a parenchimului pulmonar, dar și a nodulilor limfatici intratoracici, a mediastinului și pleurei, dar și a căilor aeriene. În contextul acumulării acestor informații, pare plauzibil ca ISD să fie responsabilă de o parte semnificativă din diversele maladii fibroinflamatorii de cauză necunoscută întâlnite în pneumologie, cum ar fi pseudotumora inflamatorie a plămânului, pneumopiile interstițiale idiopatice ca pneumonita criptogenică de organizare (COP) și mediastinita fibrozantă.

Nu se știe cu precizie cât de des apare afectarea pulmonară la pacienții cu ISD. Într-un studiu orizontal a 114 pacienți cu ISD, la 16 (14%) s-au găsit leziuni pulmonare sau pleurale ². Într-un studiu retrospectiv separat care a revizuit studiile imagistice de la 90 de pacienți cu pancreatită autoimună, s-a observat că 54% din pacienți aveau leziuni pulmonare ¹⁰. Adenopiile intratoracice par să fie mai frecvente și pot fi detectate la mai mult de jumătate din pacienții cu ISD ^{10, 11, 15}. Manifestările intratoracice ale ISD au fost raportate în prezența sau absența uneia sau mai multor leziuni extrapulmonare, cum ar fi pancreatita autoimună ^{2, 14, 16, 17, 32}.

Manifestări clinice

Simptomele respiratorii includ tusea, dispneea de efort și durerea toracică și au fost descrise la aproximativ jumătate din pacienții cu ISD pulmonară, ceilalți prezentând anomalii imagistice intratoracice în absența simptomelor respiratorii ^{14, 17}. Semnele generale, ca febra sau scăderea ponderală, au fost neobișnuite ^{14, 17}. În ansamblu, manifestările clinice asociate ISD pulmonare sunt destul de nespecifice.

Nu există studii care să evalueze factorii de risc pentru afectarea pulmonară în ISD. De exemplu, nu se știe dacă fumatul sau alte expuneri inhalatorii cresc riscul afectării pulmonare din această boală sistemică.

Forme de afectare intratoracică

Afectarea intratoracică în ISD a fost descrisă în parenchimul pulmonar, căile aeriene și pleură, dar și în mediastin. Pe baza datelor disponibile în prezent, manifestările intratoracice pot fi clasificate ca în tabelul I. La un pacient se pot identifica

Figura 1. Imagine de tomografie computerizată toracică la un pacient de 60 de ani ce relevă o formațiune de 5 cm în plămânul stâng. Biopsia pulmonară chirurgicală a arătat o tumoră pseudoinflamatorie cu număr crescut de celule IgG4 pozitive. Pacientul a prezentat, cu câteva luni anterior, adenopatii submandibulare tranzitorii, fără alte manifestări



manifestări unice sau multiple. De exemplu, un nodul pulmonar poate fi găsit în combinație cu infiltrate pulmonare interstițiale și adenopatii mediastinale.

Afectarea parenchimotoasă

Afectarea parenchimului pulmonar în ISD constă în principal în opacități rotunde (noduli cu diametru ≤ 3 cm sau formațiuni > 3 cm) și pneumopatie interstițială difuză (PID) ^{10, 14, 15, 17, 31, 33-37}. Opacitățile rotunde (Figura 1) pot apărea solide sau ca opacități în sticlă mată cu dimensiuni de la sub 1 cm până la peste 5 cm în diametru ^{10, 14, 15, 17, 33, 38}. Opacitățile rotunde unice sau multiple se pot observa pe radiografia pulmonară sau CT fără o localizare predilectă ^{14, 15, 17, 33}. De obicei, opacitățile rotunde ridică suspiciunea malignității, mai ales dacă asociază margini spiculiforme ^{15, 17, 33}. Zonele de sticlă mată pot semăna cu carcinomul bronhiolo-alveolar ¹⁷. Astfel, unii pacienți cu aceste tipuri de leziuni pulmonare au fost supuși unei rezecții sau lobectomii, în suspiciunea malignității.

