

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**İDYOPATİK GRANÜLOMATÖZ MASTİTTE
HİSTOPATOLOJİK IgG 4 BOYANMASI VE BUNUN
SERUM İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Amil RZAYEV

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2018**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**İDYOPATİK GRANÜLOMATÖZ MASTİTTE
HİSTOPATOLOJİK IgG 4 BOYANMASI VE BUNUN
SERUM İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Amil RZAYEV

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ali KONAN**

**ANKARA
2018**

TEŞEKKÜR

Tezimin ortaya çıkmasından tamamlanmasına kadar geçen süreçte sağladıkları katkılardan dolayı başta tez danışmanım Doç. Dr. ALİ KONAN olmak üzere patoloji kısmında büyük emeği olan Doç. Dr. KEMAL KÖSEMEHMETOĞLU'na, Dr, FARİBA AMİNİ'ye teşekkür ederim.

Tezimin finansmanının sağlanmasında destek olan Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim.

5 yıllık araştırma görevlisi olarak çalıştığım sürede üzerimde emeği olan değerli hocalarıma ve iş arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Eğitim ve öğretim hayatım boyunca hiçbir konuda desteğini esirgemeyen çok kıymetli aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Amil RZAYEV

ÖZET

Rzayev A, İdiyopatik Granülomatöz Mastitte Histopatolojik IgG4 Boyanması ve Bunun Serum İnflamasyon Belirteçleri İle İlişkisi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2018.

İdiyopatik granülomatöz mastit (IGM), memenin nadir bir inflamatuvar hastalığıdır. Etiyolojisi net olarak bilinmemekle beraber bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Hastalık, memede inflamatuvar bir kitle olarak başlar ve malign hastalıktan ayrılması önemlidir. Hastalık nadir olduğundan tedavisi ile ilgili de bir fikir birliği olmamakla beraber tedavisinde immunsupresif ilaçlar ve cerrahi önerilmektedir. IgG4 ilişkili mastit birden fazla ekzokrin bez, ektranodal bölge ve memede tümör benzeri büyüme ile kendini gösterir. IgG4 ilişkili mastit literatürde iyi tanımlanmış bir hastalık olmasına rağmen granülomatöz mastitte IgG4 pozitifliği hakkına bir bilgi yoktur. Çalışmamızın amacı, IGM'li hastalarda IgG4 pozitiflik oranını saptamak, IgG4 pozitif ve negatif hastalar arasında serum inflamasyon belirteçleri, hastalık prezantasyonu ve hastalığın klinik seyrindeki farklılıkları belirlemektir. Bu amaçla, kliniğimizde 2003-2017 yılları arasında granülomatöz mastit tanısı alan 55 hasta çalışmaya dahil edildi. %14.5 hasta IgG4 ilişkili mastitle uyumlu olarak saptandı. IgG4 ilişkili ve ilişkisiz hastalarda demografik özellikler, serum eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, prokalsitonin, kompleman 3 ve 4 düzeyleri, histopatolojik değerlendirme, başlangıç kitle boyutu, 6. ayda tedaviye yanıt düzeyi ve apse-fistül varlığı ile ilişki durumu değerlendirildi. İki grup arasında tanı yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken diğer parametrelerde farklılık saptanmadı. Bu çalışmadan çıkan genel izlenim idiyopatik granülomatöz mastit birden çok etiyolojik faktörle ortaya çıkabilen bir hastalık olmasına rağmen, hastalarda IgG4 negatifliği veya pozitifliğinin hem prezantasyon anında hem de tedaviye yanıt anlamında bir fark yaratmadığıdır.

İdiyopatik granülomatöz mastit tanısı mutlaka histopatoloji ile desteklenmelidir ancak IgG4 pozitifliğinin klinik ve tedavi üzerine etkisi olmaması nedeniyle patoloji spesmenlerinde rutin olarak IgG4 çalışılmasına gerek yoktur.

Anahtar kelimeler: İdiyopatik granülomatöz mastit, IgG4, Kortikosteroid

ABSTRACT

Rzayev A, Histopathological IgG4 Dye and Its Relation with Serum Inflammatory Markers in Idiopathic Granulomatous Mastitis. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis of General Surgery, Ankara, 2018

Idiopathic granulomatous mastitis (IGM) is a rare inflammatory disease of the mammary gland with an unknown etiology. The disease starts as an inflammatory mass in the mammary gland and the differential diagnosis from malignant diseases is important. There is no consensus about treatment; however, immunosuppressive drugs and surgery are recommended. IgG4-associated granulomatous mastitis is a subgroup of IGM and manifests itself as tumor like growth in more than one exocrine gland, extranodal regions and mammarian gland. Histopathologically, there is an increase in lymphoplasmacytic infiltration, stromal sclerosis and IgG4 + plasma cell count. Even though IgG4 related granulomatous mastitis is well defined disease in the literatüre, there is not enough data about the IgG4 positivity in this disease. The aim of our study was to determine the IgG4 positivity rate in patients with IGM and to evaluate the differences in serum inflammation markers, disease presentation and disease course among IgG4 positive and negative patients. For this purpose, 55 patients diagnosed with granulomatous mastitis in our clinic between the years 2003-2017 were included in the study. 14.5% of these patients were found to be compatible with IgG4associated mastitis. In IgG4-related and unrelated patients, demographic characteristics, serum erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, procalcitonin, complement 3 and 4 levels, histopathologic evaluation, baseline lesion size, response to treatment 6 months and it's relationship with abscess-fistula status were evaluated. There was a statistically significant difference between the two groups in terms of age of diagnosis but no difference was found in other parameters. The general impression concluded in this study is that although idiopathic granulomatous mastitis is a disease that can ocur because of multiple etiological factors, IgG4 negativity or positivity does not make a difference in terms of it's presentation and response to treatment. Diagnosis of idiopathic granulomatous mastitis should be supported by histopathology but IgG4 studies are not routinely required in the pathologic specimens because IgG4 positivity has no clinical and therapeutic effect.

Keywords: Idiopathic granulomatous mastitis, IgG4, Corticosteroid

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Meme Anatomisi ve Fizyolojisi	2
2.1.1. Embriyoloji	2
2.1.2. Topografik Anatomi.....	2
2.1.3. Aksilla	3
2.1.4. Morfoloji	3
2.1.5. Arterleri	4
2.1.6. Venöz Drenaj	5
2.1.7. İnervasyon	5
2.1.8. Lenfatik Drenaj	6
2.1.9. Meme Fizyolojisi	8
2.2. İdiyopatik Granülomatöz Mastit	8
2.2.1. Etyoloji.....	9
2.2.2. Klinik Bulgular.....	10
2.2.3. Ayırıcı Tanı	10
2.2.4. Görüntüleme.....	10
2.2.5. Histopatolojik Tanı.....	12
2.2.6. IGM Tedavisi	14
2.2. İmmünglobulin G4 İlişkili Hastalık	15
2.2.1. Tanı ve Histopatolojik Özellikler.....	17

2.2.2. Epidemiyoloji.....	17
2.2.3. Patogenez	18
2.2.4. Klinik Bulgular.....	19
2.2.5. Tanı	22
2.2.6. Tedavi.....	23
2.2.7. Prognoz	24
2.2.8. İmmünoglobulin G4 ve İdyopatik Granülomatöz Mastit.....	24
3. MATERYAL VE METOD	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR	40
7. KAYNAKLAR.....	41

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

İGM	İdiyopatik granülomatöz mastit
Ark	Arkadaşları
Tbc	Tüberküloz
US	Ultrasonografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
IgG4-İH	İmmunoglobulin G4 ilişkili hastalık
Ig	İmmunoglobulin
Örn	Örneğin
TİN	Tubulointerstisyel nefrit
IL-1	İnterlökin-1
IL-4	İnterlökin-4
TGF-β	Transforming büyüme faktörü
IF-γ	İnterferon-γ
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
Anti-SS A	Anti Sjögren Sendrom A
Anti-SS B	Anti Sjögren Sendrom B
C3	Kompleman 3
C4	Kompleman 4
MTX	Metotreksat
HPF	Yüksek Güç Alanı
CRP	C-Reaktif protein
ESH	Eritrositp sedimentasyon hızı
KS	Kortikosteroid

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa no
Tablo 4.1: IgG4/IgG oranı >%40 ve <%40 olan hastaların tanı yaşı, ESH, CRP, birinci aydaki kitle boyutu ve altıncı ayda kitle boyutundaki değişim arasındaki ilişki.....	29
Tablo 4.2: IgG4/IgG oranı >%40 ve <%40 olan hastalar ile laktasyon arasındaki ilişki.....	31
Tablo 4.3: IgG4/IgG oranı >%40 ve <%40 olan hastalar ile fistül olup-olmaması arasındaki ilişki.....	31
Tablo 4.4: IgG4/IgG oranı >%40 ve <%40 olan hastalar ile apse olup-olmaması arasındaki ilişki.....	32
Tablo 4.5: IgG4/IgG oranı >%40 ve <%40 olan hastalar ile OKS arasındaki ilişki.....	32
Tablo 4.6: IgG4/IgG oranı >%40 ve <%40 olan hastalar ile yön arasındaki ilişki.....	32
Tablo 4.7: IgG4/IgG oranı >%40 ve <%40 olan hastalar ile plazma hücre sayısı arasındaki ilişki	33
Tablo 4.8: IgG4/IgG oranı>%40 ve <%40 olan hastalar ile dev hücre sayısı arasındaki ilişki	33
Tablo 4.9: IgG4/IgG oranı >%40 ve <%40 olan hastalar ile nötrofil sayısı arasındaki ilişki	34
Tablo 4.10: IgG4/IgG oranı >%40 ve <%40 olan hastalar ile granülom arasındaki ilişki.....	34

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa no
Resim 2.1: Laktasyonda olmayan kadın memesinin ve Toraks ön duvarının sagittal kesiti.....	3
Resim 2.2: Meme arteriyel kanlanması.....	4
Resim 2.3: Meme venöz drenajı	5
Resim 2.4: Meme innervasyonu.....	6
Resim 2.5: Aksiller lenfatik sistem anatomisi	7
Resim 2.6: İdyopatik Granüloamatöz Mastit.	9
Resim 2.7: İki IGM hastasında MMG ve USG görüntüsü.....	11
Resim 2.8: İdyopatik granüloamatöz mastitite MRG	12
Resim 2.9: İGM’de hematoksilen-eozin boyaması (Granüloamlarda plazma hücre infiltrasyonu okla gösterilmiştir.	13
Resim 2.10: IGM’de IgG boyaması (IgG ile boyanan plazma hücresi okla gösterilmiştir)	13
Resim 2.11: IGM’de IgG4 boyaması (IgG4 ile boyanan plazma hücresi okla gösterilmiştir.	14

GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa no
Grafik 4.1: IgG4/IgG oranı ile 6 aylık tedavi sonrası kitle boyutunda değişim arasında ilişki	29
Grafik 4.2: Tanı yaşı ile IgG4/IgG oranı arasında ilişkiyi gösteren ilişki	30



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdyopatik granüloamatöz mastit (IGM), memenin nadir bir inflamatuvar hastalığıdır. Etyolojisi net olarak bilinmese de bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Hastalık memede inflamatuvar bir kitle olarak başlar ve malign hastalıktan ayrılması önemlidir. Hastalık nadir olduğundan tedavisi ile ilgili de bir fikir birliği yoktur. Bazı yazarlar cerrahi tedaviyi önerirken bazıları da öncelikle sistemik antiinflamatuvar tedaviyi kullanmaktadır.

Hastaların sistemik tedaviye verdikleri cevap değişkenlik göstermektedir. Genellikle beklenen 6 ay içerisinde inflamatuvar kitle boyutunun yarıya düşmesidir. Ancak bazı hastalarda antiinflamatuvar tedavinin etkisi çok daha sınırlı olmaktadır.

Literatürde, IGM’de tedaviye cevabı belirleyecek prognostik faktörleri tanımlayan çalışma yoktur. Bölümümüzde daha önce yapılmış bir tez çalışmasında herhangi bir prognostik faktör gösterilememiştir. IgG4 ilişkili hastalıklar son yıllarda gündeme gelmiştir ve bu hastalıkların bir kısmını da granüloamatöz mastit oluşturmaktadır. IGM hastalarının çok az bir kısmında IgG4 pozitifliği mevcuttur. Literatürde bu oran da belli değildir.

Bu çalışmanın amacı, IGM’li hastalarda IgG4 pozitifliği oranını belirlemek ve IgG4 pozitif olan hastalarla olmayanlar arasında serum inflamatuvar belirteçlerinde ve prezantasyon ve klinik seyirdeki farklılıkları belirlemektir. Bu çalışmada bulunabilecek pozitif sonuçlar klinik pratiği değiştirebilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Anatomisi ve Fizyolojisi

2.1.1. Embriyoloji

Meme epidermis kökenli bir salgı bezidir. Gebeliğin 2. ayında vücudun ön yüzünde, aksillanın üst kısmından başlayıp kasık bölgesinin altına kadar uzanan, hafif kalınlaşmış, süt çizgisi olarak bilinen ve meme bezlerinin oluşum yerleri olan ektoderm kaynaklı iki bant belirir. İnsanlarda bu bantların sadece pektoral kısımları sebat eder ve bu yapılardan erişkin meme bezleri gelişir.

Memenin glandüler bölümü ektodermden, epidermisin bölgesel olarak kalınlaştığı alandan gelişir. Meme stroması cildin dermisi ve subkutan dokunun süperfisyal fasyasını oluşturan mezodermden gelişir. Cooper ligamanını oluşturan fibriller ise her iki tabakadan birden gelişir.

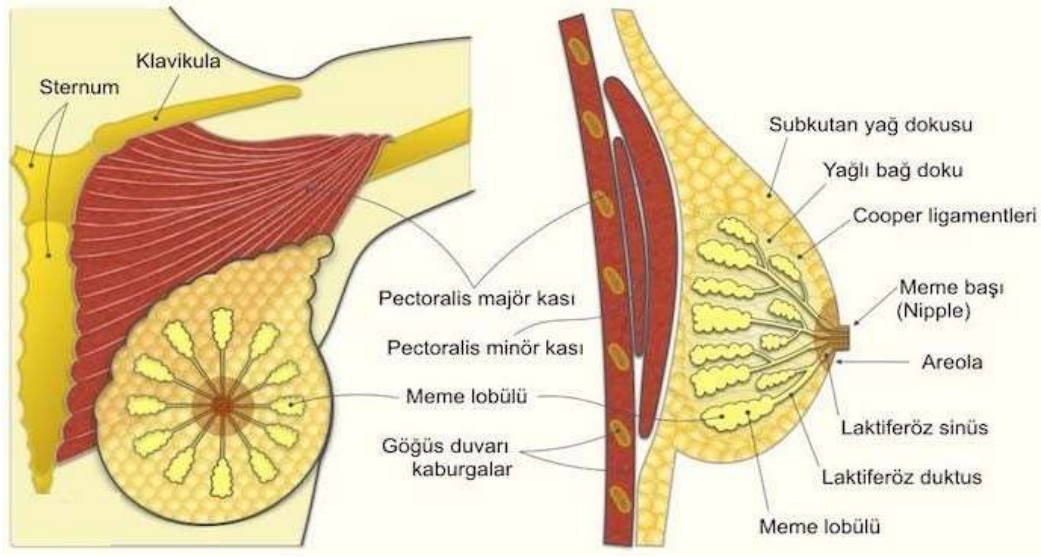
2.1.2. Topografik Anatomi

Meme tabanı süperiorda 2. kostanın üst hizasından, inferiorda 6. ve 7. kostanın alt hizasına, medialde sternum kenarından, lateralde orta aksiller çizgiye kadar uzanır.

Areola ve meme başındaki epidermis yüzeye çok yakın seyreden uzun dermal papilla damarları nedeniyle oluşan pembe renk ile çevrelerini saran deriden ayrılır.

Derinin dermis tabakası meme parankimini bir kılıf gibi saran süperfisyal fasya ile kaynaşmıştır. Derin pektoral fasya pektoralis majör kasını sarar, inferiorda derin abdominal fasya ile devam eder.

Pektoralis majör kasının altında klavipektoral fasya, pektoralis minör kasını tümüyle, subklavikuler kası ise kısmen sararak subklavikuler kasın önünde ve arkasında iki tabakaya ayrılır ve klavikulanın alt yüzüne yapışır (Resim 2.1).



