

İmmünglobulin G4 İlişkili Hastalıklarda Tanı Kriterleri

Diagnostic Criteria for Immunoglobulin G4 Related Diseases

Diğdem ÖZER ETİK,^a
Nuretdin SUNA^a

^aGastroenteroloji BD,
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 06.03.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 09.06.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Diğdem ÖZER ETİK
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Gastroenteroloji BD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
digdemozer@hotmail.com

*Bu çalışma daha önce
Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-
Special Topics 2017;10(2):47-56'da
yayınlanmıştır.*

ÖZET İmmünglobulin G4 (IgG4) ile ilişkili hastalık, immün aracılı fibro-inflamasyonla karakterize sistemik bir hastalıktır. Tanısal yaklaşım kompleks olup çeşitli klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulguların bir arada olmasına dayanır. IgG4 ile ilişkili hastalıklar için tanı kriterleri, farklı özelleşmiş alanlardaki klinisyenlerin en doğru ve ortak yaklaşımlarını sağlayabilmek için oluşturulmaktadır. Bir ya da daha fazla doku veya organda açıklanamayan büyüme gösteren, serum IgG4 düzeyi yüksek ve morfolojik olarak lenfosit ve IgG4 plazma hücresi infiltrasyonu, storiform fibrozis ile obliteratif flebit gösteren bir hastada IgG4 ile ilişkili hastalık düşünülmelidir. 2011'de Okazaki ve Umehara IgG4 ile ilişkili hastalık için belirledikleri tanı kriterlerini önerdiler. Sonraki yıllarda IgG4 ile ilişkili hastalık ile ilgili farkındalığın artması ile organa özgü tanı kriterleri geliştirildi. Bu derlemede, IgG4 ile ilişkili hastalık için yakın zamandaki hem genel hem de organ spesifik tanı kriterlerinin sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: IgG4; otoimmün pankreatit; sklerozan kolanjit; teşhis

ABSTRACT Immunoglobulin G4 (IgG4)-related disease is a systemic disease characterized by immune mediated fibro-inflammation. The diagnostic approach is complex and relies on the coexistence of various clinical, laboratory, and histopathological findings. The diagnostic criteria for IgG4-related disease have been established in order to provide most accurate and cooperative approach of many clinicians from various specialized fields. The patient presenting with unexplained enlargement or swelling of one or more organs, elevated serum IgG4 and morphologic evidence of lymphocytes and IgG4 bearing plasma cells infiltrates, storiform fibrosis and obliterative phlebitis should be thought to be included in IgG4 related disease. In 2011, Okazaki and Umehara et al. proposed a set of criteria for the diagnosis of IgG4 related disease. With regard to advances in the recognizing systemic IgG4 related diseases, well designed organ specific criteria were improved in the later years. This review intends to provide most recent general and organ specific criteria for IgG4 related diseases.

Keywords: IgG4; autoimmune pancreatitis; sclerosing cholangitis; diagnosis

İmmünglobulin G4 (IgG4) ile ilişkili hastalıklar (IgG4 İH), 2003 yılından beri hemen her organ için tanımlanmış olup 2011 yılında literatürdeki organ spesifik adlandırmaları yapılmıştır.¹ Ancak IgG4 İH, tek bir organ sendromundan ziyade temelde aynı patogeneizde gelişen, aynı histopatolojik değişiklikleri gösteren, hemen aynı laboratuvar değişikliklerine neden olan, sadece etkilediği organa göre radyolojik ve klinik yansıması değişen multiorgan hastalık olarak yorumlanmalıdır.² Bu sebeple hem genel tanı kriterleri hem de organ spesifik tanı kriterleri oluşturulmaya çalışılmıştır.

Okazaki ve Umehara önderliğindeki iki IgG4 takımı, 2011 yılında, Japonya Sağlık ve Çalışma Bakanlığı'nın desteğinde yayınladıkları raporda, üç temel prensipte, klinik özellikler, laboratuvar anormallikleri, histopatolojik bulgular ile IgG4 İH kapsamlı tanı kriterlerini tanımlamışlardır (Tablo 1).^{3,4}

KLİNİK ÖZELLİKLER

GENEL KLİNİK ÖZELLİKLER

IgG4 İH'lar genellikle orta-ileri yaş (50-80 yıl) erkeklerde görülür.^{2,5} Yalnızca gözyaşı ve tükürük bezi tutulumu kadınlarda daha sıktır.^{2,5} Hastalık subakut seyirli olup hastaların çoğu ilk başvurularında şiddetli hastalık bulguları ile karşımıza çıkmaz. Kilo kaybı, halsizlik, çabuk yorulma, ateş gibi konstitusyonel semptomlar en sık semptomlardır. Hastalar çoğu kez bu semptomların ortaya çıkışı ile başvuruları arasında haftalar geçtiğini ifade ederler.^{5,6}

ORGANA ÖZGÜ KLİNİK ÖZELLİKLER

IgG4 İH'da tipik görünüm, en az bir organda şişme, büyüme veya yer kaplayan kitle saptanmasıdır.^{3,4} Oftalmolog lakrimal bezde şişme veya orbital kitle ile karşılaşır. Romatolog majör tükürük bezinde şişme ile karşılaşırken, gastroenterolog pankreas-taki kitleden kaynaklanan sarılık, kaşıntı, abdominal rahatsızlık hissi ile yüzyüze gelir.²⁻⁵ En sık pankreas ve tükürük bezi tutulumu görülmektedir.⁴ IgG4 İH'da tek organ tutulumu olabileceği gibi metakron veya senkron birden fazla organ tutulumu da gözlenebilir.^{4,5} Bu durumda tanı daha kolaylaşır, çünkü hem hasta daha şiddetli semptomlar gösterir, hem de tanısal klinik ipuçları artar.

LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ

SERUM IgG4 DÜZEYİ

IgG4, immünglobin G (IgG)'nin 4 alt grubundan en az olanıdır, total IgG'nin %3-6'sını oluşturur.^{3,4} IgG4 İH'da serum IgG4 düzeyi artar. Tanı kriteri olarak 135mg/dL değerinin üzerindeki serum IgG4'ün, tanıyı yüksek oranda desteklediği konusunda fikir birliğine varılmıştır.^{3,4}

TABLO 1: IgG4 ile ilişkili hastalıklar için kapsamlı tanı kriterleri.

• Bir veya birden fazla organda diffüz/fokal şişlik/kitle (Klinik öykü, fizik inceleme, görüntüleme)
• Serum IgG4 konsantrasyonu>135 mg/dL
• Histopatolojik incelemede; Belirgin lenfosit ve plazmosit infiltrasyonu ve fibrozis IgG4 pozitif plazma hücresi ile infiltrasyon (IgG4+/IgG+ plazma hücre oranı>%40 ve her büyük büyüme alanında >10 IgG4+ plazma hücresi)

Kesin tanı: 1+2+3

Mümkün (Olanaklı): 1+3

Muhtemel (Olası): 1+2

Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda IgG4'ün tanısal gücü ile ilişkili eleştirel yaklaşımlar artmaktadır.⁷ Öncelikle IgG4'ün tanısal "cut-off" değeri konusunda geniş aralıklardaki değerler tartışılmaktadır.⁸ Ayrıca his-topatolojik olarak IgG4 İH tanısı ispatlanan hastaların tümünde IgG4'ün yüksek olmadığı, IgG4'ün düşük özgüllük (%60) ve düşük pozitif prediktivite (%34) gösterdiği fark edilmiştir.^{9,10} IgG4'ün sadece IgG4 İH'da değil, pek çok romatolojik hastalık, vaskülit, malignite ve alerjik hastalıklarda da yüksek olabileceği yayınlanmıştır.¹¹ Bu sebeple tanısal kriterler içinde mutlak bir kriterden öte histoloji ve radyoloji bulgularını destekleyicidir.

İnflamatuvar bir belirteç olan serum IgG4 düzeyinin, çoklu organ tutulumunu, relaps riskini ve steroid tedavisine yanıtı değerlendirmede kuvvetli bir gösterge olduğunu iddia eden çalışmalar bulunmaktadır. Prospektif kohort çalışmalarından birinde serum IgG4 konsantrasyonunun tutulan organ sayısı ile korele olduğu gösterilmiştir.¹² Serum IgG4 ne kadar yüksekse relaps riskinin o kadar arttığı varsayımı üzerinde durulsa da, aksini iddia eden gözlemler de vardır.^{9,10} Son olarak, IgG4 İH'da steroid tedavisi ile serum IgG4 düzeyi 8-12. haftada belirgin azalsa da, benzer yanıt malignite, diğer otoimmün hastalıklar gibi IgG4 ile ilişkili olmayan hastalıklarda da olabilmektedir.¹¹

IgG4 İH'da tutulan organa göre IgG4 düzeyinin etkilenebildiği gözlenmiştir. Örneğin; pankreatik tutulumda yüksek IgG4 beklenirken, retroperitoneal fibrozisde düşük IgG4 ile karşılaşılır.

labilir.¹³ Bu durum, IgG4 pozitif plazma hücre infiltrasyonunun inflamasyon ile doğru orantılı, fibrozis varlığı ile ters orantılı olduğu şekilde yorumlanmıştır.¹⁴

IgG4 ölçüm tekniğinin serum IgG4 düzeyini saptamada bir tuzak oluşturabileceği akılda tutulmalıdır. Nefelometrik yöntemde buna “prozone” etkisi veya “hook” etkisi denmektedir.^{7,8} Bu fenomen test sistemindeki aşırı antijen sunumunun aglutinasyona engel olmasıyla, IgG4 düzeyinin normalden düşük ölçülmesi halidir. Ölçüm materyalinin dilue edilmesi ile bu problemin önüne geçilebilir.^{7,8}

Özetle; serum IgG4, IgG4 İH tanısı için başlangıçta çok itibar görse de, gerçek verilerle kesinlikle tarama amacıyla kullanılamayacağı ortaya çıkmıştır. Tanının belirsiz olduğu koşullarda kör olarak ölçümü yapıldığında uygun olmayarak tanıya veya tanıyı atlamamıza yol açabilir. Serum IgG4 düzeyi ile ilgili tartışmalar süregelse de kolay ve ucuz bir yöntem olması ile tanısız algoritmada yerini sürdürmektedir. Biyopsinin yapılamadığı veya his-topatolojik bulgunun IgG4 İH yönünde yeterince kesin olmadığı durumlarda, sağlam klinik bulgular ile birleştiğinde tanıyı anlamlı bir sonuca ulaştırması beklenebilir.

Poliklonal Hipergamaglobulinemi: IgG4 İH tanısı almış hastaların yarısından fazlasında tanımlanmıştır. Çalışmaların çoğunda total IgG düzeyi 1800-3600 mg/dL’dir. IgG4 İH’da protein elektroforezinde poliklonal band izlenebilir. Tanı kriterleri içinde yer almaz.^{4,6}

IgG4/total IgG oranı: Bu ölçüm, tanıda kullanılmaz, ancak IgG4’ün tanısız gücünü arttırmak için tercih edilebilir. Normalde bu oran %5 civarındadır. Oysa IgG4 İH’da bu oranın artarak ortalama %40’a kadar ulaştığı gösterilmiştir.^{4,6}

Hipokomplementemi: Özellikle IgG4 ilişkili böbrek tutulumunda gözlenmiştir. Aslında teorik olarak IgG4, komplemanla etkin olarak bağlanamaz, burada diğer IgG subgruplarının kompleman ile oluşturduğu immün kompleksler sorumlu olabilir. IgG4 ilişkili böbrek hastalığında tanı kriterleri içinde yer almaktadır.¹⁴

Eozinofili ve serum IgE artışı: Hafif veya orta derecede periferik eozinofili ile serum IgG4 artışı görülebilir, tanı kriteri olarak kullanılmaz.⁵

