

TỔNG QUAN BỆNH LÝ LIÊN QUAN IgG4

Vũ Thị Hằng,* Chu Chí Hiếu, Nguyễn Như Nguyệt

Bệnh viện Bạch Mai

TÓM TẮT

Bệnh liên quan IgG4 (IgG4-RD) là một rối loạn mới được công nhận, đây là tình trạng viêm xơ qua trung gian miễn dịch. Đặc điểm chính của bệnh bao gồm: Tổn thương ở các cơ quan khác nhau, thâm nhiễm tế bào lympho dày đặc với nhiều tương bào dương tính IgG4, xơ hóa dạng chuỗi và thường có nồng độ IgG4 trong huyết thanh cao. Nó có thể bị nhầm lẫn với ung thư, bệnh qua trung gian miễn dịch hoặc nhiễm trùng. Chẩn đoán xác định dựa vào kết hợp các đặc điểm lâm sàng, kết quả xét nghiệm và kết quả mô bệnh học, trong đó mô bệnh học là tiêu chuẩn vàng với tỷ lệ IgG4+/IgG+ >40%. Nếu không được điều trị, IgG4-RD có thể gây ra các tổn thương cơ quan không thể phục hồi, do đó cần điều trị sớm và tích cực. Glucocorticoid là lựa chọn đầu tiên điều trị cho người lớn, với prednisone liều 0,5 - 1 mg/kg/ngày, và cũng là lựa chọn đầu tiên cho IgG4-RD ở trẻ em. Không có sự đồng thuận về liều lượng prednisone ở nhi khoa, nhưng nói chung prednisone 1 đến 2 mg/kg/ngày là thích hợp. Phối hợp corticoid và ức chế miễn dịch được chứng minh tăng cơ hội đáp ứng và giảm nguy cơ tái phát bệnh. Các thuốc sinh học được cho là xu hướng điều trị tiềm năng trong tương lai.

Từ khoá: Bệnh lý liên quan IgG4, tăng IgG4 huyết thanh, Bệnh Mikulick

AN OVERVIEW OF IGG4 RELATED DISEASE

Vu Thi Hang*, Chu Chi Hieu, Nguyen Nhu Nguyet

Bach Mai Hospital

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a newly recognized disorder that is an immune-mediated fibroinflammatory condition. Main features of the disease include: Lesions in various organs, dense lymphocytic infiltrates with many IgG4-positive plasma cells, chain fibrosis and often high serum IgG4 levels. It may be confused with cancer, immune-mediated disease, or infection. Diagnosis is based on a combination of clinical features, test results and histopathology results, in which histopathology is the golden standard with IgG4+/IgG+ ratio > 40%. If left untreated, IgG4-RD can cause irreversible organ disease, so early and aggressive treatment is needed. Glucocorticoids are the first choice of treatment for adults, with prednisone at a dose of 0.5 - 1 mg/kg/day, and are also the first choice for IgG4-RD in children. There is no consensus on prednisone dosage in pediatrics, but in general prednisone 1 to 2 mg/kg/day is appropriate. Combining corticosteroids and immunosuppress has been shown to increase the chance of response and reduce the risk of disease recurrence. Biological drugs are considered a potential treatment trend in the future.

Key words: IgG4-related disease, high serum IgG4 levels, Mikulick

Nhận bài: 10-3-2024; Phản biện: 15-4-2024; Chấp nhận: 05-6-2024

Người chịu trách nhiệm: Vũ Thị Hằng

Email: Vuhangbc92@gmail.com

Địa chỉ: Bệnh viện Bạch Mai

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý liên quan IgG4 (IgG4 related disease: IgG4-RD) là tình trạng bệnh lý qua trung gian miễn dịch biểu hiện bằng các tổn thương hình thành khối tại các cơ quan tổn thương. Bệnh được mô tả lần đầu tiên vào năm 2003 [1], khi các bệnh nhân viêm tụy tự miễn loại I, viêm đường mật xơ hoá, xơ hoá sau phúc mạc, viêm màng não phì đại, bệnh Mikulicz và viêm tuyến giáp Riedel được phát hiện có chung hình thái mô bệnh học. Trong suốt gần 2 thập kỉ qua, các chuyên gia trên toàn thế giới đã không ngừng nỗ lực để đưa ra các đồng thuận về chẩn đoán và điều trị bệnh lý IgG4-RD. Tại Việt Nam, phát hiện và chẩn đoán IgG4-RD vẫn là thách thức đối với các bác sĩ lâm sàng. Chính vì vậy, trong bài tổng quan này, chúng tôi đề cập đến hiểu biết trong chẩn đoán và điều trị đối với bệnh nhân nghi ngờ IgG4-RD.

