

Zwolak Agnieszka, Malicka Joanna, Zwolak Robert, Dudzińska Marta, Świrska Joanna, Daniluk Jadwiga, Tarach Jerzy S., Łuczyk Robert. Orbitopatia jako manifestacja choroby IgG4-zależnej - opis przypadków = Orbitopathy as a manifestation of IgG4-related disease - case report. Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(12):475-487. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.208373>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4078>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 754 (09.12.2016).
754 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2016.

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 01.12.2016. Revised 12.12.2016. Accepted: 19.12.2016.

Orbitopatia jako manifestacja choroby IgG4-zależnej - opis przypadków **Orbitopathy as a manifestation of IgG4-related disease - case report**

**Agnieszka Zwolak^{1,2}, Joanna Malicka², Robert Zwolak³, Marta Dudzińska¹,
Joanna Świrska^{1,2}, Jadwiga Daniluk^{1,4}, Jerzy S. Tarach², Robert Łuczyk¹**

¹Katedra Interny z Zakładem Pielęgniarstwa Internistycznego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

¹Chair of Internal Medicine and Department of Internal Medicine in Nursing, Medical University of Lublin

²Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Department of Endocrinology, Medical University of Lublin

³Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej

³Department of Rheumatology and Connective Tissue Diseases

⁴Instytut Zdrowia, Państwowa Szkoła Wyższa im Papieża Jana Pawła II w Białej Podlaskiej

⁴Institute of Public Health, State School of Higher Education in Biała Podlaska

Streszczenie

Wstęp: Choroby IgG4-zależne stanowią multidyscyplinarny problem, ich istotą są nacieki z komórek plazmatycznych z towarzyszącym włóknieniem zajętych tkanek, a tym tkanek oczodołu.

Celem badania jest przedstawienie dwóch przypadków pacjentów z orbitopatią IgG4.

Materiał i metody: Analizy dokonano w oparciu o dokumentację medyczną pacjentów

Przypadek 1: 68-mężczyzna został przyjęty do poradni endokrynologicznej z powodu narastającego wytrzeszczu obu gałek ocznych. Badanie MRI potwierdziło powiększenie i

obrzęk wszystkich mięśni okoruchowych. Inne choroby, w przebiegu których dochodzić może do orbitopatii, w tym choroba Graves'a, zostały wykluczone. W oparciu o podwyższony poziom przeciwciał IgG4 w surowicy krwi, rozpoznano chorobę IgG4-zależną. Rozpoczęto leczenie glikokortykosteroidami, w wyniku czego doszło do znacznej regresji zmian w oczodołach. Leczenie powtórzono po upływie roku z powodu nawrotu objawów, z następowym leczeniem metotreksatem. Do chwili obecnej pacjent pozostaje w całkowitej remisji klinicznej, kontynuuje leczenie metotreksatem z dobrą tolerancją.

Przypadek 2: 62-letnia kobieta, z chorobą Graves'a, po operacji usunięcia guza z prawego oczodołu (hist-pat: *sclerosing inflammatory pseudotumor*), została przyjęta do Kliniki Endokrynologii z powodu nawrotu wytrzeszczu oka prawego. Wykluczono orbitopatię w przebiegu choroby Graves'a. Na podstawie podwyższonego poziomu przeciwciał IgG4 w surowicy oraz obrazu histopatologicznego usuniętej uprzednio zmiany oczodołu rozpoznano chorobę IgG4-zależną. Rozpoczęto leczenie glikokortykosteroidami, z następową terapią metotreksatem oraz azatiopryną. Pacjentka do chwili obecnej pozostaje w remisji choroby.

Wnioski: W przypadku cech orbitopatii w diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę możliwość rzadko występującej patologii, jaką są choroby IgG4- zależne.

Słowa kluczowe: choroby IgG4-zależne, orbitopatia, glikokortykosteroidy

Abstract

Introduction: Immunoglobulin-G4-related disease (IgG4-RD) is a multidisciplinary problem due to plasmatic cells infiltration and areas of fibrosis in the affected tissues, including the eye.

The aim of the study was to present two patients with orbitopathy due to IgG4-related eye disease.

Material and methods: Analysis of medical records of patients.

Case 1: A 68-year old man, was admitted to the endocrinology clinic because of increased protrusion of both eyeballs. The MRI scans revealed enlargement and swallowing of all periorbital muscles. Common diseases of the eyeballs, including Graves disease were excluded. Based on elevated serum IgG4, IgG4-related disease was stated. The glicocorticosteroid therapy was introduced. Evident regression of protrusion of eyeballs was observed. The therapy was repeated one year later because of recurrence of symptoms and methotrexate therapy was added to this. The patient continues now methotrexate therapy only and does not present any symptoms of orbitopathy.