Akım Sitometrisi: Plazmablast, B hücre ile plazma hücre arası evrede görülen hücrelerdir. Normal koşullarda periferik kanda nadiren bulunur, ama otoimmün hastalıklarda arttığı bilinmektedir.⁵ Aktif ve tedavi edilmemiş IgG4 İH’da, sağlıklı kontrollerden ve diğer inflamatuvar hastalıklardan daha yüksek bulunmuştur. IgG4 düzeyi ile belirgin korele olduğu saptanmıştır.^{5,15} Yanısıra, IgG4 pozitif plazmablastların IgG4 İH’da daha da anlamlı yüksek olduğu doğrulanmıştır. Buradan yola çıkarak akım sitometrisinde CD 19 düşük pozitif, CD 20 negatif, CD 27 pozitif ve CD 38 pozitif plazmablastların seri ölçümlerinin, IgG4 İH’nın hastalık aktivitesini ya da alevlenmesini yansıtabileceği üzerinde durulmaktadır.¹⁵

Diğer laboratuvar bulguları: Genellikle orta derecede artmış C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı görülür.^{2,4,6} Organ tutulumuna göre tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreler değişebilir. Örneğin; böbrek tutulumunda kreatinin artışı ve proteinüri, bilier obstrüksiyon halinde kolestaz parametrelerinde artış izlenebilir.^{2,4,6} Anti-nükleer antikor (ANA) ve romatoid faktör (RF) düşük titrede pozitif bulunabilir.^{2,4,6} Bu laboratuvar bulguları tanı kriterleri içinde yer almamaktadır.

RADYOLOJİK ÖZELLİKLER

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemleri, IgG4 İH’nın tanısında, tedaviye yanıtı değerlendirmede ve surviyans açısından çok önemli role sahiptirler.¹⁶ Tutulan organdaki diffüz veya fokal büyüme, yahut fokal psödötumor görünümü radyolojik inceleme ile açığa çıkar.^{3,4} Tutulan organda lezyonlar BT’de hipodens, MR’da özellikle T2 ağırlıklı serilerde hipointens sinyal verir.¹⁶ IgG4 ilişkili pankreatitte diffüz büyük pankreas izlenmesi, pankreasın çevresindeki lobuler kontürün düzleşmesi, pankreas çevresinde hipoatenüe veya düşük dansiteli kapsül benzeri çerçeve görünümü, ana pankreatik kanalın düzensiz darlığı tanıya özgül değişikliklerdir.^{16,17}

Böbrek tutulumunda bilateral yuvarlak veya kama şeklinde periferik kortikal lezyonlar, diffüz yamalı tutulum, böbrek çevresinde ince bir yumuşak doku çerçevesi, renal sinüslerde bilateral nodüller, renal pelviste diffüz duvar kalınlaşması gözlenebilir.¹⁸ Akciğer tutulumunda radyolojik incelemede solid nodüller veya kitle benzeri lezyonlar, buzlu cam opasiteleri, interstisyel tutulum ve bronkovasküler hastalık izlenebilir.¹⁹

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografi (ERCP) ve magnetik rezonans kolanjiopankreatikografi (MRCP) IgG4 İH'nın özellikle pankreas ve bilier sistem tutulumunda yol göstericidir.²⁰ Multifokal biliyer striktür, safra kanal duvarında belirgin kalınlaşma, safra kanalının dış kontürünün düzgün olması, dar fakat görünür lümen varlığı, geç arteriyel fazda homojen kontrastlanma IgG4 sklerozan kolanjiitini destekler.²⁰

18-F- florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografi (18-F-FDG-PET), inflamasyon alanındaki hipermetabolik aktivite ile değerlendirme yapar; özellikle tükrük bezi, lenf nodu ve damar tutulumu gibi bazı organ tutulumlarında konvansiyonel radyolojik yöntemlerden daha duyarlı olabilirken, küçük lezyonlarda, beyin ve böbrek tutulumunda duyarlılığı azalır.²¹

Endosonografi ve endoskopi/duodenoskopi, özellikle hedef dokudan biyopsi, ince iğne aspirasyon biyopsisi ve fırça sitoloji için yardımcı araçlardır.²²

HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER

IgG4 İH tanısı için histopatolojik özellikler "olmazsa olmaz"ı temsil eder. Deshpande ve ark. tarafından 2012 yılında, tanısal histopatolojik bulguları kapsayan bir konsensus raporu yayınlanmıştır.²³ Bu raporda temel üç majör histopatolojik kriter, destekleyici diğer ek histolojik bulgular ve yeni organ veya alanda minör kriterler tarif edilmiştir:

Major histopatolojik kriterler:

Yoğun lenfoplazmositer infiltrasyon

Storiform karakterde fibrozis

Obliteratif flebit

Diğer histopatolojik bulgular:

Lümen obliterasyonu olmadan flebit

Dokuda eozinofil sayısında artış

Yeni organ veya alanda minör kriterler

Karakteristik histopatolojik bulgularla beraber artmış IgG4+ plazma hücresi

Artmış IgG4+ plazma hücresi/IgG + plazma hücresi oranı

Yüksek serum IgG4

Başka organ tutulumunun olması

IgG4 pozitif boyanan plazma hücreleri, non-spesifik kronik inflamasyonun olduğu her dokuda bulunabilir. Bu sebeple IgG4 İH ile ayırıcı tanısında, organa göre değişimle birlikte beklenen sayısı belirlenmiştir (Tablo 2). Örneğin karaciğerde her yüksek büyütme alanında 10 IgG4 + plazma hücresi tanı koydurucu iken, cilt için bu değer 200 olmalıdır. Diğer yandan hastalığın pankreas tutulumunu göstermek için biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde her yüksek büyütme alanında 10 IgG4 + plazma hücresi gerekirken, cerrahi materyalde bu sayının 50 olması gerekmektedir.²³

TABLO 2: IgG4 ilişkili hastalık histopatolojik tanısı için organa göre biyopsi/ cerrahi materyalinde beklenen IgG4+ plazma hücre sayısı/yüksek büyütme alanı (HPF).

