

Anna Masiak, Zbigniew Zdrojewski

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

Różne oblicza choroby IgG4-zależnej

Different faces of IgG4-related diseases

STRESZCZENIE

Choroba IgG4-zależna (IgG4-RD, *IgG4-related disease*) jest stosunkowo niedawno opisaną jednostką chorobową o nieznanym etiologii i patogenezie. Charakteryzuje się przewlekłym stanem zapalnym prowadzącym do włóknienia zajętych narządów i upośledzenia ich funkcji. U większości chorych

stwierdza się podwyższone stężenie IgG4 w surowicy. Obraz kliniczny IgG4-RD jest bardzo zróżnicowany i zależny od zajętych narządów. Typowa jest bardzo dobra reakcja na glikokortykosteroidy, które są terapią pierwszego wyboru w IgG4-RD.

Forum Reumatol. 2016, tom 2, nr 1, 21–31

Słowa kluczowe: choroba IgG4-zależna; patogeneza; obraz kliniczny; leczenie

WSTĘP

W 2001 roku po raz pierwszy opisano zależności pomiędzy autoimmunologicznymi zmianami w trzustce, nacieczeniem tego narządu przez IgG4-dodatnie komórki plazmatyczne oraz zwiększonym stężeniem IgG4 w surowicy [1]. Coraz liczniejsze dane literaturowe wskazują, że choroba zależna od IgG4 (IgG4-RD, *IgG4-related disease*) nie jest nowym schorzeniem. **Wiele jednostek chorobowych uważanych do tej pory za choroby narządowo swoiste, obecnie postrzeganych jest jako IgG4-RD.** Charakteryzuje się ona przewlekłym, nawrotowym przebiegiem, z typowymi zapalno-włókniającymi naciekami w różnych tkankach i narządach prowadzącymi do upośledzenia funkcji zajętych narządów. W większości przypadków stwierdza się podwyższone stężenie IgG4 w surowicy. W 2012 roku ujednolicono nomenklaturę chorób IgG4-zależnych, co znacznie ułatwiło prowadzenie badań naukowych [2].

EPIDEMIOLOGIA

Częstość występowania chorób IgG4-zależnych jest nieznaną. Najwięcej nowych

zachorowań odnotowuje się w Azji, choć brak jest dużych badań epidemiologicznych, a wiedza dotycząca tej stosunkowo nowej jednostki chorobowej nie jest jeszcze wystarczająco bogata. Badacze japońscy zidentyfikowali około 6700–26 000 chorych na przestrzeni ostatnich 20 lat [3]. Ocenia się, że IgG4-RD występuje u około 0,28–1,08/100 000, a liczba nowo zdiagnozowanych chorych wynosi od 336 do 1300 rocznie [4]. Chorują najczęściej mężczyźni w średnim i starszym wieku (średni wiek w chwili zachorowania to 65 lat), chociaż choroba może ujawnić się w młodszym wieku, a nawet u dzieci [3, 5, 6].

PATOGENEZA

Patogeneza IgG4-RD nie jest do końca poznana. W rozwoju choroby uczestniczy wiele czynników. Jednym z nich jest immunoglobulina IgG4. Jest to podklasa IgG występująca w surowicy w najniższym odsetku. IgG4 cechuje się unikalną strukturą i właściwościami [7]. Wykazuje ona właściwości przeciwzapalne. Podklasa ta nie jest zdolna do aktywacji klasycznej drogi dopełniacza ani nie tworzy kompleksów immunologicznych. Na modelach mysich wykazano, że podklasy nie mające moż-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Masiak
Klinika Chorób Wewnętrznych,
Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii,
Gdański Uniwersytet Medyczny
tel.: 58 349 25 12
faks: 58 349 28 32
e-mail: anna.masiak@gumed.edu.pl

liwości aktywacji komplementu mogą współdziałać z innymi podklasami immunoglobulin i aktywować dopełniacz poprzez drogę lektynową [8]. Pamiętać należy, że fizjologiczna odpowiedź IgG4-zależna może być zainicjowana przez powtarzającą się ekspozycję na antygen. IgG4 może także działać jako przeciwciało neutralizujące lub blokujące, chroniąc organizm przed poważnymi reakcjami alergicznymi wywoływanych przez alergeny pokarmowe lub środowiskowe [9]. Culver i wsp. wykazali, że IgG4-RD jest związana ze zwiększoną odpowiedzią IgG4 na różne niezakaźne antygeny środowiskowe (badano odpowiedź na antygeny jaj, mleka, bananów, kota, orzeszków ziemnych, ryżu oraz pszenicy) [10]. Nadal jednak nie jest jasne, czy przeciwciała IgG4 są chorobotwórcze. **Obecnie wydaje się, że podwyższone stężenie podklasy IgG4 jest raczej markerem, a nie czynnikiem sprawczym choroby [11]. Zwiększone stężenie IgG4 w surowicy nie jest cechą specyficzną dla IgG4-RD. Stwierdza się je także w przewlekłym stanie zapalnym, zakażeniach, nowotworach, chorobach autoimmunizacyjnych, zapaleniach naczyń, a także w nadwrażliwości na leki [7, 12–16].** W patogenezie choroby bierze się również pod uwagę czynniki alergiczne i autoimmunologiczne [3, 17]. Wykazano, że w odpowiedzi na działanie cytokin Th2-zależnych, takich jak interleukiny (IL, *interleukin*) -4, -5, -10 i -13 oraz transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β , *transforming growth factor β*), pojawia się eozynofilia, wzrasta stężenie IgG4 i IgE oraz postępuje włóknienie [7]. Cytokiny te, a w szczególności IL-10, odpowiedzialne są za występowanie objawów alergii, eozynofilii, jak również zwiększonego stężenia IgE oraz IgG4 [18]. W świetle dotychczasowych badań wydaje się, że właśnie nadekspresja limfocytów Th2 oraz limfocytów Treg i zależnych od nich cytokin odgrywa główną rolę w patogenezie chorób IgG4-zależnych [19–21]. U części chorych z IgG4-RD stwierdza się obecność przeciwciał przeciwjądrowych, co może wskazywać na procesy autoimmunologiczne w patogenezie choroby. U chorych z IgG4-zależnym autoimmunologicznym zapaleniem trzustki (AIP) często stwierdza się przeciwciała przeciwko laktoferynie oraz anhidrazie węglanowej (anty-CA-II) (odpowiednio 73 i 54%) [22]. Wykazano także silną korelację pomiędzy podwyższonym stężeniem IgG4 a poziomem przeciwciał anty-CA-II [23]. Inne badania sugerują natomiast możliwą rolę mimikry molekularnej z udziałem *Helicobacter pylori* [24].