Case 2: A 62-years old woman with Graves disease, after surgery of the tumor of the right orbit, was admitted to the Endocrinology Clinic because of right eye protrusion rebound. The Graves orbitopathy was ruled out. Since IgG4 level in plasma was elevated and considering histopathological recognition of the removed tumor of the orbit (sclerosing inflammatory pseudotumor), IgG4-related disease of the eye was stated. Glucocorticosteroids were introduced, followed by methotrexate and azathioprine therapy. The patient remains in remission now.

Conclusion: Presented cases highlight the importance of considering IgG4-RD in the differential diagnosis of orbitopathy.

Key word: IgG4-related disease, orbitopathy, glucocorticosteroids

Wstęp

Choroby IgG4-zależne, opisane po raz pierwszy na początku XXI wieku [1], stanowią coraz częściej wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne. Istotą choroby są nacieki plazmatycznych komórek IgG4-dodatanych z możliwością rozległego lub ogniskowego włóknienia tkanek, a wystąpienie objawów choroby wiąże się zwykle z masywnym zajęciem danego narządu. Obrazem choroby uchwytym we krwi obwodowej jest podwyższenie poziomu immunoglobulin IgG4. Kliniką prezentacją chorób IgG4-zależnych są: autoimmunologiczne zapalenie trzustki, zapalenie gruczołów ślinowych, zapalenie dróg żółciowych, limfadenopatia, powiększenie gruczołów łzowych, włóknienie zaotrzewnowe, orbitopatia [2]. Zajęcie aorty, śródpiersia, skóry, ośrodkowego układu nerwowego, tarczycy, płuc, nerek czy gruczołu sutkowego należy do rzadkich manifestacji choroby. Z biegiem czasu, zwykle po upływie kilku lat, dochodzi do nacieczenia kolejnych narządów [2]. Początek choroby zwykle jest podostry i nie wiąże się z obecnością charakterystycznych objawów, a do rozpoznania dochodzi przypadkowo na podstawie badań laboratoryjnych i obrazowych. Potwierdzeniem jest obraz biopsji, z obecnością nacieków limfocytarnych i plazmocytowych IgG4+ oraz włóknienia z promienistym ułożeniem plazmocytów dającym obraz szprych w kole [2,3].

Na kryteria rozpoznania chorób z kręgu IgG4-zależnych składają się: 1) powiększenie organu z obecnością nacieku zapalnego oraz upośledzeniem funkcji narządu, 2) podwyższone stężenie przeciwciał IgG4 >135mg/dl, 3) typowy obraz histologiczny, potwierdzony

barwieniem immunohistochemicznym. Jeżeli są spełnione 2 z 3 kryteriów, rozpoznanie choroby jest możliwe lub prawdopodobne, co ma znaczenie szczególnie w przypadku lokalizacji trudnych do pobrania biopsji, jak przestrzeń zaotrzewnowa, trzustka, ośrodkowy układ nerwowy [2,4,5].

Zajęcie tkanek oczodołu często jest pierwszym objawem choroby, manifestującym się często asymetrycznym wytrzeszczem, dolegliwościami bólowymi i zaburzeniami ruchomości gałek ocznych, zaburzeniami widzenia, obrzękiem powiek i tkanek miękkich wokół gałki ocznej, co w diagnostyce obrazowej daje obraz patologicznej masy i/lub obrzęku mięśni okoruchowych [6,7,8,9].

Podstawą leczenia chorób IgG4- zależnych, a tym postaci ocznej, są kortykosteroidy, a w sytuacji nawrotów lub oporności na sterydy podejmowane są próby stosowania immunosupresji, w tym leków modyfikujących przebieg choroby lub rituximabu [3,8].

Celem badania jest przedstawienie 2 przypadków pacjentów z orbitopatią IgG4-zależną.

Material i metody: Analizy dokonano w oparciu o dokumentację medyczną pacjentów.