II. TỔNG QUAN

2.1. Đại cương

Bệnh lý liên quan IgG4 là bệnh lý không đồng nhất. Bệnh diễn biến âm thầm, tiến triển chậm. Bệnh đặc trưng bởi thâm nhiễm tế bào lympho; xơ hoá đa tạng; và viêm tắc tĩnh mạch, với nồng độ IgG4 > 1,35 g/L và nhuộm IgG4/IgG > 40% [2]. Bản chất thâm nhiễm của quá trình bệnh thường dẫn đến phì đại các cơ quan, đôi khi cơ quan tăng kích thước có thể dẫn đến các biểu hiện lâm sàng gián tiếp do chèn ép các cấu trúc xung quanh (ví dụ trong viêm tuyến giáp Riedel dẫn đến chứng khó nuốt). IgG4-RD cũng có xu hướng gây ra sự tăng sinh mô mềm trong hoặc xung quanh các cơ quan, hình thành các khối tổn thương bị nhầm lẫn với bệnh lý ác tính.

Tỉ lệ lưu hành thực sự của IgG4-RD chưa được biết rõ. Nam giới chiếm ưu thế và tuổi khi chẩn đoán hay gặp ở độ tuổi trung niên (50-60), trẻ em cũng có thể gặp nhưng tỉ lệ thấp hơn, tuổi trung bình ở trẻ em là $11,6 \pm 4,1$ [3].

Sinh bệnh học của IgG4-RD vẫn chưa được rõ ràng, hệ thống miễn dịch thể đóng vai trò trung tâm trong cơ chế bệnh sinh của IgG4-RD. Bệnh nhân IgG4-RD có sự mở rộng dòng vô tính của nguyên tương bào, tế bào B. Một số gen

nhạy cảm và các yếu tố môi trường đã được mô tả. Kawa và cộng sự đã được báo cáo rằng các kiểu hình HLA-DRB1*0405, HLA-DRB1*0401 có liên quan đến viêm tụy tự miễn loại I trong dân số Nhật Bản. Trong một nghiên cứu đối chứng lớn, xơ hoá sau phúc mạc được tìm thấy có liên quan đến HLA-DRB1*03, một dấu hiệu của nhiều bệnh tự miễn. Estrogen cũng được coi là một yếu tố nguy cơ ở những bệnh nhân viêm tuyến vú liên quan đến IgG4. Dị ứng xảy ra ở 20-60% bệnh nhân IgG4-RD. Nên nguyên nhân dị ứng cũng được xem xét là một trong những nguy cơ của IgG4-RD. Phơi nhiễm amiăng và hút thuốc là những nguy cơ gây xơ hoá sau phúc mạc [4].

Bệnh tiến triển theo hai pha được đặc trưng với giai đoạn viêm và cuối cùng đỉnh điểm là xơ hoá. Giai đoạn viêm có sự xuất hiện của các tế bào lympho B và T có kháng nguyên tích tụ tại vị trí tổn thương (một số tự kháng nguyên được cho là có liên quan bao gồm galectin-3, annexin A11, laminin-511, prohibitin) [5]. Giai đoạn xơ hoá, các tế bào lympho và tế bào miễn dịch bẩm sinh được thay thế bằng phản ứng mô đệm dày đặc, dần dần dẫn đến biến dạng mô và tổn thương cơ quan. IgG4 không được chứng minh gây bệnh trực tiếp. Sự khếch đại viêm tại vị trí tổn thương được coi là hậu quả gián tiếp do tăng IgG4.

Các tổn thương mô bệnh học chính của IgG4 bao gồm:

1. Thâm nhiễm tế bào lympho dày đặc bao gồm tế bào T, tế bào B, bạch cầu ái toan và tương bào, đôi khi có trung tâm mầm.
2. Xơ hoá, dạng lổ xoáy.
3. Viêm tĩnh mạch, có thể có hoặc không có tắc.

Nhuộm miễn dịch IgG4 phải được thực hiện ở tất cả các mẫu mô có IgG4-RD, tỉ lệ tế bào huyết tương IgG4/IgG+ tăng cao (thường >40%) là gợi ý.

2.2. Kiểu hình lâm sàng

Bệnh lý liên quan IgG4 thường có một tổn thương các cơ quan ưu thế ở giai đoạn sớm của bệnh, tuy nhiên, mô hình về bức tranh tổng thể của bệnh chưa được đánh giá một cách toàn diện. Cho đến gần đây, một nghiên cứu trên 800 bệnh

nhân có tổn thương cơ quan (đủ tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh lí liên quan IgG4 theo ACR/EULAR) đã cung cấp cho các nhà lâm sàng phân định ra được 4 kiểu hình lâm sàng ở bệnh lí liên quan IgG4. Trong đó bao gồm, bệnh lí gan mật tuy (31%), xơ hoá sau phúc mạc có hoặc không có

viêm động mạch chủ bụng (24%), bệnh giới hạn vùng đầu cổ (24%), và hội chứng Mikulicz với tổn thương hệ thống (22%) [6]. Các bệnh nhân thuộc các kiểu hình sẽ có sự khác biệt về lâm sàng, dịch tễ học và đặc điểm huyết thanh học cũng như đáp ứng điều trị (Bảng 1).