Caracterele radiologice asociate cu aspectul de PID au variat la examenul CT de înaltă rezoluție toracic (Figura 2). Primele raportări descriau infiltrate interstițiale pulmonare bilaterale constând în opacități în sticlă mată în zonele pulmonare mijlocii și inferioare, asociate cu „fagure de miere” ³⁰. Raportări ulterioare au descris o largă gamă de forme radiologice, printre care opacități în sticlă mată în mozaic sau procese de condensare, opacități reticulare (linii neregulate), „fagure de miere” și îngroșarea mănunchiurilor bronho-vasculare și a septurilor interlobulare ^{10, 14, 15, 17, 31, 33-37}. Testarea funcțională pulmonară relevă o reducere a capacității de difuziune și disfuncție restrictivă, mai ales în prezența infiltratelor parenchimotoase extensive ^{35, 39}. Aceste trăsături sunt asemănătoare celor din pneumonitele interstițiale idiopatice, cum ar fi fibroza pulmonară idiopatică (UIP), pneumopatia interstițială nespecifică, pneumonita criptogenetică de organizare și sarcoidoza ^{15, 17, 30, 31, 33}.

Afectarea căilor aeriene

Boală căilor aeriene asociată cu ISD a fost rareori raportată. Ito și col. ⁴⁰ au descris cazul unei femei de 63 de ani cu

Figura 2. Imagine de tomografie computerizată toracică la un pacient de 74 de ani, cu un infiltrat condensant mozaicat în plămânul drept. Biopsia pulmonară chirurgicală a demonstrat infiltrate limfoplasmocitare cu număr crescut de celule IgG4 pozitive. Pacientul a suferit în anul precedent o duodeno-pancreatectomie radicală pentru o formațiune pancreatică ce s-a dovedit a fi pancreatită autoimună



pancreatită autoimună care a acuzat tuse, iar la examinarea bronhoscopică s-a observat că avea o stenoză traheo-bronșică. Mucoasa bronșică era edematoasă și hipervascularizată, cu aspect similar sarcoidozei. Testele funcționale pulmonare au arătat un sindrom obstructiv. CT a relevat adenopatii intratoracice și îngroșarea mănunchiurilor bronhovasculare, semănând cu sarcoidoza.

O altă afectare de căi aeriene descrisă în ISD a fost compresia extrinsecă a căilor aeriene centrale din cauza mediastinitei fibrozante, alături de bronșiectazii ^{14, 17, 41}. În acest context, bronșiectaziile par să se asocieze cu fibroza parenchimotoasă în zonele periferice ale plămânului, adică bronșiectazii de tracțiune, mai degrabă decât cu o afectare a căilor aeriene proximale ^{14, 17}.

Afectarea pleurală

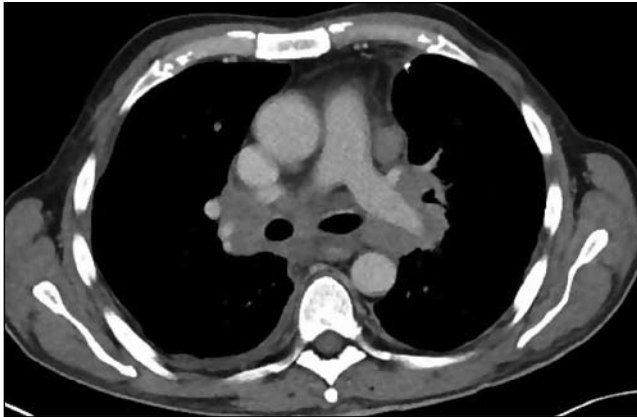
Zen și col. ¹⁴ au raportat 21 de pacienți cu manifestări intratoracice ale ISD, din care 5 (24%) aveau afectare predominant pleurală. La acești pacienți, implicarea pleurei consta în leziuni nodulare pe pleura viscerală sau parietală. Pleurezia pare să fie rară la pacienții cu ISD pulmonară, dar a fost descrisă la un pacient ca principala acuză ³³. Oricum, pleurita cu exsudat fibrinos și modificări reactive sunt constatări histologice obișnuite în biopsia pulmonară chirurgicală la pacienții cu ISD intratoracică ¹⁶.