Resim 2.1: Laktasyonda olmayan kadın memesinin ve Toraks ön duvarının sagittal kesiti

2.1.3. Aksilla

Aksilla tepesi, tabanı ve dört duvarı olan piramit şekilli boşluk olarak tarif edilmektedir. Kimi zaman servikoaksiller kanal olarak da adlandırılan apeks, klavikula, skapulanın üst kenarı ve 1. kosta ile sınırlandırılmış üç köşeli bir boşluk olarak tanımlanmaktadır.

Ön duvar, pectoralis majör, pectoralis minör, subklaviküler kas ve bu kasları saran ve aralarındaki boşlukları dolduran klavipektoral fasyadan oluşur.

Arka duvar, skapula ve subskapular kas, latissimus dorsi, teres majör kaslarından oluşur.

Medial duvar, 2. kosta ile 6. kosta arasında kalan toraks duvarı ve serratus anterior kası tarafından oluşturulur.

Lateral duvar, humerusun bisipital oluğu tarafından oluşturulur.

2.1.4. Morfoloji

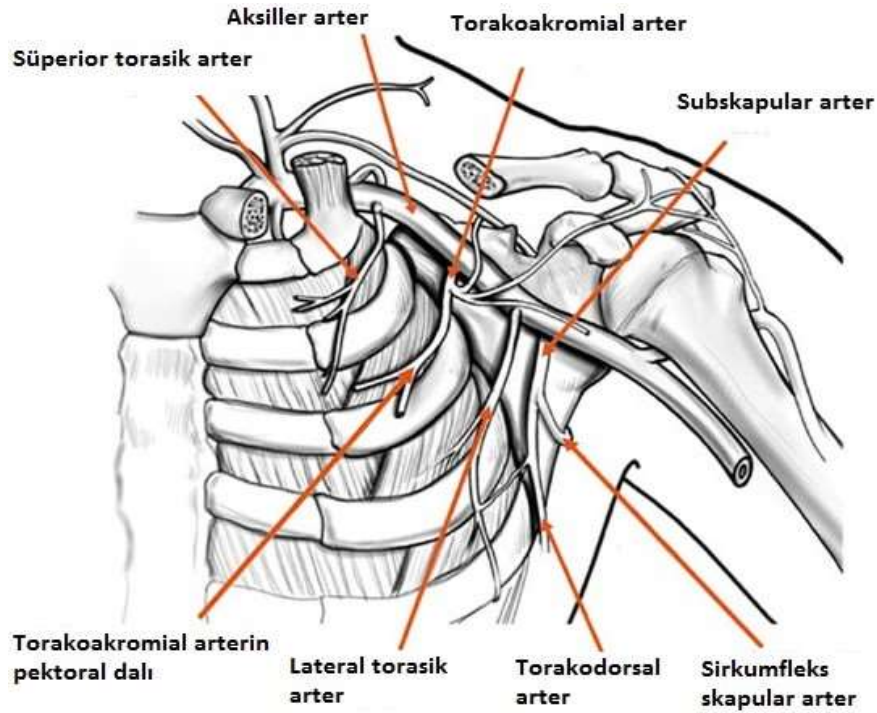
Her meme, sayısı 15-20 arasında değişen loblardan oluşur. Bu loblar derin fasyaya gevşek biçimde tutunan superfisyal fasya içinde bulunurlar. Lobların her biri

kanallarıyla birlikte birer anatomik birim olarak kabul edilirler. Parenkimal loblar ve bunların kanalları meme başının pozisyonuna göre merkezden çevreye doğru yayılacak şekilde düzenlenmiştir.

2.1.5. Arterleri

Memenin arteriyel kan akımı başlıca üç kaynaktan köken almaktadır (Resim 2.2):

1. İnternal Torasik Arter: Memenin arteriyel kanının çoğu internal torasik arterin dalları tarafından sağlanır. İnternal torasik arterden ayrılan perforan dallar ilk altı interkostal boşluktaki interkostal kasları ve pektoralis majör kasını geçerek memenin medial yarısını ve onu saran deriyi besler.
2. Aksiller arterin dalları: Dört dalı tarafından beslenir. Memenin lateral kısmını beslerler.
3. İnterkostal arterler: Memenin lateral yarısı aynı zamanda 3, 4 ve 5. interkostal arterlerden ayrılan dallar tarafından da beslenir.



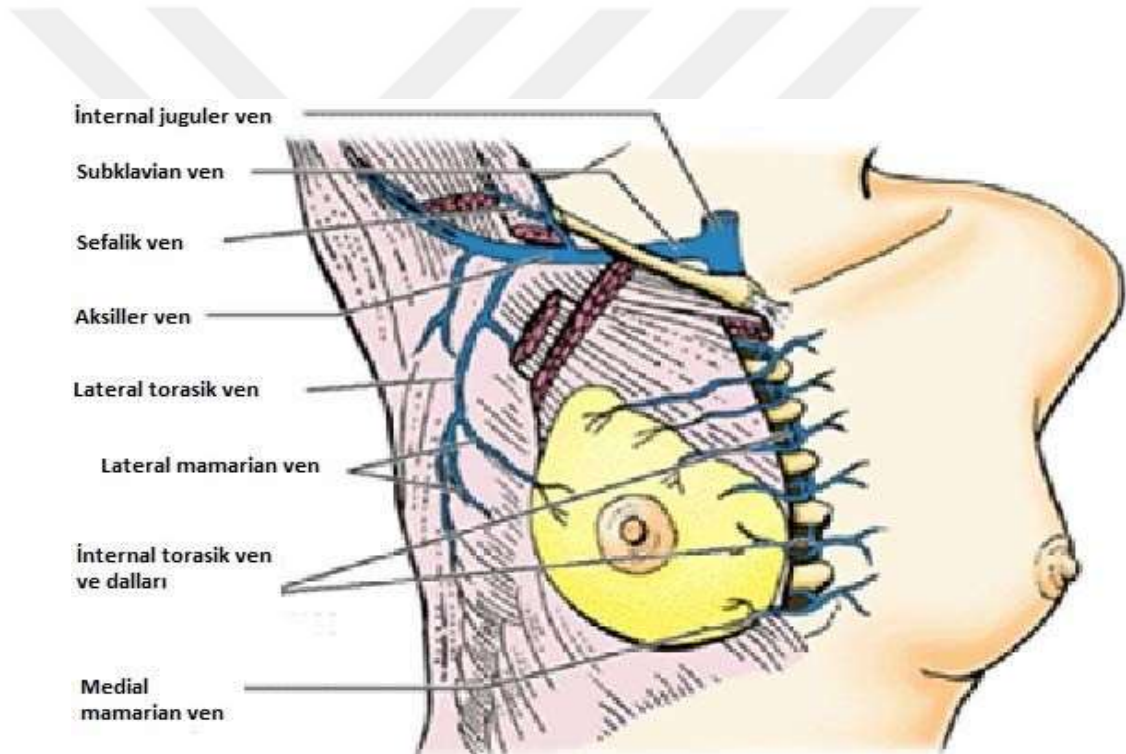
Resim 2.2: Meme arteriyel kanlanması

2.1.6. Venöz Drenaj

Memeyi drene eden venler arterlerle yanyana seyreder (Resim 2.3).

1. Memenin medial yarısından çıkan perforan venler internal torasik vene dökülmektedir.
2. Aksiller ven bazilik ve brakial venlerin birleşmesiyle oluşur. Memeden gelen bir veya iki pektoral dalı da almaktadır.
3. İnterkostal venler arkada vertebral venöz sistemle ilişki kurarlar.

Meme kanseri ilk iki venöz yol aracılığıyla akciğerlere, üçüncü yol aracılığıyla kemiklere ve santral sinir sistemine metastaz yaparlar.



Resim 2.3: Meme venöz drenajı

2.1.7. İnervasyon

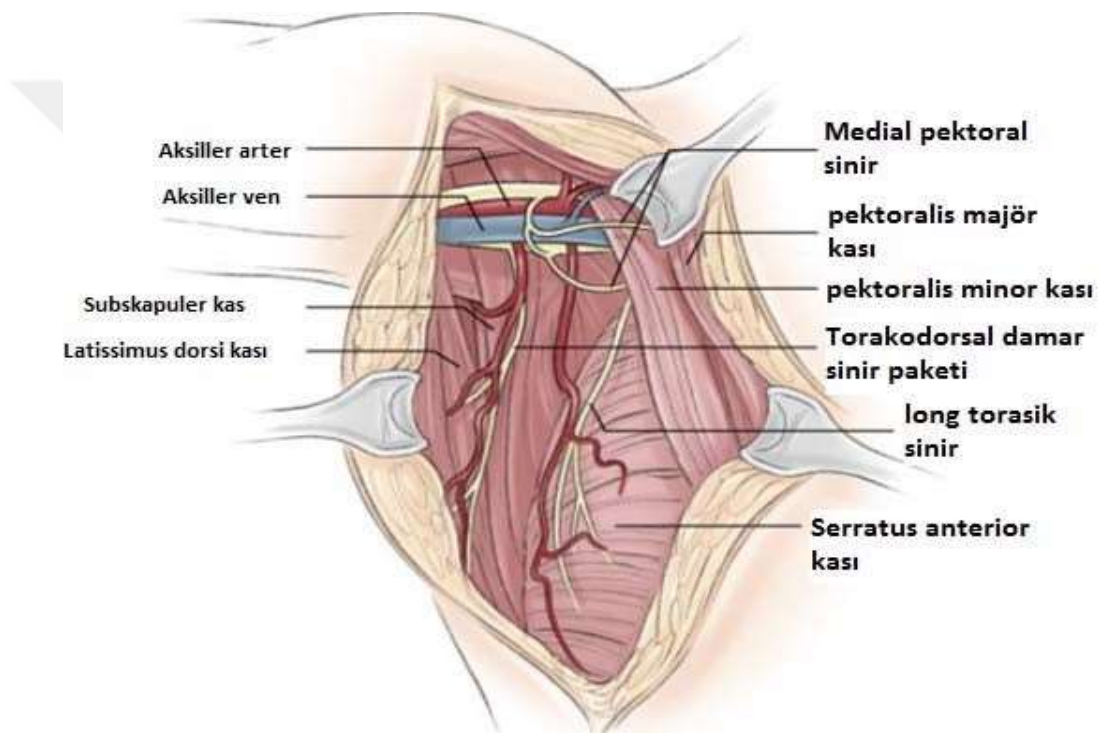
Meme bezinin yüzeyinde ilerleyen ve ara bağlantıları olan mammarian dallar aracılığıyla 2'den 6'ya kadar olan interkostal sinirler tarafından inerve edilmektedir. Aynı zamanda 4. lateral kutanöz sinirin iki dalının oluşturduğu bir pleksus tarafından meme başı innerve edilmektedir.

Torakodorsal sinir: Latissimus dorsi'yi kasını inerve eder.

Long torasik sinir: İnnerve ettiği serratus anterior kasının üzerinde bulunur.

Anterior Torasik (Pektoral) sinirler: Pektoralis majör kasının sternal parçası ile birlikte klavikuler parçasının inervasyonunu da sağlar.

İnterkostobrakial sinir: 2. ve 3. interkostal sinirlerin lateral kutanöz dallarının veya doğrudan bu iki sinirin birleşimiyle oluşur. Kolun iç yüzünün duyusunu almaktadır (Resim 2.4).



Resim 2.4: Meme innervasyonu

2.1.8. Lenfatik Drenaj

Meme bölgesinde lenf nodları gruplar şeklinde dağılmışlardır ve bu gruplar içindeki nodların sayısı değişkendir (Resim 2.5).

Aksiller drenaj:

Grup 1: Eksternal mammaryan nodüllerine (1-7 nodül) anterior pektoral lenf nodülleri de denir. Pektoralis minör kasının lateral kenarı boyunca pektoralis majör kasının içine doğru aksillanın iç tarafı boyunca göğüs duvarının 2. ile 6. kostalar

arasında lateral torasik arterin yolu boyunca uzanırlar. Lateral lenfatik trunkuslar memenin üst yarısını, medial trunkuslar da memenin alt yarısını drene eden lenfatik kanallardan kollateraller alır.

Grup 2: Skapular nodüller.

Grup 3: Santral nodüller. En büyük lenf nodu grubudur.

Grup 4: İnterpektoral lenf nodları (Rotter nodülleri).

Grup 5: Aksiller ven nodülleri. Aksillanın 2. en büyük lenf nodu grubudur.

Grup 6: Subklavikuler lenf nodülleri.

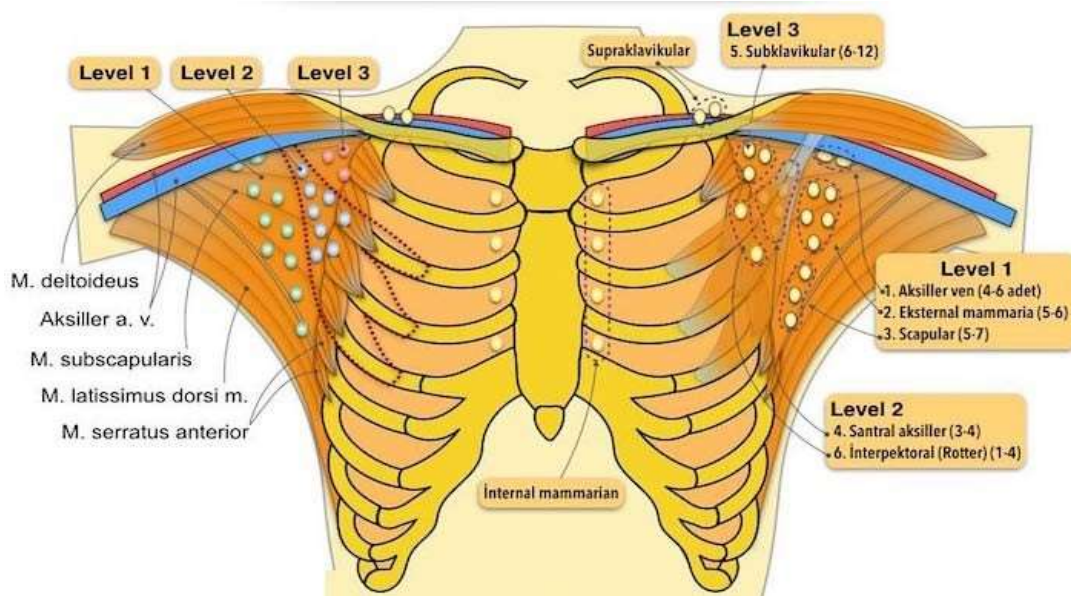
İnternal Torasik (Mammary) Drenaj: Bu nodüller aynı memenin derisinden dallar alırken ayrıca karaciğer, diyafram, rektus kılıfı ve rektus abdominis'in üst kısmından da dallar alır. İnternal torasik trunkus, duktus torasikusa veya sağ lenfatik kanala boşalır.

Cerrahi açıdan aksiller lenf nodülleri üç düzeye ayrılabilir:

Düzey 1: Pektoralis minör kasının lateralinde kalanlar.

Düzey 2: Pektoralis minör kasının altında kalanlar.

Düzey 3: Pektoralis minör kasının medialinde kalanlar.



Resim 2.5: Aksiller lenfatik sistem anatomisi

2.1.9. Meme Fizyolojisi

Meme gelişimi ve fonksiyonu progesteron, östrojen, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonu, kortizol ve büyüme hormonlarının etkisi ile olur. Östrojen duktal gelişimden, progesteron epitel diferansiyasyonundan ve lobüler gelişiminden sorumlu iken, prolaktin ise laktogenezis için primer hormonal stimulusu sağlar. Lüteinizan hormon ve follikül stimüle edici hormon overlerden östrojen ve progesteron sentezini düzenlerler. Bu hormonlar da gonadotropin salıcı hormon ile düzenlenir. Menüstrel siklüsün başlangıcında meme boyut ve dansitesinde artış olur ve bunu epitelyel proliferasyon izler. Menstrüasyonun düzene girmesi ile meme dokusunda gelişleme durur ve epitelyal proliferasyon azalır.