Bảng 1. Kiểu hình theo vị trí tổn thương

	IgG4 có tổn thương tuy đường mật	IgG4 có tổn thương sau phúc mạc/động mạch chủ	IgG4 có tổn thương đầu cổ	IgG4 có tổn thương toàn thân/Bệnh Mikulicz
Chẩn đoán	Nam Chứng da trắng Người già -- IgG4 tăng cao IgE tăng nhẹ --	Nam Chứng da trắng Người già -- IgG4 tăng không rõ IgE không tăng	Nữ Chứng châu Á Người trẻ Có TS dị ứng IgG4 tăng -- --	Nam -- Người già -- IgG4 tăng cao IgE tăng nhẹ --
Quản lí	-- -- Đáp ứng điều trị --	-- Bệnh xơ hoá Kháng điều trị Liều GCs công đồn cao hơn	-- Bệnh xơ hoá Kháng điều trị Liều GCs công đồn cao hơn	IgG4-RD RI cao -- Đáp ứng điều trị --
Tiền lượng và biến chứng	Tụy: đái tháo đường và kém hấp thu do thiếu hụt tuyến ngoại tiết Đường mật và gan: đặt stent đường mật, nhiễm trùng đường mật, suy gan.	Màng ngoài tim: viêm màng ngoài tim co thắt Tim mạch: bệnh lí mạch vành Động mạch chủ: Phình động mạch chủ bụng hoặc chủ ngực do viêm Sau phúc mạc: teo thận hoặc chấn thương do ứ nước thận, hội chứng đau bụng mạn tính Trung thất: chèn ép các cấu trúc cục bộ	Nhân cầu: lồi mắt, mất thị lực, nhìn đôi Màng não: liệt dây thần kinh sọ não Tai: giảm nghe, tiêu xương Xương sọ và xoang: viêm xoang mãn tính, tổn thương phá huỷ đường giữa, mất khúu giác Suy tuyến giáp, suy tuyến yên	Tuyến lệ: khô Tuyến nước bọt: khô Tụy: Đái tháo đường và chứng kém hấp thu do suy giảm tuyến tụy ngoại tiết Phổi: xơ phổi và bệnh lí phổi kẽ Màng phổi: Tràn dịch và dày màng phổi Thận: suy thận do viêm thận kẽ/ viêm thận tăng sinh

Ngoài phân loại kiểu hình lâm sàng theo vị trí cơ quan tổn thương, một phân loại khác trong bệnh lí IgG4 theo phân nhóm tăng sinh và phân nhóm xơ hoá. Sự phân chia này chỉ là tương đối, vì có thể trên một bệnh nhân có cả hai kiểu tổn thương vừa xơ hoá vừa tăng sinh. Hai kiểu hình lâm sàng này có sự khác biệt về tiền sử bệnh lí dị ứng và tiền lượng đáp ứng điều trị. Các mô tuyến và biểu mô bị ảnh hưởng chủ yếu ở kiểu hình IgG4-RD tăng sinh. Đặc điểm bệnh của bệnh nhân trong phân nhóm tăng sinh bao gồm tổn thương kết hợp các hạch bạch huyết, viêm tuyến mang tai, tuyến

lệ, viêm tụy tự miễn, viêm túi mật xơ cứng liên quan đến IgG4, bệnh phổi, viêm thận kẽ và viêm xoang. Bệnh nhân tăng sinh IgG4-RD thường hoạt động cao về mặt huyết thanh học, có nồng độ IgG4, IgG1 và IgE tăng cao, nồng độ C3 và C4 thấp, và bạch cầu ưa acid ngoại vi [7]. Ngược lại, các bệnh nhân được phân loại theo loại xơ hóa thường mắc bệnh tại các vị trí ngoài tuyến có thể liên quan đến một vùng cơ thể hơn là một cơ quan cụ thể. Các biểu hiện bệnh điển hình của phân nhóm xơ hóa là xơ hóa sau phúc mạc, viêm màng não xơ cứng và viêm trung thất xơ hóa (Bảng 2).