Afectarea mediastinală

Adenopatiile mediastinale și/sau hilare ar putea fi cele mai comune manifestări intratoracice ale ISD, descrise la 40%, respectiv 90% din pacienții cu ISD (Figura 3) ^{9-11, 13-15}. Într-un studiu la 65 de pacienți cu pancreatită autoimună, Hamano și col. ¹¹ au raportat adenopatii hilare detectate prin CT și scintigrafie cu galiu-67 ca fiind cea mai frecventă leziune extrapancreatică (80%). Alte studii au identificat adenopatiile intratoracice la majoritatea pacienților care fac tomografie cu emisie de pozitroni cu 18F-fluoro-2-deoxi-D-glucoză ^{42, 43}.

O manifestare mediastinală neobișnuită a ISD este mediastinita fibrozantă. A fost raportat un astfel de caz ⁴¹. Acest pacient s-a ameliorat sub corticoterapie, ceea ce este remarcabil, deoarece mediastinita fibrozantă este în general considerată a fi o boală refractară la terapia farmacologică. Rămâne să se lămurească ce proporție din fibrozele mediastinale ar putea fi ISD.

Figura 3. Imagine de tomografie computerizată toracică la un pacient de 59 de ani cu adenopatii mediastinale și hilare bilaterale asociate cu îngroșarea țesutului mediastinal și o mică acumulare lichidiană pleurală. Biopsia ganglionilor limfatici prin mediastinoscopie a relevat modificări compatibile cu adenopatia asociată IgG4



Histopatologie

Cu câteva excepții, caracterile histopatologice asociate cu ISD intratoracică sunt similare celor întâlnite în leziunile extrapancreatice. Caracteristicile comune cu leziunile asociate IgG4 extrapulmonare includ inflamația limfoplasmocitară, fibroza, flebita și un număr crescut de plasmocite IgG4 pozitive (Figura 4) ^{2, 16, 17, 19, 33}. Plasmocitele reprezintă principalul tip celular în infiltratele inflamatorii, urmate de limfocite și histiocite. Infiltrația eozinofilică poate fi pregnantă, dar granulomele se formează foarte rar și sunt de obicei mici și imprecise ^{2, 16}. Aceste modificări sunt mai vizibile în biopsiile pulmonare chirurgicale, dar pot fi identificate și în biopsiile făcute prin bronhoscopie sau cu acul ^{15, 16}. În biopsiile pulmonare chirurgicale este evidentă distribuția limfangitică, afectând septurile interlobulare și pleura viscerală ¹⁶. Spațiile limfatice dilatate conțin histiocite cu limfocite incluse în citoplasmă (emperipolesis limfocitar) ¹⁶.