Hamilelik sırasında dolaşımda over ve plasenta kaynaklı östrojen ve progesteron miktarının artması ile meme şeklinde ve yapısında değişiklik oluşur. Menopoz ile overlerden östrojen ve progesteron salınımı azalır ve buna ikincil meme duktus ve alveollerinin hacmi azalır. Etraftaki fibroz bağ dokusu yoğunluğu artar ve yerini yağ dokusu alır.

2.2. İdiyopatik Granümatöz Mastit

İdiyopatik granümatöz mastit (IGM) memenin nadir görülen, nedeni bilinmeyen, kronik inflamatuvar hastalığıdır. Granümatöz lobülit veya granümatöz lobüler mastit olarak da adlandırılmaktadır[1] (Resim 2.6).

İlk kez 1972 yılında Kessler ve Wolloch tarafından çok sayıda granülo ve abse formasyonları ile karakterize lezyonları olan beş olgu granümatöz mastit olarak bildirilmiştir [2].

IGM genellikle genç-orta yaş (3-4. dekad) görülmektedir. Literatürde en genç 11, en yaşlı 83 yaşında vakalar bulunmaktadır. Hastaların çoğu doğurganlık çağında 5 yıl içinde gebelik veya laktasyon hikayesi olan kadınlardır[3, 4].

IGM subareolar bölge dışında memenin herhangi bir kadranda bulunabilir ve her iki memede eşit sıklıkta görülebilir. %5-15 oranında bilateral olabilirken, aksiller lenf nodları genellikle büyümemiştir. IGM, meme başı retraksiyonu veya '*peau d'orange*' görünümü ile memenin malign tümörlerini taklit edebilir. Fizik muayene ve radyolojik bulgular meme karsinomu ile benzerlik gösterebilir [3].



Resim 2.6: İdyopatik Granülomatöz Mastit. ¹

2.2.1. Etyoloji

IGM'nin nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, lokal otoimmün reaksiyon, tanımlanamayan mikroorganizma, sigara kullanımı, α 1-antitripsin eksikliği, meme travması, etnik köken gibi faktörlerle ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Gebelikte, laktasyon döneminde veya sonrasında görülmesi, hiperprolaktinemiye bağlı galaktore, oral kontraseptif (OKS) kullanım öyküsü gibi durumlar hormonal bir düzensizliğin de neden olabileceğini düşündürmektedir. Ancak pariteyle ilişkisiz hastalar da bildirilmiştir. Hastaların üçte birinde oral kontraseptif kullanım öyküsü vardır. Sigara kullanımı da IGM oluşumunda etkisi dikkate alınmalıdır, fakat aralarındaki ilişki kesinleşmemiştir. Bazı hastalarda *Corynebacterium krepstedtii* ile kesin olmayan ilişki mevcuttur.

Gram pozitif, hareketsizdir, tipik corynebacterium morfolojisine sahip, spor oluşturmayan, pigmentsiz, çubuk şekilli diphtheroidlerdir [3, 5].

¹ Doç. Dr. Ali Konan'ın arşivinden.

2.2.2. Klinik Bulgular

Hastalık klinik olarak meme kanserini taklit eder. Genellikle ciltte kalınlaşma ve kızarıklığın eşlik ettiği tek taraflı, ağrılı, çeşitli boyutta, genellikle hassas, iyi tanımlanamayan sert kitle şeklinde ortaya çıkar. Meme başı akıntısı görülebilir. % 15-20 oranında aksiller lenfadenopati bildirilmiştir. Hastaların %39’unda kitle ile ilişkili fisül traktüsü, %12’sinde kitleden bağımsız fistül traktüsü saptanmıştır [1].

2.2.3. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanısında bakterial mastit, duktal ektazi, tüberküloz (TBC) ve fungal mastit, yabancı cisim granulomu, sarkoidoz ve Wegener granülomatozu gibi hastalıklar bulunmaktadır [3].

Tüberküloz mastiti, IGM gibi genç yaştaki kadınlarda ortaya çıkan patolojidir. Yaygın cilt kalınlaşması ve meme dansitesinde artış görülür fakat yönetimi IGM’den farklıdır. Seo ve ark. çalışmalarında IGM hastalarında ortalama yaşı 33.5, tüberküloz mastitinde ise 40 yaş olarak saptamışlardır. Ayrıca IGM’li hastaların çoğu hastaneye akut başlangıçlı mastalji ile başvurmaktadır. TBC mastitinde aksiller lenfadenopati (LAP) %50, IGM’de %20.6 olarak saptanmıştır [6, 7].

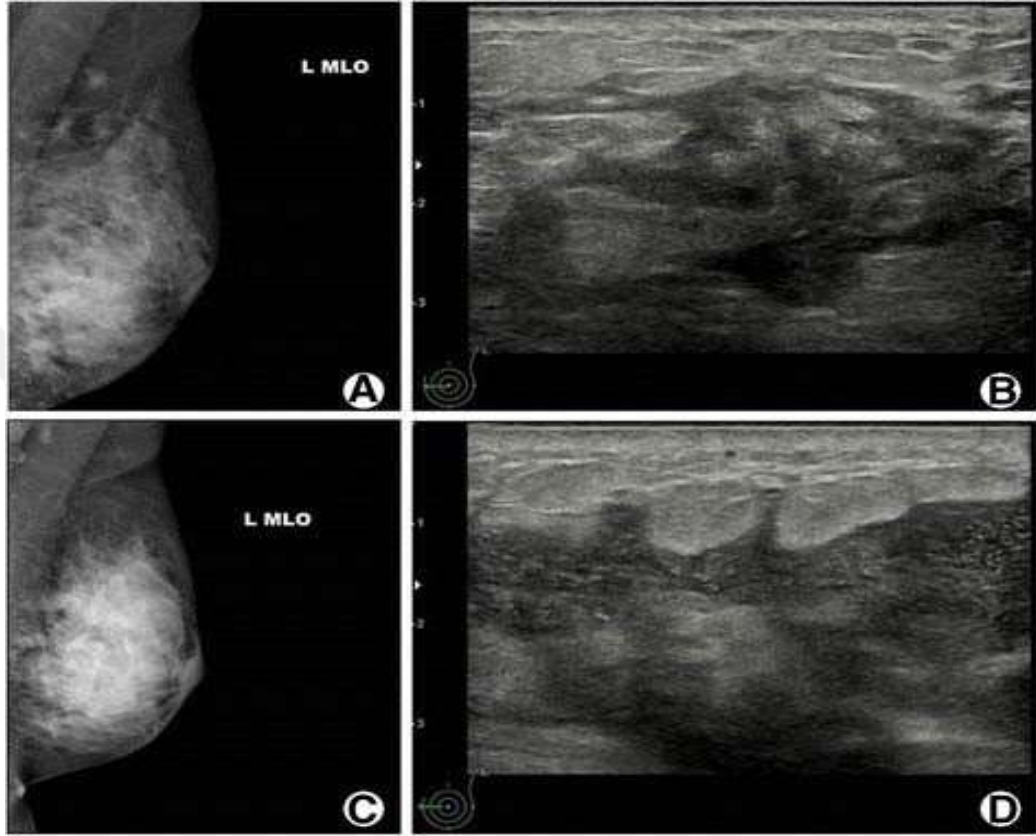
TBC mastiti ultrasonografide (USG) IGM ile benzer görüntüleme özelliği göstererek tanı koymada zorluk yaratmaktadır. TBC mastitinin kesin tanısı için histopatolojik ve mikrobiyolojik araştırma gerekmektedir. Nötrofil hakimiyeti ve kazeöz nekroz yokluğu İGM lehine bulgulardır [6].

2.2.4. Görüntüleme

Mamografide (MMG) IGM en sık fokal veya rejyonel asimetrik opasite, soliter kitle veya kitle olmadan cilt kalınlaşması, cilt veya meme başı retraksiyonu ya da aksiller LAP şeklinde görülür. Daha az sıklıkla mikrokalsifikasyon içermeyen, düzensiz sınırlı kitle ya da çok sayıda, düzgün sınırlı, konglomere kitleler şeklinde görülebilir. MMG bulguları tamamen normal de olabilmektedir[8] (Resim 2.7).

USG mamografiye oranla daha spesifik bulgular gösterebilir. IGM USG’de sıklıkla düzensiz sınırlı, heterojen, hipoeoik kitle ve kitleyle devamlılık gösteren

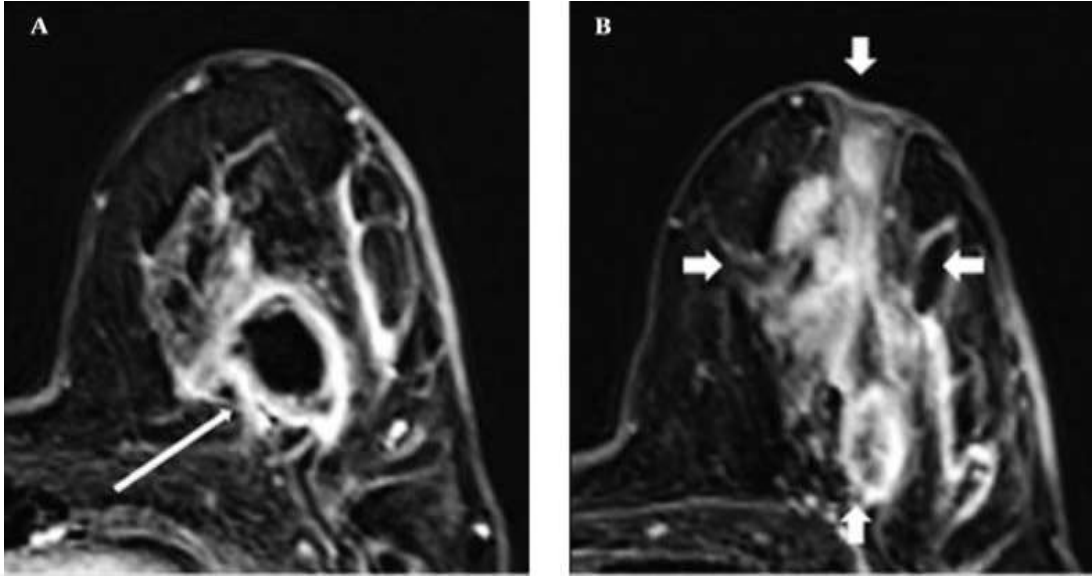
hipoekoik tübüler uzantılar şeklinde görülür. USG’de izlenen diğer bulgular tek ya da çok sayıda, tübüler ya da nodüler hipoekoik oluşumlar veya parenkimal ekojenitede fokal azalma ve arkasında akustik gölgelenme içeren alanlardır [8] (Resim 2.7).



Resim 2.7: İki IGM hastasında MMG ve USG görüntüsü²

Literatürde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinde granümatöz mastite özgü görünüm bildirilmemiştir. Tanımlanan olguların MRG incelemelerinde çevresel kontrastlanma gösteren lezyonlardan, irregüler heterojen hiperintens lezyonlara kadar değişen görünüm özellikleri izlenmiştir. Nedenin ise farklı evrelerdeki inflamatuvar süreçten kaynaklanabileceği düşünülmektedir. MRG’de en sık T2 sekanslarda hiperintens, T1 sekanslarda sıvı dansitesinde izointens görünüm izlenmektedir [8] (Resim 2.8).

² Shin Y., Park S., Song Y. et all. Is surgical excision necessary for the treatment of Granulomatous lobular mastitis? BMC womans health. 2017; 17(1):49

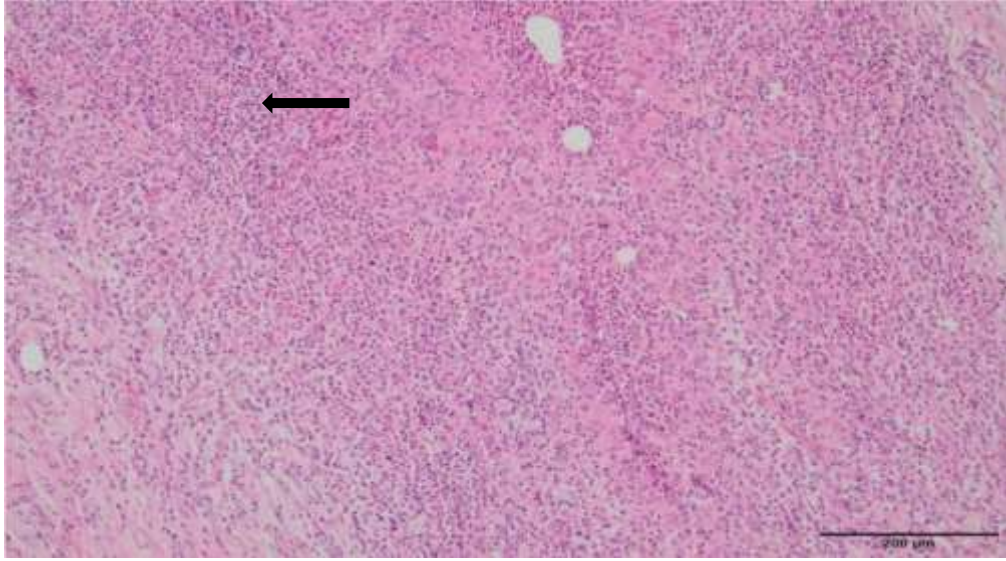


Resim 2.8: İdyopatik granülomatöz mastitite MRG³

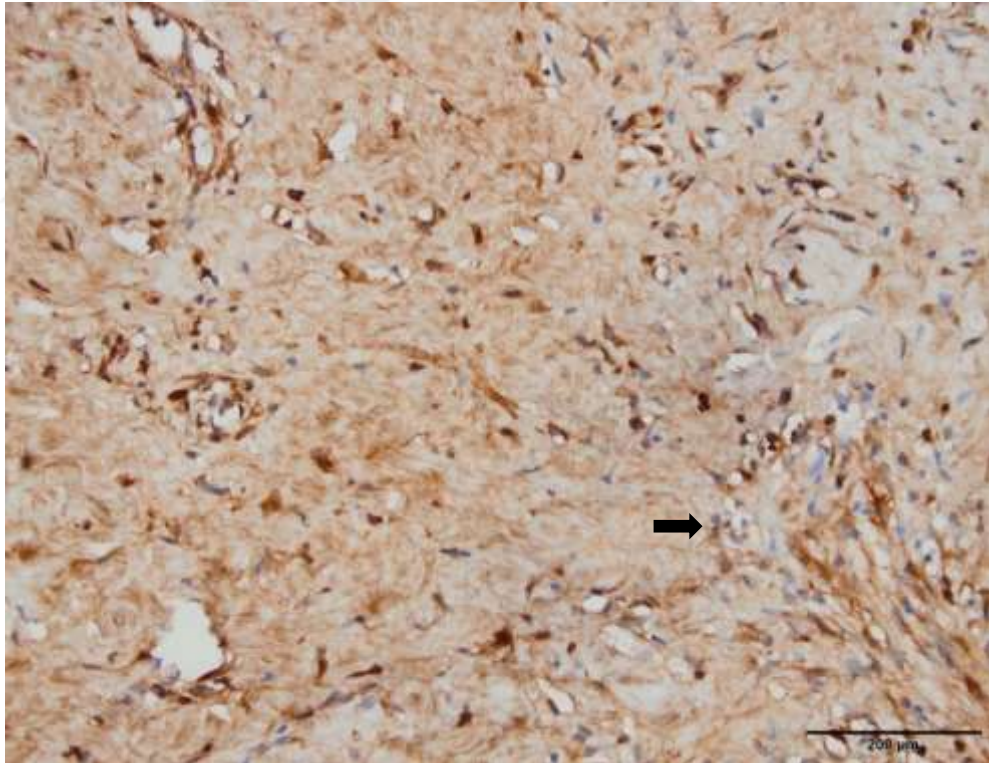
2.2.5. Histopatolojik Tanı

Kesin tanı için doku örnekleme yapılması gerekmektedir. Doku örnekleme için ince iğne aspirasyon biyopsisi, kalın iğne biyopsisi ve insizyonel biyopsi kullanılmaktadır. Histopatolojik olarak, meme lobüllerinde granülomatöz inflamatuvar infiltrasyon görülmektedir. Granülomlarda kazeifikasyon nekrozu yoktur. İnfiltrat içinde epitelioid histiyositler, Langerhans tipi multinükleer dev hücreler, eozinofil, polimorfonükleer lökosit, plazma hücreleri ve lenfositler görülür. Mikroabse formasyonu ve yağ nekrozu sık görülmektedir [3] (Resim 2.9).