Organ	Biyopsi materyalinde IgG4+ plazma hücre sayısı/HPF	Cerrahi materyalde IgG4+ plazma hücre sayısı/HPF
Meninks	>10	
Gözyaşı bezi	>100	
Tükrük bezi	>100	
Lenf nodu	>100	
Akciğer	>20	>50
Plevra	>50	
Pankreas	>10	>50
Safra kanalı	>10	>50
Karaciğer	>10	>50
Böbrek	>10	>30
Aorta	>50	
Retropériton	>30	
Cilt	>200	

TABLO 3: Tarihsel süreçte otoimmün pankreatit (OIP) için tanı kriterlerinin yayınlanması.

Tarih	Yazar/dernek	Makale başlığı veya konusu	Yayınlandığı dergi
2002	Japon Pankreas Derneği	Otoimmün pankreatit (OIP) için tanı kriterleri	J. Jpn Pancreas Soc.
2006	Chiari ve ark.	Mayo kliniği HISOR-T kriterleri	Clin Gastroenterol Hepatol
2006	Kim ve ark.	Kore OIP kriterleri	World J Gastroenterol
2006	Okazaki ve ark.	OIP için düzeltilmiş tanı kriterleri	J Gastroenterol
2008	Otsuki ve ark.	OIP için Asya tanı kriterleri	J Gastroenterol
2009	Schneider ve ark.	OIP	Internist
2010	Sah ve ark.	Tip1 ve Tip 2 OIP farklılıkları	Gastroenterology
2011	Shimosegawa ve ark.	OIP Uluslararası tanı kriterleri	Pancreas
2012	Japon Pankreas Derneği	OIP için Japon düzeltilmiş klinik tanı kriterleri	Pancreas

TABLO 4: IgG4 ile ilişkili pankreatit tanısı için Uluslararası tanı kriterleri.

Kriter	Düzye I	Düzye II
P Pankreatik parankim görüntüleme	Tipik bulgu: Diffüz büyüme ve geç kontrastlanma (çerçeve benzeri kontrastlanma)	Atipik bulgu: Düşük dansiteli kitle, pankreatik kanalda genişleme, distal pankreasta atrofi
D Pankreatik duktus görüntüleme	Gerisinde dilatasyon olmaksızın uzun (pankreatik kanal uzunluğunun 1/3'ünden fazla) ve çok sayıda darlık	Gerisinde dilatasyon olmaksızın segmental-fokal darlık
S Seroloji	IgG4 > normalin üst sınırı x 2	IgG4= normalin üst sınırı x 1-2
H Histopatoloji (Kor biyopsi/rezeksiyon materyalinde)	i. Granülosit infiltrasyonu olmaksızın periduktal lenfoplazmositik infiltrasyon ii. Obliteratif flebit iii. Storiform fibrozis iv. >10 IgG4+ Plazmosit/HPF (En az 3 bulgu olmalıdır)	i. Granülosit infiltrasyonu olmaksızın periduktal lenfoplazmositik infiltrasyon ii. Obliteratif flebit iii. Storiform fibrozis iv. >10 IgG4+ Plazmosit/HPF (En az 2 bulgu olmalıdır)
O Diğer organ tutulumları	1. Pankreas dışı organda aşağıdaki en az üç özellik ile doğrulanan histoloji: -Granülosit infiltrasyonu olmaksızın belirgin lenfoplazmositik infiltrasyon - Obliteratif flebit - Storiform fibrozis - >10 IgG4+ Plazmosit/HPF 2. Aşağıdakilerden en az birinin radyolojik kanıtının olması -Safra kanallarında segmental/çok sayıda darlık olması - Retroperitoneal fibrozis (1 veya 2 olmalı)	1. Pankreas dışı organda (endoskopik biliyer biyopsi dahil) aşağıdaki her iki özelliğin birlikte bulunduğu histoloji: -Granülosit infiltrasyonu olmaksızın belirgin lenfoplazmositik infiltrasyon - >10 IgG4+ Plazmosit/HPF 2. Aşağıdakilerden en az birinin fiziksel veya radyolojik kanıtının olması -Simetrik büyümüş gözyaşı veya tükürük bezi - Böbrek tutulumu (1 veya 2 olmalı)
T Steroid tedavisine yanıt	Steroid tedavisi ile 2 haftadan kısa sürede pankreatik veya pankreas dışı tutulumda belirgin iyileşme olması	

Kapsamlı tanı kriterleri, daha önce tanı almış IgG4 ile ilişkili Mikulicz hastalığı ve tubulointerstitiyel nefrite tatbik edildiğinde, kriterlerin duyarlılığı %80'in üzerinde bulunmuştur. Ancak, organ

septomu gösterip kapsamlı tanı kriterlerine göre serolojik veya histopatolojik kriterleri taşımayan hastalar da mevcuttur. Bu hastaların büyük bir kısmı tutulan organ itibarıyla biyopsi yapılması zor

TABLO 5: Uluslararası Tanı Kriterleri yorumu.

Tanı	Tanı için temel kriter	Görüntü kanıtı	Tamamlayıcı kanıtlar
Kesin tanı	Histoloji	Tipik/ belirsiz	Düzye I histoloji
	Görüntüleme	Tipik /belirsiz	Duktus değerlendirmesi hariç herhangi bir düzye I/II kanıt Düzye I'den iki veya daha fazla kanıt
	Steroide yanıt	Belirsiz	Düzye I Seroloji/Diğer organ tutulumu veya Düzye I Duktus değerlendirmesi + Düzye II Seroloji /Diğer organ tutulumu/Histoloji
Olası tanı	-----	Belirsiz	Düzye II Seroloji /Diğer organ tutulumu/Histoloji + Tedaviye yanıt

TABLO 6: IgG4 ile ilişkili pankreatit tanısı için düzeltilmiş Japon klinik tanı kriterleri.