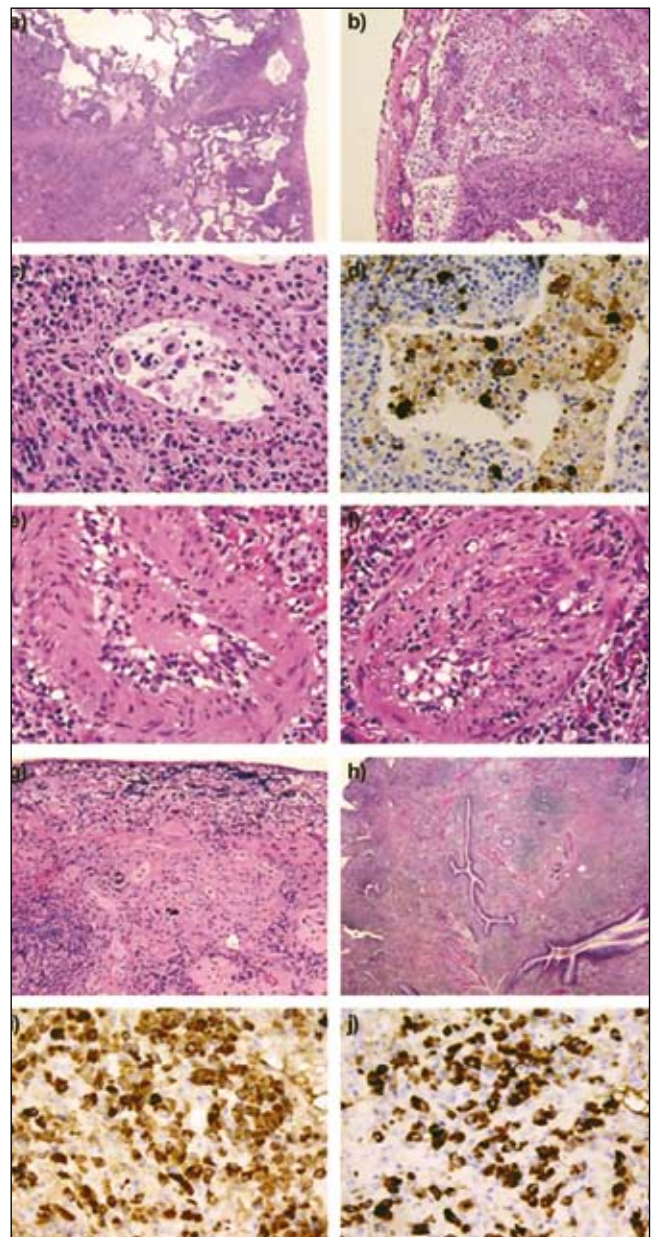
Spre deosebire de modificările histopatologice pancreatice din pancreatita autoimună, fibroza storiformă caracteristică nu este evidentă în plămân, unde sunt mai pronunțate fibroza collagenizată și proliferarea activă fibroblastică ¹⁶. În plus, atât arterele, cât și venele pulmonare sunt afectate de inflamație intimală și murală, spre deosebire de modificările din pancreas, care prezintă flebită obliterativă cu cruțarea arterelor ¹⁶. Vasculita necrotizantă nu s-a observat în ISD.

La pacienții cu ISD se constată un număr crescut de plasmocite IgG4 pozitive în ganglionii limfatici regionali și non-regionali. Alte modificări histopatologice pot fi relativ nespecifice și au fost împărțite în general în trei tipuri: 1) similar bolii Castleman; 2) hiperplazie foliculară; 3) expansiune interfoliculară ¹³. La pacienții cu boală pulmonară asociată IgG4 au fost descrise în parenchimul pulmonar și modificări histopatologice de pneumonită de organizare și pneumopatie interstițială nespecifică ^{16, 31, 35, 39}.

Teste de laborator

Nivelul seric al IgG4 este crescut (>140 mg/dL) la majoritatea pacienților cu ISD intratoracică ^{14, 16, 17}. Sensibilitatea și specificitatea nivelului seric al IgG4 pentru ISD intratoracică nu sunt cunoscute cu precizie, dar par să fie similare celor asociate cu ISD în general, cum s-a descris mai devreme în articol.

Figura 4. Aspect histopatologic pulmonar în boala sclerozantă asociată IgG4. a) vedere cu mărire mică a biopsiei pulmonare demonstrând o distribuție limfangitică a modificărilor fibro-inflamatorii cu condensare focală vizibilă în câmpul inferior (hematoxină-eozină HE, mărire originală 40x); b) spații limfatice dilatate umplute cu histiocite, observate în pleura viscerală, ce arată pleurită fibrinoasă ușoară (HE, 100x); c) și d) emperipolesis în histiocite S100 pozitive (HE și S100, 400x); e) endotelită caracterizată prin infiltrate inflamatorii mixte subendoteliale cu modificări reactive endoteliale (HE, 400x); f) infiltrate intimale și muraleacompaniate de ocluzie luminală, din cauza proliferării celulare miointimale (HE, 400x); g) proliferare fibroblastică în centru înconjurată de infiltrate mononucleare la periferia câmpului (HE, 100x); h) inflamație peribronșică fără alterare structurală a căilor aeriene interesate (HE, 40x); i) și j) creștere marcată a plasmocitelor IgG și IgG4 pozitive în infiltratul inflamator, cu un raport IgG4/IgG crescut (IgG și IgG4, 400x). Reprodus după ⁽¹⁶⁾ cu permisiunea editorului