Bảng 2. Phân nhóm tăng sinh và xơ hoá

	Kiểu hình tăng sinh	Kiểu hình xơ hoá
Cơ quan tổn thương	Mô tuyến, biểu mô	Mô ngoài tuyến, đôi khi các vùng khác của cơ thể (sau phúc mạc, trung thất) hơn là những cơ quan ở xa.
Tiền sử dị ứng	Thường liên quan cao	Thường hiếm gặp
Cơ quan tổn thương	Hạch lympho, tuyến lệ, tuyến nước bọt chính, tụy, ống mật, thận, phổi, tuyến yên, xoang cạnh mũi	Khoang sau phúc mạc, mô động mạch chủ, quanh động mạch, mạch mạc treo, trung thất, màng cứng, tuyến giáp (Riedel)
Xét nghiệm cận lâm sàng		
IgG4	Cao	Bình thường/ tăng nhẹ
IgG1	Cao	Bình thường/ tăng nhẹ
IgE	Cao	Bình thường/ tăng nhẹ
Bạch cầu ái toan	Thường gặp	Không thường gặp
Giảm bạch cầu	Thường gặp	Không thường gặp
Tự kháng nguyên tiềm năng	Laminin-511, galectin - 3, annexin A11, prohibitin	Không xác định
Bệnh học		
Thâm nhiễm lympho bào. IgG4 dương tính trên HPF	Dense: >50, thường xuyên > 100; tỉ lệ IgG4/IgG > 40%	Có thể thưa thớt, hiếm hơn trong type tăng sinh, nhưng IgG4/IgG > 40%
Trung tâm mầm	Thường gặp	Bất thường
Xơ hoá lổ xoáy	Thường gặp	Thường gặp
Viêm tĩnh mạch tắc nghẽn	Thỉnh thoảng	Thường gặp
Đáp ứng điều trị	Tốt	Kém đáp ứng hơn type tăng sinh, nhưng có thể đáp ứng tốt nếu bắt đầu điều trị sớm

Hình thái lâm sàng ở trẻ em và người lớn cũng có sự khác biệt. Trong khi ở trẻ em thường gặp kiểu hình khu trú (60%), người lớn thường gặp kiểu hình tổn thương toàn thân nhiều hơn. Martin và cộng sự đã nghiên cứu trên 54 bệnh nhân nhi và 492 bệnh nhân người lớn mắc IgG4-RD cho kết quả tổn thương đa cơ quan ở người lớn chiếm ưu thế (75,6%) trong khi ở trẻ em đa số là tổn thương khu trú (61,1%) [1]. Trong đó, tổn thương mắt hay gặp ở trẻ em còn tổn thương tuyến nước bọt hay gặp ở người lớn.

2.3. Chẩn đoán

Bệnh liên quan IgG4 là một chẩn đoán bệnh học, sự tăng nồng độ IgG4 huyết thanh không nhạy cũng không đặc hiệu. Năm 2019, các tiêu chí phân loại được các chuyên gia từ ACR và EULAR phát triển dưới sự đồng thuận và được xác thực trên hơn 1000 trường hợp IgG4-RD và gần 800 trường hợp có tăng IgG4 nhưng không phải IgG4-RD [9]. Do triệu chứng của IgG4-RD có thể gặp trong các bệnh lý khác nên để chẩn đoán phân loại IgG4-RD cần phải loại trừ các trường hợp có thể gây nhiễu

trong quá trình chẩn đoán. EULAR/ACR 2019 đã đưa ra tiêu chí phân loại theo 4 bước:

Bước 1: Tiêu chuẩn đầu vào

Đặc điểm lâm sàng/hình ảnh tổn thương đặc trưng tại những cơ quan điển hình (tụy, tuyến nước bọt, ống mật, ổ mắt, thận, phổi, động mạch chủ, khoang sau phúc mạc, màng não, tuyến giáp (viêm tuyến giáp Riedel's). HOẶC Bằng chứng bệnh lý viêm tiến triển có thâm nhiễm tương bào lympho chưa rõ nguyên nhân ở các cơ quan tương tự.

Bước 2: Loại trừ các nguyên nhân khác

Lâm sàng:

Sốt, không đáp ứng glucocorticoid sau một đợt điều trị 4 tuần ở liều tối thiểu 40mg/ngày (0,6mg/kg/ngày)

Huyết thanh:

Giảm bạch cầu hoặc giảm tiểu cầu không giải thích được; Tăng bạch cầu ái toan ngoại vi

ANCA dương tính, anit-SSA hoặc anti-SSB dương tính; anti-DsDNA, anti-RNP, anti-Sm dương tính; các khác thể đặc hiệu khác; Cryoglobulinemia

Hình ảnh học:

Các dấu hiệu nghi ngờ ác tính hoặc nhiễm trùng chưa được đánh giá đầy đủ; Tiến triển nhanh trên hình ảnh học

Bất thường xương dài đi kèm bệnh Erheim - Chester; Lách to

Mô bệnh học:

Thâm nhiễm tế bào gợi ý ác tính chưa được đánh giá đầy đủ; Các dấu ấn của u xơ cơ viêm