Wyniki

Pacjent 1, mężczyzna 68 letni, dotychczas bez wywiadu jakichkolwiek chorób przewlekłych, obserwował od około 3 lat stopniowe nasilanie się wytrzeszczu obu gałek ocznych, z przewagą strony prawej. Objawami towarzyszącymi był obrzęk i zaczerwienienie spojówek, powiek, ból pozagałkowy, bez zaburzeń widzenia. Wykonano badanie MRI oczodołów, stwierdzając powiększenie i obrzęk wszystkich mięśni okoruchowych, najbardziej w obrębie mięśni prostego dolnego i bocznego oka prawego (ryc.1). W badaniach dodatkowych stwierdzono prawidłową funkcję tarczycy, bez podwyższenia przeciwciał przeciw-tarczycowych aTPO, aTG oraz Trab (tab.1). Obraz ultrasonograficzny gruczołu tarczowego nie ujawnił istotnych nieprawidłowości. Na podstawie testu doustnej tolerancji glukozy rozpoznano cukrzycę typu 2 (HbA1c-6,8%); stwierdzono ponadto hipercholesterolemię i rozpoczęto leczenie metforminą i rosuwastatyną. W pogłębionej diagnostyce stwierdzono podwyższenie poziomu immunoglobulin IgG (IgG-2659 mg/dl, zakres normy 650-1600) oraz podtypu IgG4 (IgG4-14 g/l, zakres normy 0,052-1,25). Na podstawie obrazu klinicznego oraz stężenia przeciwciał IgG4 wysunięto podejrzenie orbitopatii IgG4-zależnej oraz rozpoczęto leczenie glikokortykosteroidami (metylprednizolon 2,5g dożylnie, z następową kontynuacją leczenia doustnym prednizolonem w początkowej dawce 60mg/dziennie z zaplanowaną redukcją dawkowania na przestrzeni 14 tygodni).

Zaobserwowano wyraźne zmniejszenie dolegliwości pacjenta, poprawę stanu miejscowego oraz zmniejszenie nasilenia wytrzeszczu. Poziom przeciwciał IgG oraz IgG4 nie uległ jednak istotnej zmianie (tab.1).

Remisja utrzymywała się przez okres 9 m-cy. Po roku obserwacji, z powodu cech nawrotu objawów, ponowiono cykl sterydoterapii systemowej (metylprednisolon 3g dożylnie w 3 dawkach podzielonych), z następowym leczeniem metotreksatem (20mg/tydzień) w celu utrzymania remisji choroby. Do chwili obecnej, 12 m-cy po drugim pulsie sterydowym, utrzymuje się stan remisji choroby, bez jakichkolwiek cech orbitopatii. Leczenie metotreksatem jest kontynuowane - z dobrą tolerancją.

Pacjent 2. Kobieta 60-letnia z wieloma obciążeniami chorobowymi (choroba niedokrwienności serca, nadciśnienie tętnicze, napadowe migotanie przedsionków, niedomykalność zastawki mitralnej i trójdzielnej, przebyty zespół nerczycowy, stan po toksycznym uszkodzeniu wątroby - Metizol, przebyta pancytopenia z bogatokomórkowym obrazem szpiku), leczona substytucyjnie L-tyroksyną w dawce 125ug/dobę z powodu niedoczynności tarczycy powstałej na skutek terapii ¹³¹I choroby Graves-Basedowa w 2006 roku. Od marca 2013 r. zauważyła asymetryczny, szybko narastający wytrzeszcz prawego oka z pogorszeniem widzenia, światłowstrętem, bólem pozagałkowym oraz pieczeniem i zaczerwienieniem spojówek. Z tego powodu konsultowana była okulistycznie oraz miała wykonane dwukrotnie badanie MR, które wykazały wyraźnie powiększającą się zmianę ogniskową prawego oczodołu zlokalizowaną wewnątrzstożkowo od strony bocznej (pomiędzy mięśniem bocznym i górnym) ku stronie przyśrodkowej (pomiędzy mięśniem górnym i przyśrodkowym), ulegającą bardzo intensywnemu wzmocnieniu kontrastowemu o ostrych, wyraźnych granicach (ryc.2). Pacjentka została zakwalifikowana do leczenia operacyjnego - w marcu 2014r w Klinice Neurochirurgii usunięto guz prawego oczodołu, w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym rozpoznano *sclerosing inflammatory pseudotumor*. Po zabiegu obserwowano zmniejszenie się wytrzeszczu oraz znaczną poprawę widzenia. W maju 2014 r. chora zgłosiła się do endokrynologa i z uwagi na ponowne narastanie wytrzeszczu oraz podejrzenie orbitopatii w przebiegu choroby Graves-Basedowa została skierowana do Kliniki Endokrynologii. Kontrolny MR oczodołów w czerwcu 2014 r. ujawnił w części bocznej prawego oczodołu pozostałość/wznowę pseudoguza? ulegającą intensywnemu wzmocnieniu pokontrastowemu wielkości 45 x 11mm, przylegającą do nerwu wzrokowego z niewielkim jego przemieszczeniem na stronę lewą oraz pogrubienie mięśni prostych bocznych, górnych i przyśrodkowych obu gałek ocznych o prawidłowym sygnale, bez cech obrzęku czy włóknienia (ryc.3). Biorąc pod uwagę nietypowy dla orbitopatii

