# La malattia IgG4-correlata

**Data** 13 gennaio 2019
**Categoria** scienze_varie

Breve descrizione di una entità clinico-patologica relativamente nuova e poco conosciuta ma sempre più spesso diagnosticata

La malattia IgG4-correlata (IgG4 related disease, IgG4-RD), ad eziologia in gran parte sconosciuta, è una patologia sistemica fibro-infiammatoria, descritta compiutamente per la prima volta solo nel 2003 perché, In precedenza, l'interessamento dei diversi organi e apparati era considerato in maniera indipendente dai diversi specialisti coinvolti.
La maggior parte degli studi epidemiologici sono stati effettuati in Giappone e riguardano principalmente la pancreatite autoimmune, la cui prevalenza, risultata pari a 4,6 casi per 100.000 persone, sicuramente sottostima il dato reale perché il pancreas è solo uno dei molti organi potenzialmente affetti.
La maggioranza dei pazienti sono uomini (rapporto uomini-donne 3:1), l'età media alla diagnosi 55-59 anni.
La patogenesi è stata sempre meglio delineata nel corso degli anni, anche se il ruolo preciso delle IgG4 è ancora sconosciuto.
L'aumento della loro concentrazione deriverebbe dall'attivazione delle cellule helper di tipo 2, causata da prolungata esposizione ad antigeni sconosciuti. Per una trattazione completa della fisiopatologia della sindrome da IgG4 si rimanda al riferimento bibliografico .

**Quando sospettare la malattia IgG4-correlata ?**
Le principali presentazioni sono lesioni "tumor-like" a carico di pancreas, ghiandole sottomandibolari, rene, ipofisi o meningi, spesso in pazienti con storia di fenomeni allergici (poliposi nasale, asma, rinite allergica, eosinofilia).
Non è raro il riscontro occasionale delle lesioni in esami radiologici o istologici eseguiti per altri motivi.
Generalmente il decorso è subacuto con sintomi e segni che possono persistere per mesi prima della diagnosi. La febbre è inusuale mentre più frequenti sono il dimagrimento e l'astenia, soprattutto in caso di interessamento multi-organo.
La forma prototipo è la pancreatite autoimmune, causa del 2% dei casi di pancreatite cronica, che si presenta spesso come ittero ostruttivo, causato dalla compressione del dotto pancreatico da parte di una massa pancreatica isolata o dall' ingrandimento diffuso della ghiandola. Alcuni pazienti presentano episodi acuti ricorrenti. Nel 20-50% dei casi l'esordio è con diabete mellito scompensato.
Nella IgG4-RD sono comuni le linfoadenopatie, sia in forma localizzata che sistemica, la cui biopsia non è raccomandata a fini diagnostici perché poco specifica.
Altra manifestazione comune è l'interessamento delle ghiandole lacrimali e delle salivari: la classica triade costituita da dacrioadenite e tumefazione sia della parotide che delle ghiandole sottomandibolari, conosciuta da oltre 100 anni come sindrome di Mikulicz, ha un alto valore predittivo per la diagnosi di IgG4-RD. Anche l'ingrandimento isolato delle sottomandibolari è comune e deve far sospettare la malattia .
In presenza di fibrosi retroperitoneale, si deve ricordare che due terzi dei casi sono causati dalla IgG4-RD, che può provocare anche mesenteriti e mediastiniti sclerosanti, aortiti toraciche, aneurisma infiammatorio dell'aorta addominale, dissezioniaortiche.
A livello polmonare la IgG4-RD si può manifestare in maniera aspecifica, con noduli, addensamenti a vetro smerigliato, ispessimenti pleurici e interstiziopatie.
La principale forma di interessamento renale è la nefrite tubulo- interstiziale. E'descritto anche il coinvolgimento renale in forma di lesione infiammatoria solida (pseudotumor infiammatorio renale).
La IgG4-RD può coinvolgere numerosi altri organi: tiroide (tiroidite di Riedel, ingrandimento in toto con compressione degli organi adiacenti), fegato (epatite, pseudotumor infiammatorio), mammella (mastite sclerosante, pseudotumor infiammatorio), ipofisi (ipofisite), meningi (pachimeningite), sistema nervoso periferico (neuropatia IgG4-related), occhio (pseudotumor orbitario), prostata (prostatite), pericardio (pericardite costrittiva), cute (pseudolinfoma cutaneo) .