³ Necdet Poyraz, Ganime Dilek Emlik, Abdussamet Batur et. all. Magnetic Resonance Imaging Features of Idiopathic Granulomatous Mastitis: A Retrospective Analysis. İran J Radiol. 2016; (3): e20873



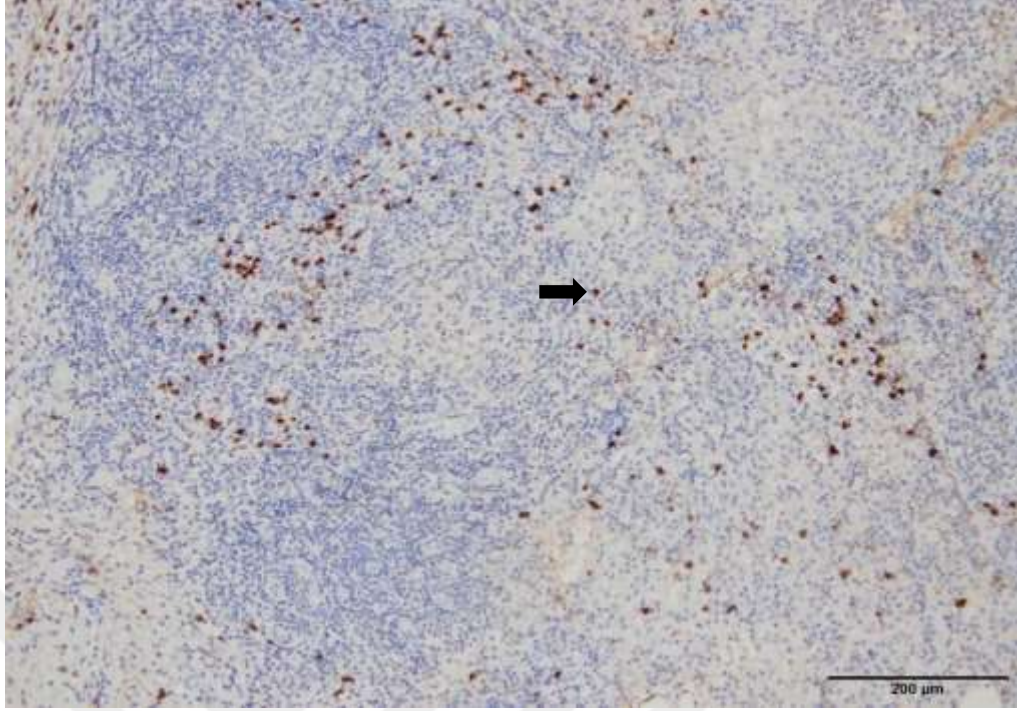
Resim 2.9: İGM’de hematoksilen-eozin boyaması (Granülohlarda plazma hücre infiltrasyonu okla gösterilmiştir. ⁴



Resim 2.10: IGM’de IgG boyaması (IgG ile boyanan plazma hücresi okla gösterilmiştir) ⁵

⁴ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı arşivi.

⁵ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı arşivi.



Resim 2.11: IGM’de IgG4 boyaması (IgG4 ile boyanan plazma hücresi okla gösterilmiştir.⁶

2.2.6. IGM Tedavisi

IGM tedavisinde kabul görmüş fikir birliği yoktur ancak hastaların kortikosteroid tedavisinden fayda gördüğü saptanmıştır. Klinik cevap sınırlı olsa bile metotreksat (MTX) veya azotiopürin gibi immunsupresif ajanlar tedaviye dirençli hastalarda kullanılabilir. Lezyonun eksizyonu sonrası fistül ve nüks gelişmesi sık olmakla birlikte, medikal tedaviye dirençli hastalarda geniş lokal eksizyon veya gerekirse mastektomi yapılabilir [3].

Komplike olmayan hastalarda tedavisiz takip yapılabilir. Erik ve ark., ortalama 14.5 ay (2-24 ay) takip ettikleri hastaların %50’sinde tedavisiz tam gerileme bildirmişlerdir[3].

Antibiyotik tedavisinin IGM’li hastalarda faydası gösterilememiştir. Sadece sekonder bakteriyel enfeksiyon durumunda faydalı olabilir [3].

⁶ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı arşivi.

Tedavide ilk seçenek steroid tedavisidir. Hastalar steroid (prednizolon) tedavisi altında 4-6 hafta izlenmektedir. İlk doz 0.5-1.0 mg/kg veya 30 mg/gün olarak başlanıp, 1-2 hafta bu dozdan tedaviye devam edilmektedir. 3. hafta 20 mg/gün, 4. hafta 10 mg/gün, 5. ve 6. hafata 5 mg/gün dozuna düşülüp, tedaviye kalsiyum ve vitamin D de eklenmektedir [9, 10].

Alternatif tedavi seçeneği olarak, tedaviye 10-15 mg/gün prednizolon tedavisi ile 7.5-10 mg/hafta MTX tedavisi veya sadece 7.5-10 mg/hafta MTX ve ek tedavi olarak folik asit 5 mg/gün dozundan devam edilirken, seri fizik muayene, ayda 1-2 kez tam kan sayımı (trombosit sayımı) ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. MTX ve azotiopürin, kortikosteroidden ayırma tedavisi olarak kullanılmaktadır. MTX dozu 15 mg/haftaya kadar yükseltilebilir (2.5 mg/gün). Tam remisyonda veya stabil hastalık durumunda 2-4 hafta tedaviye devam edilir. Kademeli olarak 5 mg/haftaya kadar doz düşürülür. Takibinde birkaç hafta veya ay tedaviye devam edilmektedir [9].

Çeşitli tedavi metodlarından sonra rekürrens oranı %16-50 arasındadır. IGM tedavisinde medikal ve cerrahi tedavi kullanılmaktadır. Rekürrens, fistül formasyonu ve sekonder enfeksiyon cerrahi işlem sonrası daha iyi dökümanite edilmektedir. Medikal tedavi yapılmadan radikal lokal eksizyon yapılmamalıdır. Ek olarak kortikosteroid tedavisi cerrahiden önce veya sonra yapılmalıdır. Çoğu otör, cerrahi tedavinin IGM tedavisinde optimum tedavi seçeneği olmadığını düşünmektedir [9, 11].

2.2. İmmünglobulin G4 İlişkili Hastalık

İmmünoglobülin G4 ilişkili hastalık (IgG4-İH), belirli patolojik, serolojik ve klinik özellikleri paylaşan bir dizi bozukluktan oluşan otoimmün bir hastalıktır. Sıklıkla etkilenen organlarda görülen ortak özellikler tümör benzeri şişme, IgG4 pozitif plazma hücrelerinden zengin yoğun lenfoplazmositik infiltrasyon, obliteratif flebit ve “storiform fibrozis”tir. Buna ek olarak serum IgG4 konsantrasyonları, IgG4-İH’li hastaların %60-70’inde artmış olarak bulunmaktadır. Hastaların çoğunluğu, özellikle hastalığın erken evrelerinde glukokortikoidlere iyi yanıt vermektedir [12, 13].

Sıklıkla birden fazla organ etkilenir. Otoimmün pankreatit, göz ve solunum sistemde eosinofilik anjiyosentrik fibrozis, *Mikulicz sendromu*, tübülointerstisyel nefrit, retroperitoneal fibrozis, Reidel tiroiditi, lenf nodu tutulumu gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte seyreder [13].

Nekroz, ayırık granülomlar ve ksantogranüloamatöz değişiklikler atipik bulgular olup, bunlar mevcut olduğunda diğer tanımlara yönelilmelidir. Tanıda altın standart yöntem doku biyopsisidir [13].

IgG4-İH yeni tanımlanan, çeşitli organları tutan, fibroinflamatuvar olayları içeren bir hastalıktır. Dens lenfoplazmositik infiltrasyon ile çoklu IgG4-pozitif plazma hücreleri, tabaka şeklinde fibrozis, obliteratif flebit ve sıklıkla serum IgG düzeyinde yükselme ile karakterize edilir. İyi oluşturulmuş granülomlar ve belirgin nötrofilik infiltrasyon mevcuttur. Glukokortikoid tedavisi standart ilk aşama tedavisidir [14].

Bu hastalığın bazı alt grubunda (örn. pankreatitte) glukokortikoid cevabı hastalığın tanı kriteri olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte birçok hastada glukokortikoid dozu azaltılmasıyla hastalık nüks etmektedir. Glukokortikoid kaynaklı morbidite önemlidir [15].

Birden çok organı etkileyen bu değişken durum sıklıkla aşağıdakileri içermektedir [15, 16]:

- Tip 1 otoimmün pankreatit
- Tükürük bezi hastalığı: Majör tükürük bezi büyümesi veya sklerozan siyaloadenit olarak kendini gösterebilir. Lakrimal, parotid ve submandibuler bezin büyümesi *Mikulicz hastalığı* olarak isimlendirilmektedir. İzole olarak submandibüler bezin şişmesi ise *Küttler tümörü* olarak isimlendirilmektedir.
- Orbital hastalıklar: Lakrimal bezin şişmesi, ekstraoküler kasların etkilenmesi ve orbital psödotümör nedeniyle proptozis gelişmektedir.
- Retroperitoneal fibrozis: Sıklıkla kronik periaortitle birlikte oluşan ve üreterleri etkileyerek hidronefroza neden olan bir durumdur.

Bu hastalığın sık kullanılan ismi IgG4 ilişkili hastalık olmakla birlikte birçok isim bu antiteyi tanımlamak için kullanılmıştır:

- IgG4 ilişkili sistemik hastalık, IgG4 sendromu, IgG4 ilişkili sklerozan hastalık, IgG4 ilişkili sistemik sklerozan hastalık, IgG4 ilişkili otoimmün hastalık, IgG4 pozitif multiorgan lenfoproliferatif sendrom, Hiper-IgG4 hastalığı, Sistemik IgG4 ilişkili plazmositik sendrom, Sistemik IgG4 ilişkili sklerozan sendrom, Multifokal fibroskleroz, Multifokal idyopatik fibroskleroz.

2.2.1. Tanı ve Histopatolojik Özellikler

IgG4 ilişkili hastalıkta temel özellik, etkilenen dokuda IgG4 pozitif plazma hücrelerinin çoğunlukta olduğu yoğun lenfoplazmositik infiltrasyon, sıklıkla fibrozis, tıkanıklığa bağlı flebit ve eozinofili bulunmasıdır. Serum IgG4 düzeyleri hastaların yaklaşık üçte ikisinde artmıştır (>135 mg/dl). Küçük bir kısmında ise tipik histopatolojik değişiklikler olmasına rağmen tedaviden önce bile serum IgG4 düzeyi normal sınırlardadır [17, 18] (Resim 11).

Başlangıçta glukokortikoidlere iyi yanıt görülmesi hastalığın karakteristik özelliğidir. Fibrozis ile giden IgG4 ilişkili hastalıkta fibroblast ve inflamatuvar hücrelerin oluşturduğu ‘at arabası tekeri’ benzeri görünüm, karakteristik ‘storiform’ paternini ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca orta dereceli eozinofili görülmektedir [19, 20].

2.2.2. Epidemiyoloji

IgG ilişkili hastalık sıklıkla orta-ileri yaş erkeklerde izlenmektedir. Otoimmün pankreatit, retroperitoneal fibrozis, IgG4 ilişkili tübülointersitisyel nefrit gibi birçok sistemik hastalığa neden olmaktadır. Ancak cinsiyet dağılımı baş ve boyun tutulumu olan hastalarda değişmektedir. (Örn: IgG4 ilişkili siyaladenit veya oftalmik hastalıkta kadın ve erkek hastalar eşit olarak etkilenmektedir) [15, 21].

Hastalık sıklıkla erkeklerde görülmesine karşın hastalığın ciddiyeti ve yaygınlığı benzerdir. 125 vakalık, biyopsi ile kanıtlanmış IgG4 ilişkili hastalık serisinde tutulan organ sayısı, serum IgG4 düzeyi ve IgG4’e bağlı hasar durumu erkek ve kadın hastalarda farklılık göstermemektedir [22].

2.2.3. Patogenez

Hastalığın patogenezi yeterince anlaşılamamıştır. Hem alerjik hem de otoimmün hastalık benzeri bulgular görülmektedir [19].

IgG4'ün allerjenlere toleransta ve bazı enfeksiyöz ajanlara cevapta rolü olduğu düşünülmektedir. Ancak fizyolojik rolü çok az anlaşılmıştır. Spesifik bir otoantijenik hedef henüz belirtilmemiştir. IgG4 antikorlarının patojenik olup-olmadığı kesin değildir. Güncel görüş olarak IgG4 antikorlarının bu hastalıkta patojenik olmadığı ancak başka süreçlerde düzenleyici basamaklarda baskılayıcı rolü olduğu düşünülmektedir [23, 24].

Serum ve doku IgG4 düzeyindeki artış, IgG4 ilişkili hastalıklara spesifik değildir. Castleman hastalığı, alerjik hastalıklar, Churg-Straus hastalığı, sarkoidoz ve birçok başka durumlarda da yükseklik görülebilmektedir [25, 26].

CD4+ sitotoksik T hücrelerinin hastalığın patogenezi anlamakta önemli basamak olduğu düşünülmektedir. Etkilenen dokuda en çok bulunan hücreler olan CD4+ T hücreleri IgG4 ilişkili hastalıktaki lezyonlarda bol miktarda bulunmaktadır. Bu hücrelerin hem periferik kanda hem de fibrotik lezyonlarda bulunması nedeniyle bu hastalıkta anahtar rolü olduğu düşünülmektedir. Bu sitotoksik T hücreleri granzim B ve perforin gibi ürünler salgılamaktadır. Bu hücrelere etki eden İL-1, TGF- β , İNTY hastalık histopatolojisinde belirgin özellik olan fibrozis gelişmesini uyaran önemli mediyatörlerdir [27].

Bu bilgiler ışığında, CD4+ sitotoksik T hücreleri, B hücreleri ve plazmoblastların devamlı antijen sunumuyla hastalığı düzenlediği hipotezi düşünülmektedir. CD4+ T sitotoksik hücrelerinden farklı olan yardımcı T lenfosit cevabı muhtemelen lenf nodunda ve etkilenen organlarda germinal merkezlerin gelişimi esnasında IgG4 sınıf değişimi sitokinlerinin üretiminden sorumludur. (Örn:

İL-4, IgG4 salgılayan plazmoblastlar ve uzun yaşayan plazma hücrelerinin oluşumu) [27].

B hücrelerinin azaltılmasıyla klinik yanıtın elde edilmesine rağmen serum IgG4 düzeylerinin tamamıyla normal düzeye düşürülmesi, uzun yaşayan plazma hücrelerinin bu immunglobulini halen salgıladığını göstermektedir [27].

2.2.4. Klinik Bulgular

IgG4 ilişkili hastalık bir veya birden fazla organı etkilemektedir. Hastalık genellikle etkilenen organlarda yavaş büyüyen kitleyle kendini göstermektedir. Orbital psödotümör, renal hücreli karsinom benzeri renal kitle, akciğerde nodüler lezyonlar veya pankreas gibi etkilenen organların diffuz olarak büyümesi gibi durumlar görülebilmektedir. %60-90 hastada birden fazla organ etkilenmektedir. Etkilenen organlar genellikle ortak patolojik özellikleri barındırmaktadır. Ancak tükürük bezleri ve lenf nodlarında bu özellikler (storiform fibrozis vs.) fazla görülmemektedir. Lenfadenopati yaygındır. Hastaların %40'ında astım veya allerjik semptomlar görülmektedir. Hastaların tanı anında genellikle ateşi yoktur. Ancak çoklu organ tutulumu olan hastalarda kilo kaybı aylar içinde görülebilir [12, 15-17, 28, 29].

Klinisyenler ayrıca IgG4 ilişkili hastalığın sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjögren sendromu gibi otoimmün romatizmal hastalıkları taklit edebileceğini akılda bulundurmaktadır [29].

IgG4 ilişkili hastalık sıklıkla insidental olarak radyolojik bulgularla veya dokunun histopatolojik incelenmesiyle tanı almaktadır [29].