Badane jest także tło genetyczne IgG4-RD. Badacze japońscy wykazali związek AIP z antygenem klasy II głównego układu zgodności tkankowej HLA-DRB1*0405-DQB1*0401 [25] oraz polimorfizmem genów dla czynnika jądrowego- κ B i *Fc-receptor-like 3* na komórkach B [26]. Tsuboi i wsp. badali natomiast różnice w ekspresji różnych genów w gruczołach ślinowych chorych z IgG4-RD, zespołem Sjögrena w porównaniu z osobami zdrowymi. U chorych z IgG4-RD, w odróżnieniu od dwóch pozostałych grup badanych, wykazano nadekspresję genów związanych z proliferacją komórek, organizacją macierzy pozakomórkowej oraz rozwojem narządów, co może wskazywać na udział tych procesów w patogenezie IgG4-RD [27].

Mikrobiom jelitowy jest obecnie w centrum zainteresowania badaczy próbujących wyjaśnić patogenezę chorób autoimmunologicznych. Na kanwie tych poszukiwań Yanagisawa i wsp. [28] wykazali na modelu zwierzęcym IgG4-zależnego autoimmunologicznego zapalenia trzustki (IgG4-AIP), obecność przeciwciał skierowanych przeciwko białku zewnętrznemu *Escherichia coli*. Dalsze badania są konieczne dla wyjaśnienia roli mikrobiomu w rozwoju chorób IgG4-zależnych.

Bierze się także pod uwagę rolę odporności wrodzonej w patogenezie IgG4-RD. Wykazano nieprawidłowości w funkcjonowaniu makrofagów i komórek zasadochłonnych oraz nadekspresję różnych cytokin, między innymi BAFF i APRIL [29–31]. Jest prawdopodobne, że różne rodzaje patogenów indukują produkcję IgG4, co może hamować odporność wrodzoną, powodując przewlekanie się zakażenia [32].

KRYTERIA ROZPOZNANIA

W 2012 roku opracowano kryteria diagnostyczne dla IgG4-RD (tab. 1). **Ustalenie pewnego rozpoznania IgG4-RD wymaga wykonania badania histopatologicznego zajętego narządu lub tkanki, którego wynik będzie interpretowany w kontekście klinicznym. Ani obraz kliniczny, ani wynik badania mikroskopowego nie mogą samodzielnie stanowić podstawy do pewnego rozpoznania IgG4-RD [33].** Również badania serologiczne i radiologiczne nie mają wystraszającej czułości ani specyficzności do ustalenia ostatecznego rozpoznania. Należy podkreślić, że podwyższone stężenie IgG4 nie może być dłużej używane jako zastępczy marker w diagnostyce IgG4-RD [34].

Tabela 1. Kryteria rozpoznania chorób IgG4-zależnych według Umehara i wsp. [3]

1.	Charakterystyczne objawy zajęcia narządowego w postaci jego rozlanego lub guzkowego powiększenia lub nieprawidłowa funkcja narządu/-ów
2.	Podwyższone stężenie IgG4 w surowicy (≥ 135 mg/dl)
3.	Zmiany w badaniu histopatologicznym: — naciek z limfocytów i komórek plazmatycznych oraz włóknienie — naciek z komórek IgG4+: > 10 komórek IgG4+ w polu widzenia w mikroskopie o wysokiej rozdzielczości i stosunek komórek IgG4+/IgG $> 40\%$
Rozpoznanie choroby IgG4-zależnej:	
Pewne (definite)	1 + 2 + 3
Prawdopodobne (probable)	1 + 3
Możliwe (possible)	1 + 2

Proponowane kryteria nie zawsze pozwalają na pewne rozpoznanie choroby IgG4-zależnej. Mają one stosunkowo niewielką czułość w przypadku rozpoznania IgG4-zależnego zapalenia trzustki, włóknienia przestrzeni zatrzewnowej czy zajęcia ośrodkowego układu nerwowego, co w głównej mierze wynika z trudności w uzyskaniu materiału do badania histopatologicznego. Ustalono także kryteria rozpoznania konkretnych chorób IgG4-zależnych: choroby Mikulicza [35], autoimmunologicznego zapalenia trzustki [36, 37], stwardniającego zapalenia dróg żółciowych [38] oraz choroby nerek [39, 40].

OBRAZ HISTOPATOLOGICZNY

Podstawą rozpoznania choroby IgG4-zależnej jest badanie histopatologiczne. **Typowe zmiany w obrazie mikroskopowym obejmują: gęste nacieki z komórek limfoplazmatycznych (w większości narządów 10 IgG4/HPF) lub stosunkiem IgG4/IgG $> 40\%$, z umiarkowaną obecnością eozynofili, włóknienie o typie „szprych w kole” (storiform fibrosis) oraz zarostowe zapalenie żył [3, 41].** Uszkodzenie nabłonka i śródbłonka występuje dopiero w bardzo zaawansowanej chorobie z przewagą włóknienia. Obecność tworów ziarniniakowych, dominującego nacieku z neutrofilii czy ognisk martwicy wyklucza rozpoznanie choroby z kręgu IgG4. Obraz histopatologiczny róż-

ni się w zależności od zajętego narządu. W narządach takich jak: węzły chłonne, płuca, małe gruczoły ślinowe, gruczoły łzowe — włóknienie o typie storiform czy zarostowe zapalenie żył mogą być trudne do uwidocznienia lub wręcz nieobecne.

Nacieki komórek limfoplazmatycznych złożone są z limfocytów B i T. Limfocyty B mają tendencję do organizowania centrów germinalnych, podczas gdy limfocyty T są rozproszone w tkance włóknistej. Przy podejrzeniu choroby IgG4-zależnej niezbędne jest badanie immunohistochemiczne, które umożliwia identyfikację komórek IgG4+ i ocenę stosunku IgG4+/IgG+, który powinien wynosić powyżej 0,4 i jest niezbędny do rozpoznania IgG4-RD. Pamiętać należy, że obecność komórek IgG4+ stwierdza się także w innych jednostkach chorobowych, między innymi zapalnych, nowotworowych czy zakaźnych [41].

Nacieki z komórek eozynofilowych są obecne nawet w 50% przypadków. Mogą nawet dominować w obrazie mikroskopowym szczególnie w zmianach zlokalizowanych w obrębie oczodołu, górnych dróg oddechowych, dając czasem obraz określany jako „*eosinophilic angiocentric fibrosis*” [42].

„*Storiform fibrosis*” jest podstawową zmianą mikroskopową typową dla IgG4-RD. Nazwa wywodzi się z nieregularnego układu włókien kolagenowych. Można je zaobserwować w każdym narządzie dotkniętym IgG4-RD z wyjątkiem gruczołów łzowych i węzłów chłonnych. Ta postać włóknienia może być wywołwana przez aktywację miofibroblastów przez naciek zapalny, stąd przez niektórych autorów uważana jest za wykładnik zaawansowanej postaci choroby. Okres aktywnej choroby charakteryzuje się natomiast naciekiem zapalnym bogatym w komórki B i T [43].