Viêm ưu thể bạch cầu trung tính/Viêm mạch hoại tử/Viêm dạng u hạt ưu thể

Đặc điểm mô học hội chứng mô bào/đại thực bào

Các chẩn đoán đã biết

Bệnh Castleman's đa ổ

Bệnh Crohn hoặc viêm loét đại trực tràng (nếu chỉ có bệnh tụy)

Viêm tuyến giáp Hashimoto (nếu chỉ có tuyến giáp bị tổn thương)

Bước 3: Tính điểm chẩn đoán

Đặc điểm	Điểm
Mô bệnh học	
Sinh thiết không có thông tin	0
Thâm nhiễm dày đặc lympho bào	4
Thâm nhiễm dày đặc lympho bào và viêm tắc tĩnh mạch	6
Thâm nhiễm dày đặc lympho bào và xơ hoá dạng lổ xoáy	13
Nhuộm miễn dịch (không dùng cho hạch bạch huyết, viêm mạch tiêu hoá, da)	
Tỉ lệ tương vào IgG4+/IgG $\leq 40\%$ và số tương vào IgG4+/HPF ≤ 9	0
Tỉ lệ tương vào IgG4+/IgG $> 40\%$ và số tương vào IgG4+/HPF ≤ 9	7
Hoặc: Tỉ lệ tương vào IgG4+/IgG $\leq 40\%$ và số tương vào IgG4+/HPF > 9	
Tỉ lệ tương vào IgG4+/IgG $\leq 70\%$ và số tương vào IgG4+/HPF > 9	14
Hoặc Tỉ lệ tương vào IgG4+/IgG $> 70\%$ và số tương vào IgG4+/HPF từ 10 đến 50	
Tỉ lệ tương vào IgG4+/IgG $> 70\%$ và số tương vào IgG4+/HPF > 50	16
Nồng độ IgG4 huyết thanh	
Bình thường/ không xét nghiệm	0
>2 giá trị bình thường nhưng $< 2\text{ULN}$	4
ULN	6
$>5\text{ULN}$	11
Tuyến mang tai, tuyến dưới hàm, tuyến dưới lưỡi, tuyến lệ 2 bên	
Không có cơ quan tổn thương	0
Một loại tuyến	6
Từ 2 loại tuyến trở lên	14
Lồng ngực	
Không kiểm tra/không có hình ảnh điển hình	0
Dày vách và xung quanh mạch máu phế quản	4
Khối mô mềm dạng vòng canh cột sống ngực	10
Tụy và đường mật	
Không kiểm tra/không có hình ảnh điển hình	0
Tụy phì đại lan toả (ống mật tụy)	8
Tụy phì đại lan toả và vành dạng bao nang có giảm tín hiệu	11
Tổn thương cả tụy (như trên) và đường mật	19
Thận	
Không kiểm tra/không có tổn thương điển hình	0
Giảm bổ thể huyết thanh	6
Mô mềm/dày ở khung chậu quanh thận	8
Vỏ thận 2 bên giảm tỉ trọng	10
Khoang sau phúc mạc	
Không kiểm tra/không có tổn thương điển hình	0
Dày lan toả thành động mạch chủ bụng	4
Mô mềm bao quanh hoặc ở trước bên động mạch chủ đoạn dưới thận hoặc động mạch treo	8

Bước 4: Tính điểm

Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh liên quan **IgG4 nếu tổng điểm ≥ 20** (độ nhạy 85,5%, độ đặc hiệu 99,2%).

Nồng độ IgG4 huyết thanh tăng cao có liên quan đến IgG4-RD nhưng không đặc hiệu cho bệnh này. Có đến 40% bệnh nhân IgG4-RD có nồng độ IgG4 huyết thanh bình thường được chẩn đoán dựa trên sinh thiết. Trong nghiên cứu lớn cho thấy IgG4 tìm thấy tăng ở 82% bệnh nhân IgG4-RD, nhưng chỉ 22% bệnh nhân có IgG4 tăng đáp ứng được tiêu chuẩn chẩn đoán IgG4-RD, trong nghiên cứu này đưa ra ngưỡng IgG4 là 1,4 g/L có độ nhạy 82,8% và độ đặc hiệu 84,7% để chẩn đoán IgG4-RD, và giá trị $\geq 2,8$ g/L là ngưỡng để phân biệt IgG4-RD và không phải IgG4-RD và dự đoán tổn thương đa cơ quan trong bệnh lý này [10].

