

G4-immunglobulinnal társult endokrin betegségek

Erdei Annamária dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet,
Endokrinológia Tanszék, Debrecen

A G4-immunglobulinnal társult betegség az elmúlt években került az érdeklődés középpontjába. A kórképre jellemző az érintett szervek gyulladásával járó állapot, gyakran daganat gyanúját keltő makroszkópos megjelenés, emelkedett immunglobulin-G4-szint, szövettani vizsgálat során immunglobulin-G4-pozitív plazmasejtes beszűrődés, fibrosis, obliteratív phlebitis és típusos esetben kortikoszteroidra adott gyors terápiás válasz. A betegség változatos szervi manifesztációt mutathat, gyakori az exokrin mirigyek érintettsége. Az endokrin szervek közül a pajzsmirigyben és az agyalapi mirigyben jelenhetnek meg a tünetek. A G4-immunglobulinnal társult hypophysitis kritériumrendszerét 2011-ben fogalmazták meg. A G4-immunglobulinnal társult pajzsmirigybetegség évekig kizárólag a Riedel-thyreoiditist jelentette, majd néhány évvel ezelőtt változott az ezzel kapcsolatos szemlélet. A 2021-ben megjelent kritériumrendszer alapján a Hashimoto-thyreoiditisben és Graves-Basedow-kórban szenvedő betegek egy része is a G4-immunglobulinnal társult pajzsmirigybetegség kategóriájába sorolható. Az irodalmi adatokat alapul véve a G4-immunglobulinnal társult endokrin betegségek azonosítása, a pontos diagnózis felállítása a beteg kezelését módosíthatja, a betegség lefolyását meghatározhatja. A G4-immunglobulinnal társult endokrin kórképben szenvedő betegek esetében egyéb szervi manifesztációkat is keresni kell, és a betegek élethosszig tartó immunológiai követése indokolt. Orv Hetil. 2022; 163(30): 1175–1180.

Kulcsszavak: G4-immunglobulinnal társult betegség, Riedel-thyreoiditis, G4-immunglobulinnal társult pajzsmirigybetegség, G4-immunglobulinnal társult hypophysitis

Immunoglobulin G4-related endocrine diseases

Immunoglobulin G4-related disease has become the focus of interest in recent years. The disease is characterized by inflammation of the organs involved, often with a macroscopic appearance suggestive of a tumor, elevated immunoglobulin G4 levels, immunoglobulin G4-positive plasma cell infiltration on histological examination, fibrosis, obliterative phlebitis, and typically a rapid therapeutic response to corticosteroids. The disease can show a variety of organ manifestations, with frequent involvement of exocrine glands. Among the endocrine organs, symptoms may appear in the thyroid gland and the pituitary gland. The criteria for immunoglobulin G4-related hypophysitis were formulated in 2011. Until a few years ago, a condition formerly known as Riedel's thyroiditis was identified as immunoglobulin G4-related thyroiditis. Based on the criteria system for immunoglobulin G4-related thyroid diseases published in 2021, some patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease can also be classified as immunoglobulin G4-related thyroid disease. The identification of immunoglobulin G4-related endocrine diseases and the establishment of an accurate diagnosis can modify the treatment of the patient and determine the course of the disease. Other organ manifestations should be sought in patients with immunoglobulin G4-related endocrine disease and lifelong immunological follow-up is warranted.

Keywords: immunoglobulin G4-related disease, Riedel's thyroiditis, immunoglobulin G4-related thyroid disease, immunoglobulin G4-related hypophysitis

Erdei A. [Immunoglobulin G4-related endocrine diseases]. Orv Hetil. 2022; 163(30): 1175–1180.

(Beérkezett: 2022. március 8.; elfogadva: 2022. április 24.)