Unikalną cechą IgG4-RD jest zarostowe zapalenie żył wynikające z częściowego lub całkowitego zamknięcia światła małych lub średnich naczyń przez nacieki z komórek limfoplazmatycznych. Jego stwierdzenie ma dużą wartość diagnostyczną dla rozpoznania IgG4-RD. W odróżnieniu od pierwotnych zapaleń naczyń, nie stwierdza się tu martwicy ścian naczyń ani złogów fibryny. Zarostowe zapalenie żył stwierdza się głównie w obrębie płuc [41].

Unikalną cechą IgG4-choroby nerek (IgG4-TIN, *IgG4-tubulointerstitial nephritis*), niestwierdzaną dotychczas w innych narządach, są skupiska komórek zapalnych otoczone nieregularnym włóknieniem układające się w kształcie gniazda. Yamaguchi określił

Tabela 2. Diagnostyczna przydatność podwyższonego stężenia IgG4 w surowicy [16]

Charakterystyka	IgG4 > 135 mg/dl	IgG4 > 270 mg/dl	IgG4/całk. IgG (> 0,08)
Czułość (%)	90	35	86
Specyficzność (%)	60	91	59
Pozytywna wartość predykcyjna (%)	34	48	33
Negatywna wartość predykcyjna (%)	96	86	95

te zmiany mianem „*bird's-eye fibrosis*” [44]. Stwierdzenie w badaniu histopatologicznym znacznego włóknienia o charakterystycznym kształcie, obecności nacieków z eozynofili, rozciąganie się zmian naciekowych w stronę torebki nerki przy jednocześnie dobrze odgraniczonych zarysach tych zmian silnie sugeruje IgG4-TIN.

BADANIA LABORATORYJNE

Odchylenia w badaniach laboratoryjnych u chorych z IgG4-RD są bardzo niespecyficzne. Wykładniki ostrej fazy (CRP, OB) są przeważnie niskie lub miernie podwyższone. U około 30% chorych występuje eozynofilia we krwi obwodowej oraz podwyższone stężenie IgE [19]. U części chorych stwierdza się obecność czynnika reumatoidalnego (RF, *rheumatoid factor*) oraz przeciwciał przeciwjądrowych w niskim mianie. W pozostałych badaniach laboratoryjnych charakterystyczne jest obniżone stężenie składowych dopełniacza C3 i/lub C4 (50–70% chorych, szczególnie w IgG4-zależnej chorobie nerek, IgG4-RKD) oraz obecność poliklonalnej hipergammaglobulinemii [39, 40, 45]. **U 60–70% chorych z IgG4-RD stwierdza się w surowicy podwyższone stężenie IgG4. Znamienne wyższe stężenia IgG4 obserwuje się u chorych z zajęciem licznych narządów** [3]. Stwierdzono natomiast, że u chorych z ostatecznym rozpoznaniem choroby IgG4-zależnej zarówno stężenie IgG4, jak i stosunek IgG4/IgG są wyższe niż w pozostałych przypadkach [15]. Pamiętać jednak należy, że nawet 20–30% chorych z potwierdzeniem histopatologicznym choroby IgG4-zależnej ma prawidłowe stężenie IgG4 w surowicy. **Stwierdzenie samego podwyższonego stężenia IgG4 nie jest wystarczające do rozpoznania choroby z kręgu IgG4-zależnych.** Spośród 158 chorych hospitalizowanych w Mayo Clinic, u których stwierdzono podwyższone stężenie podklasy IgG4 immunoglobulin (> 140 mg/dl), jedy-

nie 29 pacjentów (18,4%) spełniało kryteria rozpoznania pewnej lub prawdopodobnej choroby IgG4-zależnej. Podobnie w badaniu z ośrodka francuskiego, w którym jedynie u 10% chorych z podwyższonym stężeniem IgG4 rozpoznano chorobę IgG4-zależną. W badaniu Carruthers i wsp. oceniono, że negatywna wartość predykcyjna podwyższonego stężenia IgG4 wynosi 96%, ale dodatnia jedynie 34% (tab. 2) [16].

NOWE MARKERY CHOROBY

Najnowsze publikacje wskazują, że obecność plazmablastów CD19+CD20-CD27+CD38+ w surowicy chorych z IgG4-RD może być czulszym markerem aktywności choroby, aniżeli podwyższone stężenie immunoglobuliny IgG4 w surowicy [46]. Wykazano, że liczba plazmablastów wskazuje na stopień rozległości choroby i może być przydatna w planowaniu leczenia.

BADANIA OBRAZOWE

Wybór badania obrazowego w diagnostyce IgG4-RD podyktowany jest głównie lokalizacją zmian, doświadczeniem i wyposażeniem ośrodka oraz kosztami. **Najbardziej przydatnym badaniem obrazowym jest tomografia komputerowa z kontrastem.** IgG4-RD powodują typowo rozlane lub ogniskowe, psuedoguzowate powiększenie zajętych narządów lub tkanek miękkich. Pamiętać jednak należy, że odchylenia w badaniach obrazowych nie są wystarczająco specyficzne, ale umożliwić ich różnicowanie IgG4-RD z procesami rozrostowymi. Oprócz tomografii komputerowej przydatne są również scyntygrafia z galem, pozytonowa tomografia emisyjna (FDG PET-CT, *positron emission tomography*) oraz obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*). W zajętych narządach FDG PET-CT pozwala na ocenę hipermetabolizmu. Umożliwia

również odróżnienie zmian aktywnych od zaawansowanego włóknienia narządu. Może więc być użytecznym narzędziem zarówno dla określenia rozległości choroby, jak i reakcji na leczenie.