Đánh giá mô bệnh học của các cơ quan tổn thương (u tuyến lệ, u sau phúc mạc, khối u tụy, màng não,...) là tiêu chuẩn vào để chẩn đoán IgG4-RD. Trong hầu hết các trường hợp sinh thiết là cách tốt nhất để loại trừ các nguyên nhân giống IgG4-RD bao gồm ác tính hoặc nhiễm trùng. Thâm nhiễm lympho bào dày đặc, xơ hóa dạng storiform (mô hình xơ hóa giống như bánh xe không đều) và viêm tĩnh mạch tắc nghẽn là ba dấu hiệu đặc trưng của IgG4-RD. Ngoài ra, phát hiện tăng bạch cầu ái toan mô và sự hiện diện của trung tâm mầm tại mẫu sinh thiết cơ quan tổn thương cũng hướng tới IgG4-RD. Mặt khác, sự hiện diện của u hạt, thâm nhiễm bạch cầu trung tính và hoại tử là những đặc điểm loại trừ IgG4-RD và tăng nghi ngờ về bệnh lý nhiễm trùng, bệnh sarcoidosis hoặc các bệnh tự miễn khác (viêm đa mạch GPA). Để chẩn đoán bệnh lý của IgG4-RD, ngoài mô học trên, cần có sự hiện diện của các tế bào huyết tương IgG4 + thâm nhiễm vào mô như trong tiêu chuẩn. Xem xét ít nhất > 10 ở một số cơ quan bao gồm tuyến tụy và >50 ở hầu hết các cơ quan khác, tỷ lệ tế bào plasma IgG4+ so với IgG+ là $> 40\%$. Tỷ lệ này liên quan đến độ nhạy là 94,4% và độ đặc hiệu là 85,7%. Tuy nhiên, sự thâm nhiễm tế bào plasma IgG4 + thường được thấy ở những bệnh lý tương tự IgG4-RD, do đó, nếu không có tiêu chuẩn mô

bệnh học trên, thì không nên kết luận chẩn đoán IgG4-RD. Chỉ dựa vào số lượng tế bào plasma IgG4 + có thể chẩn đoán sai các trường hợp ung thư tuyến tụy, bệnh castleman, viêm mạch GPA, bệnh sarcoidosis, nhiễm trùng và u lympho. Chính vì vậy, chẩn đoán IgG4-RD là chẩn đoán loại trừ và vô cùng thận trọng [10].

2.4. Điều trị, tiên lượng

Mục tiêu trong điều trị IgG4-RD là giảm viêm, giúp bệnh thuyên giảm, duy trì sự thuyên giảm và duy trì chức năng các cơ quan, đồng thời giảm tác dụng phụ của liệu pháp điều trị. Ngoài ra, những bệnh nhân có dấu hiệu tiến triển bệnh cũng cần điều trị ngay cả khi họ có ít triệu chứng [11]. Trong một số trường hợp có tổn thương nội tạng tại thời điểm chẩn đoán và việc bắt đầu điều trị đã không có khả năng đảo ngược. Một ví dụ điển hình về điều này là tuyến tụy. Nhiều bệnh nhân đã có rối loạn chức năng ngoại tiết hoặc nội tiết đáng kể của cơ quan đó tại thời điểm bắt đầu điều trị và liệu pháp không có khả năng đảo ngược các tổn thương này.

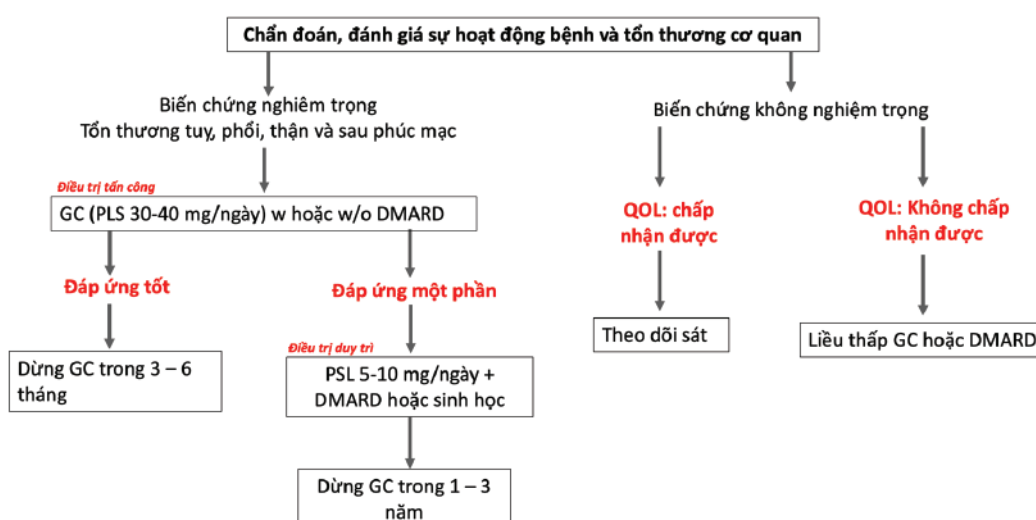
Các xét nghiệm được sử dụng để theo dõi hoạt động bệnh: nồng độ IgG4, IgE, C3, C4 trong huyết thanh, số lượng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi. Nồng độ IgG4 huyết thanh thuyên giảm sau khi bắt đầu điều trị bằng glucocorticoids. Tuy nhiên, nồng độ IgG4 huyết thanh có thể không về ngưỡng bình thường hoặc vẫn cao ngay cả khi bệnh không hoạt động. Sự tăng vọt nồng độ IgG4, giảm bổ thể, tăng nồng độ IgE và bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi được coi là dấu hiệu cảnh báo tái phát. Ngoài ra, nhiều bệnh nhân có thể phát hiện tái phát bệnh trên hình ảnh học hơn là xét nghiệm máu. Tình trạng hoạt động bệnh nên được đánh giá sau mỗi 3-6 tháng, ngay cả khi không có triệu chứng [12].