Rövidítések

CAS = (clinical activity score) klinikai aktivitási pontszám; EOP = endokrin orbitopathia; IgG4 = G4-immunglobulin; MRI = (magnetic resonance imaging) mágnesesrezonancia-képzéskészítés; TG = thyreoglobulin; TRAb = (TSH receptor antibody) TSH-receptor elleni antitest; TSH = thyreoideastimuláló hormon

A G4-immunglobulinnal (IgG4) társult betegség az elmúlt két évtizedben került az érdeklődés középpontjába [1]. Az első – a kórképpel kapcsolatos megfigyeléseken alapuló – közlés 2001-ben jelent meg. A szerzők még mint az autoimmun pancreatitis egyik altípusáról írtak, amelynek jellegzetessége a betegek szérumában mért magas IgG4-szint. Megfigyelték továbbá azt is, hogy négyhetes glükokortikoidkezelés hatására az IgG4-szintben jelentős csökkenés következett be [2]. 2003-ban *Kamisawa és mtsai* egy új klinikopatológiai entitásról, az úgynevezett G4-immunglobulinnal társult autoimmun betegségről írtak [3]. Ezt követően más szervek vonatkozásában is hasonló publikációk jelentek meg. A hasnyálmirigy mellett szembeötlő volt a többi exokrin mirigy (könnymirigyek, nyálmirigyek) gyakori érintettsége [4–6]. Japán szerzők 2009-ben javasolták az IgG4-betegség önálló entitásként való elfogadását [7], majd az első átfogó kritériumrendszert 2011-ben fogalmazták meg [8]. Az IgG4-betegséget ritka kórképpnek tartják, de valószínű, hogy aluldiagnosztizált állapot. A 2014 márciusáig közölt 3472 eset földrajzi eloszlását vizsgálva, az összes eset 74%-át Japánban diagnosztizálták: ennek feltehetően az a magyarázata, hogy ott jobban a figyelem középpontjában van a kórkép. Az IgG4-betegség nem új keletű: ma már tudjuk, hogy számos korábban felismert, egy vagy akár több szervet érintő állapot, amelyet korábban teljesen különálló entitásnak tekintettek, az IgG4-betegség-spektrum részeit tartalmazza. Az ilyen állapotok közé tartozik többek között a Mikulicz-kór, a Küttner-daganat és az Ormond-kór [9].

A G4-immunglobulinnal társult betegség jellemzői, lehetséges manifesztációi, a diagnózis kritériumai

Az IgG4-betegségben az érintett szervben vagy szervekben gyulladással, fibrosissal járó állapot észlelhető, gyakran daganat gyanúját keltő makroszkópos megjelenéssel. A szérum-IgG4-szint általában emelkedett. Fontos a más, IgG4-szint-emelkedéssel járó állapotok (például sarcoidosis, allergiás megbetegedések) elkülönítése. Szövettani vizsgálat során – amely a biztos diagnózis felállításához nélkülözhetetlen – masszív lymphocytás és plazmasejtes beszűrődést és a kórképre típusos örvénylő fibrosist és obliteratív phlebitist észlelhetünk. Jellegzetes a glükokortikoidterápia viszonylag kisebb dózisaira adott gyors terápiás válasz [1].

A betegség változatos szervi manifesztációkat okozhat. A korábban is említetteknek megfelelően a leggyakoribb a hasnyálmirigy (41%), a könny- (33%) és nyálmirigyek (submandibularis: 52%; parotis: 27%) érintettsége, ezeket követi a nyirokcsomók (26%), az epeutak (19%), a vese (13%), a retroperitoneum (retroperitonealis fibrosis: 13%), a tüdő (12%) és az aorta (9%) megbetegedése. *Brito-Zerón és mtsai* 2014-ben megjelent összefoglaló közleményükben összesen 40-féle, addig leírt különböző szervi manifesztációról számoltak be. Az endokrin szervek közül a pajzsmirigy és az agyalapi mirigy lehet érintett az IgG4-betegségben [9].

Az 1. táblázat az IgG4-betegség jelenleg is érvényben lévő, 2021-ben megjelent diagnosztikus kritériumrendszerét mutatja be [10].

A G4-immunglobulinnal társult pajzsmirigybetegek

Egy 2005-ben megjelent közleményben 41, autoimmun pancreatitisben szenvedő beteget vizsgálva 25%-ukban észleltek hypothyreosist, és náluk az anti-TG-antitest szintje szignifikánsan magasabb volt a hypothyreosisban nem szenvedőkhöz képest [11]. 2013-ban *Watanabe és mtsai* egy új betegségről, a G4-immunglobulinhoz társult pajzsmirigygyulladásról írtak. Az általuk vizsgált 114, IgG4-betegségben szenvedő páciens (közülük 92-ben autoimmun pancreatitis állt fenn) 19%-ában (22 betegnél) fordult elő szubklinikus vagy manifeszt pajzsmirigy-alulműködés. Prednizolonterápia után a betegek TSH-értéke szignifikánsan csökkent [12].