OBRAZ KLINICZNY

Dotychczas opisano zajęcie ponad 40 różnych narządów [4]. **Obraz kliniczny IgG4-RD jest bardzo zróżnicowany i zależny od zajętego narządu. Objawy kliniczne są bardzo niespecyficzne, a rozpoznanie jest wielokrotnie przypadkowe, bowiem przebieg może być też zupełnie bezobjawowy.** Najczęściej początek choroby jest podostry, bez obecności objawów ogólnoustrojowych. Proces chorobowy jest zazwyczaj wielonarządowy (ok. 58% chorych) i prowadzi do stopniowego włóknienia zajętych narządów i upośledzenia ich funkcji [47, 48]. Najczęściej zajętymi narządami są trzustka (autoimmunologiczne zapalenie trzustki [AIP, *autoimmune pancreatitis*]), przewód wątrobowo-żółciowy (stwardniające zapalenie dróg żółciowych), gruczoły ślinowe (przewlekłe stwardniające zapalenie ślinianek, choroba Mikulicza, guz Küttnera), tkanki miękkie oczodołu (guz rzekomy oczodołu) oraz węzły chłonne. Rzadziej choroba lokalizuje się w śródpiersiu, przestrzeni zaotrzewnowej (zwłóknienie przestrzeni zaotrzewnowej — choroba Ormonda), tkankach miękkich, ośrodkowym układzie nerwowym, tarczycy (wole Riedla), drogach oddechowych (śródmiażdżowa choroba płuc), nerkach (przewlekłe śródmiażdżowe zapalenie nerek, nefropatia błoniasta), gruczole krokowym, sutkowym, prostaty, skórze [2–4]. W przebiegu choroby IgG4-zależnej może dojść również do zajęcia naczyń różnego kalibru [48–50]. Objawy choroby występować mogą jednocześnie w kilku narządach lub też rozwijać się różniczasowo. Z czasem, zwykle po kilku latach, dochodzi do zajęcia kolejnych narządów i wystąpienia nowych objawów.

IGG4-ZALEŻNE AUTOIMMUNOLOGICZNE ZAPALENIE TRZUSTKI (IGG4-AIP 1) I DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

Autoimmunologiczne zapalenie trzustki typu 1 jest najczęstszą postacią IgG4-RD. Typowo objawia się bezbólową żółtaczką, utratą masy ciała lub bólami brzucha, co klinicznie sugeruje proces nowotworowy trzustki. Powikłaniami długotrwałej choroby trzustki może być cukrzyca oraz niedożywienie. U jed-

nej czwartej chorych z AIP stwierdza się zajęcie pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych. IgG4-zależne zapalenie pęcherzyka żółciowego jest zazwyczaj bezobjawowe i bezkamicze. Natomiast IgG4-zależne stwardniające zapalenie dróg żółciowych objawia się często żółtaczką, a w badaniach obrazowych przyjmuje postać masy guzowatej obejmującej drogi żółciowe okołownękowe i jest trudne do odróżnienia od pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych i cholangiocarcinoma [51]. W badaniu tomografii komputerowej AIP cechuje się rozlanym powiększeniem narządu, czasem przyjmujące postać „capsule-like rim” [52]. Postacie przebiegające z odcinkowych powiększeniem trzustki lub poszerzeniem dróg żółciowych są nie do odróżnienia od procesu nowotworowego. W takich przypadkach niezbędna jest diagnostyka endoskopowa uzupełniona o ultrasonografię endoskopową, cholangiografię i badanie histopatologiczne [37].

IGG4-ZALEŻNE ZAJĘCIE OCZODOŁU, GRUCZOŁÓW ŁZOWYCH I ŚLINIANEK

Taka lokalizacja choroby IgG4-zależnej powoduje bezbolesny obrzęk twarzy i wytrzeszcz. Objawy suchości są zazwyczaj znacznie mniej wyrażone niż w pierwotnym zespole Sjögrena (tab. 3). Zajęcie mięśni oczodołu (*orbital myositis*) objawia się wytrzeszczem, przewlekłym obrzękiem powiek, bólem w okolicy oczodołu. Upośledzenie ruchomości gałki ocznej jest raczej łagodne, a dwojenie występuje rzadko. Uwidoczniony w badaniach obrazowych naciek tkanek oczodołu może dotyczyć różnych struktur: woreczka łzowego, przewodu nosowo-łzowego, mięśni okoruchowych, gruczołów łzowych, nerwów wzrokowych. Naciek może niszczyć kości i powodować powstanie nosa siadełkowatego. Podstawą rozpoznania jest badanie histopatologiczne.

Jednoczesne zajęcie gruczołów łzowych (bezbolesny obrzęk, bez istotnego upośledzenia ostrości wzroku i suchego zapalenia rogówki oraz spojówek), ślinianek przyusznych i podżuchwowych znane jest pod nazwą choroby Mikulicza. W przeszłości uważana ona była za podtyp choroby Sjögrena (*chronic dacryoadenitis and sialadenitis*), z symetrycznym przewlekłym obrzękiem gruczołów łzowych i ślinowych. Obecnie uważa się, że są to odrębne jednostki chorobowe, a chorobę Mikulicza zalicza się do IgG4-RD. Do kryteriów diagnostycznych IgG4-zależnej choroby Mikulicza należą: symetryczny obrzęk przynaj-

Tabela 3. Porównanie zespołu Sjögrena i choroby IgG4-zależnej (IgG4-RD)

Charakterystyka	Zespół Sjögrena	IgG4-RD
Wiek przy zachorowaniu	40–50 rż.	> 60 rż.
Płeć	K > M	M > K
Zajęte narządy i układy	Gruczoły egzokryjne: łzowe i ślinowe Górne i dolne drogi oddechowe Układ kostno-szkieletowy Nerki Wątroba Tarczycyca Obwodowy i ośrodkowy układ nerwowy Układ sercowo-naczyniowy Skóra	Trzustka Wątroba i drobi żółciowe Węzły chłonne Tarczycyca Przestrzeń zaotrzewnowa Nerki Gruczoły łzowe i ślinowe — bez zespołu suchości Oczodół
Badania immunologiczne	RF, ANA, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La	IgG4 > 135 mg/dl
Histopatologia	Limfocyty T, komórki CD4+	Limfocyty i plazmocyty IgG4+ (> 40%), typowe włóknienie i szklwienie
Leczenie	GKS (–), leki modyfikujące przebieg choroby, rytuximab	GKS, rytuximab

RF (*rheumatoid factor*) — czynnik reumatoidalny; ANA (*anti-nuclear antibodies*) — przeciwciała przeciwjądrowe; GKS — glikokortykoidy

mniej dwóch par gruczołów łzowych, ślinianek przyusznych i podżuchwowych trwający przez minimum 3 miesiące, podwyższone stężenie IgG4 > 135 mg/dl oraz zmiany histopatologiczne z naciekiem limfocytów i komórek IgG4+ (IgG4+/IgG > 50%) z typowym włóknieniem lub twardnieniem.