IgG4-RD có thể gây tổn thương cơ quan không hồi phục do viêm không được điều trị. Có 58% bệnh nhân có tổn thương ít nhất một cơ quan tại thời điểm chẩn đoán. Các biến chứng có thể gặp bao gồm hội chứng khô miệng do cắt bỏ tuyến nước bọt, lồi mắt do khối u do xơ hoá hốc mắt, mất khứu giác do các tổn thương vùng xoang mũi, phình động mạch lớn hoặc tách thành động mạch và tắc nghẽn niệu quản

mạn tính hoặc viêm ống thận kẽ dẫn đến suy thận mạn tính, bao gồm cả bệnh thận giai đoạn cuối. Tuyến tụy là một trong những cơ quan tổn thương nhiều nhất trong IgG4-RD. Có đến 60% bệnh nhân sẽ bị tổn thương ngoại tiết hoặc nội tiết tại thời điểm chẩn đoán, trong những trường hợp có biến chứng, ước tính 65% bệnh nhân mắc viêm tụy tự miễn sẽ bị đái tháo đường type I, phần lớn xuất hiện trước cả khi bắt đầu điều trị glucocorticoid. Suy tụy ngoại tiết kèm sụt cân gặp ở 50% bệnh nhân [12].

Glucocorticoid là nền tảng trong điều trị cho hầu hết bệnh nhân với IgG4-RD. Mục tiêu

của liệu pháp cảm ứng tại nhiều trung tâm là ngừng glucocorticoid trong vòng 3-6 tháng. DMARD được sử dụng với hy vọng giảm liều glucocorticoid và giảm tác dụng phụ gây ra do glucocorticoid. Một tài liệu hướng dẫn đồng thuận quốc tế đã đồng ý rằng glucocorticoid với liều lượng 30-40 mg/ngày là thích hợp để điều trị ban đầu [13]. Trên thực tế, liều lượng ban đầu của glucocorticoid rất khác nhau, và một số tác giả đã báo cáo việc sử dụng liều cao hơn ở những bệnh nhân có biến chứng nghiêm trọng (liên quan đến tuyến tụy, phổi, thận và sau phúc mạc) nhưng liều thấp hơn ở bệnh nhân cao tuổi hoặc những người mắc bệnh.



Sơ đồ 1. Tiếp cận điều trị bệnh lý liên quan IgG4

IgG4-RD dễ tái phát và nguy cơ tái phát bệnh tăng theo số lượng cơ quan bị ảnh hưởng. Tái phát trong quá trình giảm liều glucocorticoid ghi nhận ở 40% bệnh nhân IgG4-RD sau 11 tuần điều trị. Yếu tố dự đoán tái phát không rõ ràng nhưng bệnh lý xơ hoá đường mật liên quan đến IgG4 được coi là yếu tố tái phát cao hơn (56% so với 26%, $p < 0,01$). Hẹp ống mật ngoài gan và trong gan nguy cơ tái phát cao hơn hẹp ống mật xa. Một số chỉ số huyết thanh dự báo tái phát như IgG4 $\geq 2,8$ g/L tại thời điểm chẩn đoán, IgE huyết thanh > 380 kIU/L khi chẩn đoán tăng nguy cơ tái phát 5,4 lần (độ nhạy 64% và độ đặc hiệu 88%) [14]. Hiện tại không có hướng dẫn quốc tế nào cụ thể về điều trị tái phát, các chuyên gia đồng thuận điều trị glucocorticoid phổi

hợp ức chế miễn dịch (Azathioprine liều 2mg/kg/ngày) hoặc mycophenolate mofetil (500-100mg x 2 lần/ngày) hoặc methotrexate (15mg mỗi tuần) giúp giảm nguy cơ tái phát cũng như điều trị cho những trường hợp tái phát. Ngoài ra, leflunomide và cyclophosphamide cũng được sử dụng trong trường hợp không dung nạp azathioprin hoặc có tác dụng phụ [15]. Rituximab là một kháng thể đơn dòng kháng CD20, làm suy giảm tế bào B ngoại biên, giúp cải thiện hoạt động bệnh, và fiar liều glucocorticoid hoặc thuốc ức chế miễn dịch. Thường được điều trị với liều 1g x 2 lần trong 14 ngày.