A szakirodalom a G4-immunglobulinnal társult thyreoiditist évekig kizárólag a Riedel-thyreoiditisszel azonosította [13]. Riedel 1896-ban írta le először a róla elnevezett betegséget, melyre jellemző a pajzsmirigy megnagyobbodása, kőkemény tapintata, és általában

1. táblázat | A G4-immunglobulinnal társult betegség diagnosztikus kritériumrendszere (2020)

1. Klinikai és radiológiai jellemzők
Egy vagy több szerv diffúz vagy lokális duzzanata vagy az IgG4-betegségre jellemző szövetszaporulat jelenléte.
2. Szerológiai diagnózis
A szérum-IgG4-szint meghaladja az 1,35 g/l-t.
3. Szövettani diagnózis – Pozitivitás az alábbi három kritérium közül kettő esetén:
<ul style="list-style-type: none"> ➢ Kifejezett lymphocytás és plazmasejtes beszűrődés fibrosissal. ➢ Az IgG4-pozitív plazmasejtek és az IgG-pozitív sejtek aránya meghaladja a 40%-ot, és az IgG4-pozitív plazmasejtek száma nagyobb, mint 10 nagy látóterenként. ➢ Típusos szöveti fibrosis, különösen örvénylő (storiform) fibrosis vagy obliteráló phlebitis.
<i>A diagnózis:</i>
Határozott: 1. + 2. + 3.
Valószínű: 1. + 3.
Lehetséges: 1. + 2.

IgG = immunglobulin-G; IgG4 = G4-immunglobulin

kifejezett nyaki kompressziós tünetek vannak jelen. Ritka betegség, prevalenciája 0,06–0,3% a sebészileg eltávolított pajzsmirigyekben. A műtéti indikáció a nyaki kompressziós tünetek mellett általában a malignitás gyanúja. A Riedel-thyreoiditis szövettani jellemzői a súlyos fibrosis, gyulladásos sejtek infiltrációja, a pajzsmirigy-folliculusok destrukciója, obliteratív phlebitis, melyek jelentős átfedést mutatnak az IgG4-betegség szövettani jellemzőivel. Ezt támasztja alá, hogy japán szerzők 1988 és 2012 között megjelent közleményekben „Riedel-thyreoiditis” kulcsszóra keresve 10 japán beteget azonosítottak, akiknek a szövettani vizsgálati leletét elemezve megállapították, hogy nagy fokú hasonlóság áll fenn az IgG4-betegséggel [14].

2009-ben *Li és mtsai* írták le először a Hashimoto-thyreoiditisnek az IgG4-betegséghez hasonlító szövettani változatát, melyre férfidominancia, idősebb életkor, a hypothyreosis kialakulásának nagyobb esélye, az anti-TG-antitest magasabb titere, ultrahangvizsgálattal hipoechogén területek jellemzők [15].

2015-ben *Takeshima és mtsai* prospektív vizsgálat során 149, Hashimoto-thyreoiditisben szenvedő beteg IgG4-szintjét vizsgálva a betegek 4%-ában (6 beteg) 1,35 g/l feletti értéket mértek. Magasabb életkor, ultrahanggal a pajzsmirigyben hipoechogén területek jelenléte volt jellemző. Két betegnél nyálmirigyduzzanatot és hypophysis-megnagyobbodást is észleltek [16].