IGG4-ZALEŻNA CHOROBA NEREK (IGG4-RKD, IGG4-RELATED KIDNEY DISEASE)

Zajęcie nerek najczęściej wpisuje się w obraz choroby wielonarządowej i rzadko ma charakter izolowany [53–55]. Najczęstszą manifestacją choroby IgG4-zależnej w obrębie nerek jest zapalenie cewkowo-śródmiąższowe (IgG4-TIN, *tubulointerstitial nephritis*). O wiele rzadziej spotyka się zmiany w obrębie kłębuszków nerkowych, wodonercze wtórne do włóknienia pozaotrzewnowego, czy masę guzowatą w obrębie miąższu nerki [53, 56]. Większość chorych ma objawy szybko bądź też powoli postępującej przewlekłej niewydolności nerek [45]. W badaniu ogólnym moczu u ponad połowy chorych stwierdza się białkomocz, przy czym białkomocz nerczycowy występuje rzadko, a jego wystąpienie sugeruje kłębuszkowe zapalenie nerek [39, 57]. Rzadziej objawem choroby jest utrzymująca się erytrocyturia. Około 7% chorych z IgG4-zależną chorobą nerek ma zmiany w kłębuszkach nerkowych. Najczęstszą postacią histologiczną jest nefro-

patia błoniasta (7–10%) (IgG4-MGN, *IgG4-related membranous glomerulonephritis*) [53, 58]. Zajęcie kłębuszków nerkowych może mieć charakter izolowany lub co częstsze, współistnieć z IgG4-TIN [5, 54, 56, 57, 59]. Obserwowany w IgG4-MGN dominujący nacieki komórek IgG4+ w ścianie kapilar kłębuszków jest bardzo podobny do zmian w pierwotnym błoniastym kłębuszkowym zapaleniu nerek [60, 61]. Pomocne w różnicowaniu może być oznaczenie przeciwciał przeciwko receptorowi A2 fosfolipazy (anti-PLA2R, *anti-phospholipase A2 receptor*), których obecność stwierdza się u ponad 70% chorych z pierwotnym błoniastym kłębuszkowym zapaleniem nerek, a których nie stwierdzono u żadnego chorego z rozpoznaniem IgG4-MGN [53, 56, 62]. Poza nefropatią błoniastą, inne postaci zmian w kłębuszkach nerkowych są obserwowane sporadycznie [45, 58, 63]. Inne postaci IgG-RKD to wodonercze związane z IgG4-zależnym włóknieniem pozaotrzewnowym, guz miedniczki nerkowej, guz cewki nerkowej. Badaniem obrazowym z wyboru w IgG4-RKD jest tomografia komputerowa z kontrastem. Liczne, dobrze odgraniczone, o niskiej gęstości zmiany, obrzęk całej nerki lub pogrubienie miedniczki nerkowej są najczęstszym obrazem radiologicznym IgG4-RKD. W niektórych przypadkach stwierdza się także „*rim sign*” w obrębie tkanek miękkich okołonerkowo przypominające zmiany w AIP.

Tabela 4. Typy zajęcia skóry w przebiegu choroby IgG4-zależnej według Tokura i wsp. [70]

Nr	Podtyp	Charakterystyka
1	Skórna plazmocytoza	Liczne zmiany, czerwono-brązowe grudki i guzki oraz okrągłe lub owalne ogniska stwardnienia z przebarwieniem na tułowiu i bliższych częściach kończyn
2	Pseudochłoniak i <i>angiolymphoid hyperplasia</i> z eozynofilią	Płytki i zmiany grudkowo-guzkowe głównie w okolicy małżowin usznych, policzków, żuchwy
3	Choroba Mikulicza	Obrzęk powiek, zespół suchości, wytrzeszcz
4	Zmiany łuszczycopodobne	Zmiany przypominające łuszczycę zwyczajną
5	Nieróżnicowane zmiany grudkowe lub rumieniowe	Najczęściej towarzyszą zmianom narządowym
6	Plamica hipergammabulinemiczna (a) i pokrzywkowe zapalenie skóry (b)	Obustronne asymetryczne zmiany o typie plamicy uniesionej na kończynach dolnych (a); przetrwałe zmiany pokrzywkowe z/bez towarzyszącą plamicą (b)
7	Niedokrwienie palców	Objaw Raynauda i martwica palców

W 2011 roku dwie niezależne grupy badaczy opracowały kryteria IgG4-TIN (IgG4-*tubulointerstitial nephritis*) i algorytm diagnostyczny rozpoznawania IgG4-RKD [39, 40]. Warto podkreślić, że zastosowanie tego algorytmu nie wymaga bezwzględnie wykonania biopsji nerki. Biorąc pod uwagę, że u większości pacjentów choroba ma charakter wielonarządowy, twórcy algorytmu dopuszczają oceną histopatologiczną innego zajętego narządu [40].

ZAJĘCIE WĘZŁÓW CHŁONNYCH W IGG4-RD

Zajęcie węzłów chłonnych w IgG4-RD jest częstą lokalizacją zmian. Powiększenie węzłów chłonnych może być miejscowe lub uogólnione. Węzły nie są tkliwe i mają zazwyczaj 1–3 cm. Limfadenopatia wymaga szczegółowej diagnostyki różnicowej z procesami infekcyjnymi, rozrostowymi oraz chorobą Castelmanna.

ZAJĘCIE PŁUC, OPŁUCNEJ I ŚRÓDPIERSIA W IGG4-RD

IgG4-RD z zajęciem płuc może objawiać się kaszlem, krwiopluciem, dusznością, wysiękiem w opłucnej, bólem w klatce piersiowej. Łagodnemu obrazowi klinicznemu towarzyszą zwykle nasilone zmiany w płucach w badaniach obrazowych. Podzielono je na cztery główne grupy:

- zmiany guzowate;
- krągłe zmiany o charakterze mlecznej szyby;
- zmiany przypominające śródmiąższową chorobę płuc oraz włóknienie płuc z tworzeniem obrazów o typie plastra miodu;
- pogrubienie pęczków oskrzelowo-naczyniowych i przegród międzyzrazikowych [64].

Ponadto choroba może przebiegać w postaci nacieku w śródpiersiu, pogrubienia

opłucnej, a także wysięku w opłucnej z powiększeniem węzłów chłonnych [65]. Niezbędne jest wykonanie biopsji narządu w zależności od lokalizacji nacieku transbronchialnej lub otwartej, celem różnicowania z procesem nowotworowym, sarkoidozą, ziarniniakowością z zapaleniem naczyń i chorobami zakaźnymi.

ZAJĘCIE TARCZYCY W IGG4-RD

Niedoczynność tarczycy może być pierwszą manifestacją IgG4-zależnego zapalenia tego gruczołu. Powiększenie tarczycy może być wyczuwalne w badaniu przedmiotowym lub jedynie wykrywane w badaniu ultrasonograficznym bądź tomografii komputerowej. Zwłaszcza w zaawansowanej postaci choroby gruczoł staje się zwłókniały i powiększony, powodując niekiedy impresję na tchawicę (duszność) lub przełyk (dysfagia). Wole Riedla oraz postać włókniejąca choroby Hashimoto uważane są obecnie za choroby zależne od IgG4 [65].