Nu există alte teste sanguine aplicabile afectării pulmonare a ISD, în afară, poate, de nivelul seric al Kerbs von den Lungen-6 (KL-6). KL-6 este o glicoproteină circulantă cu greutate

moleculară mare (mucină MUC1) exprimată de pneumocitele tip II. S-a observat că nivelul seric al KL-6 este crescut la pacienții cu diverse afecțiuni parenchimatoase pulmonare, cum ar fi fibroza pulmonară idiopatică⁴⁴⁻⁴⁶. Nivelul KL-6 circulant e posibil să se coreleze cu extensia injuriei pulmonare și să aibă valoare prognostică, dar nu este larg accesibil în afara Japoniei. Hirano și col.³⁵ au identificat afectarea pulmonară la 4 din 30 de pacienți cu pancreatită autoimună, nivelul seric al KL-6 fiind crescut la toți patru. Utilitatea nivelului seric al KL-6 pentru detectarea implicării pulmonare la pacienții cu ISD rămâne să fie stabilită.

Analiza lichidului de lavaj bronhiolo-alveolar (LBA) obținut prin bronhoscopie a arătat niveluri crescute ale IgG4 în comparație cu eșantioanele obținute de la pacienți cu sarcoidoză¹⁵. S-a observat că nivelul IgG4 în LBA se corelează cu nivelul seric al IgG4. Analiza celulară a LBA relevă de obicei limfocitoză, lucru de așteptat în baza constatărilor histopatologice^{15,40}. În ansamblu, informațiile aduse de LBA în boala pulmonară asociată IgG4 sunt sărace, iar rolul LBA în evaluarea pacienților cu ISD trebuie clarificat.

Diagnosticul ISD intratoracice

Se pare că manifestările intratoracice ale ISD pot fi întâlnite în prezența sau absența leziunilor extratoracice, ca pancreatita autoimună. La pacienții care au deja stabilit diagnosticul de ISD, se poate suspecta afectarea pulmonară când se detectează anomalia intratoracice. Cum manifestările intratoracice ale ISD sunt atât de variate, practic orice tip de modificare intratoracică trebuie evaluat pentru această posibilitate. Examinarea histopatologică a țesutului biopsiat din leziunile intratoracice va fi utilă pentru a distinge manifestările legate de ISD de un proces diferit, cum ar fi cancerul, limfomul sau sarcoidoza. Procedul ales pentru biopsie va depinde de tipul, localizarea și distribuția leziunilor țintite, ca și de contextul clinic și de comorbidități.

Deși prezența infiltratelor limfoplasmocitare IgG4 pozitive este caracteristică ISD, ea nu este în întregime specifică diagnosticului de ISD în torace sau în altă parte^{16,19}. În plus, nu există un anumit parametru histopatologic care să distingă boala pulmonară asociată IgG4 de alte procese patologice cu aparență similară. Pe baza experienței noastre curente, propunem ca leziunea histopatologică a ISD intratoracice să fie caracterizată ca procesul fibro-inflamator (în absența unei infecții), cu sau fără formare de noduli, demonstrând plasmocite ce reprezintă >50% din infiltratele inflamatorii, cu endoteliță în arterele și/sau venele pulmonare¹⁶. Celulele IgG4 pozitive sunt crescute și reprezintă >30% din celulele IgG pozitive la colorația imunohistochimică^{14,16,17}. Afectarea septurilor interlobulare și a pleurei sunt obișnuite. Cum aceste aspecte histopatologice pot să nu fie specifice pentru ISD, este crucial ca ele să fie corelate cu contextul clinic și imagistic (adică nivelul seric al IgG4 și prezența leziunilor extrapulmonare sugestive de ISD). În prezența modificărilor histopatologice tipice și a contextului clinicoradiologic compatibil și care nu sugerează altă boală, se poate pune diagnosticul de ISD. Sunt necesare studii suplimentare pentru a identifica trăsăturile ce disting ISD de alte boli care pot împărtăși unele din caracterele descrise și pentru a identifica criteriile standard de diagnostic.