tarczycowej obraz zmian w oczodole oraz uwzględniając możliwość innego, wspólnego podłoża licznych obciążeń chorobowych pacjentki, w trakcie hospitalizacji poszerzono panel badań diagnostycznych (tab. 2) i stwierdzono nieznacznie podwyższone stężenie gamma globulin z przewagą IgA, podwyższony poziom IgG4 oraz obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) o homogennym typie świecenia w mianie 1:160. Wysłunięto podejrzenie choroby IgG4-zależnej i zastosowano metyloprednizolon początkowo dożylnie (3 pulsy po 1,0g co drugi dzień), a następnie doustnie od 32mg/dobę w dawkach stopniowo redukowanych w ciągu 3 miesięcy. Leczenie powikłane było przejściową hiperglikemią wymagającą krótkotrwałej terapii metforminą. Po zakończeniu sterydoterapii, na przełomie października i listopada 2014r., pacjentka hospitalizowana była w oddziale chirurgicznym z powodu zapalenia lewej żyły udowej i podkolanowej, od tego czasu otrzymuje terapię VKA. Kontrolne badanie MR w grudniu 2014 r. potwierdziło regresję wzmocnienia pokontraktowego mięśni okoruchowych z jednoczesnym powiększeniem ich grubości. Od grudnia 2014 r. chora leczona była metotreksatem z rozpoznaniem choroby IgG4, co jednak nie przyniosło istotnej poprawy. W MR w lutym 2016 r. opisano ponownie wzrost wzmocnienia pokontrastowego w obrębie tkanek miękkich prawego oczodołu w postaci nieregularnego obszaru położonego do tyłu i poniżej prawej gałki ocznej, wpuklającego się między pogrubiałe mięśnie prosty dolny oraz boczny, które wykazywały dyskretnie podwyższoną intensywność sygnału (ryc.4). W związku z powyższym, w kwietniu 2016 r. zaprzestano podawania metotreksatu i zastosowano prednizon (w początkowej dawce dobowej 60mg/80mg co 2-gi dzień, ze stopniową redukcją do dawki 30mg obecnie) w połączeniu z azatiopryną (w początkowej dawce 250mg/dobę, zredukowanej do 100mg/dobę obecnie). Wytrzeszcz uległ znaczącej regresji, poprawiła się także ostrość widzenia prawym okiem. Poza wzrostem masy ciała chora nie podaje istotnych objawów ubocznych terapii, pozostaje pod stałą kontrolą specjalistyczną.

Dyskusja

Choroby IgG4- zależne należą do rzadkich chorób charakteryzujących się naciekami komórek plazmatycznych IgG4-dodatnich w tkankach [10]. Dokładna częstość ich występowania nie jest znana- wynika to przede wszystkim z faktu, iż schorzenia te dopiero od niedawna są uwzględniane w diagnostyce chorób przebiegających z naciekami komórek zapalnych w tkankach. Ograniczenia w rozpoznawaniu chorób IgG4-zależnych wynikają z niespecyficznej manifestacji klinicznej, trudności we właściwej interpretacji obrazu patomorfologicznego choroby oraz dostępność i interpretacja oznaczeń IgG4 w surowicy krwi [10, 11]. Ocenia się, że najczęstszą postacią choroby stanowi IgG4-zależne zapalenie trzustki -

cytując za Guma i Firestein - choroba może dotyczyć 0,28-1,08/100000, chociaż i przy tej postaci należy przyjąć, że wiele przypadków pozostaje niezdiagnozowanych właściwie [3]. Przyjmuje się, że „oczna” postać choroby występuje relatywnie często – do tej pory opisano najwięcej przypadków w których doszło do zajęcia gruczołów łzowych [11, 12]; inne „oczne” lokalizacje, to mięśnie okoruchowe, tkanka łączna oczodołu czy nerwy czaszkowe.

Niniejsze opracowanie przedstawia przypadki stanowiące przykład „ocznych” manifestacji choroby (IgG4-Related Ophthalmic Disease, IgG4-ROD). W badaniu Wallace i wsp. (2015) średni wiek pacjentów w momencie wystąpienia pierwszych objawów IgG4-ROD wynosił około 50 lat, w przypadku opisanych Pacjentów 1 i 2 było o odpowiednio 65 i 58 lat w chwili wystąpienia pierwszych symptomów choroby. Występowanie IgG4-ROD jest równie częste u obu płci [3, 13].

Liczne doniesienia podkreślają w procesie diagnostycznym IgG4-ROD konieczność wykluczenia innych, lepiej poznanych chorób oczodołów. Wallace i wsp. wymienia tu między innymi orbitopatię w przebiegu choroby Graves-Basedowa, chłoniaki, zespół Sjogrena, ale także zmiany przerzutowe w oczodołach czy infekcje narządu wzroku [11]. W przypadku Pacjentki 2- rozpoznanie choroby było utrudnione ze względu na współistnienie choroby Graves-Basedowa, co początkowo mylnie nasuwało podejrzenie orbitopatii tarczycowej.