IGG4-ZALÉŻNE ZWŁÓKNIENIE POZAOTRZEWNOWE

Proces włóknienia obejmuje tkankę łączną wokół aorty brzusznej, jej odgałęzień oraz moczowodów. W obrazie klinicznym dominują dolegliwości bólowe pleców, brzucha i okolicy kroczka, objawy dyzuryczne, krwiomocz, obrzęki kończyn dolnych, choć początkowy przebieg może być też całkowicie bezobjawowy. Najpoważniejszym powikłaniem włóknienia pozaotrzewnowego jest wodonercze i niewydolność nerek oraz rozwarstwienie aorty. **Opi-sana postać choroby IgG4-zależnej w przestrzeni zaotrzewnowej nazywana jest chorobą Ormonda.** Rozpoznanie choroby ustala się na

podstawie badanie CT lub MRI przestrzeni zaotrzewnowej. Badanie FDG PET/CT może być pomocne w wykazaniu aktywności metabolicznej tkanki wskazującej na aktywne zapalenie, co może także ułatwić wybór miejsca do biopsji. Chorobę Ormonda należy różnicować z włóknieniem pozaotrzewnowym wtórnym do nowotworu, reakcji polekowej, zakażenia, radioterapii czy zmian pooperacyjnych.

ZMIANY SKÓRNE W IGG4-RD

Zajęcie skóry jest rzadką manifestacją chorób IgG4-zależnych i zazwyczaj jest elementem choroby wielonarządowej [66–68]. W oparciu o opracowania różnych autorów wydaje się, że najczęstszą zmianą skórną w chorobie IgG4-RD są rumieniowe grudki, tarczki oraz brązowe guzki przypominające świerzbiczną guzkową, zlokalizowane na twarzy, głowie i szyi, zwłaszcza w okolicy małżowiny usznej, karku, żuchwy, policzka, powiek, rzadziej przedramion i tułowia [66, 68, 69]. Tokura i wsp. Na podstawie materiału własnego oraz opublikowanego przypadku choroby IgG4-RD podzielili zmiany skórne na 7 podtypów (tab. 4). Biorąc pod uwagę obecność nacieku komórek plazmatycznych stwierdzanego w badaniu mikroskopowym uznano, że podtypy 1–3 wynikają z bezpośredniego nacieku komórek IgG4+, podczas gdy pozostałe podtypy mogą wynikać z innych mechanizmów [70]. Ponieważ włóknienie typowe dla chorób IgG4-zależnych jest rzadko obserwowane w obrębie skóry, uznano je za niekonieczne do rozpoznania IgG4-RD.

ZAJĘCIE NACZYŃ W CHOROBIE IGG4-ZALEŻNEJ

W przebiegu choroby IgG4-zależnej może dojść również do zajęcia naczyń różnego kalibru [48–50, 71, 72]. Szczególnie interesujące jest podobieństwo kliniczne chorób IgG4-zależnych i zapaleń małych naczyń, zwłaszcza ANCA-dodatnich (AAV, ANCA-associated vasculitis) [73]. Objawy astmy, zajęcie zatok obocznych nosa, płuc, nerek oraz obwodowa eozynofilia należą do obrazu obu jednostek chorobowych. W literaturze opisano także przypadki współistnienia choroby IgG4-zależnej z leukocytoklastycznym zapaleniem naczyń skóry [74], plamicą Schönleina-Henocha [63] czy alergicznym zapaleniem naczyń z hipokomplementenią [75].

Zwraca się także uwagę na fakt, że u niektórych chorych z AAV stwierdza się podwyższone stężenie IgG4 w surowicy oraz na-

cieki komórek IgG4+ w zajętych tkankach. Najwięcej doniesień o zwiększonym stężeniu IgG4 w surowicy chorych z AAV dotyczy chorych z rozpoznaniem eozynofilowej ziarninowości z zapaleniem naczyń (EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis) [76, 77]. Vaglio i wsp. porównując stężenie IgG4 u surowicy u chorych z EGPA, GPA (granulomatosis with polyangiitis), astmą atopową, stwierdził jego podwyższenie u 75% chorych z aktywnym EGPA. Stężenie to było znacząco wyższe u chorych z EGPA w porównaniu z GPA czy astmą, a wśród chorych z GPA było wyższe w porównaniu z osobami zdrowymi. U chorych z EGPA korelowało ono z aktywnością choroby ocenianą w skali BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score), liczbą zajętych narządów i czynnikami ryzyka ocenianymi w skali FFS (five-factors score), a jednocześnie spadało w okresie remisji choroby [78]. Konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenia przydatności powtarzanej oceny stężenia IgG4 w monitorowaniu leczenia.

INNE MANIFESTACJE CHOROBY IGG4-ZALEŻNEJ

de Buy Wenniger i wsp. przedstawili pierwszy przypadek zajęcia jąder u chorego z wcześniejszym rozpoznaniem IgG4-AIP [79]. Buijs i wsp. natomiast opisali zapalenie prostaty u 9 spośród 117 chorych z IgG4-zależną chorobą trzustki oraz dróg żółciowych [80].

Układ nerwowy należy również do rzadkich lokalizacji IgG4-RD. Najczęściej powoduje przerostowe zapalenie opon mózgowych oraz uszkodzenie nerwów czaszkowych [81].

LECZENIE

Leczenie nie jest konieczne w każdym przypadku choroby IgG4-zależnej. W przypadkach bezobjawowych, o łagodnym przebiegu, bez zajęcia narządów istotnych życiowo, na przykład z zajęciem węzłów chłonnych lub ślinianek podżuchwowych, można odroczyć włączenie leczenia pod warunkiem ścisłej obserwacji chorego (watchful waiting). W 2015 roku opracowano zalecenia odnośnie leczenia IgG4-RD [33]. Pierwszą linią terapii są glikokortykosteroidy (GKS). Większość pacjentów z chorobą IgG4-zależną wykazuje szybką poprawę kliniczną po zastosowaniu GKS. Początkowa dawka prednizonu 30–40 mg/d. powinna być utrzymana przez 2–4 tygodni, a następnie stopniowo zmniejszana. Leczenie

powinno trwać 3–6 miesięcy, chociaż niektórzy autorzy sugerują nawet 3-letnią terapię [82]. Ustąpienie objawów, zmniejszenie masy nacieku w obrębie tkanek, poprawa funkcji zajętych narządów, zmniejszenie stężenia IgG4 w surowicy następuje zazwyczaj po kilku tygodniach leczenia. W niektórych przypadkach, najczęściej przy zaawansowanych zmianach włóknistych, stwierdza się słaby, a nawet zupełny brak odpowiedzi na leczenie. Zmiany skórne w większości przypadków bardzo dobrze reagują na leczenie GKS doustnymi, natomiast mogą być niewrażliwe na GKS podawane miejscowo [83]. Zdarzają się także nawroty choroby i zajmowanie procesem chorobowym nowych narządów. W przypadkach opornych na GKS lub przy niemożności zmniejszenia dawki prednizonu poniżej 10 mg/d. należy dołączyć inne leki immunosupresyjne. Należą do nich: azatiopryna, mykofenolan mofetilu, 6-merkaptopuryna (6-MP), metotreksat, takrolimus oraz cyklofosfamid. Wykazano również skuteczność terapii rituximabem, zwłaszcza w postaci opornej i nawrotowej [84]. W przypadkach zaawansowanych zmian włóknistych,

które mogą bardzo słabo reagować na farmakoterapię, leczenie chirurgiczne może przynieść dobre rezultaty i zapobiegać mechanicznemu uszkodzeniu narządów [33].