ISD intratoracică poate fi constatată înainte, simultan sau după diagnosticul de pancreatită autoimună sau de altă leziune extratoracică de ISD. La pacienții cu diagnostic de ISD cunoscut, posibilitatea ISD intratoracice poate fi trecută cu vederea, manifestările clinice și radiologice ale bolii fiind relativ nespeci-

fice. Examinarea histopatologică, incluzând colorația imună pentru IgG4 în specișenele de biopsie și corelația cu elementele clinice, de laborator și imagistice, ar fi crucială pentru obținerea unui diagnostic corect.

Deși nivelul seric al IgG4 va fi crescut la majoritatea pacienților cu ISD, inclusiv la cei cu afectare intratoracică, absența acestuia nu exclude diagnosticul. S-a arătat că analiza LBA indică nivel crescut de IgG4 și limfocitoză, dar utilitatea diagnostică a acestor determinări rămâne să fie precizată.

Tratament

Ca și leziunile extratoracice ale ISD, și cele intratoracice răspund în general bine la corticoterapie^{11,13,14,16,30,31,33,35,36,38,40,42,43}. Răspunsul pozitiv la corticoterapie se observă indiferent dacă leziunea predominantă este în plămân, căi aeriene, pleură sau mediastin și accentuează importanța diagnosticării ISD. Regimul exact al corticoterapiei nu este precizat în multe din studiile publicate până acum, dar de obicei constă în prednison oral început la o doză între 30 mg pe zi și 1 mg/kg/zi. Răspunsul favorabil se observă de obicei după două săptămâni de tratament. După una-două săptămâni, doza de prednison este scăzută treptat de-a lungul următoarelor câteva luni, monitorizându-se continuu rezoluția completă și posibilă recurență în acest interval.

Doza și durata optimă a corticoterapiei în tratamentul ISD rămâne să fie stabilită. Un studiu retrospectiv pe pacienți cu pancreatită autoimună a demonstrat că o doză joasă de întreținere de prednison (≤ 10 mg/zi) se asociază cu o rată semnificativ de scăzută de recidivă²¹. Aceste rezultate au fost extrapolate de unii autori la pacienții cu ISD extrapancreatică. Astfel, pentru unii pacienți a fost folosită o doză joasă de întreținere de prednison dincolo de cele câteva luni de tratament, pentru a reduce riscul de recidivă. În ISD intratoracică nu s-a descris ameliorarea spontană. Deși corticoterapia este folosită larg la pacienții cu ISD, probabil ea nu este necesară la pacienții la care se face rezecția completă chirurgicală a leziunilor focale, cum ar fi nodulii pulmonari solitari sau masele tumorale^{14,38}.

Există relativ puține date asupra utilității altor agenți farmacologici în tratamentul ISD. Utilizarea bortezomib, un inhibitor de proteazomi, și adăugarea ciclosporinei la corticoterapie au fost raportate în două cazuri distincte descriind pacienți cu boală pulmonară asociată IgG4 recurentă; tratamentul părea să fie benefic^{34,37}. În ISD extratoracică, azatioprina, micofenolatul, metotrexatul și ciclofosfamida au fost uneori folosite pentru a preveni recidivele pe termen lung^{8,48}. Recent, s-a raportat că terapia cu rituximab duce la o scădere rapidă a nivelului seric al IgG4 și ameliorare clinică promptă la patru pacienți cu boală sistemică asociată IgG4⁴⁸. În acest studiu, rituximab a fost folosit pentru a reduce doza de corticoterapie.

Prognostic

Deși răspunsul la corticoterapie este favorabil la majoritatea pacienților cu ISD intratoracică, nu sunt disponibile informații cu privire la urmărirea pe termen lung. Acești pacienți pot dezvoltă leziuni extratoracice de ISD în lunile și anii care urmează diagnosticului². În plus, la unii pacienți cu ISD intratoracică rezoluția bolii poate fi incompletă și pot păstra anomalii radiologice persistente. Zen și col.¹⁴ au descris modificări radiologice reziduale la 3 din cei 21 de pacienți cu boala pulmonară și pleurală asociată IgG4 după tratament.