1. Pankreasta büyüme
a) Diffüz büyüme b) Segmental/Fokal büyüme
2. ERP'de pankreatik kanalda düzensiz daralma
3. Seroloji: IgG4 > 135mg/dL
4. Histopatolojik bulgular a) 3'den fazla bulgu, b) 2 bulgu
- Lenfosit ve plazmositten zengin infiltrasyon ve fibrozis - > 10 IgG4 + plazmosit /HPF - Storiform fibrozis - Obliteratif flebit
5. Diğer organ tutulumu: Sklerozan kolanjit, Sklerozan dakrioadenit/sialoadenit, Retroperitoneal fibrozis
a) Klinik lezyon: Diğer organ tutulumları klinik bulgular veya radyolojik inceleme ile tanı alır. b) Patolojik lezyon: Diğer organ tutulumları patolojik inceleme ile tanı alır.
6. (Tercihe bağlı) Steroid tedavisinin etkinliği
EUS-FNA ile pankreatik veya biliyer malignite ekarte edildikten sonra kullanılmalıdır. Steroid kullanarak tedaviden taniya gitmekten sakınılmalıdır.
Kesin tanı:
Diffüz tip: 1a + [(3 / 4b / 5a / 5b)'den herhangi biri] Segmental/fokal tip: 1b + 2+ [(3 / 4b / 5a / 5b)'den iki veya daha fazlası] Segmental / fokal tip: 1b + 2+ [(3 / 4b / 5a / 5b)'den herhangi biri] + 6 Histopatoloji ile kesin tanı: 4a
Mümkün (Olanaklı):
Segmental / fokal tip: 1b + 2 + [(3 / 4b / 5a / 5b)'den herhangi biri]
Muhtemel (Olası):
Diffüz tip: 1a +2 + 6 Segmental / fokal tip: 1b +2 + 6

olan hastalardır. Yani pankreas, retroperiton, göz kavitesi, akciğer tutulumunda kapsamlı tanı kriterlerinin duyarlılığı yetersiz kalmaktadır. İşte bu sebeple organ spesifik tanı kriterlerine ihtiyaç doğmuş, her organ için klinik semptomlar, serolojik ve histolojik bulgular ile radyolojik görüntülerin değerlendirildiği yeni tanı kriterleri oluşturulmuştur.

ORGAN SPESİFİK TANI KRİTERLERİ

IgG4 İLE İLİŞKİLİ PANKREATİT (TİP 1 OTOİMMÜN PANKREATİT) TANI KRİTERLERİ

IgG4 ilişkili pankreatit tanısında en son Shimosegawa ve ark.nın 2011 yılında yayınladığı Uluslararası tanı kriterleri konsensusu ve Japon Pankreas Derneği'nin 2012'de yayınladığı düzeltilmiş Japon

TABLO 7: IgG4 ile ilişkili sklerozan kolanjitte tanı kriterleri.

1. Kolanjiogram:
İntra veya ekstrahepatik safra yollarında duvar kalınlaşması ile beraber diffüz / segmental daralma
2. Seroloji:
IgG4 > 135mg/dL
3. Diğer organ tutulumu:
Otoimmün pankreatit, Sklerozan dakrioadenit/sialoadenit, Retroperitoneal fibrozis
4. Histopatolojik bulgular:
a) Lenfosit ve plazmositten zengin infiltrasyon ve fibrozis
b) > 10 IgG4 + plazmosit /HPF
c) Storiform fibrozis
d) Obliteratif flebit
5. (Tercihe bağlı) Steroid tedavisinin etkinliği:
Endoskopik veya EUS-FNA ile pankreatik veya biliyer malignite ekarte edildikten sonra kullanılmalıdır.
Kesin tanı:
1 + 3
1 + 2 + 4a, 4b
4a, 4b, 4c
4a, 4b, 4d
Mümkün (Olanaklı):
1 + 2+ 5
Muhtemel (Olası):
1 +2

linik tanı kriterleri esas alınmaktadır.²⁴ Ancak o güne kadar IgG4 ilişkili pankreatit tanısında, çoğunluğu Asya'dan olmak üzere, çeşitli merkezlerden tanı kriterleri oluşturulmaya çalışılmıştır. Tarihsel sürecine göre yayınlanan makaleler Tablo 3'de özetlenmiştir.

IgG4 ilişkili pankreatit tanısı için Uluslararası tanı kriterleri konsensusu temel 5 bulguyu sorgulamaktadır.²⁴ Tedavi yanıtı kriteri hariç tüm kriterler düzey I ve düzey II olarak sınıflandırılmıştır. Eğer bulgu düzeyi I ise tanısal kuvveti yüksek demektir.²⁴ Bu kriterler Tablo 4 ve 5'de detaylandırılmıştır.

1. Pankreatik görüntüleme: BT ve MR'da pankreatik parankim, ERCP veya MRCP'de pankreatik kanal

2. Seroloji: Serum IgG4 ölçümü

3. Diğer organ tutulumları

4. Pankreas histopatolojisi

5. Steroid tedavisine yanıt

IgG4 ilişkili pankreatit tanısı için düzeltilmiş Japon klinik tanı kriterleri aslında hem 2002 ve 2006'da yayınlanan önceki Japon kriterlerine hem de 2011'de yayınlanan Uluslararası Tanı Kriterleri'ne dayanarak oluşturulmuştur.²⁵ Bu konsensusta, pankreatikobiliyer kanser ekarte edildikten sonra tercihe bağlı kullanılmak üzere, 6 bulgu sorgulanmıştır. Tablo 6'da önerilen kriterler alt başlıkları ile detaylandırılmıştır.