Việc xem xét các liệu pháp nhằm mục tiêu là phù hợp ngay cả ở giai đoạn đầu điều trị ở

những bệnh nhân có tổn thương nghiêm trọng các cơ quan như phổi, thận, tuyến tụy, gan, ống mật và sau phúc mạc, cũng như ở những bệnh nhân có tổn thương màng cứng ở não. Việc sử dụng kết hợp glucocorticoids và thuốc ức chế miễn dịch làm giảm đáng kể tỷ lệ tế bào Tfh và tế bào plasmocytes trong máu ngoại vi và nồng độ IgG4 huyết thanh thấp hơn, tuy nhiên có những bệnh nhân vẫn tái phát ngay cả khi đã phối hợp corticosteroid và thuốc ức chế miễn dịch. Trong những trường hợp như vậy, việc sử dụng các liệu pháp sinh học nhắm đích là lựa chọn tiềm năng. Sự phát triển nhanh chóng từ các phương pháp điều trị thông thường sang các liệu pháp tiềm năng mới dựa trên cơ chế, được nhắm mục tiêu nhấn mạnh mức độ hiểu biết nhanh chóng về sinh lý bệnh của IgG4-RD đã đóng góp vào các phương pháp điều trị sáng tạo.

III. KẾT LUẬN

IgG4-RD là bệnh lý tổn thương đa cơ quan, đặc trưng bởi viêm và xơ hoá. Bệnh nếu được chẩn đoán và điều trị sớm có khả năng đáp ứng cao và tiên lượng tốt. Việc chẩn đoán IgG4-RD yêu cầu phải đánh giá toàn diện giữa kết quả Xquang, mô bệnh học và huyết thanh học. Áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán ACR/EULAR 2019 giúp bác sĩ lâm sàng phân loại đúng và loại trừ tốt được những bệnh lý tương tự. GC phối hợp với DMARD là lựa chọn giúp tăng hiệu quả điều trị và hạn chế tái phát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y et al.** A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003;38(10):982-984. <https://doi.org/10.1007/s00535-003-1175-y>
2. **Floreani A, Okazaki K, Uchida K et al.** IgG4-related disease: Changing epidemiology and new thoughts on a multisystem disease. *J Transl Autoimmun* 2021;4:100074. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtauto.2020.100074>
3. **Karim F, Loeffen J, Bramer W et al.** IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatric Rheumatology* 2016;14(1):18. <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0079-3>
4. **Karadeniz H, Vaglio A.** IgG4-related disease: a contemporary review. *Turk J Med Sci* 2020;50(7):1616-1631. <https://doi.org/10.3906/sag-2006-375>
5. **Maehara T, Moriyama M, Nakamura S.** Pathogenesis of IgG4-related disease: a critical review. *Odontology* 2019;107(2):127-132. <https://doi.org/10.1007/s10266-018-0377-y>
6. **Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA et al.** Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis* 2019;78(3):406-412. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214603>
7. **Zhang W, Stone J.** Management of IgG4-related disease. *The Lancet Rheumatology* 2019;1:e55-e65. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30017-7](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30017-7)
8. **Nares EM, Prieto TD, Faugier-Fuentes E et al.** Juvenile-Onset IgG4-Related Disease: A Systematic Review. *ACR Meeting Abstracts* 2019;(1709).
9. **Wallace ZS, Naden RP, Chari S et al.** The 2019 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis & Rheumatology* 2020;72(1):7-19. <https://doi.org/10.1002/art.41120>
10. **Umehara H, Okazaki K, Kawa S et al.** The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Mod Rheumatol* 2021;31(3):529-533. <https://doi.org/10.1080/14397595.2020.1859710>
11. **Stone JH, Zen Y, Deshpande V.** IgG4-Related Disease. *New England Journal of Medicine* 2012;366(6):539-551. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1104650>
12. **Wallace ZS, Katz G, Hernandez-Barco YG et al.** Current and future advances in practice: IgG4-related disease. *Rheumatology*

- Advances in Practice 2024;8(2):rkae020. <https://doi.org/10.1093/rap/rkae020>
13. **Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL.** International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(7):1688-1699. <https://doi.org/10.1002/art.39132>
14. **Hegade VS, Sheridan MB, Huggett MT.** Diagnosis and management of IgG4-related disease. *Frontline Gastroenterol* 2019;10(3):275-283. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2018-101001>
15. **Tanaka Y, Stone JH.** Perspectives on current and emerging therapies for immunoglobulin G4-related disease. *Mod Rheumatol* 2023;33(2):229-236. <https://doi.org/10.1093/mr/roac141>