La pacienții cu ISD a fost descrisă asocierea cu malignitatea. Aceasta a inclus limfom și cancer pancreatic, dar și cancer pul-

monar^{2, 13, 14, 49, 50}. Rămâne să fie lămurit dacă există un risc real crescut de malignitate la pacienții cu ISD.

Concluzii

Manifestările intratoracice ale ISD sunt diverse și au fost descrise în parenchimul pulmonar, căile aeriene și pleură, ca și în mediastin. Deși datele sugerează că ISD ar putea fi responsabilă de o parte din diversele boli fibro-inflamatorii idiopatice întâlnite în pneumologie, printre care pseudotumorile inflamatorii, pneu-

mopatiile interstițiale idiopatice, mediastinita fibrozantă, leziunile inflamatorii pleurale și uneori boala căilor aeriene, unele din aceste manifestări atribuite rămân controversate și este nevoie de studii suplimentare pentru a lămuri această relație. Patogenia, criteriile de diagnostic și relevanța ISD pentru pneumologie trebuie investigate în viitor.

Declarație de interes

Nici una declarată.

Bibliografie

- Khosroshahi A, Stone JH. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 57–66.
- Zen Y, Nakanuma YL. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 1812–1819.
- Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3948–3955.
- Neild GH, Rodriguez-Justo M, Wall C, et al. Hyper-IgG4 disease: report and characterisation of a new disease. *BMC Med* 2006; 4: 23.
- Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Digest Dis Sci* 1995; 40: 1561–1568.
- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732–738.
- Deshpande V, Gupta R, Sainani N, et al. Subclassification of autoimmune pancreatitis: a histologic classification with clinical significance. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 26–35.
- Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterol* 2008; 134: 706–715.
- Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, et al. Clinical significance of extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2010; 39: e1–e5.
- Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, et al. Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Eur J Radiol* 2010; 76: 228–238.
- Hamano H, Arakura N, Muraki T, et al. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006; 41: 1197–1205.
- Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. IgG4-related systemic disease accounts for a significant proportion of thoracic lymphoplasmacytic aortitis cases. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 316–322.
- Cheuk W, Yuen HKL, Chu SY, et al. Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 671–681.
- Zen Y, Inoue D, Kitao A, et al. IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1886–1893.
- Tsushima K, Tanabe T, Yamamoto H, et al. Pulmonary involvement of autoimmune pancreatitis. *Eur J Clin Invest* 2009; 39: 714–722.
- Shrestha B, Sekiguchi H, Colby TV, et al. Distinctive pulmonary histopathology with increased IgG4-positive plasma cells in patients with autoimmune pancreatitis: report of 6 and 12 cases with similar histopathology. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1450–1462.
- Inoue D, Zen Y, Abo H, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology* 2009; 251: 260–270.
- Pickartz T, Mayerle J, Lerch MM. Autoimmune pancreatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4: 314–323.
- Smyrk TC. Pathological features of IgG4-related sclerosing disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 74–79.
- Sah RP, Chari ST. Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 108–113.
- Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009; 58: 1504–1507.
- Nirula A, Glaser SM, Kalled SL, et al. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 119–124.
- Zen Y, Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 114–118.
- Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, et al. HLA DRB1*0405-DQB1*0401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 2002; 122: 1264–1269.
- Park DH, Kim MH, Oh HB, et al. Substitution of aspartic acid at position 57 of the DQβ chain affects relapse of autoimmune pancreatitis. *Gastroenterol* 2008; 134: 440–446.