Egy 2019-ben publikált, G4-immunglobulinnal társult pajzsmirigybetegségekről szóló összefoglaló közleményben a Graves-Basedow-kór és az IgG4-betegség kapcsolatát vizsgáló, 2014 és 2018 között megjelent eredményeket mutatták be [17]. Ezen időszak alatt a témában 6 kutatócsoport közölte megfigyeléseit [18–23]. A Graves-Basedow-kóros betegek között az IgG4-betegség prevalenciája 6,4–23,1% volt. Egyértelmű férfidominancia és magasabb átlagéletkor volt jellemző a klasszikus Graves-Basedow-kórhoz képest. Érdekes megfigyelés volt, hogy a magasabb IgG4-szint a thyreostaticus kezelésre adott jobb terápiás választ jelzett. A Hashimoto-kór és IgG4-betegség társulásához hasonlóan a Graves-Basedow-kórban szenvedő IgG4-betegek ultrahangvizsgálata során is diffúz hipoechogenitás volt jellemző. Eltérő eredményeket ismertettek a pajzsmirigy-specifikus autoantitestekkel kapcsolatban. Míg *Takeshima és mtsai* szignifikáns korrelációról számoltak be a TSH-receptor elleni antitest (TRAb) szérumszintje és mind a szérum-IgG4-szint, mind az IgG4/IgG arány között [18], *Martin és mtsai* nem találtak ilyen összefüggést [19]. Másrészt az utóbbi vizsgálat arról számolt be, hogy a pajzsmirigyautoantitest-pozitív betegek szérum-IgG4-szintje szignifikánsan magasabb volt a negatívokhoz képest. *Yu és mtsai* vizsgálatában a szérum-IgG4-szint pozitívan korrelált a TRAb-szintekkel, *Takeshima* megállapításához hasonlóan [20]. Az endokrin orbitopathiával (EOP) való társulás kérdése is érdekes. *Bozkirli és mtsai* vizsgálatában a 1,35 g/l-nél nagyobb IgG4-szérumszinttel rendelkező betegek aránya szignifikánsan

2. táblázat | A G4-immunglobulinnal társult pajzsmirigybetegség diagnosztikus kritériumrendszere (2020)

1. kritérium: pajzsmirigy-megnagyobbodás.
2. kritérium: hipoechogén laesiók a pajzsmirigyben ultrahanggal.
3. kritérium: emelkedett szérum-IgG4-szint (>1,35 g/l).
4. kritérium: a pajzsmirigy lymphocytás és plazmasejtes beszűrődése, több mint 20 IgG4-pozitív plazmasejt és az IgG4-pozitív/IgG-pozitív plazmasejtek aránya >30% nagy látóterenként.
5. kritérium: biopsziával bizonyított érintettség más szervekben.

A diagnózis:

Határozott: 1. + 2. + 3. + 4.

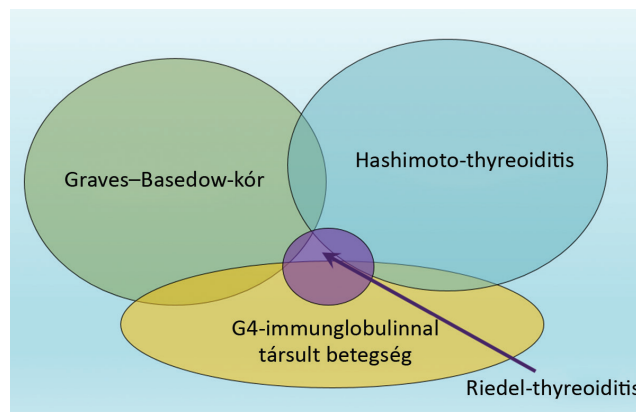
Valószínű: 1. + 2. + 4. vagy 1. + 2. + 5.

Lehetséges: 1. + 2. + 3.

IgG = immunglobulin-G; IgG4 = G4-immunglobulin

magasabb volt az EOP-ban szenvedő betegek esetében, szemben az EOP-ban nem szenvedő betegekkel (37,5 vs. 9,1%). Ezenkívül az IgG4-szint az EOP aktivitásával, a klinikai aktivitási pontszámmal (CAS) pozitív korrelációt mutatott [21]. Hasonlóképpen *Yu és mtsai* is beszámoltak arról, hogy a szérum magasabb IgG4-szintje összefüggésbe hozható az EOP kialakulásával és súlyosságával [20].