**Quali le principali diagnosi differenziali?**

In generale si devono escludere le forme neoplastiche, la cui diagnosi differenziale non è facile e richiede quasi sempre un esame bioptico, anche in presenza di reperti caratteristici, ad esempio l'aspetto a salsicciotto del pancreas alle tecniche di imaging o l'associazione tra pancreatite autoimmune e fibrosi retro peritoneale.
I reperti istologici sono caratterizzati da denso infiltrato linfocitario con fibrosi "storiforme", a ruota di carro per la tipica disposizione dei fibroblasti e delle cellule infiammatorie, moderata infiltrazione eosinofila o granuloma, elevato numero di plasmacellule IgG4 positive.
Non esistono esami strumentali o di laboratorio specifici.
Le IgG4 sieriche, sottoclasse delle IgG, sono elevate In circa il 70% dei pazienti ma non sono diagnostiche e la loro normalità non esclude la diagnosi. In circa il 30% dei pazienti con malattia confermata istologicamente le IgG4 sono infatti normali. Utilizzando una soglia di IgG4 pari a due volte il livello di normalità, la sensibilità è pari al 60% e la specificità raggiunge il 90%. Poichè la prevalenza della malattia è bassa, il valore predittivo positivo è solo pari al 36% .
Le IgG4 possono essere elevate anche in altre condizioni patologiche, come il carcinoma pancreatico, il colangiocarcinoma, la colangite sclerosante primaria, la pancreatite acuta, oltre che nei soggetti normali.

Nel 60% i pazienti presentano elevati livelli di IgE, nel 25% sono aumentati gli indici di flogosi come la PCR, un terzo ha ipereosinofilia e positività degli anticorpi anti-DNA.
Nel 70% dei casi alla pancreatite si associa la colangite sclerosante IgG4- correlata, che richiede la diagnosi differenziale con la colangite sclerosante primitiva, nella quale peraltro le IgG4 possono essere elevate.
Molti pazienti presentano artralgie ed entesopatie, mentre la presenza di artriti deve orientare verso le classiche patologie reumatiche.
Le forme ad interessamento polmonare richiedono la diagnosi differenziale con le polmoniti interstiziali e altre forme di fibrosiinterstiziale.

La terapia di prima linea è rappresentata dai corticosteroidi. In caso di mancata risposta o recidiva di malattia, può essere necessario introdurre altri farmaci immunosoppressori come il methotrexate e l'azatioprina, o farmaci biologici come il rituximab. Il dosaggio delle IgG4 correla scarsamente con l'attività di malattia e non è un marcatore affidabile di risposta al trattamento. Indicatori migliori sono i controlli di imaging (TAC, RMN) associati a test di laboratorio specifici degli organi interessati.

**Quale il ruolo del medico-pratico?**

Il MMG deve sospettare la diagnosi in presenza di interessamento d'organo tumor-like nel quale gli accertamenti non confermano il sospetto di neoplasia e richiedere le opportune consulenze. Il curante è la figura in grado di comporre in maniera unitaria situazioni cliniche che altrimenti rischiano di essere considerate indipendentemente dai diversi specialisti di organo. Gli compete infine il compito di assegnare al paziente il codice di esenzione per malattia rara, categoria malattie del sistema immunitario: RCG161 .

**GiampaoloCollecchia**

**Bibliografia**

1) Kamisawa T et al. A new clinicopathological entity of IgG-4-related autoimmune disease. J Gastroenterol 2003; 38: 982-84
2) Abdelrazek MA et al. IgG4-related disease of the central and peripheral nervous systems. Lancet Neurol 2018; 17: 183-92
3)Pazzola G et al. Le sindromi IgG4 correlate. Reumatismo 2013; 65(4): SI: 9-13
4) Nagpal SJS, Chari ST. Immunoglobulin G4 Levels. JAMA. Published online December 20, 2018. doi:10.1001/jama.2018.16665
5)https://www.amaram.it/wp-content/uploads/2017/10/Delibera-regione-Lombardia-nuovi-LEA.pdf