IgG4 ilişkili hastalık nadir görülmekle birlikte bu hastalığın bulguları hemen her organ sisteminde tanımlanmaya başlamıştır. Bu durumla ilgili gözlemlerin çoğu Mikulicz hastalığı olan hastalar üzerinden yapılmıştır. Bu hastalık pankreatik kitle veya ağrısız tıkanma sarılığıyla kendini gösteren, pankreas karsinomu ile karışabilen, lakrimal ve minör tükürük bezleri tutulumunun olduğu bir durumdur [12, 13, 15, 22, 30, 31].

Lenfadenopati: Otoimmün pankreatitli hastaların %80'inde asemptomatik IgG4 ilişkili LAP gelişir. LAP genellikle başka klinik ve laboratuvar belirtilerle birlikte veya tek ve ilk belirti olarak gelişir. IgG4 ilişkili hastalık tanısında lenf nodu biyopsisi uygun değildir. Çünkü IgG4 ilişkili hastalık için karakteristik olan “storiform” fibrozis nadiren görülür ve birçok hastalıkta çok sayıda IgG4 pozitif plazma hücreleri bulunabilir [32, 33].

Her biri bol miktarda IgG4 pozitif hücrelere sahip olan 5 histolojik patern görülebilir ve çoğunlukla eozinofil infiltrasyonu mevcuttur. Histolojileri diğer

etkilenen dokulara benzerdir ancak genellikle skleroz veya flebit yoktur [34, 35].

- Tip 1: Multisentrik Castleman benzeri hastalık
- Tip 2: Foliküler hiperplazi
- Tip 3: İnterfoliküler genişleme
- Tip 4: Germinal merkez benzeri progresif transformasyon
- Tip 5: Psödötümör benzeri nodal inflamasyon

Lenfadenopati hastalarında serum IgG4, IgG ve IgE, poliklonal hipergamaglobulinemi ve eritrosit sedimentasyon hızında yükselme görülür. Ayırıcı tanıda sarkoidoz, Castleman hastalığı, enfeksiyon, lenfoma veya diğer maligniteler bulunmaktadır. IgG4 ilişkili LAP, ılımlı lenf nodu büyümesi, biyopside histolojik farklılıklar, yapısal özelliklerin olmaması ve genellikle glukokortikoidlere çarpıcı yanıt ile ayırt edilir. Bilateral hiler adenopati sarkoidozu taklit edebilir [19].

Otoimmün pankreatit: Tip 1 (IgG4 ilişkili) otoimmün pankreatit IgG4 ilişkili hastalıkların prototip formudur. Japonyada prevalansı 100000 kişide 0.82 olarak tahmin edilmektedir. Bu bozukluğun klinik tanısı arttıkça bu sayı çok düşük bir tahmin olarak kalacaktır [36, 37].

Otoimmün pankreatitin iki tipi mevcuttur. IgG4 ilişkili tip 1 otoimmün pankreatit ve lenfoplazmositik sklerozan pankreatit. Otoimmün pankreatit kronik pankreatitlerin %2'sini oluşturmaktadır. Genellikle pankreatik kitle veya ağrısız tıkanma sarılığı şeklinde kendini göstermektedir. Pankreas karsinomu ile karışır. Tip 1 otoimmün pankreatit, tekrarlayan akut ve kronik pankreatit gibi kendini gösterir ve sıklıkla diabetes mellitusla ilişkilidir. Otoimmün pankreatitin adenokarsinomdan klinik olarak ayrılması zordur. Örnek olarak her ikisinde de ağrısız sarılık görülmektedir. Birçok hastaya pankreatikoduodenektomi yapılmaktadır. IgG4 pozitif plazma hücreleri otoimmün pankreatitte daha fazladır. Pankreas kanseri olan bazı hastalarda serum IgG4 düzeyi yüksek saptanmaktadır. Bu yüzden tek başına serum IgG4 düzeyi pankreatit tanısında yeterli değildir. Otoimmün pankreatitin radyolojik özellikleri arasında pankreasın yaygın büyümesi 'sosis şeklinde' pankreas ve organı çevreleyen halosu bulunmaktadır [28, 36, 38].

IgG4 ilişkili sklerozan kolanjit: Primer sklerozan kolanjitten klinik olarak ayrılan IgG4 ilişkili hastalığın bir parçası olarak ortaya çıkabilir. IgG4 ilişkili sklerozan kolanjit, tip 1 otoimmün pankreatitin (IgG4 ilişkili) en sık ekstrapankreatik bulgusudur ve hastaların %70'inden fazlasında görülür. Nadiren pankreatit yokluğunda da ortaya çıkabilir. Primer sklerozan kolanjit veya kolanjiyosarkom ile IgG4 ilişkili sklerozan kolanjit arasındaki histopatolojik farkın ERCP ile yapılan biyopsi ile gösterilmesi zordur. IgG4 ilişkili hastalıkta, IgG4 pozitif plazma hücreleri, “storiform” fibrozis ve glukokortikoid tedavisine iyi cevap karakteristiktir. Serum IgG4 düzeyi ne kadar yüksek olursa hastanın safra yolu malignitesi yerine IgG4 ilişkili hastalık olma ihtimali o kadar yüksektir [15, 39, 40].

Tükürük ve lakrimal bez tutulumu: Majör tükürük bezi tutulumu IgG4 ilişkili hastalıkların ortak özellikleridir. Yanlışlıkla sjögren sendromunun alt kategorisi olarak değerlendirilen bu durum şimdilerde IgG4 ilişkili siyaladenitin alt grubu olarak sınıflandırılmaktadır. IgG4 ilişkili pankreatitli hastaların %40'ında tükürük veya lakrimal bez tutulumu bulunmaktadır. Otoimmün pankreatit ise siyaladenitle başvuran hastaların %17'sinde bulunur. Patolojik bulgusu IgG4 ilişkili hastalıkla aynıdır. Artmış serum IgG4 ve IgE seviyeleri mevcuttur. Bu histolojik ve laboratuvar bulguları IgG4 ilişkili siyaladeniti sjögren sendromundan ayırt eder. Her iki durumda da düşük kompleman seviyeleri görülebilir ve IgG4 ilişkili hastalıkla birlikte böbrek tutulumu olan hastalarda özellikle yaygındır [22, 41, 42].

İkili lakrimal bez tutulumu tipiktir. Ancak iki bezdeki klinik ile hastalığın başlangıcı asenkron olabilir. Histolojik ve serolojik bulgular aynıdır.

Retroperitoneal fibrozis: IgG4 ilişkili hastalıklarda en sık görülen alt gruplarından biridir. IgG4'e bağlı fibrozis infrarenal aort ve ilyak arterleri aynı anda etkileyebilir ve üreterler gibi bölgesel dokularda tıkalıcı üropati gelişebilir. Bazen glukokortikoidlere iyi yanıt verir, tipik olarak ileri fibrotik değişiklikler nedeniyle tedavi zor olabilir [43-45].

Aortit ve periaortit: IgG4 ilişkili hastalık non-infeksiyöz aortitin nedenlerinden biri olarak kabul edilmiştir [45].

Tiroid tutulumu: Riedel tiroiditi ve Hashimoto tiroiditinin fibroz varyantı olmak üzere IgG4 ilişkili hastalıkta iki tiroid tutulum formu tanımlanmıştır [46].

Akeiğer ve plevral hastalık: Birden fazla IgG4 ilişkili respiratuar hastalık rapor edilmiştir. Asemptomatik olabilir veya öksürük, hemoptizi, dispne, plörezi veya göğüs ağrısı eşlik edebilir. Psödotümör ve interstisyel pnömoni de otoimmun pankreatitle ilişkilendirilmiştir. Viseral veya parietal plevral kalınlaşma ortaya çıkar. IgG4 ilişkili hastalığın pulmoner tutulumu sarkoidozu taklit edebilir [47-50].

Renal hastalık: IgG4 ilişkili hastalıkta en yaygın renal tutulum şekli tubulointerstisyel nefrittir. Etkilenmiş hastalar öncelikli olarak orta-ileri yaşlı hastalardır. Histopatolojik ve laboratuvar bulgular otoimmun pankreatit ile benzerlik göstermektedir [51].

IgG4 ilişkili tübülointerstisyel nefrit (TİN)'li hastalarda SLE ve miks kriyoglobulinemide görülen ciddi hipokomplemanteremi ve serum C3-C4 kompleman düzeyi düşüklüğü görülür. IgG4 ilişkili membranöz nefropati, IgG4 ilişkili TİN'den çok daha az sıklıkla görülür, bazen bunlar birlikte görülebilir [18].

Daha az tutulan organ ve dokular:

- Cilt hastalığı: Kutanöz psödolipomalt grubuna dahil tipik olarak kulak kepçesi, yüz, boyun ve saçlı deri tutulumu. Otoimmun hepatite benzeyen IgG4 ilişkili hepatopati ve hepatik inflamatuvar psödotümör. Otoimmun pankreatit ile ilişkili lenfoplazmositik gastrit. Memenin sklerozan mastiti ve psödotümörü. Hipopitiuterizmle birlikte IgG4 ilişkili hipofiz ve santral sinir sistemi tutulumu. Prostatit. IgG4 ilişkili over hastalığı. Nazofarinks hastalığı. Orta hat yıkıcı lezyon [52-60].

2.2.5. Tanı

IgG4 ilişkili hastalık tanısı karakteristik histopatolojik bulgular ve immunohistokimyasal boyamayla gösterilen biyopsi bulgularına dayanmaktadır. Bu bulgular ağırlıklı olarak IgG4 pozitif plazma hücrelerinin lenfoplazmositik tipli doku infiltrasyonu, “storiform” fibrozis ve obliteratif flebittir. Bunlar tanıya yardımcıdır ancak tanısal değildir[61].

IgG4 ilişkili hastalık için yüksek risk, aşağıdaki bulgulardan herhangi birine sahip olmak olarak tanımlanmıştır [15, 16]:

- Nedeni bilinmeyen pankreatit
- Sklerozan kolanjit
- İkili tükrük ve gözyaşı bezi tutulumu
- Retroperitoneal fibrozis
- Orbital psödotümör veya proptozis

Bu durumlardan en az birisiyle başvuran hastada, yüksek serum IgG4 düzeyi, alerjik semptomlar veya diğer fibrotik olaylar da mevcut ise IgG4 ilişkili hastalık olasılığı anlamlı şekilde artmaktadır.

IgG4 ilişkili hastalık için yapılan değerlendirmede kapsamlı klinik öykü, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinin yanı sıra radyolojik çalışmalar da yapılmalıdır. Tanıda aşağıdaki testler önerilir:

- Doku biyopsisi: Kalın iğne biyopsisi önerilir, ince iğne aspirasyon biyopsisi yeterli doku örnekleme sağlayamamaktadır [19, 62].
- Serum IgG4 düzeyi: IgG4 düzeyi yükselmesi hastalık aktivitesi ile tam olarak bağlantılı değildir. Ancak takipte genellikle yararlı bir parametredir. Serum IgG4 konsantrasyonu, tutulan organ sayısı ile artma eğilimi göstermektedir ve glukokortikoid tedavisi sonrası genellikle azalır [19, 63].
- Biyolojik belirteç olarak kan plazmoblast konsantrasyonu, belirli zaman periyotlarında hastalık aktivitesinin ölçülmesi amacıyla serum IgG4 konsantrasyonundan daha iyi bir biyobelirteç olabilir [64].

2.2.6. Tedavi

IgG4 ilişkili hastalık için henüz kesinleşmiş tedavi yoktur [61].

- Semptomatik, aktif IgG4 ilişkili hastalık olan tüm hastalar acilen tedavi edilmelidir. IgG4 ilişkili hastaların asemptomatik alt grubu da tedavi edilmelidir.
- Glukokortikoidler kontraendikasyon yoksa aktif, tedavi edilmemiş hastalarda tedavide ilk seçenektir.

- Başarılı bir indüksiyon tedavisinin ardından bakım tedavisinden yararlanılmaktadır.
- Nüks hastalıkta da glukokortikoidlerle tekrar tedavi endikedir.
- Remisyonda süreklilik sağlamak için steroid ayırıcı tedavi başlanmalıdır.
- Tedavide Rituximab, Azotiopürin veya Mikofenolat mofetil ikinci basamak tedavi olarak steroid ayırıcı tedavi olarak kullanılmaktadır.

2.2.7. Prognoz

Tedavi edilmeyen hastalarda siroz, portal hipertansiyon, retroperitoneal fibrozis, safra yolları tıkanıklığı, diyabetes mellitus ve aort anevrizmasından kaynaklanan komplikasyonlar önemli morbidite ve mortalite nedenidir.

Tedavi başlanan hastalar tedaviden fayda görmekteyken, tedavinin kesilmesinden sonra nüks sık olarak görülmektedir.

2.2.8. İmmüoglobulin G4 ve İdyopatik Granülomatöz Mastit

IgG4 ilişkili mastit memenin IgG4 ilişkili hastalığını tanımlamak için kullanılmaktadır. Diğer IgG4 ilişkili Hastalıklar gibi maligniteyi taklit etmekte ve diğer sistemik etkileri gösterebilmektedir [65].

IgG4 ilişkili mastit palpabl, ağrısız kitle saptanmakla birlikte diğer klinik bulguları IGM ile benzerlik göstermektedir [55, 65].

Cheuk ve ark, IGM'de IgG4 pozitifliğini ilk defa tanımlamıştır [55].

Literatürde Granülomatöz mastitte IgG4 pozitifliği ile ilgili başka bilgi yoktur. Onun yerine IgG4 ilişkili mastit vakaları bildirilmiştir. IgG4 ilişkili mastitin histopatolojik tanısı IGM'den farklıdır.

Etiyolojisi kesin olmamakla birlikte potansiyel bir neden olarak otoimmün süreç düşünülmektedir. Ortalama tanı yaşı 57 yaştır. Literatürde görülen hastalar kadın hastalardır. IgG4 ilişkili Mastit hastalarda genelde meme tutulumu unilateraldir [65].

IgG4 İlişkili Mastitin teşhisi histopatolojik tanı ile konulur. Patolojisi IgG4 İlişkili Hatalıkta tutulan diğer organlarla aynıdır [65].

Histopatolojik olarak dens lenfoplazmositik infiltrasyon, stromal sklerozis ve IgG4+ plazma hücrelerinde artışla kendini gösterir. Tümör benzeri büyüme bir veya birden fazla ekzokrin bez veya başka ektranodal bölgelerde lenfoplazmositik infiltrasyon ve sklerozis, meme lobüllerinin kaybı, dokularda IgG4+ plazma hücrelerinde ve serum IgG4 düzeyinde artış eşlik eder [55].

Serum IgG4 düzeyi >135 mg/dl olması, doku IgG4 + plazma hücre miktarı ve ya IgG4/IgG düzeyi tanı için destekleyicidir. Fakat serum IgG4 miktarı veya IgG4/IgG >%40 olması IgG4 ilişkili hastalık için tanısal değildir. Serum IgG4 düzeyi immünoterapi alan hastalar, atopik hastalıklar veya paraziter hastalıklarda yükselebilir [65].

MMG'de görüntüleme özelliklerinde hastalığa spesifik fazla bulgu yoktur. Malign ve benign ayırımı yapamamaktadır. Lenfoma, sarkoidoz, memenin granulatöz hastalıkları göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastalığın tanısında Michigan sınıflaması kullanılmaktadır. 5 pozitif ve 3 negatif kriter mevcut. 5 pozitif kriterden 4'nün varlığı, 3 negatif kriterden 2'nin yokluğu tanıyı desteklemektedir [14].

Pozitif kriterler:

1. Yoğun lenfoplazmositik infiltrasyon
2. Storiform fibrozis.
3. Obliteratif flebit
4. >10 IgG4 pozitif plazma hücreleri/Hpf
5. >%40 IgG4/IgG

Negatif kriterler:

1. Epitelioid histiositler
2. İyi oluşmuş granülomlar
3. Dev hücreler

Steven ve ark, IGM tanısı konulan 43 vakalık kronik mastit serisinde 17 hasta IgG4 ilişkili Mastit tanısı almıştır. 8 hasta IGM ile uyumlu gelmiştir. Bu çalışmada tanı kriteri olarak Michigan sınıflanması kullanılmıştır [14].