A fenti megfigyeléseket, publikációkat követően *Takeshima és mtsai* 2020-ban kidolgozták a G4-immunglobulinnal társult pajzsmirigybetegség diagnosztikus kritériumrendszerét (2. táblázat). 2021-ben megjelent közleményükben egyértelműen megfogalmazták, hogy a Riedel-thyreoiditis mellett a Hashimoto-thyreoiditisszel és a Graves-Basedow-kórral kezelt betegek között is van, akiknél G4-immunglobulinnal társult betegség „overlap” formája áll fenn, ezt a kapcsolatot szemlélteti az 1. ábra [24]. A diagnosztikus kritériumok közül a szövettani vizsgálat a G4-immunglobulinnal társult pajzsmirigybetegség esetén is kiemelt jelentőségű, ugyanakkor emellett a típusos ultrahangkép is segíthet a diagnózis felállításában.



1. ábra | Az autoimmun pajzsmirigybetegségek és a G4-immunglobulinnal társult betegség kapcsolata

A G4-immunglobulinnal társult pajzsmirigybetege-
s ritka előfordulása miatt nem állnak rendelkezésre rando-
mizált, kontrollált vizsgálatok eredményei a kezelési
irányelvekre vonatkozóan [25]. Riedel-thyreoiditis ese-
tén primer hypothyreosis kialakulásakor levotiroxin-
szubsztitúció, illetve – amennyiben a fibroticus folyamat
a mellékpajzsmirigyet is érintve hypoparathyreosist
okoz – kalcium- és D-vitamin-pótlás szükséges. A Rie-
del-thyreoiditis korai stádiumában alkalmazott glükok-
ortikoidkezelés csökkentheti a pajzsmirigy méretét, a
beteg rekedtségét, a nyaki kompressziós tüneteket, vala-
mint a betegség progresszióját. A glükokortikoidterápia
kezdő dózisének javasolt adagja nincs pontosan megha-
tározva (napi 15–100 mg prednizolon- vagy ezzel ekvi-
valens szteroiddózis szerepel az irodalomban), majd a
kezelést fokozatosan csökkentett adagban hetekig–hó-
napokig javasolják fenntartani az esetleges relapsus elke-
rülése érdekében [26, 27]. Másodvonalbeli kezelésként a
tamoxifén (napi 10–20 mg) kedvező hatásáról számoltak
be néhány esetben [28]. Terápiarefrakter betegség ese-
tén mikofenolat-mofetil és rituximab alkalmazása is szó-
ba jöhet [29, 30]. Súlyos kompressziós tünetek esetén
műtéti megoldás szükséges [26]. A G4-immunglobulin-
nal társult pajzsmirigybetege-
ség egyéb „overlap” for-
máiban, amelyeknél Hashimoto-thyreoiditisszel vagy
Graves-Basedow-kórral együtt van jelen a kórkép, speci-
fikus terápiát – a hypo- vagy hyperthyreosis és az esetle-
gesen társuló endokrin orbitopathia kezelésén túl – nem
határoz meg a szakirodalom [25]. A fentebb részletezett
irodalmi adatokat alapul véve ezen esetek korai diag-
nosztizálásakor a kortikoszteroidterápia befolyásolhatja a
betegség lefolyását, de ehhez mindenképpen további
vizsgálatok és tapasztalatok szükségesek.

A G4-immunglobulinnal társult hypophysitis

A G4-immunglobulinnal társult betegségben a hypo-
physis érintettsége a legritkábban előforduló manifesztá-
ció [9]. A G4-immunglobulinnal társult betegségben
szenvet pácienstek között az IgG4-hypophysitis előfor-
dulását különböző tanulmányok 2–18% között adják
meg. A betegség diagnosztizálása nehéz, mivel a klasszi-
kus diagnosztikus kritériumok közül a szövettani vizsgá-
lat kivételése nem mindig történik meg az invazivitás-
ból adódó potenciális szövödményektől való félelem,
illetve a terápiás konzekvencia hiánya miatt [31, 32].
A diagnosztikus kritériumokat 2011-ben *Leporati és
mtsai* fogalmazták meg (3. táblázat). Az IgG4-betegség
több szervi érintettségével ellentétben a G4-immunglo-
bulinnal társult hypophysitis esetén a hypophysisből vett
szövettani minta IgG4-betegségre jellemző eltérése
önmagában is elegendő a diagnózis felállításához [33].
A G4-immunglobulinnal társult pajzsmirigybetege-
ség diagnózisához hasonlóan a képalkotó vizsgálat (sella-MRI)
során észlelt típusos eltérések (hypophysis-megnagyobb-
bódás, nyélvastagodás, empty sella) meglelte és a glükok-