Odpowiedź na leczenie może być oceniana przy użyciu nowo opracowanego wskaźnika, *IgG4-RD Responder Index* (IgG4-RD RI) [85]. Wskaźnik ten jest z powodzeniem stosowany w badaniach klinicznych IgG4-RD [46, 86]. Wydaje się, że głównym czynnikiem determinującym skuteczność terapii jest liczba komórek zapalnych w zajętych narządzie.

PODSUMOWANIE

Choroba zależna od IgG4 ma wiele twarzy. Długotrwały, często bezobjawowy przebieg, zajęcie wielu narządów powodują znaczne trudności we wczesnym rozpoznaniu choroby. Nierozpoznana prowadzić może do powolnego włóknienia i nieodwracalnego uszkodzenia zajętych narządów. Bogaty obraz kliniczny powoduje, że lekarze wszystkich specjalności powinni w diagnostyce różnicowej brać pod uwagę choroby z kręgu IgG4-zależnych.

ABSTRACT

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a recently recognized chronic fibrotic inflammation of still unknown etiology and pathogenesis. It is characterized by chronic inflammation leading to irreversible fibrosis and organ dysfunction. The majority of patients have elevated

serum IgG4 concentrations. The clinical picture of IgG4-RD is very diverse and dependent on the affected organs. Typical is a very good response to glucocorticoids, which are first line therapy in IgG4-RD.

Forum Reumatol. 2016, Vol. 2, No 1, 21–31

Key words: IgG4-related disease; pathogenesis; clinical presentation; treatment

1. Hamano H., Kawa S., Horiuchi A. i wsp. High Serum IgG4 Concentrations in Patients with Sclerosing Pancreatitis. *New Engl. J. Med.* 2001; 344: 732–738.
2. Stone J.H., Khosroshahi A., Deshpande V. i wsp. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (10): 3061–3067.
3. Umehara H., Okazaki K., Masaki Y. i wsp. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod. Rheumatol.* 2012; 22: 21–30.
4. Brito-Zeron P., Ramos-Casals M., Bosch X. i wsp. The clinical spectrum of IgG4-related disease. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13 (12): 1203–1210.
5. Corujeira S., Ferraz C., Nunes T. i wsp. Severe IgG4-Related Disease in a Young Child: A Diagnosis Challenge. *Case Reports in Pediatrics.* 2015; Article ID 140753.
6. Mannion M., Cron R.Q. Successful treatment of pediatric IgG4 related systemic diseases with mycophenolate mofetil: case report and a review of the pediatric autoimmune pancreatitis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2011; 9 (1): 1.
7. Aalberse R.C., Stapel S.O., Schuurman J. i wsp. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin. Exp. Allergy.* 2009; 39: 469–477.
8. Murata K., Fox-Talbot K., Qian Z. i wsp. Synergistic Deposition of C4d by t-Activating Complement and Non-activating Antibodies in Cardiac Transplants. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 2605–2614.
9. Aalberse R.C., van der Gaag R., van Leeuwen J. Serologic aspects of IgG4 antibodies. I. Prolonged immunization results in an IgG4-restricted response. *J. Immunol.* 1983; 130 (2): 722–726.
10. Culver E.L., Vermeulen E., Makuch M. i wsp. Increased IgG4 responses to multiple food and animal antigens in-