Ogura ve ark, 2 vakalık serisinde patoloji preparatlarında anlamlı düzeyde IgG4 pozitif plazma hücreleri saptanmış, fakat IgG4: IgG oranına bakılmamıştır [66].

Birinci basamak tedavi steroid tedavisidir. Steroid ayırıcı tedavi olarak Azotiyopurin, Siklosporin ve deneme aşamasında olan B hücre azaltma tedavisi kullanılmaktadır. Sınırlı cerrahi eksizyon tanı ve tedavi için yararlı olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda Mastektomi veya kombine tedaviden fayda görmektedirler.

Bizim çalışmamızda daha önce histopatolojik olarak IGM tanısı almış hastalarda IgG4 pozitifliği incelenmiştir. Bu durum literatürde sıklıkla incelenmiş olan IgG4 ilişkili mastitten farklıdır.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma 10/10/ 2017 tarihli, GO 17/823-10 karar numaralı etik kurul onayı alınarak yapılmıştır.

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde 2003-2017 yılları arasında patolojik olarak “Granülatöz mastit” tanısı konmuş olan hastaların patoloji preparatının IgG4 ve IgG ile tekrar immünohistokimyasal boyamanmasının ardından 50 büyük büyütme alanında mikroskopik olarak incelendi ve serum inflamasyon belirteçleri ile ilişkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesi yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların IgG4/IgG oranına bakıldı. IgG4/IgG > %40 olan hastalar IgG 4 pozitif olarak kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilecek preparatlara patoloji arşivinden ulaşılmıştır. IgG4 pozitif ve negatif mastitli hastaların serum sedimentasyon (ESH), C-reaktif protein (CRP), kompleman 3 ve 4 (C3 ve C4) düzeyi arasındaki ilişki hastanenin veri tabanından (nucleus) taranarak değerlendirilmiştir.

IgG4 pozitif ve negatif mastitli hastaların tedaviye yanıt süresi, 1. ayda memedeki kitle boyutu ve 6.ayda kitle boyutunda küçülme oranı, tanı yaşı, laktasyonla ilişkisi, apse-fistül oluşumu, oral kontraseptif (OKS) kullanımı ile ilişkisi hasta dosya bilgilerine ulaşılarak değerlendirilmiştir.

IgG4 pozitif ve negatif mastitli hastaların patoloji preparatlarında plazma hücre düzeyi (çok, orta, az), dev hücre düzeyi (çok, az), nötrofil düzeyi (çok, az), eozinofil (pozitif, negatif), kazeoz nekroz (var, yok), granülom (belirgin, abortif) değerlendirilmiştir.

Hasta verileri SPSS 20.0 programı ile Shapiro-Wilk, Spearman, Mann-Whitney U ve chi-square testleri ile analiz edilmiştir. p değeri <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya Patoloji Ana Bilim Dalı veri tabanından IGM tanısı alan 180 hasta dahil edildi. Hastane ‘nucleus’ veri sisteminden 91 hastanın verilerine ulaşıldı. 91 hastadan 36 hastanın parafin bloklarına patoloji arşivinden ulaşılamadı (36 hastanın biyopsisi hastanemizde yapılmaması nedeniyle iade edilmiştir). Çalışmaya tüm verilerine ve parafin bloklarına ulaşılan 55 hasta dahil edildi.

Değerlendirilen tüm hastalar kadındı. Parafin bloklar IgG ve IgG4 ile boyamak için tekrar değerlendirildi, daha sonra IgG4 ve IgG oranı hesaplandı. IgG4/IgG>%40 değeri alan hastalar IgG4 ile pozitif boyandığı kabul edildi. 8 hasta (%14.5) IgG4 pozitif mastit olarak saptanırken, 47 (%85.5) hasta IgG4 negatif mastit olarak saptandı.

IgG4 pozitif mastitli hastalarda en düşük CRP değeri 0, en yüksek değer 4 idi. Ortanca değer 1 (25. ve 75. yüzdeler 0.7 ve 2.5) olarak hesaplandı. IgG4 negatif mastitli hastalarda en düşük değer 0, en yüksek değer 45 idi. Ortanca değer 0.8 (25. ve 75. Yüzdeler 0.4 ve 2.6) olarak saptandı. $p=0.788$ olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (Tablo 4.1).

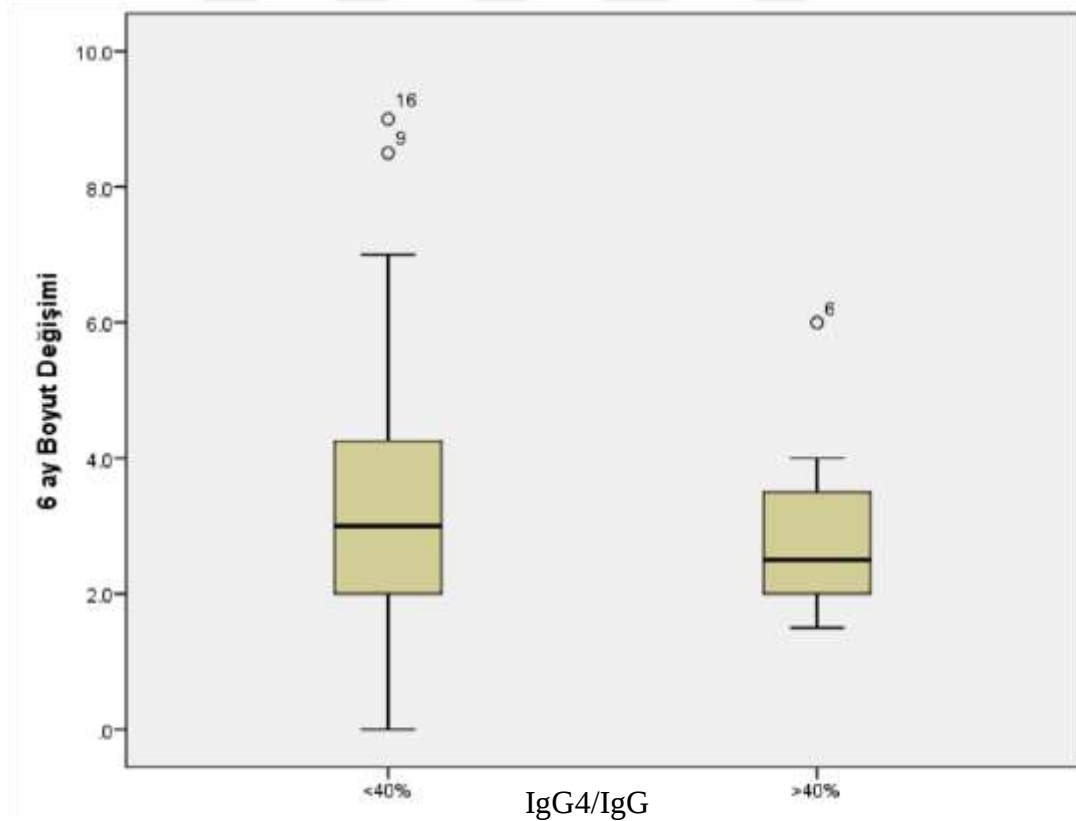
IgG4 pozitif mastitli hastalarda en düşük ESH değeri 2, en yüksek değer 62 idi. Ortanca değeri 17.5 (25. ve 75. yüzdeler 8.5 ve 43.5) olarak saptandı. IgG4 negatif mastitli hastalarda en düşük değer 2, en yüksek değer 102 idi. Ortanca değer 22 (25. ve 75. Yüzdeler 13 ve 38) olarak bulundu. $P=0.598$ olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (Tablo 4.1).

IgG4 pozitif mastitli hastalarda 1. ayda kitle çapı en düşük 2 cm, en yüksek 13 cm idi. Ortanca değer 3 cm (25. ve 75. Yüzdeler 2.3 ve 5) olarak hesaplandı. IgG4 negatif mastitli hastalarda 1. ayda kitle çapı en düşük 0 cm, en yüksek değer 9 cm idi. Ortanca değer 4.5 (25. ve 75. Yüzdeler 3 ve 6) cm olarak saptandı. $p=0.445$ olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (Tablo 4.1).

IgG4 pozitif mastitli hastalarda 6. ayda kitle boyut değişim ortanca değeri 2.5 cm (25. ve 75. Yüzdeler 2 ve 4) olarak saptandı. IgG4 negatif mastitli hastalarda ortanca değer 3 cm (25. ve 75. Yüzdeler 2 ve 4.5) olarak hesaplandı. $p=0.493$ olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (Grafik 4.1) (Tablo 4.1).

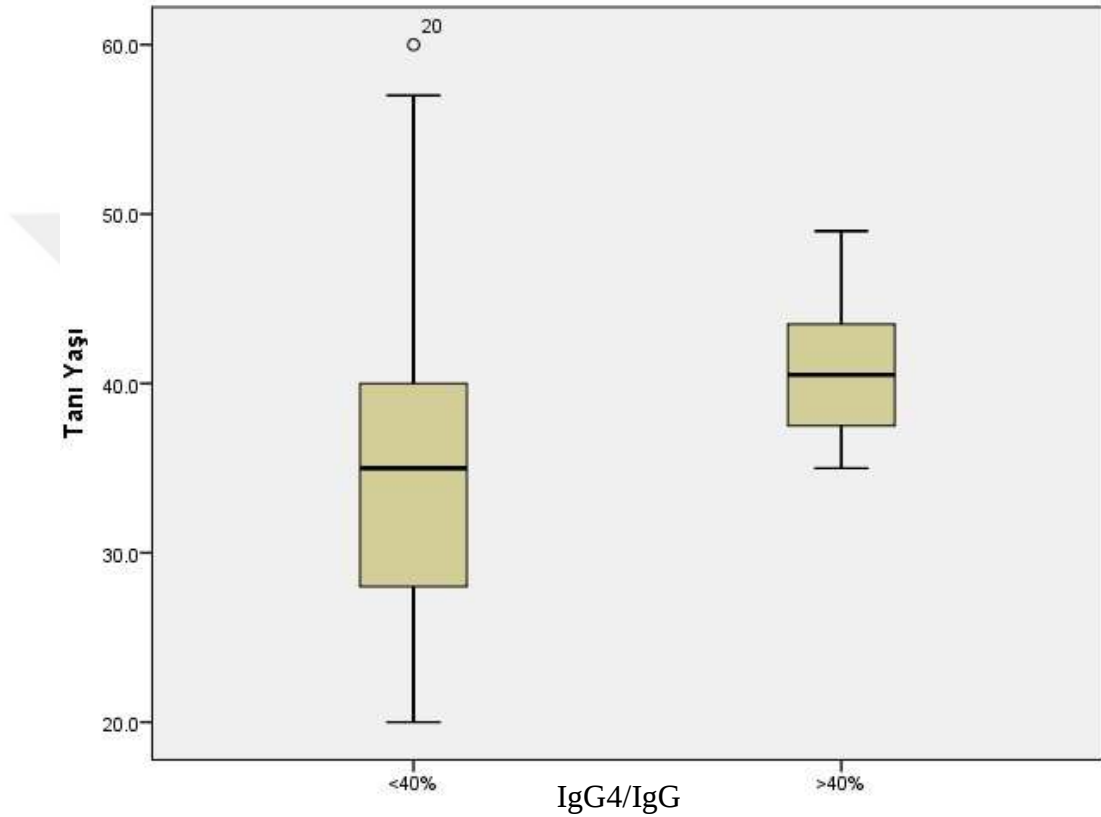
Tablo 4.1: IgG4/IgG oranı >%40 ve <%40 olan hastaların tanı yaşı, ESH, CRP, birinci aydaki kitle boyutu ve altıncı ayda kitle boyutundaki değişim arasındaki ilişki

DEĞİŞKENLER	Ortanca değer		p değeri
	IgG4/IgG>%40 (Ortanca değer- 25. Ve 75. Yüzdelik)	IgG4/IgG<%40 (Ortanca değer- 25. Ve 75. Yüzdelik)	
1.Tanı yaşı	40.5 yaş (37.5-43.5)	35 yaş (28 ve40)	0.029
2.ESH	17.5 mm/st (8.5 ve 43.5)	22 mm/st (13 ve 38)	0.788
3.CRP	1 mg/l (0.7 ve 2.5)	0.8 mg/l (0.4 ve 2.6)	0.598
4.Birinci ayda kitle boyutu	3 cm (2.3 ve 5)	4.5 cm (3 ve 6)	0.445
5.Altıncı ayda kitle boyutu değişimi	2.5 cm (2 ve 4)	3 cm (2 ve 4.5)	0.493



Grafik 4.1: IgG4/IgG oranı ile 6 aylık tedavi sonrası kitle boyutunda değişim arasındaki ilişki

IgG4 pozitif mastitli hastalardan tanı yaşı en genç 35, en yaşlı 49 idi. Ortanca değer 40.5 (25. ve 75. yüzdelikler 37.5 ve 43.5) olarak saptandı. IgG4 negatif mastitli hastalardan tanı anında en genç hasta 20, en yaşlı hasta 60 yaşında idi. Ortanca değeri 35 (25. ve 75. yüzdelikler 28 ve 40) olarak hesaplandı. $p=0.029$ olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi (Grafik 4.2).



Grafik 4.2: Tanı yaşı ile IgG4/IgG oranı arasında ilişkiyi gösteren ilişki

Prokalsitonin 6 hastada bakıldı. En düşük değer 0.033, en yüksek değer 0.165 idi. Ortanca değeri 0.125 (25. ve 75. Yüzdelikler 0.039 ve 0.111) olarak bulundu. Prokalsitonin değeri bakılan hastaların tamamı IgG4 negatif mastitli hastaları idi.

5 hastada C3 ve C4 değerlerine bakılmıştı. En düşük C3 değeri 94, en yüksek 205 idi. Ortanca değeri 152 (25. ve 75. Yüzdelikler 122.2 ve 187) olarak hesaplandı. En düşük C4 değeri 26, en yüksek 35 idi. Ortanca değeri 31.6 (25. ve 75. Yüzdelikler 28.2 ve 35.4) olarak saptandı. C3 ve C4 değeri bakılan hastaların tamamı IgG4 negatif mastit hastaları idi.