W przypadku najczęstszej manifestacji IgG4-ROD, gdy zajęte są gruczoły łzowe, diagnostykę ułatwia fakt możliwości pobrania wycinku do badania bioptycznego. Natomiast, gdy istnieje silne podejrzenie IgG4-ROD obejmującej mięśnie okoruchowe, jak to miało miejsce w przypadku Pacjenta 1, postawienie rozpoznania jest utrudnione ze względu na ryzyko/trudności związane z biopsją tej okolicy. W dostępnym piśmiennictwie, cytując za Wallace i wsp., opisano do tej pory zaledwie jeden przypadek, gdy diagnoza choroby z tą lokalizacją była oparta dodatkowo na wyniku badania histopatologicznego [11]. Na uwagę zasługuje praca Higashiyama i wsp. z opisem przypadku pacjenta z pogrubieniem mięśni okoruchowych, u którego jednocześnie wystąpił obrzęk ślinianek podżuchwowych. Pobrany wycinek ślinianki ujawnił typowy obraz histopatologiczny dla choroby IgG4-zależnej i na tej podstawie, po wykluczeniu innych chorób oczodołów i spełnieniu kryteriów laboratoryjnych, rozpoznano IgG4-ROD mięśni okoruchowych [15]. Pacjent 1 nie miał wykonanej biopsji mięśni okoruchowych, nie miał też objawów wskazujących na współistnienie innej, poza oczną, lokalizacji choroby IgG4-zależnej. Rozpoznanie więc było postawione, podobnie jak w większości podobnych przypadków opisanych w literaturze, na podstawie wyników badań

obrazowych oraz oznaczeniu stężenia IgG4 w surowicy krwi i po wykluczeniu innych chorób oczodołów [3, 8, 11, 14, 15].

W różnicowaniu zajęcia mięśni okoruchowych przez IgG4-ROD i chorobę Graves-Basedowa, należy uwzględnić odmienną morfologię obrazu mięśni w badaniu obrazowym. W chorobie Graves-Basedowa obrzęk dotyczy tylko „brzuska” mięśnia, zaś w przypadku IgG4-ROD zajęta jest cała długość mięśnia [16].

U Pacjentki 2 usunięty guz pozagałkowy opisano mylnie jako *sclerosing inflammatory pseudotumor*. W piśmiennictwie, opis ten jest stosowany często zamiennie z *idiopathic orbital inflammation (IOI)*. Historycznie opis ten był stosowany do zmian w oczodole o niejasnym, pobudzającym nowotworzenie charakterze, a histologicznie mających cechy zapalenia. W badaniu Plazy i wsp. przeanalizowano retrospektywnie wycinki zmian pozagałkowych (wycinki pobrane w okresie 1993-2006r z powodu podejrzenia chłoniaka okolicy pozagałkowej), opisanych wówczas jako IOI. Materiał histopatologiczny Plaza i wsp. poddali dodatkowemu badaniu immunohistochemicznemu w kierunku obecności komórek IgG4-dodatnich. W 53% przypadków barwienie wykazało obecność tych komórek, a wnikliwa analiza dokumentacji medycznej tych pacjentów ujawniła u większości z nich schorzenia mogące być dodatkową składową choroby IgG4-zależnej (np. autoimmunologiczne zapalenie trzustki) [17]. Fakt mylnego klasyfikowania zmian typowych dla IgG4-ROD jako IOI jest szeroko podkreślany w piśmiennictwie; w przypadkach chorób rozpoznanych jako IOI, należy rozważyć pogłębienie diagnostyki o immunohistochemię w kierunku komórek IgG4-dodatnich w pobranym materiale- jest to bowiem jedna z najbardziej charakterystycznych i najsilniejszych predykcyjnie cech chorób związanych z IgG-4 [10].

Istotną rolę w diagnostyce chorób IgG4-zależnych, stanowi oznaczenie stężenia IgG całkowitego oraz IgG4 w surowicy krwi pacjenta. U większości pacjentów wartości IgG całkowitej są w surowicy krwi są podwyższone (wg Stone i wsp.-u 60% i zawarte w przedziale 1800-3600 mg/dl). Stężenie IgG4 – obserwuje się podwyższone u ponad 80% pacjentów. Uważa się, że stężenie IgG4 może korelować z aktywnością choroby. Ponadto, im wyższe stężenie IgG4, tym więcej narządów jest zajętych przez chorobę [18, 19].