3. táblázat | A G4-immunglobulinnal társult hypophysitis diagnosztikus
kritériumrendszere (2011)

1. kritérium <i>Az agyalapi mirigy szövettani vizsgálata:</i> az agyalapi mirigy mononukleáris infiltrációja, lymphocytás és plazmasejtes beszűrődés, több mint 10 IgG4-pozitív sejt nagy látóterenként.
2. kritérium <i>Hypophysis-MRI:</i> szövetszaporulat a sellában és/vagy megvastagodott hypophysisnyél.
3. kritérium <i>Biopsziával bizonyított érintettség más szervekben,</i> társulás más szervek IgG4-pozitív elváltozásaival.
4. kritérium <i>Szerológia:</i> emelkedett szérumszint-IgG4 (>1,4 g/l).
5. kritérium <i>Válasz a glükokortikoidokra:</i> az agyalapi mirigy méretének csökkenése és a tünetek javulása szteroidkezelésre.
<i>A G4-immunglobulinnal társult hypophysitis diagnózisa akkor jön létre, ha az alábbiak bármelyike teljesül:</i> 1. kritérium; 2. és 3. kritérium; 2., 4. és 5. kritérium.

IgG = immunglobulin-G; IgG4 = G4-immunglobulin; MRI = mágne-
sesrezonancia-képalkotás

kortikoidkezelésre észlelt radiológiai javulás segíti a be-
tege-
ség igazolását.

Egy 2021-ben megjelent összefoglaló közlemény
szerzői a 2004 és 2021 között megjelent, a Leporati-kri-
tériumoknak megfelelő 115, G4-immunglobulinnal tár-
sult hypophysitisről szóló esettanulmányt tekintettek át,
és az általuk rendszerezett adatok alapján próbálták a
betegség főbb jellemzőit megfogalmazni [34]. A közölt
eseteknél egyértelmű férfitúlcsúsz (72 férfi, 43 nő) figyel-
hető meg. A medián életkor 56 év (14–87 év) volt; a fér-
fiaknál a medián életkor magasabbnak bizonyult a nők-
höz képest (62 vs. 38 év). Az összes eset 46%-át (53
beteg) Japánból közölték. Agyalapimirigy-biopszia 57
betegnél történt, közülük 13 főnél más érintett szervből
is készült szövettani vizsgálat. 90 esetben kóros MRI-
lelet (hypophysis-megnagyobbodás, nyélvastagodás,
empty sella) állt rendelkezésre a diagnózis felállításához.
A hormonális eltérések közül diabetes insipidus 70 be-
tegnél alakult ki (5 esetben hypophysisműtét után), az
adenohypophysis csökkent hormontermelése 86 esetben
– a leggyakrabban centrális hypogonadismus és centrális
hypadrenia – volt igazolható. Meglepő módon szemé-
szeti vizsgálat csak 31 betegnél történt, közülük 19 be-
tegnél volt látótérkiesés vagy egyéb kóros szemészeti el-
térés. A szérumszint-IgG4-szint a betegek 25%-ában a
normáltartományban volt, viszont férfiakban szignifikan-
san magasabb értékeket mértek. 40 esetben a G4-im-
munglobulinnal társult hypophysitis izoláltan fordult elő
(a nők 51%-ában), viszont a férfiak 60%-ában legalább
még 2 (maximum 7) érintett szerv volt. A leggyakoribb
társuló manifesztációk a következők voltak: sialoadenitis,
G4-immunglobulinnal társult tüdőbetegség, autoim-

mun pancreatitis és retroperitonealis fibrosis. Első vonalbeli kezelésként a glükokortikoidok kiemelt jelentőségűek [35, 36]. Terápiarefrakter esetben számos egyéb immunszuppresszív terápiás próbálkozásról beszámoltak, melyek közül a rituximab és az azatioprin a legígéretesebb és legjobban tolerálható lehetőségek [37–40]. 25 betegnél történt a terápia részeként hypophysisműtét. Sikeres terápia esetén 69 betegnél (a betegek 60%-a) az MRI-leletben, a kompressziós tünetekben javulást észleltek, illetve 25 esetben (a betegek 27,7%-a) a hormonális eltérés reverzibilisnek bizonyult [34].