1. Pankreasta diffüz veya fokal büyüme

2. ERCP'de pankreatik kanalda düzensiz daralma

3. Seroloji: Serum IgG4 >135mg/dL

4. Sklerozan kolanjit, sklerozan sialadenit veya retroperitoneal fibrozis varlığı

5. Pankreas histopatolojisi

6. Steroid tedavisinin etkinliği

Bu rapor, her hekimin kullanabilmesi için daha basit ve yalın olarak düzenlenmiştir.²⁵ Tek serolojik seçenek sunulmaktadır. Diğer organ tutulumları açısından IgG4 ile ilişkili sadece 3 hastalık aranmaktadır. Steroid tedavisinin etkinliği tanı kriterinin kullanımı, pankreatikobiliyer kanser ekarte edildikten sonra, klinisyenin tercihine bırakılmıştır.^{25,26}

IgG4 İLE İLİŞKİLİ SKLEROZAN KOLANJİT TANİ KRİTERLERİ

IgG4 ile ilişkili kolanjitli olguların %50-80'i otoimmün pankreatit tip 1 ile ilişkilidir.²⁷ Hastalar yine çoğunlukla 60 yaş üzeri erkeklerdir.²⁸ İlginç olarak yağlayıcı, endüstriyel toz ve böcek ilacına yüksek maruziyet gösteren işçilerde daha fazla rastlanmıştır.²⁹

IgG4 ile ilişkili kolanjit patolojik kolanjiogram, artmış serum IgG4, tipik histopatolojik bulgular ve eşlik eden otoimmün pankreatit, sialadenit veya retroperitoneal fibrozis varlığı ile tanı alır.²⁷ Tanı için önceleri otoimmün pankreatit için oluşturulmuş ve 2006 yılında yayınlanmış "HISOR-T" tanı kriterleri safra yollarına uyarlanarak kullanılmıştır. Giderek 2012 yılında Ohara ve ark.nın yayınladığı tanı kriterleri daha çok be-

TABLO 8: IgG4 ile ilişkili böbrek hastalığı tanı kriterleri.

1. Böbrek hasarının varlığı (Anomal idrar analizi veya böbrek fonksiyonlarında bozulma ile ya artmış serum IgG, ya hipokomplementemi ya da artmış serum IgE)
2. Anormal radyolojik bulgular:
a) Kontrastlı tomografide çok sayıda, yuvarlak veya kama şeklinde düşük dansiteli lezyonlar
b) Diffüz renal büyüme
c) Böbrekte hipovasküler solid kitle
d) Renal pelvis yüzeyinde düzensizlik olmaksızın hipertrofik lezyon
3. Seroloji:
IgG4 > 135mg/dL
4. Böbrek histopatolojik bulguları:
a) > 10 IgG4 + plazmosit / HPF ile yoğun lenfoplazmositer infiltrasyon ve/veya IgG4 + plazmosit/IgG + plazmosit oranı >%40
b) Lenfosit ve plazmosit yuvalarını çevreleyen karakteristik fibrozis
5. Böbrek dışı organlarda histolojik bulgular:
> 10 IgG4 + plazmosit/HPF ile yoğun lenfoplazmositer infiltrasyon ve/veya IgG4 + plazmosit/IgG + plazmosit oranı > %40
Kesin tanı:
1 + 3 + 4a, 4b
2 + 3 + 4a, 4b
2 + 3 + 5
1 + 3 + 4a + 5
Mümkün (Olanaklı):
1 + 4a, 4b
2 + 4a, 4b
2 + 5
3 + 4a, 4b
Muhtemel (Olası):
1 + 3
2 + 3
1 + 4a
2 + 4a

nimsenmiştir.²⁷ Tablo 7’de bu kriterler tarif edilmiştir.

Burada en önemli nokta IgG4 ile ilişkili kolanjitin, primer/sekonder sklerozan kolanjit ve kolanjiyosellüler karsinomdan ayırtilmesidir.^{27,28} Sadece kolanjiogram bulgularına dayanarak tanı ve ayırıcı tanı yapmak mümkün olmayabilir.^{5,20,28} Karaciğer biyopsisi, ampulla vateri veya distal safra yollarından alınan endoskopik biyopsinin hedefi bu ayırıcıma yöneliktir.^{5,20,27}

IgG4 İLE İLİŞKİLİ DAKRİYOADENİT VE SİYALOADENİT TANİ KRİTERLERİ

Daha önce Mikulicz hastalığı olarak adlandırılan ve hatta Sjögren sendromunun bir alt grubu olarak görülen IgG4 ilişkili dakriyoadenit (DA)

TABLO 9: IgG4 ile ilişkili oftalmik hastalık tanı kriterleri.

1. Radyolojik bulgu:
Lakrimal gland, trigeminal sinir, ekstraokuler kaslarda şişme veya kitle veya oftalmik herhangi bir dokuda hipertrofik lezyon
2. Histopatolojik bulgu:
Yoğun lenfoplazmositer infiltrasyon ve bazen fibrozis.
Germinal merkez sıklıkla izlenir.
> 50 IgG4 + plazmosit / HPF veya IgG4 + plazmosit / IgG + plazmosit oranı > %40 kriterlerinden biri bulunur.
3. Seroloji:
IgG4 > 135mg/dL
Kesin tanı: 1 + 2 + 3
Mümkün (Olanaklı): 1 + 2
Muhtemel (Olası): 1 + 3

ve siyaloadenit (SA) için tanımlanmış tanı kriterleri olmamakla birlikte, kapsamlı tanı kriterleri,

TABLO 10: IgG4 ile ilişkili pulmoner hastalık tanı kriterleri.