Liczne doniesienia podkreślają częste współistnienie choroby IgG4-zależnej wielonarządowo- w przypadku pacjenta ze stwierdzoną jedną lokalizacją choroby należy poszukiwać również innych ognisk choroby, szczególnie w trzustce (najczęstsza lokalizacja choroby). W analizowanych przypadkach pacjentów, do chwili obecnej, nie stwierdzono jednoznacznie dodatkowych ognisk choroby. Tym nie mniej, u Pacjentki 2 wywiad zespołu

nerczycowego oraz toksycznego (?) uszkodzenia wątroby wymagają wnikliwej analizy pod kątem dodatkowych lokalizacji choroby IgG4-zależnej.

Leczenie chorób IgG-4 zależnych obejmuje w pierwszej kolejności sterydoterapię systemową. Opisywane są jednak przypadki braku skuteczności terapii glikokortykosteroidami czy nawrotu choroby po zredukowaniu dawki/odstawieniu leku [11]. U Pacjentów 1 i 2 uzyskano przejściową poprawę stanu miejscowego po sterydoterapii z następowym nasileniem objawów. U Pacjenta 1 w dalszej kolejności powrócono do sterydoterapii systemowej i dołączono metotrexat z dobrym efektem. Z kolei, u Pacjentki 2, po braku sukcesu po pierwotnej terapii gks również zastosowano metotrexat, ale w monoterapii (brak istotnej poprawy miejscowej), a w dalszej kolejności – azatioprynę (istotna poprawa, chora kontynuuje leczenie). Zarówno metotrexat jak i azatiopryna są wymieniane jako leki mogące mieć stosowanie w chorobie IgG4-zależnej [10, 20]. Wśród leków stosowanych w chorobie wymieniany jest również mykofenolan mofetylu [10]. W przypadkach nawracającej, odpornej choroby coraz więcej doniesień wskazuje na skuteczność leczenia biologicznego rituksymabem [21].

Wnioski

Opisane przypadki „ocznej” lokalizacji choroby IgG4-zależnej potwierdzają trudności w diagnostyce i leczeniu schorzenia. Należy uwzględnić diagnostykę w kierunku IgG4-ROD o lokalizacji pozagałkowej w każdym przypadku wystąpienia wytrzeszczu, zwłaszcza gdy inne lepiej poznane choroby obejmujące oczodół zostaną wykluczone.

Piśmiennictwo

1. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. *High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis*. New Engl J Med 2001; 344: 732-738.
2. Grygiel-Górniak B., Puszczewicz M. *Choroby IgG4-zależne – nowe spojrzenie w reumatologii*. Reumatologia 2013; 51(4): 284-292
3. Guma M, Firestein GS. *IgG4-related diseases*. Best Pract Res Clin Rheum 2012; 26: 425-438.
4. Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, et al. *Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease*. J Gastroenterol 2011; 46: 277-288.
5. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. *Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD)*, 2011. Mod Rheumatol 2012; 22: 21-30.

6. Hardy TG, McNab AA, Rose GE. *Enlargement of the infraorbital nerve: an important sign associated with orbital reactive lymphoid hyperplasia or immunoglobulin g4-related disease*. *Ophthalmology*. 2014; 121: 1297-1303. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.12.028
7. Avni-Zauberman N, Tripathy D, Rosen N, Ben Simon GJ. *Relapsing migratory idiopathic orbital inflammation: six new cases and review of the literature*. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96: 276-280. doi: 10.1136/bjo.2010.191866
8. Wallace ZS, Khosroshahi A, Jakobiec FA, Deshpande V, Hatton MP, Ritter J et al. *IgG4-related systemic disease as a cause of "idiopathic" orbital inflammation, including orbital myositis, and trigeminal nerve involvement*. *Surv Ophthalmol*. 2012; 57: 26-33. doi: 10.1016/j.survophthal.2011.07.004.
9. Deep D, Arvind A, Chitra S. *Immunoglobulin G4 related thyroid disorders: Diagnostic challenges and clinical outcomes*. *Endokrynologia Polska* 2016; 67: 520-524. DOI: 10.5603/EP.2016.0061
10. Brito-Zeron P, Bosh X, Ramos-Casals M, Stone JH. *IgG4-related disease: Advances In the diagnosis and treatment*. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016; 30: 261-278.
11. Wallace ZS, Deshpande V, Stone JH. *Ophthalmic manifestations of IgG4-related disease: Single-center experience and literature review*. *Semin Arthritis Rheum*. 2014; 43: 806-817.
12. Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, Bosch X, Stone JH. *The clinical spectrum of IgG4-related disease*. *Autoimmun Rev*. 2014; 13: 1203-1210.
13. Takahira M, Ozawa Y, Kawano M, Zen Y, Hamaoka S, Yamada K et al. *Clinical aspects of IgG4-related orbital Inflammation a case series of ocular adnexal lymphoproliferative disorders*. *Int J Rheumatol* 2012; article ID: 635473, doi: 10.1155/2012/635473
14. Karamchandani JR, Younes SF, Warnke RA, Natkunam Y. *IgG4-related systemic sclerosing disease of the okular adnexa: a potential mimic of ocular lymphoma*. *Am J Clin Pathol* 2012; 137: 700-711.
15. Higashiyama T, Nishida Y, Ugi S, Ishida M, Nishio Y, Ohji M. *A case of extraocular muscle swelling due to IgG4-related sclerosing disease*. *Jpn J Ophthalmol* 2011; 55 (3): 315-317.
16. Espinoza GM. *Orbital inflammatory pseudotumors: etiology, differential diagnosis and management*. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12 (6): 443-447.