Következtetés

Az IgG4-betegségek változatos szervi manifesztációjának részeként az endokrin szervek közül a pajzsmirigyben és az agyalapi mirigyben jelenhet meg a kórkép. A pajzsmirigy autoimmun betegségeiben – a már régebb óta IgG4-thyreoiditisként azonosított Riedel-thyreoiditis mellett – a Hashimoto-thyreoiditis és a Graves-Base-dow-kór esetén is kialakulhat „overlap” szindróma az IgG4-betegséggel. Fontos ezen utóbbi betegcsoportok azonosítása, mert a magasabb IgG4-szint – irodalmi adatok alapján – prognosztikai tényező lehet a gyógyszeres terápia hatékonysága és akár az endokrin orbitopathia kialakulása szempontjából. Az IgG4-hypophysitis ritka betegséggé a hypophysitisek differenciáldiagnosztikájának részét képezi. G4-immunoglobulinnal társult endokrin betegség esetén egyéb szervi manifesztációkat is keresni kell, és a betegek élethosszig tartó immunológiai követése indokolt.

Anyagi támogatás: A szerző anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

Irodalom

- [1] Masaki Y, Kurose N, Umehara H. IgG4-related disease: a novel lymphoproliferative disorder discovered and established in Japan in the 21st century. *J Clin Exp Hematop.* 2011; 51: 13–20.
- [2] 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.
- [3] Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol.* 2003; 38: 982–984.
- [4] Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol.* 2006; 16: 335–340.
- [5] Geyer JT, Deshpande V. IgG4-associated sialadenitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011; 23: 95–101.
- [6] Masaki Y, Sugai S, Umehara H. IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights. *J Rheumatol.* 2010; 37: 1380–1385.
- [7] Masaki Y, Dong L, Kurose N, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 1310–1315.
- [8] Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol.* 2012; 22: 21–30.
- [9] Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bosch X, et al. The clinical spectrum of IgG4-related disease. *Autoimmun Rev.* 2014; 13: 1203–1210.
- [10] Umehara H, Okazaki K, Kawa S, et al. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Mod Rheumatol.* 2021; 31: 529–533.
- [11] Komatsu K, Hamano H, Ochi Y, et al. High prevalence of hypothyroidism in patients with autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2005; 50: 1052–1057.
- [12] Watanabe T, Maruyama M, Ito T, et al. Clinical features of a new disease concept, IgG4-related thyroiditis. *Scand J Rheumatol.* 2013; 42: 325–330.
- [13] Stan MN, Sonawane V, Sebo TJ, et al. Riedel's thyroiditis association with IgG4-related disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86: 425–430.
- [14] Takeshima K, Inaba H, Ariyasu H, et al. Clinicopathological features of Riedel's thyroiditis associated with IgG4-related disease in Japan. *Endocr J.* 2015; 62: 725–731.
- [15] Li Y, Bai Y, Liu Z, et al. Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *Pathol Int.* 2009; 59: 636–641.
- [16] Takeshima K, Ariyasu H, Inaba H, et al. Distribution of serum immunoglobulin G4 levels in Hashimoto's thyroiditis and clinical features of Hashimoto's thyroiditis with elevated serum immunoglobulin G4 levels. *Endocr J.* 2015; 62: 711–717.
- [17] Rotondi M, Carbone A, Coperchini F, et al. Diagnosis of endocrine disease. IgG4-related thyroid autoimmune disease. *Eur J Endocrinol.* 2019; 180: R175–R183.
- [18] Takeshima K, Inaba H, Furukawa Y, et al. Elevated serum immunoglobulin G4 levels in patients with Graves' disease and their clinical implications. *Thyroid* 2014; 24: 736–743.
- [19] Martin CS, Sirbu AE, Betivoiu MA, et al. Serum immunoglobulin G4 levels and Graves' disease phenotype. *Endocrine* 2017; 55: 478–484.
- [20] Yu SH, Kang JG, Kim CS, et al. Clinical implications of immunoglobulin G4 to Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2017; 27: 1185–1193.
- [21] Bozkirli E, Bakiner OS, Ersozlu Bozkirli ED, et al. Serum immunoglobulin G4 levels are elevated in patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015; 83: 962–967.
- [22] Hiratsuka I, Yamada H, Itoh M, et al. Changes in serum immunoglobulin G4 levels in patients with newly diagnosed Graves' disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2020; 128: 119–124.
- [23] Torimoto K, Okada Y, Kurozumi A, et al. Clinical features of patients with Basedow's disease and high serum IgG4 levels. *Intern Med.* 2017; 56: 1009–1013.
- [24] Takeshima K, Li Y, Kakudo K, et al. Proposal of diagnostic criteria for IgG4-related thyroid disease. *Endocr J.* 2021; 68: 1–6.
- [25] Kottahachchi D, Topliss DJ. Immunoglobulin G4-related thyroid diseases. *Eur Thyroid J.* 2016; 5: 231–239.
- [26] Fatourehchi MM, Hay ID, McIver B, et al. Invasive fibrous thyroiditis (Riedel thyroiditis): the Mayo Clinic experience, 1976–2008. *Thyroid* 2011; 21: 765–772.
- [27] Hennessey JV. Clinical review: Riedel's thyroiditis: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 3031–3041.
- [28] Few J, Thompson NW, Angelos P, et al. Riedel's thyroiditis: treatment with tamoxifen. *Surgery* 1996; 120: 993–998.
- [29] Levy JM, Hasney CP, Friedlander PL, et al. Combined mycophenolate mofetil and prednisone therapy in tamoxifen- and prednisone-resistant Riedel's thyroiditis. *Thyroid* 2010; 20: 105–107.