5 yıl içinde laktasyon hikayesi 24 hastada varken, 31 hastada yoktu. IgG4 pozitif mastitli hastaların tamamında laktasyon hikayesi yoktu. IgG4 negatif mastitli 24 (%51.1) hastada laktasyon hikayesi vardı, 23 (%48.9) hastada laktasyon hikayesi yoktu. IgG4 pozitif ve negatif hastaların $p=0.07$ olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: IgG4/IgG oranı $>40\%$ ve $<40\%$ olan hastalar ile laktasyon arasındaki ilişki

LAKTASYON	IgG4 pozitif	IgG4 negatif	p değeri
Laktasyon (+)	0 (%0)	24 (%51.1)	0.07
Laktasyon (-)	8 (%100)	23 (%48.9)	
Toplam	8	47	

18 (%32.7) hastada fistül mevcutken, 37 (%67.3) hastada fistül görülmedi. IgG4 pozitif mastitli 2 (%25) hastada fistül hikayesi vardı, 6 (%75) hastada fistül hikayesi yoktu. IgG4 negatif mastitli 16 (%34) hastada fistül varken, 31 (%66) hastada fistül yoktu. $p=1.0$ olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: IgG4/IgG oranı $>40\%$ ve $<40\%$ olan hastalar ile fistül olup-olmaması arasındaki ilişki

FİSTÜL	IgG4 pozitif	IgG4 negatif	p değeri
Fistül (+)	2 (%25)	16 (%34)	1.0
Fistül (-)	6 (%75)	31 (%66)	
Toplam	8	47	

45 (%63.6) hastada apse mevcutken, 10 (%36.4) hastada apse görülmedi. IgG4 pozitif mastitli 5 (%25) hastada apse hikayesi varken, 3 (%37.5) hastada apse hikayesi yoktu. IgG4 negatif mastitli 30 (%63.8) hastada apse hikayesi varken, 17 (%36.2) hastada apse hikayesi yoktu. $p=1.0$ olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: IgG4/IgG oranı >%40 ve <%40 olan hastalar ile apse olup-olmaması arasındaki ilişki

APSE	IgG4 pozitif	IgG4 negatif	p değeri
Apse (+)	5 (%62.5)	30 (%63.8)	1.0
Apse (-)	3 (%37.5)	17 (%36.2)	
Toplam	8	47	

5 hastada OKS hikayesi mevcutken, 50 hastada OKS hikayesi yoktu. IgG4 pozitif mastitli hastaların tamamında OKS hikayesi mevcut değildi. IgG4 negatif mastitli 5 (%10.6) hastada OKS hikayesi varken, 42 (%89.4) hastada OKS kullanım öyküsü yoktu. p=1.0 olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: IgG4/IgG oranı >%40 ve <%40 olan hastalar ile OKS arasındaki ilişki

OKS	IgG4 pozitif	IgG4 negatif	p değeri
OKS (+)	0 (%0)	5 (%10.6)	1.0
OKS (-)	8 (%100)	42 (%89.4)	
Toplam	8	47	

Toplam 21 (%38.2) hastada sağ, 31 (%56.4) hastada sol taraflı, 3 (%5.5) hastada bilateral meme tutulumu mevcuttu. IgG4 pozitif mastitli 3 (%37.5) hastada sağ, 5 (%62.5) hastada ise sol meme tutulumu mevcuttu. IgG4 negatif mastitli 18 (%38.3) hastada sağ, 26 (%55.3) hastada sol ve 3 (%6.4) hastada bilateral meme tutulumu saptandı. p=0.75 olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: IgG4/IgG oranı >%40 ve <%40 olan hastalar ile yön arasındaki ilişki

YÖN	IgG4 pozitif	IgG4 negatif	p değeri
Sağ (+)	3 (%37.5)	18 (%38.3)	0.75
Sol (-)	5 (%62.5)	26 (%55.3)	
Bilateral	0 (%0)	3 (%6.4)	

Plazma hücre sayısı çok, orta, az olarak değerlendirildi. Plazma hücre sayısı toplam 52 (%94.5) hastada çok miktarda, 2 (%3.6) hastada orta miktarda, 1 (%1.8) hastada ise az miktarda saptandı. IgG4 pozitif mastitli 8 hastanın tamamında çok miktarda saptandı. IgG4 negatif mastitli 44 (%93.6) hastada çok miktarda, 2 (%4.3) hastada orta miktarda, 1 (%2.1) hastada az miktarda saptandı. $p=0.763$ olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: IgG4/IgG oranı $> \%40$ ve $< \%40$ olan hastalar ile plazma hücre sayısı arasındaki ilişki

PLAZMA HÜCRE SAYI	IgG4 pozitif	IgG4 negatif	p değeri
Çok	8(%100)	44 (%93.6)	0.5
Orta	0 (%0)	2 (%4.3)	
Az	0 (%0)	1 (%2.1)	

Dev hücre sayısı çok ve az olarak değerlendirildi. Dev hücre sayısı toplam 54 (%98.2) hastada çok miktarda, 1 (%1.8) hastada az miktarda saptandı. IgG4 pozitif mastitli 8 hastanın tamamında çok miktarda saptandı. IgG4 negatif mastitli 46 (%97.9) hastada çok miktarda, 1 (%2.1) hastada az miktarda saptandı. $p=1.0$ olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: IgG4/IgG oranı $> \%40$ ve $< \%40$ olan hastalar ile dev hücre sayısı arasındaki ilişki

DEV HÜCRE SAYISI	IgG4 pozitif	IgG4 negatif	p değeri
ÇOK	8 (%100)	46 (%97.9)	1.0
AZ	0 (%0)	1 (%2.1)	

Nötrofil sayısı çok ve az olarak değerlendirildi. Nötrofil sayısı toplam 53 (%96.4) hastada çok miktarda, 2 (%3.6) hastada az miktarda saptandı. IgG4 pozitif mastitli 8 hastanın tamamında çok miktarda saptandı. IgG4 negatif mastitli 45

(%95.7) hastada çok miktarda, 2 (%4.3) hastada ise az miktarda saptandı. $p=1.0$ olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: IgG4/IgG oranı $>\%40$ ve $<\%40$ olan hastalar ile nötrofil sayısı arasındaki ilişki

NÖTROFİL SAYISI	IgG4 pozitif	IgG4 negatif	p değeri
ÇOK	8 (%100)	45 (%95.7)	1.0
AZ	0 (%0)	2 (%4.3)	

Eozinofil tüm hastalarda (%100) pozitif olarak saptandı.

Kazeöz nekroz tüm hastalarda (%100) görüldü.

Tüm hastalarda granülom görüldü. Granülomlar toplam 53 (%96.4) hastada belirgin, 2 (%3.6) hastada ise abortif olarak saptandı. IgG4 pozitif mastitli 8 tamamında çok belirgin olarak saptandı. IgG4 negatif mastitli 45 (%95.7) hastada çok belirgin, 2 (%4.3) hastada ise abortif olarak saptandı. $p=1.0$ olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: IgG4/IgG oranı $>\%40$ ve $<\%40$ olan hastalar ile granülom arasındaki ilişki

GRANÜLOM	IgG4 pozitif	IgG4 negatif	p değeri
Belirgin	8 (%100)	45 (%95.7)	1.0
Abortif	(%0)	2 (%4.3)	

5. TARTIŞMA

İdiyopatik granüloamatöz mastit memenin nadir görülen, nedeni bilinmeyen, kronik enflamatuvar hastalığıdır. Granüloamatöz lobülit veya granüloamatöz lobüler mastit olarak da adlandırılmaktadır [1].

İlk kez 1972 yılında Kessler ve Wolloch tarafından çok sayıda granülom ve apse formasyonları ile karakterize lezyonları olan 5 olgu granüloamatöz mastit olarak bildirilmiştir [2].

IGM'nin gerçek prevalansı kesin bilinmemektedir. Fakat bazı yayınlarda yıllık pervalansı 100.000 kadında 2.4, insidansı 0.37 olarak bildirilmiştir [9, 69, 70] Baslaım ve ark., 1106 kişilik benign meme hastalığı olan kadınların %1.8'ine histopatolojik olarak IGM tanısı koymuşlardır[67]. Bu hastalık tüm dünyada ve tüm ırklarda saptanmıştır ancak İspanyol ve Asya kökenli kadınlarda daha yaygındır[68]. Çoğu yayın Akdeniz ülkelerinden (Türkiye ve Ürdün) ve Asya'dan (Arabistan, Çin ve Malezya) yazılmaktadır [69].

IGM'nin nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, lokal otoimmün reaksiyon, tanımlanamayan mikroorganizmalar, sigara kullanımı, α 1-antitripsin eksikliği, meme travması gibi faktörlerle ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Gebelikte, laktasyon döneminde veya sonrasında görülebilmesi, hiperprolaktinemiye bağlı galaktore, OKS kullanım öyküsü gibi durumlar hormonal bir düzensizliğin de neden olabileceğini düşündürmektedir. Ancak doğumla ilişkisiz hastalar da bildirilmiştir. Hastaların üçte birinde OKS kullanım öyküsü vardır. Bazı hastalarda *Corynebacterium krepstedtii* ile kesin olmayan ilişki mevcuttur [3, 5].

Ayırıcı tanısında bakteriyel mastit, duktal ektazi, TBC ve fungal mastit, yabancı cisim granülomu, sarkoidoz ve wegenger granülomatozu bulunmaktadır [3].

İmmünoglobülin G4 ilişkili hastalık (IgG4-İH), belirli patolojik, serolojik ve klinik özellikleri paylaşan bir dizi bozukluktan oluşan otoimmün bir hastalıktır. Sıklıkla etkilenen organlarda görülen ortak özellikler tümör benzeri şişme, IgG4 pozitif plazma hücrelerinden zengin yoğun lenfoplazmositik infiltrasyon ve “storiform fibrozis”tir. Buna ek olarak serum IgG4 konsantrasyonları, IgG4-İH'li

hastaların %60-70'inde artmış olarak bulunmaktadır. Hastaların çoğunluğu, özellikle hastalığın erken evrelerinde glukokortikoidlere iyi yanıt vermektedir [13].

Sıklıkla birden fazla organ etkilenir. Otoimmün pankreatit, göz ve solunum sistemde eosinofilik anjiyosentrik fibrozis, *Mikulitz sendromu*, tübülointerstisyel nefrit, retoperitoneal fibrozis, reidel tiroiditi, lenf nodu tutulumu gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte seyreder [13].

Fas ve Mısırdaki 43 vakalık kronik mastit serisinde yeniden boyama sonucu 17'si (%40) IgG4 ilişkili mastit, 8'i IGM tanısı almıştır. Bu çalışmada dev hücre oluşumunun görülmemesi IgG4 ilişkili mastit tanısı için bir şart olarak belirlenmiştir [14]. Bizim çalışmamız ise histopatolojik olarak IGM tanısı almış hastalarda yapılmış olması itibarı ile daha önce literatürde olmayan bir bilgi içermektedir. Bu çalışmada IGM hastalarında IgG4 pozitifliği %14.5 oranında görülmüştür.

IGM'de Histopatolojik olarak, meme lobüllerinde granülomatöz inflamatuvar infiltrasyon görülür. Granülomlarda kazeifikasyon nekrozu yoktur. İnfiltrat içinde epiteloid histiyositler, langerhans tipi multinükleer dev hücreler, eozinofil, polimorfonükleer lökosit, plazma hücreleri ve lenfositler görülür. Ayrıca mikroapse formasyonu ve yağ nekrozu sık görülür [3].

IgG4-ilişkili hastalıkta en önemli patolojik özellikler lenfoplazmositik infiltrasyon, obliteratif flebit ve storiform fibrozistir. Nekroz, ayrık granülomlar ve ksantogranülomatöz değişiklikler atipik bulgulardır ve bunlar mevcut olduğunda diğer tanılar ön planda düşünülmelidir. Tanıda altın standart yöntem doku biyopsisidir [13]. Bizim çalışmamızda daha önce IGM tanısı almış hastaların preparatları yeniden incelenmiş ve preparatlarda IgG4 ilişkili hastalık bulguları izlenmemiş ve IGM tanısı teyid edilmiştir.

Çalışmamızda IgG4 pozitifliği spesmenlerin histopatolojik değerlendirmesinde bir farklılığa yol açmamaktadır. Histopatolojik olarak nötrofil, plazma hücresi ve dev hücre sayıları ile granülom varlığı karşılaştırılmış ve bir fark gösterilememiştir.

Kitlenin geniş eksizyonu geleneksel olarak yapılmaktadır, ancak bazı çalışmalarda cerrahi tedavide nüks oranı steroid tedavisine göre daha yüksektir. Nüks

oranının azaltılması, inflamatuvar doku açısından negatif cerrahi sınıra bağlıdır. IGM’de cerrahi tedavide en önemli sorun yara yeri komplikasyonlarıdır [70]. Benign bir hastalık için geniş lokal eksizyon veya mastektomi yapmak hem hasta hem de cerrah için zor bir karardır. Eksizyon sonrası meme rekonstrüksiyonu yapılması hasta memnuniyetini yükseltmiştir [70-72]. Sistemik tedavilerin eklenmesi nüks sonrası cerrahi müdahale ihtiyacını azaltabilmektedir [70].

Antibiyotik tedavisinin IGM’li hastalarda faydası görülmemiştir. Tedavide ilk seçenek steroid tedavisidir. Hastalar steroid (prednizolon) tedavisi altında 4-6 hafta izlenmektedir. MTX ve azotiopürin, steroid tedavisinden ayırma tedavisi olarak kullanılmaktadır [3, 9, 10,78,82].

Tedavi başlanan hastalar fayda görmekle birlikte tedavi kesilmesinden sonra nüks görülebilmektedir. Wilson ve ark. 116 vakalık serilerinde tedavi metodlarını araştırmışlar. Geniş eksizyon yaptıkları hastalarda %79 başarı oranı saptamışlardır [73].

Dehertogh ve ark. IGM hastalarında ilk kez steroid tedavisi uygulamış ve steroid tedavisi sonrası granülomatöz kitlenin kaybolması için 3 hafta gerektiğini savunmuşlar [74]. Azlina ve ark.’nın çalışmasında 12 hastaya 60 mg/gün prednizolon tedavisi verilmiş ve 4 haftalık tedavi sonrası %50 rekürrens görülmüştür. İkinci steroid dozu uygulandıktan sonra tam rezolüsyon saptanmış ve steroid tedavisinin daha uzun süre uygulanması gerektiği sonucuna varılmıştır [75]. Lai ve ark. 9 hastalık serisinde hastaları 2 yıl içinde yarısında hastalığın spontan gerilediği ve diğer yarısının stabil hastalığa sahip olduğu görüldü. [76].

Kim ve ark. çalışmalarında IGM tespit edilen 4 hastada MTX ile steroid tedavisini kombine kullanmış, eksizyonel biyopsi sonrası steroid tedavisini 1 yıl sonra kesmiş, sonraki 3-6 ay MTX’e devam etmişlerdir. Hastaların hiçbirinde medikal tedavi altında nüks görülmezken, MTX kesilmesinden sonra 2 hastada rekürrens meydana gelmişti [77]. Raj ve ark. 2 hastada azotiopürinle başarılı tedavi sonuçları yayınlamıştır[78]. Konan ve ark. 14 vakalık serisinde hastalara immunsupresif tedavi uygulamış, tam remisyon %71 hastada görülürken, yalnızca 1 hastada (%7) sistemik tedavi süresinde cerrahi tedavi gerekmiştir [70]. Ayeva-

Derman ve ark. steroid tedavisinin rekürren veya refraktör hastalıkta kullanılabildiğini göstermiştir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile IGM teşhisini takiben tam cevap oluşana kadar yüksek doz kortikosteroid gerektiğini düşünmüşlerdir [79, 80].

Akbulut ve ark.'nın 1972 den itibaren 541 vakalık literatür gözden geçirmelerinde retrospektif olarak MTX ve kortikosteroid tedavisi tartışılmıştır. Bu çalışmada MTX kullanımının, komplikasyonların önlenmesinde, inflamatuvar sürecin çözümünde ve kortikosteroidin yan etkilerinin sınırlandırılmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Düşük doz steroid ve MTX'in kombine kullanılması uygun bir tedavi seçeneğidir. Bu tedavi rejimi, primer ve rekürren vakaların tedavisinde karşılaştırılmıştır. Sonuçta, immunsupresif tedavinin tam remisyona kadar devam ettirilmesi önerilmiş, aksi takdirde rekürrens oranının yüksek olacağı belirtilmiştir [81]. Sistemik tedavi güvenli ve efektiftir. Glukokortikoid tedavisine azatiopürin de eklenmesi steroid dozunun hızlı azaltılmasına olanak sağlar ve tedavi başarısını arttırabilir. Cerrahi tedavi rekürrens gelişen ve medikal tedaviye yanıtız hastalar için uygun bir alternatiftir [70].

Her ne kadar bu çalışma retrospektif bir çalışma olsa da tüm hastalara benzer tedavi protokolleri uygulanmıştır. Bu protokol kortikosteroid tedavisinin yanında steroid ayırıcı bir ajan (mtx veya Azotioprin) eklenmesinden oluşmaktadır. Hastaların tedavisinin 6. ayında verileri incelendiğinde (kitle boyutu ve başlangıca göre kitle boyutunda azalma) tedaviye cevapta da bir fark görülmemiştir. Bu durum IgG4 ilişkili hastalıkların da benzer protokelle tedavi edilmesiyle açıklanabilir. Ancakı nedenle tedaviye cevapta bir fark olmaması IgG4 pozitifliğinin farklı bir prezentasyon olmadığını göstermekte yeterli değildir.

Bu çalışmada IgG4 pozitifliğinin histopatolojik, serum inflamasyon belirteçleri, klinik seyir açısından bir fark yaratıp yaratmadığı incelenmiştir. IGM tanısının daha önce kesinleşmiş olması ve Michigan kriterlerine uymaması nedeniyle olfular IgG4 ilişkili mastitten ayrılmıştır.

Literatürde, IgG4 pozitif granüloamatöz mastitli hastalarda serum inflamatuvar belirteç düzeylerini tedaviye yanıt ile karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Bizim

çalışmamızda IgG4 pozitifliği %14,5 olarak gerçekleşmiştir. Bu çalışma temel alınarak prospektif olarak veri toplanacak yeni bir çalışma bu konu hakkında anlamlı bilgilere ulaşabilir.