TABLO 10: IgG4 ile ilişkili pulmoner hastalık tanı kriterleri.	
1. Radyolojik bulgular:	
Hiler veya mediastinal lenfadenopati	
Bronş duvarı / bronkovasküler kökte kalınlaşma	
İnterlobar septal duvar kalınlaşması	
Noduler gölge, infiltratif gölge	
Plevral kalınlaşma veya effüzyon	
2. Seroloji	
IgG4 > 135mg/dL	
3. Histopatolojik bulguları: a) > 3 kriter b) 2 kriter	
1. Peribronşial kılıf, interlobuler septal duvar interstisyumunda yoğun lenfoplazmositer infiltrasyon	
2. > 10 IgG4 + plazmosit / HPF ve / veya IgG4 + plazmosit / IgG + plazmosit oranı > %40	
3. Obliteratif flebit veya obliteratif arterit	
4. Storiform fibrozis veya infiltratif lenfositler çevresinde iğsi çoğalan hücrelerden oluşan fibrozis	
4. Diğer organ tutulumları:	
IgG4 ile ilişkili sklerozan dakrioadenit, sialoadenit, otoimmün pankreatit, IgG4 ilişkili sklerozan kolanjit	
IgG4 ile ilişkili böbrek hastalığı veya retroperitoneal fibrozis	
5. Referans bulgusu	
Hipokomplementemi	
Kesin tanı:	
1 + 2 + 3a	
1 + 2 + 3b + 4	
Histolojik kesin tanı: 1 + 3'ün tamamı	
Mümkün (Olanaklı):	
1 + 2 + 4	
1 + 2 + 3b + 5	
Muhtemel (Olası):	
1 + 2 + 3b	

lakrimal ve tükürük bezlerinin tutulumuna göre uyarlanmıştır.³ Sapporo Üniversitesi'nin 2015 yılında yayınladığı veri tabanı bilgilerine dayanarak kapsamlı tanı kriterlerinin geçerliliği araştırılmış, olması beklenen bulguları şöyle sıralanmıştır:³⁰

■ En az 3 ay süreli, lakrimal, parotid veya submandibuler glandın en az iki çiftinin simetrik olarak şişmesi

VE

■ Serum IgG4 konsantrasyonu > 135mg/dL

VEYA

■ Histopatolojik incelemede;

■ Belirgin lenfosit ve IgG4 + plazmosit infiltrasyonu ile tipik fibrozis

■ IgG4+/IgG+ plazma hücre oranı > %50

IgG4 İLE İLİŞKİLİ BÖBREK HASTALIĞI TANIM KİTİRLERİ

IgG4 ile ilişkili böbrek hastalığı (BH)'nda esasen tubulointerstitiyel nefrit (TIN) ve daha az olarak membranöz glomerulonefrit (MGN) görülür.^{31,32} Böbrek fonksiyon testlerinde bozulma, proteinüri, mikrohematüri, serum IgG4'de artış ve hipokomplementemi beklenen klinik ve laboratuvar özellikleridir.^{31,32} Radyolojik olarak renal parankimal lezyonların yanında retroperitoneal fibrozis sebebiyle hidronefroz veya renal pelvis ve üretranın multiple nodül veya kitlesi izlenebilir.^{31,32} IgG4 ile ilişkili BH'da görülen TIN bu renal parankimal lezyonların varlığı ile diğer TIN'lerden ayrılabilir. Öte yandan kitle ile kendini gösteren IgG4 ile ilişkili BH'da mutlaka malignite dışlanmalıdır. Böbrekte, yine diğer organ tutulumlarında olduğu gibi, lenfosit ve IgG4 + plazmosit infiltrasyonu ve fibrozis

görülür.^{31,32} IgG4 ilişkili BH'na ilişkin tanı kriterleri 2012 yılında Japon IgG4 Çalışma Grubutara-fından Japon Nefroloji Derneği desteği ile oluşturulmuştur, Tablo 8'de listelenmiştir.³¹

IgG4 İLE İLİŞKİLİ OFTALMİK HASTALIK TANI KRİTERLERİ

IgG4 ile ilişkili oftalmik hastalıkta, lakrimal gland, ekstraoküler kaslar ve orbital sinirler tutulur.³³ Özellikle yumuşak dokunun IgG4 ile ilişkili inflamasyonu orbital inflamatuvar psödötümör ile kendini gösterir.³³ IgG4 ile ilişkili oftalmik hastalık tanı kriterleri Japon IgG4 Çalışma Grubu'nu 2015'de yayınladığı tanı kriterleri ile literatürde yerini almış olup Tablo 9'da gösterilmiştir.³³

IgG4 İLE İLİŞKİLİ PULMONER HASTALIK TANI KRİTERLERİ

IgG4 ile ilişkili pulmoner hastalıkta klinik bulgular çeşitli olup inflamatuvar psödötümör, interstisyel pnömoni, organize pnömoni, lenfoid granülo-matozis ile karşımıza çıkabilir.^{34,35} Plevra tutulumu nadirdir. Hastaların büyük kısmı asemptomatik olmakla beraber, kuru öksürük ve dispne en sık bulgularıdır.^{34,35} Radyolojik incelemede mediastinal veya hiler lenfadenopati, kitle görünümü, bronko-vasküler ve interlobuler septalarda kalınlaşma, konsolidasyon veya buzlu cam görünümü izlenebilir.^{34,35} Histopatolojik olarak lenfosit ve plazma

hücre infiltrasyonu, lenfoid follikül oluşumu, obli-teratif flebit veya arterit, irregüler veya diffüz fibrozis görülebilir.^{34,35} Japon Sağlık ve Çalışma Bakanlığı'nın desteklediği Japon IgG4 Çalışma Grubu, Japon Solunum Derneği'nin katılımı ile 2014 yılında derneğin 54. yıllık toplantısında IgG4 ile ilişkili pulmoner hastalık tanı kriterlerini sundu.³⁴ Tablo 10'da bu kriterler listelenmiştir.