- Scalapino KJ, Daikh DI. CTLA-4: a key regulatory point in the control of autoimmune disease. *Immunol Rev* 2008; 223: 143–155.
- Chang MC, Chang Y-T, Tien YW, et al. T-cell regulatory gene CTLA-4 polymorphism/haplotype association with autoimmune pancreatitis. *Clin Chem* 2007; 53: 1700–1705.
- Umehura T, Ota M, Hamano H, et al. Association of autoimmune pancreatitis with cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms in Japanese patients. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 588–594.
- Umehura T, Ota M, Hamano H, et al. Genetic association of Fc receptor-like 3 polymorphisms with autoimmune pancreatitis in Japanese patients. *Gut* 2006; 55: 1367–1368.
- Taniguchi T, Ko M, Seko S, et al. Interstitial pneumonia associated with autoimmune pancreatitis. *Gut* 2004; 53: 770.
- Duvic C, Desrame J, Leveque C, et al. Retroperitoneal fibrosis, sclerosing pancreatitis and bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Nephrol Dial Transpl* 2004; 19: 2397–2399.
- Shigemitsu H, Koss MN. IgG4-related interstitial lung disease: a new and evolving concept. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15: 513–516.
- Yamashita K, Haga H, Kobashi Y, et al. Lung involvement in IgG4-related lymphoplasmacytic vasculitis and interstitial fibrosis: report of 3 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 1620–1626.
- Kobayashi H, Shimokawaji T, Kanoh S, et al. IgG4-positive pulmonary disease. *J Thorac Imaging* 2007; 22: 360–362.
- Hirano K, Kawabe T, Komatsu Y, et al. High-rate pulmonary involvement in autoimmune pancreatitis. *Intern Med* 2006; 36: 58–61.
- Taniguchi T, Hamasaki A, Okamoto M. A case of suspected lymphocytic hypophysitis and organizing pneumonia during maintenance therapy for autoimmune pancreatitis associated with autoimmune thrombocytopenia. *Endocr J* 2006; 53: 563–566.
- Ohara H, Nakazawa T, Sano H, et al. Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005; 31: 232–237.
- Zen Y, Kitagawa S, Minato H, et al. IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. *Human Pathol* 2005; 36: 710–717.
- Takato H, Yasui M, Ichikawa Y, et al. Nonspecific interstitial pneumonia with abundant IgG4-positive cells infiltration, which was thought as pulmonary involvement of IgG4-related autoimmune disease. *Intern Med* 2008; 47: 291–294.
- Ito M, Yasuo M, Yamamoto H, et al. Central airway stenosis in a patient with autoimmune pancreatitis. *Eur Respir J* 2009; 33: 680–683.
- Inoue M, Nose N, Nishikawa H, et al. Successful treatment of sclerosing mediastinitis with a high serum IgG4 level. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55: 431–433.
- Nakajo M, Jinnouchi S, Fukukura Y, et al. The efficacy of wholebody FDG-PET or PET/CT for autoimmune pancreatitis and associated extrapancreatic autoimmune lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 2088–2095.
- Hamed G, Tsushima K, Yasuo M, et al. Inflammatory lesions of the lung, submandibular gland, bile duct and prostate in a patient with IgG4-associated multifocal systemic fibrosclerosis. *Respirology* 2007; 12: 455–457.
- Yokoyama A, Kondo K, Nakajima M, et al. Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2006; 11: 164–168.
- Al-Salmi QA, Walter JN, Colasurdo GN, et al. Serum KL-6 and surfactant proteins A and D in paediatric interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 403–407.
- Kinoshita F, Hamano H, Harada H, et al. Role of KL-6 in evaluating the disease severity of rheumatoid lung disease: comparison with HRCT. *Respir Med* 2004; 98: 1131–1137.
- Khan ML, Colby TV, Viggiano RW, et al. Treatment with bortezomib of a patient having hyper IgG4 disease. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010; 10: 217–219.
- Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, et al. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1755–1762.
- Takahashi N, Ghazale AH, Smyrk TC, et al. Possible association between IgG4-associated systemic disease with or without autoimmune pancreatitis and non-Hodgkin lymphoma. *Pancreas* 2009; 38: 523–526.
- Fukui T, Mitsuyama T, Takaoka M, et al. Pancreatic cancer associated with autoimmune pancreatitis in remission. *Intern Med* 2008; 47: 151–155.