Genel olarak serum CRP, ESH ve geliş anındaki abse, fistül gibi hastalığın şiddetini gösteren bulgular karşılaştırıldığında yine iki grup arasında bir fark görülmemiştir. Bu durum daha önce de tartışıldığı gibi birden çok etyolojik faktörün benzer tablo oluşturmalarıyla açıklanabilir. Serum CRP düzeyleri ve ESH’de bir fark olmaması IGM’in lokal bir inflamatuvar süreç olması ve sistemik bulguların çok az hastada görülmesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda ortaya çıkan pozitif sonuçlardan biri IgG4 pozitif hastaların yaşlarının daha ileri olduğudur. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı bir düzeye ulaşmasa da IgG4 pozitif hastaların hiç birinde son 5 yılda laktasyon hikayesi yoktur. Laktasyon hikayesi bugüne kadar hemen her seride önemli risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. IgG4 negatif hastaların yaklaşık yarısında laktasyon hikayesi olması bu yaş grubunun daha genç olması sonucunu doğurmuştur.

İdyopatik granülomatöz mastitin etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Laktasyon hikayesi olan kadınlarda görülmesi süt proteinlerinin duktus dışına çıkmasıyla bir otoimmün reaksiyonu tetiklediğini düşündürmektedir. Çalışmamızda IgG4 pozitif hastalardan hiçbirinde laktasyon hikayesi olmaması bir çok etyolojik faktörün aynı hastalığa yol açtığı şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca IgG4 negatif hastaların yarısında laktasyon hikayesi olmaması etyolojide başka faktörlerin olduğunu da göstermektedir.

Bu çalışmadan çıkan genel izlenim idyopatik granülomatöz mastitin birden çok etyolojik faktörle ortaya çıkabilen bir hastalık olmasına rağmen hastalarda IgG4 negatifliği veya pozitifliğinin ne prezantasyon anında ne de tedaviye yanıt anlamında bir fark oluşturmamaktadır. İdyopatik granülomatöz mastitin tanısının mutlaka histopatoloji ile desteklenmesi gerekmektedir ancak patoloji spesmenlerinde IgG4 çalışılması gerekli değildir.

6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmada İdyopatik granulomatöz mastit olan hastalardaki IgG4 pozitifliği %14,5 olarak bulunmuştur.
2. IgG4 pozitif olan idyopatik granüloamatöz mastitli hastaları yaşları daha ileridir. IgG4 pozitif hastaların yaşının ortanca değeri 40.5, IgG4 negatif hastalarda 35 olarak saptanmıştır.
3. IgG4 pozitif ve negatif idyopatik granulomatöz mastitli hastaların serum inflamatuvar belirteçlerinde bir fark saptanmamıştır.
4. Her iki grupta hastalığın prezantasyonu ve tedaviye cevabı ile ilgili bir fark saptanmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Poovamma, C.U., et al., *Idiopathic granulomatous mastitis: a rare entity with a variable presentation*. Breast Dis, 2014. **34**(3): p. 101-4.
2. Bouton, M.E., et al., *Management of idiopathic granulomatous mastitis with observation*. Am J Surg, 2015. **210**(2): p. 258-62.
3. Patel, R.A., et al., *Idiopathic granulomatous mastitis: case reports and review of literature*. J Gen Intern Med, 2010. **25**(3): p. 270-3.
4. Velidedeoglu, M., et al., *Bilateral idiopathic granulomatous mastitis*. Asian J Surg, 2016. **39**(1): p. 12-20.
5. Altintoprak, F., T. Kivilcim, and O.V. Ozkan, *Aetiology of idiopathic granulomatous mastitis*. World J Clin Cases, 2014. **2**(12): p. 852-8.
6. Sripathi, S., et al., *Idiopathic granulomatous mastitis: a diagnostic dilemma for the breast radiologist*. Insights Imaging, 2016. **7**(4): p. 523-9.
7. Seo, H.R., et al., *Differential diagnosis in idiopathic granulomatous mastitis and tuberculous mastitis*. J Breast Cancer, 2012. **15**(1): p. 111-8.
8. Fazzio, R.T., et al., *Idiopathic granulomatous mastitis: imaging update and review*. Insights Imaging, 2016. **7**(4): p. 531-9.
9. Sheybani, F., et al., *Treatment for and clinical characteristics of granulomatous mastitis*. Obstet Gynecol, 2015. **125**(4): p. 801-7.
10. Deng, J.Q., et al., *Steroids administered after vacuum-assisted biopsy in the management of idiopathic granulomatous mastitis*. J Clin Pathol, 2017. **70**(10): p. 827-831.
11. Gurleyik, G., et al., *Medical and surgical treatment of idiopathic granulomatous lobular mastitis: a benign inflammatory disease mimicking invasive carcinoma*. J Breast Cancer, 2012. **15**(1): p. 119-23.
12. Stone, J.H., Y. Zen, and V. Deshpande, *IgG4-related disease*. N Engl J Med, 2012. **366**(6): p. 539-51.

13. Kamisawa, T., et al., *IgG4-related disease*. Lancet, 2015. **385**(9976): p. 1460-71.
14. Allen, S.G., et al., *Chronic Mastitis in Egypt and Morocco: Differentiating between Idiopathic Granulomatous Mastitis and IgG4-Related Disease*. Breast J, 2016. **22**(5): p. 501-9.
15. Khosroshahi, A. and J.H. Stone, *A clinical overview of IgG4-related systemic disease*. Curr Opin Rheumatol, 2011. **23**(1): p. 57-66.
16. Okazaki, K., et al., *Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease*. J Gastroenterol, 2011. **46**(3): p. 277-88.
17. Deshpande, V., et al., *Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease*. Mod Pathol, 2012. **25**(9): p. 1181-92.
18. Carruthers, M.N., et al., *The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease*. Ann Rheum Dis, 2015. **74**(1): p. 14-8.
19. Cheuk, W. and J.K. Chan, *IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity*. Adv Anat Pathol, 2010. **17**(5): p. 303-32.
20. Smyrk, T.C., *Pathological features of IgG4-related sclerosing disease*. Curr Opin Rheumatol, 2011. **23**(1): p. 74-9.
21. Masaki, Y., 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**(8): p. 1310-5.
22. Wallace, Z.S., et al., *IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients*. Arthritis Rheumatol, 2015. **67**(9): p. 2466-75.
23. Fragoulis, G.E. and H.M. Moutsopoulos, *IgG4 syndrome: old disease, new perspective*. J Rheumatol, 2010. **37**(7): p. 1369-70.
24. Mahajan, V.S., et al., *IgG4-related disease*. Annu Rev Pathol, 2014. **9**: p. 315-47.

25. Aalberse, R.C., et al., *Immunoglobulin G4: an odd antibody*. Clin Exp Allergy, 2009. **39**(4): p. 469-77.
26. Liu, L.J., et al., *IgG subclass distribution, affinity of anti-myeloperoxidase antibodies in sera from patients with Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis*. Nephrology (Carlton), 2008. **13**(7): p. 629-35.
27. Mattoo, H., et al., *Clonal expansion of CD4(+) cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease*. J Allergy Clin Immunol, 2016. **138**(3): p. 825-838.
28. Sah, R.P., et al., *Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis*. Gastroenterology, 2010. **139**(1): p. 140-8; quiz e12-3.
29. Soliotis, F., et al., *IgG4-related disease: a rheumatologist's perspective*. Clin Exp Rheumatol, 2014. **32**(5): p. 724-7.
30. Takahashi, H., et al., *The birthday of a new syndrome: IgG4-related diseases constitute a clinical entity*. Autoimmun Rev, 2010. **9**(9): p. 591-4.
31. Brito-Zeron, P., et al., *The clinical spectrum of IgG4-related disease*. Autoimmun Rev, 2014. **13**(12): p. 1203-10.
32. Cheuk, W., et al., *Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease*. Am J Surg Pathol, 2008. **32**(5): p. 671-81.
33. Hamano, H., et al., *Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis*. J Gastroenterol, 2006. **41**(12): p. 1197-205.
34. Sato, Y., et al., *Multicentric Castleman's disease with abundant IgG4-positive cells: a clinical and pathological analysis of six cases*. J Clin Pathol, 2010. **63**(12): p. 1084-9.
35. Sato, Y., et al., *Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease*. Mod Pathol, 2009. **22**(4): p. 589-99.

36. Nishimori, I., et al., *Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002*. J Gastroenterol, 2007. **42 Suppl 18**: p. 6-8.
37. Shimosegawa, T. and A. Kanno, *Autoimmune pancreatitis in Japan: overview and perspective*. J Gastroenterol, 2009. **44**(6): p. 503-17.
38. Ghazale, A., et al., *Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer*. Am J Gastroenterol, 2007. **102**(8): p. 1646-53.
39. Ghazale, A., et al., *Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy*. Gastroenterology, 2008. **134**(3): p. 706-15.
40. Webster, G.J., S.P. Pereira, and R.W. Chapman, *Autoimmune pancreatitis/IgG4-associated cholangitis and primary sclerosing cholangitis--overlapping or separate diseases?* J Hepatol, 2009. **51**(2): p. 398-402.
41. Geyer, J.T. and V. Deshpande, *IgG4-associated sialadenitis*. Curr Opin Rheumatol, 2011. **23**(1): p. 95-101.
42. Masaki, Y., S. Sugai, and H. Umehara, *IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights*. J Rheumatol, 2010. **37**(7): p. 1380-5.
43. Zen, Y., et al., *Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4*. Am J Surg Pathol, 2009. **33**(12): p. 1833-9.
44. Hamano, H., et al., *Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis*. Lancet, 2002. **359**(9315): p. 1403-4.
45. Stone, J.R., *Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease*. Curr Opin Rheumatol, 2011. **23**(1): p. 88-94.
46. Li, Y., E. Nishihara, and K. Kakudo, *Hashimoto's thyroiditis: old concepts and new insights*. Curr Opin Rheumatol, 2011. **23**(1): p. 102-7.
47. Taniguchi, T., et al., *Interstitial pneumonia associated with autoimmune pancreatitis*. Gut, 2004. **53**(5): p. 770; author reply 770-1.
48. Zen, Y., et al., *IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung*. Hum Pathol, 2005. **36**(7): p. 710-7.

49. Yamashita, K., et al., *Lung involvement in IgG4-related lymphoplasmacytic vasculitis and interstitial fibrosis: report of 3 cases and review of the literature.* Am J Surg Pathol, 2008. **32**(11): p. 1620-6.
50. Zen, Y., et al., *IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases.* Am J Surg Pathol, 2009. **33**(12): p. 1886-93.
51. Watson, S.J., D.A. Jenkins, and C.O. Bellamy, *Nephropathy in IgG4-related systemic disease.* Am J Surg Pathol, 2006. **30**(11): p. 1472-7.
52. Charrow, A., et al., *Cutaneous manifestations of IgG4-related disease (RD): A systematic review.* J Am Acad Dermatol, 2016. **75**(1): p. 197-202.
53. Umemura, T., et al., *IgG4 associated autoimmune hepatitis: a differential diagnosis for classical autoimmune hepatitis.* Gut, 2007. **56**(10): p. 1471-2.
54. Uehara, T., et al., *Chronic gastritis in the setting of autoimmune pancreatitis.* Am J Surg Pathol, 2010. **34**(9): p. 1241-9.
55. Cheuk, W., et al., *IgG4-related sclerosing mastitis: description of a new member of the IgG4-related sclerosing diseases.* Am J Surg Pathol, 2009. **33**(7): p. 1058-64.
56. Joshi, D., et al., *Cerebral involvement in IgG4-related disease.* Clin Med (Lond), 2015. **15**(2): p. 130-4.
57. Uehara, T., et al., *Autoimmune pancreatitis-associated prostatitis: distinct clinicopathological entity.* Pathol Int, 2008. **58**(2): p. 118-25.
58. Sekulic, M., S. Pichler Sekulic, and S. Movahedi-Lankarani, *IgG4-related Disease of the Ovary: A First Description.* Int J Gynecol Pathol, 2017. **36**(2): p. 190-194.
59. Fatemi, G. and M.A. Fang, *IgG4-related pharyngitis-an addition to the nomenclature of IgG4-related disease: comment on the article by Stone et al.* Arthritis Rheum, 2013. **65**(8): p. 2217.
60. Della-Torre, E., et al., *IgG4-related midline destructive lesion.* Ann Rheum Dis, 2014. **73**(7): p. 1434-6.

61. Khosroshahi, A., et al., *International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease*. Arthritis Rheumatol, 2015. **67**(7): p. 1688-99.
62. Zen, Y. and Y. Nakanuma, *IgG4-Related Disease A Cross-sectional Study of 114 Cases*. American Journal of Surgical Pathology, 2010. **34**(12): p. 1812-1819.
63. Kamisawa, T., A. Okamoto, and N. Funata, *Clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in relation to elevation of serum IgG4*. Pancreas, 2005. **31**(1): p. 28-31.
64. Hao, M., et al., *Diagnostic Value of Serum IgG4 for IgG4-Related Disease: A PRISMA-compliant Systematic Review and Meta-analysis*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(21): p. e3785.
65. Tan, E.S., et al., *Immunoglobulin-G4 related mastitis: A case report*. Int J Surg Case Rep, 2017. **37**: p. 169-172.
66. Ogura, K., et al., *IgG4-related tumour-forming mastitis with histological appearances of granulomatous lobular mastitis: comparison with other types of tumour-forming mastitis*. Histopathology, 2010. **57**(1): p. 39-45.
67. Baslaim, M.M., H.A. Khayat, and S.A. Al-Amoudi, *Idiopathic granulomatous mastitis: a heterogeneous disease with variable clinical presentation*. World J Surg, 2007. **31**(8): p. 1677-81.
68. Centers for Disease, C. and Prevention, *Idiopathic granulomatous mastitis in Hispanic women - Indiana, 2006-2008*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2009. **58**(47): p. 1317-21.
69. Kaur, A.C., et al., *Idiopathic granulomatous mastitis. Report of a case diagnosed with fine needle aspiration cytology*. Acta Cytol, 1999. **43**(3): p. 481-4.
70. Konan, A., et al., *Combined long-term steroid and immunosuppressive treatment regimen in granulomatous mastitis*. Breast Care (Basel), 2012. **7**(4): p. 297-301.

71. Taghizadeh, R., et al., *Idiopathic granulomatous mastitis: surgery, treatment, and reconstruction*. Breast J, 2007. **13**(5): p. 509-13.
72. Ocal, K., et al., *Granulomatous mastitis: clinical, pathological features, and management*. Breast J, 2010. **16**(2): p. 176-82.
73. Wilson, J.P., et al., *Idiopathic granulomatous mastitis: in search of a therapeutic paradigm*. Am Surg, 2007. **73**(8): p. 798-802.
74. DeHertogh, D.A., et al., *Prednisone management of granulomatous mastitis*. N Engl J Med, 1980. **303**(14): p. 799-800.
75. Azlina, A.F., et al., *Chronic granulomatous mastitis: diagnostic and therapeutic considerations*. World J Surg, 2003. **27**(5): p. 515-8.
76. Lai, E.C., et al., *The role of conservative treatment in idiopathic granulomatous mastitis*. Breast J, 2005. **11**(6): p. 454-6.
77. Kim, J., K.E. Tymms, and J.M. Buckingham, *Methotrexate in the management of granulomatous mastitis*. ANZ J Surg, 2003. **73**(4): p. 247-9.
78. Raj, N., et al., *Rheumatologists and breasts: immunosuppressive therapy for granulomatous mastitis*. Rheumatology (Oxford), 2004. **43**(8): p. 1055-6.
79. Ayeva-Derman, M., et al., *[Idiopathic granulomatous mastitis. Review of the literature illustrated by 4 cases]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 1999. **28**(8): p. 800-7.
80. Jorgensen, M.B. and D.M. Nielsen, *Diagnosis and treatment of granulomatous mastitis*. Am J Med, 1992. **93**(1): p. 97-101.
81. Akbulut, S., D. Yilmaz, and S. Bakir, *Methotrexate in the management of idiopathic granulomatous mastitis: review of 108 published cases and report of four cases*. Breast J, 2011. **17**(6): p. 661-8.
82. Diesing, D., et al., *Granulomatous mastitis*. Arch Gynecol Obstet, 2004. **269**(4): p. 233-6.