SONUÇ

Dünya genelinde IgG4 İH, yeni bir kavram olduğu için Uluslararası Tanı Kriterleri henüz geliştirilmemektedir. Öyle ki bu tanı kriterleri IgG4 İH tanısı kadar, taklit edebileceği diğer inflamatuvar, enfeksiyöz, romatolojik ve neoplastik hastalıklardan güçlü bir ayırıcı tanısı yapılması açısından da çok önemlidir. Bugüne kadar en çok atıf alan Japon IgG4 Çalışma Grubu'nun sunduğu tanı kriterleri ve Deshpande ve ark.nın yayınladığı histopatoloji kriterleridir. Fakat özellikle serum IgG4 yüksekliği ve histopatoloji gibi temel iki öğeye dayanan bu tanı kriterlerinin de eksikleri bulunmaktadır. 2017 yılının Şubat ayında Hawai'de yapılan 3. Uluslararası IgG4 İH Sempozyumu'ndan sonra tanı kriterlerinin yeniden gözden geçirilerek yayınlanması beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012;64(10):3061-7.
2. Vasaitis L. IgG4-related disease: A relatively new concept for clinicians. *European J Int Med* 2016;27:1-9.
3. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012;22(1): 21-30.
4. Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawano M, et al. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease- Combination of Comprehensive Diagnostic and Organ-Specific Criteria. *Mod Rheumatol* 2017;27(3):381-91.
5. Stone JH, Brito-Zeron P, Bosch X, Ramos-Casals M. Diagnostic approach to the complexity of IgG4-related disease. *Mayo Clin Proc* 2015;90(7):927-39.
6. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet* 2015;385(9976): 1460-71.
7. Lang D, Zwerina J, Pieringer H. IgG4 related disease: current challenges and future prospects. *Ther Clin Risk Manag* 2016;12: 189-99.
8. Yamamoto M, Nishimoto N, Tabeya T, Naishiro Y, Ishigami K, Shimizu Y, et al. Usefulness of measuring serum IgG4 level as diagnostic and treatment marker in IgG4-related disease. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2012;35(1):30-7.
9. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2015;74(1): 14-8.
10. Kawa S, Ito T, Watanabe T, Maruyama M, Hamano H, Maruyama M, et al. The Utility of Serum IgG4 Concentrations as a Biomarker. *Int J Rheumatol* 2012;2012:198314.
11. Ryu JH, Horie R, Sekiguchi H, Peikert T, Yi ES. Spectrum of Disorders Associated with Elevated Serum IgG4 Levels Encountered in Clinical Practice. *Int J Rheumatol* 2012;2012:232960.
12. Culver EL, Sadler R, Simpson D, Cargill T, Makuch M, Bateman AC, et al. Elevated Serum IgG4 Levels in Diagnosis, Treatment Response, Organ Involvement, and Relapse in a Prospective IgG4-Related Disease UK Cohort. *Am J Gastroent* 2016; 111(5): 733-43.

13. Yu KH, Chan TM, Tsai PH, Chen CH, Chang PY. Diagnostic performance of serum IgG4 levels in patients with IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(41): e1707.
14. Kawano M, Saeki T, Nakashima H, Nishi S, Yamaguchi Y, Hisano S, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15(5):615-26.
15. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, Mahajan VS, Della Torre E, Lee H, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4 related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis* 2015;74(1):190-5.
16. Katabathina VS, Khalil S, Shin S, Lath N, Menias CO, Prasad SR. Immunoglobulin G4-Related Disease: Recent Advances in Pathogenesis and Imaging Findings. *Radiol Clin North Am* 2016;54(3):535-51.
17. Katabathina VS, Flaherty EM, Dasyam AK, Menias CO, Riddle ND, Lath N, et al. "Biliary Diseases with Pancreatic Counterparts": Cross-sectional Imaging Findings. *Radiographics* 2016;36(2):374-92.
18. Kim B, Kim JH, Byun JH, Kim HJ, Lee SS, Kim SY, et al. IgG4-related kidney disease: MRI findings with emphasis on the usefulness of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol* 2014; 83(7):1057-62.
19. Keenan JC, Miller E, Jessurun J, Allen T, Kim HJ. IgG4-related lung disease: a case series of 6 patients and review of the literature. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2016; 32(4):360-7.
20. Zen Y, Kawakami H, Kim JH. IgG4-related sclerosing cholangitis: all we need to know. *J Gastroenterol* 2016; 51(4):295-312.
21. Lee J, Hyun SH, Kim S, Kim DK, Lee JK, Moon SH, et al. Utility of FDG PET/CT for Differential Diagnosis of Patients Clinically Suspected of IgG4-Related Disease. *Clin Nucl Med*. 2016;41(5):e237-43.
22. Okazaki K, Yanagawa M, Mitsuyama T, Uchida K. Recent advances in the concept and pathogenesis of IgG4-related disease in the hepato-bilio-pancreatic system. *Gut and Liver* 2014;8(5):462-70.
23. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25(9): 1181-92.
24. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011;40(3):352-8.
25. Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Muraki T, Hamano H, et al. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis and Its Japanese Amendment Have Improved Diagnostic Ability over Existing Criteria. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:456965.
26. Sah RP, Chari ST. Autoimmune pancreatitis: an update on classification, diagnosis, natural history and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14(2):95-105.
27. Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepato-biliary- pancreatic Sci* 2012;19(5):536-42.
28. Hubers LM, Maillette de Buy Wenninger LJ, Doorenspleet ME, Klarenbeek PL, Verheij J, Rauws EA, et al. IgG4 associated cholangitis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;48(2-3):198-206.
29. Maillette de Buy Wenninger LJ, Culver EL, Beuers U. Exposure to occupational antigen might predispose to IgG4 related disease. *Hepatology* 2014;60(4):1453-4.
30. Yamamoto M, Shimizu Y, Yajima H, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, et al. Validation of the comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease in a SMART registry. *Mod Rheumatol* 2016;26(2):310-2.
31. Kawano M, Saeki T, Nakashima H, Nishi S, Yamaguchi Y, Hisano S, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15(5):615-26.
32. Kawano M, Mizushima I, Yamaguchi Y, Imai N, Nakashima H, Nishi S, et al. Immunohistochemical characteristics of IgG4-related tubulointerstitial nephritis: Detailed analysis of 20 Japanese cases. *Int J Rheumatol* 2012;2012:609795.
33. Goto H, Takahira M, Azumi A; Japanese Study Group for IgG4-related ophthalmic disease. Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol* 2015;59(1): 1-7.
34. Campbell SN, Rubio E, Loschner AL. Clinical review of pulmonary manifestations of IgG4-related disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11(9):1466-75.
35. Matsui S, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. *Respir Investig* 2016;54(2):130-2.