17. Plaza J, Garrity J, Dogan A, Amanthamurthy A, Witzig T, Salomao D. *Orbital inflammation with IgG4-positive plasma cells; manifestations of IgG4 systemic disease.* Arch Ophthalmol 2011; 129 (4): 421-428.
18. Stone JH, Brito-Zeron P, Bosh X et al. *Diagnostic approach to the complexity of IgG4-related disease.* Mayo Clin Proc 2015; 17 (1): 927-939.
19. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H et al. *IgG4-related disease: clinical and laboratory findings in one hundred twenty-five patients.* Arthritis Rheumatol 2015; 67 (9): 2466-2475.
20. Della-Torre E, Campochiaro C, Bozzolo EP, Dagna L, Scotti R, Nicoletti R, Stone JH, Sabbadini MG. *Methotrexate for maintenance of remission in IgG4-related disease.* Rheumatology 2015; 54(10):1934-1936.
21. Carruters MN, Topazian MD, Khosroshahi A et al. *Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial.* Ann Rheum Dis 2015; 74 (6): 1171-1177.

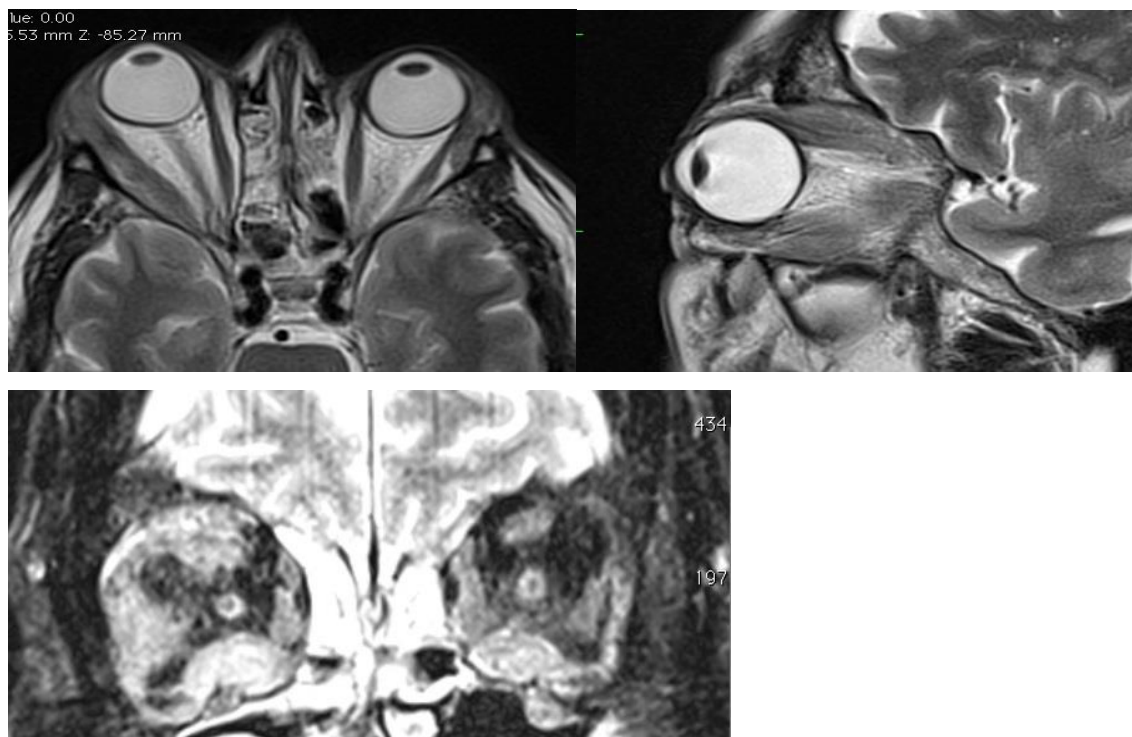
Tab. 1. Wyniki badań laboratoryjnych Pacjenta 1.