- [30] Soh SB, Pham A, O'Hehir RE, et al. Novel use of rituximab in a case of Riedel's thyroiditis refractory to glucocorticoids and tamoxifen. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 3543–3549.
- [31] Wong S, Lam WY, Wong WK, et al. Hypophysitis presented as inflammatory pseudotumor in immunoglobulin G4-related systemic disease. *Hum Pathol.* 2007; 38: 1720–1723.
- [32] Uccella S, Amaglio C, Brouland JP, et al. Disease heterogeneity in IgG4-related hypophysitis: report of two histopathologically proven cases and review of the literature. *Virchows Arch.* 2019; 475: 373–381.
- [33] Leporati P, Landek-Salgado MA, Lupi I, et al. IgG4-related hypophysitis: a new addition to the hypophysitis spectrum. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 1971–1980.
- [34] Amirbaigloo A, Esfahanian F, Mouodi M, et al. IgG4-related hypophysitis. *Endocrine* 2021; 73: 270–291.
- [35] Iseda I, Hida K, Tone A, et al. Prednisolone markedly reduced serum IgG4 levels along with the improvement of pituitary mass and anterior pituitary function in a patient with IgG4-related infundibulo-hypophysitis. *Endocr J.* 2014; 61: 195–203.
- [36] Koide H, Shiga A, Komai E, et al. Prednisolone-responsive postpartum IgG4-related hypophysitis. *Intern Med.* 2018; 57: 367–375.
- [37] Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91: 57–66.
- [38] Bullock DR, Miller BS, Clark HB, et al. Rituximab treatment for isolated IgG4-related hypophysitis in a teenage female. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2018; 2018: 18-0135.
- [39] Boharoon H, Tomlinson J, Limback-Stanic C, et al. A case series of patients with isolated IgG4-related hypophysitis treated with rituximab. *J Endocr Soc.* 2020; 4: bvaa048.
- [40] Caputo C, Bazargan A, McKelvie PA, et al. Hypophysitis due to IgG4-related disease responding to treatment with azathioprine: an alternative to corticosteroid therapy. *Pituitary* 2014; 17: 251–256.

(Erdei Annamária dr.,
Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4032
 e-mail: aerdei@belklinika.com)

„*Quicquid conaris, quo pervenias cogites.*”
 (Bármire készülsz, fontold meg, hová jutsz vele.)