	Wartość	Zakres normy
TSH	1,17 mlU/L	0,55-4,78
FT4	1,22 ng/dl	0,89-1,76
FT3	3,8 pg/ml	2,3-4,2
Przeciwciała anty-TPO	29 U/ml	0-60
Przeciwciała anty-TG	<10 IU/ml	<115
Przeciwciała TRAb	<0,3 IU/L	<1,22
IgG (przed sterydoterapią)	2754mg/dl	650-1600
IgG4 (przed sterydoterapią)	14 g/l	0,05-1,25
IgG (po sterydoterapii)	2259 mg/dl	650-1600
IgG4 (po sterydoterapii)	13 g/l	0,05-1,25

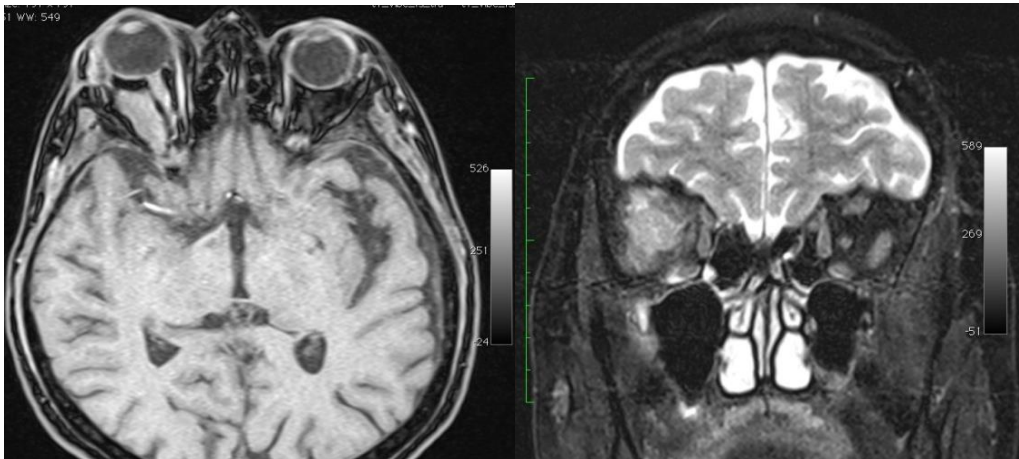
Tab. 2. Wyniki badań laboratoryjnych Pacjentki 2.

	Wartość	Zakres normy
TSH	4,476 mIU/L	0,55-4,78
FT4	1,64 ng/dl	0,89-1,76
FT3	2,9 pg/ml	2,3-4,2
Przeciwciała anty-TPO	389 U/ml	0-60
Przeciwciała TRAb	1,2 IU/L	<1,0
IgG (przed sterydoterapią)	1578mg/dl	650-1600
IgA (przed sterydoterapią)	393 mg/dl	40-350
IgG4 (przed sterydoterapią)	2,9 g/l	0,03-0,90

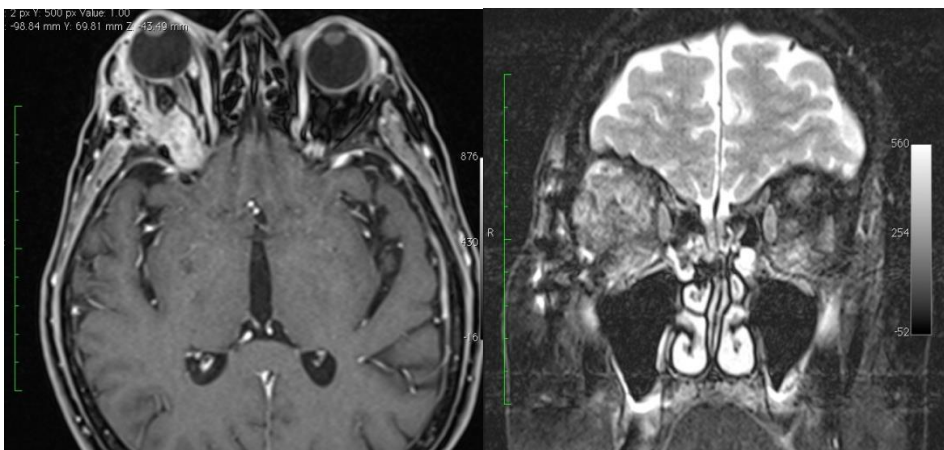
Ryc.1. Obrazy rezonansu magnetycznego Pacjenta nr 1 w momencie rozpoznania choroby.



Ryc.2. Obrazy rezonansu magnetycznego pacjentki nr 2 w momencie rozpoznania choroby w 2013 r.



Ryc. 3. Obrazy rezonansu magnetycznego Pacjentki nr 2 po zabiegu operacyjnym w czerwcu 2014 r.



Ryc. 4. Obrazy rezonansu magnetycznego pacjentki nr 2 w lutym 2016 r.