- dicating a polyclonal expansion and differentiation of pre-existing B cells in IgG4-related disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74: 944–947.
11. Vasaitis L. IgG4-related disease: A relatively new concept for clinicians. *European J. Int. Medicine.* 2016; 27: 1–9.
 12. Yamamoto M., Tabeya T., Naishiro Y. i wsp. Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic diseases and other diseases. *Mod. Rheumatol.* 2012; 22: 419–425.
 13. Strehl J.D., Hartmann A., Agaimy A. Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *J. Clin. Pathol.* 2011; 64: 237–243.
 14. Ryu J., Horie R., Sekiguchi H. i wsp. Spectrum of Disorders Associated with Elevated Serum IgG4 Levels Encountered in Clinical Practice. *Int. J. Rheum.* 2012; 2012: 232960.
 15. Ebbo M., Grados A., Bernit E. i wsp. Pathologies Associated with Serum IgG4 Elevation. *Int. J. Rheum.* 2012; 2012: 602809.
 16. Carruthers M.N., Khosroshahi A., Augustin T. i wsp. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74: 14–18.
 17. Sato Y., Notohara K., Kojima M. i wsp. IgG4-related disease: Historical overview and pathology of hematological disorders. *Pathol. Int.* 2010; 60: 247–258.
 18. Kamisawa T., Anjiki H., Egawa N. i wsp. Allergic manifestations in autoimmune pancreatitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 21: 1136–1139.
 19. Della Torre E., Mattoo H., Mahajan V.S. i wsp. Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease. *Allergy* 2014; 69: 269–272.
 20. Kanari H., Kagami S., Kashiwakuma D. i wsp. Role of Th2 cells in IgG4-related lacrimal gland enlargement. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010; 152 (supl. 1): 47–53.
 21. Suzuki K., Tamaru J., Okuyama A. i wsp. IgG-4 positive multiorgan lymphoproliferative syndrome manifesting as chronic symmetrical sclerosing dacryo-sialadenitis with subsequent secondary portal hypertension and remarkable IgG4-linked IL-4 elevation. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1789–1791.
 22. Okazaki K., Uchida K., Ohana M. i wsp. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* 2000; 118: 573–581.
 23. Aparisi L., Farre A., Gomez-Cambronero L. i wsp. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gut* 2005; 54: 703–709.
 24. Zen Y., Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011; 23: 114.
 25. Kawa S., Ota M., Yoshizawa K. i wsp. HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 2002; 122: 1264–1269.
 26. Umemura T., Ota M., Hamano H. i wsp. Genetic association of Fc receptor-like 3 polymorphisms with autoimmune pancreatitis in Japanese patients. *Gut* 2006; 55: 1367–1368.
 27. Tsuboi H., Nakai Y., Iizuka M. i wsp. DNA microarray analysis of labial salivary glands in IgG4-related disease: comparison with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66: 2892–2899.
 28. Yanagisawa N., Haruta I., Shimizu K. i wsp. Identification of commensal flora associated antigen as a pathogenetic factor of autoimmune pancreatitis. *Pancreatol.* 2014; 14: 100–106.
 29. Kiyama K., Kawabata D., Hosono Y. i wsp. Serum BAFF and APRIL levels in patients with IgG4-related disease and their clinical significance. *Arthritis Res. Ther.* 2012; 14: R86.
 30. Watanabe T., Yamashita K., Fujikawa S. i wsp. Involvement of activation of toll-like receptors and nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors in enhanced IgG4 responses in autoimmune pancreatitis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 914.
 31. Watanabe T., Yamashita K., Sakurai T. i wsp. Toll-like receptor activation in basophils contributes to the development of IgG4-related disease. *J. Gastroenterol.* 2013; 48: 247.
 32. Umehara H., Nakajima A., Nakamura T. i wsp. IgG4-related disease and its pathogenesis—cross-talk between innate and acquired immunity. *Int. Immunol.* 2014; 26 (11): 585–595.
 33. Khosroshahi A., Wallace Z.S., Crowe J.L. i wsp. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheum.* 2015; 67 (7): 1688–1699.
 34. Fox R.I., Fox C.M. IgG4 levels and plasmablasts as a marker for IgG4-related disease (IgG4-RD). *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74: 1–3.
 35. Masaki Y., Sugai S., Umehara H. IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights. *J. Rheum.* 2010; 37: 1380–1385.
 36. Okazaki K., Kawa S., Kamisawa T. i wsp. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J. Gastroenterol.* 2006; 41 (7): 626–631.
 37. Shimosegawa T., Chari S.T., Frulloni L. i wsp. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas.* 2011; 40 (3): 352–358.
 38. Ohara H., Okazaki K., Tsubouchi H. i wsp. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2012; 19: 536–542.
 39. Raissian Y., Nasr S.H., Larsen C.P. i wsp. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22: 1343–1352.
 40. Kawano M., Saeki T., Nakashima H. i wsp. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin. Exp. Nephrol.* 2011; 15 (5): 615–626.
 41. Deshpande V., Zen Y., Chan J.K. i wsp. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod. Pathol.* 2012; 25: 1181–1192.
 42. Deshpande V., Khosroshahi A., Nielsen G.P. i wsp. Eosinophilic angiocentric fibrosis is a form of IgG4-related systemic disease. *Am. J. Surg. Pathol.* 2011; 35: 701–706.
 43. Della-Torre E., Feeny E., Deshpande V. i wsp. B-cell depletion attenuates serological biomarkers of fibrosis and myofibroblast activation in IgG4-related disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (12): 2236–2243.
 44. Yamaguchi Y., Kanetsuna Y., Honda K. i wsp. Characteristic tubulointerstitial nephritis in IgG4-related disease. *Human Pathology* 2012; 43 (4): 536–549.
 45. Saeki T., Kawano M. IgG4-related kidney disease. *Kidney Int.* 2014; 85: 251–257.
 46. Wallace Z.S., Mattoo H., Carruthers M. i wsp. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74: 190–195.
 47. Umehara H., Okazaki K., Masaki Y. i wsp. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod. Rheumatol.* 2012; 22: 1–14.
 48. Zen Y., Nakanuma Y. IgG4-Related Disease: A Cross-sectional Study of 114 Cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2010; 34: 1812–1819.

49. Stone J.R. Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011; 23: 88–94.
50. Kasashima S., Zen Y. IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011; 23: 18–23.
51. Nakazawa T., Naitoh I., Hayashi K. i wsp. Diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis based on cholangiographic classification. *J. Gastroenterol.* 2012; 47 (1): 79–87.
52. Chari S.T., Takahashi N., Levy M.J. i wsp. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7 (10): 1097–1103.
53. Alexander M., Larsen C., Gibson I. i wsp. Membranous glomerulonephritis is a manifestation of IgG4-related disease. *Kidney Int.* 2013; 83: 455–462.
54. Nishi S., Imai N., Yoshita K. i wsp. Clinicopathological findings of immunoglobulin G4-related kidney disease. *Clin. Exp. Nephrol.* 2011; 15: 810–819.
55. Masiak A., Zdrojewski Z. IgG4-zależna choroba nerek — co powinni wiedzieć nefrolog. *Forum Nefrologiczne* 2015; 8: 1–7.
56. Fervenza F.C., Downer G., Beck L.H. i wsp. IgG4-related tubulointerstitial nephritis with membranous nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 58: 320–324.
57. Saeki T., Nishi S., Imai N. i wsp. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010; 78: 1016–1023.
58. Kawano M., Mizushima I., Yamaguchi Y. i wsp. Immunohistochemical Characteristics of IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis: Detailed Analysis of 20 Japanese Cases. *Int. J. Rheum.* 2012; 2012: 609795.
59. Cravedi P., Abbate M., Gagliardini E. i wsp. Membranous nephropathy associated with IgG4-related disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 58: 272–275.
60. Oliveira D.B. Membranous nephropathy: an IgG4-mediated disease. *Lancet* 1998; 351: 670–671.
61. Kanda H., Koya A., Uozaki H. i wsp. Membranous nephropathy with repeated flares in IgG4-related disease. *Clin. Kidney J.* 2013; 0: 1–4.
62. Khosroshahi A., Ayalon R., Beck Jr L. i wsp. IgG4-Related Disease Is Not Associated with Antibody to the Phospholipase A2 Receptor. *Int. J. of Rheum.* 2012; 2012: 139409.
63. Tamai R., Hasegawa Y., Hisano S. i wsp. A case of IgG4-related tubulointerstitial nephritis concurrent with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Allergy, Asthma, Clinical Immunology.* 2011; 7: 5.
64. Inoue D., Zen Y., Abo H. i wsp. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology* 2009; 251 (1): 260–270.
65. Mahajan V.S., Mattoo H., Deshpande V. i wsp. IgG4-related disease. *Ann. Rev. Pathol.* 2014; 9: 315–347.
66. Sato Y., Takeuchi M., Takata K. i wsp. Clinicopathologic analysis of IgG4-related skin disease. *Modern. Pathol.* 2013; 26: 523–532.
67. Kempeneers D., Hauben E., De Haes P. IgG4-related skin lesions: case report and review of the literature. *Clinical. Exp. Dermatology* 2014; 39: 479–483.
68. Yamada K., Hamaguchi Y., Saeki T. i wsp. Investigations of IgG4-related disease involving the skin. *Mod. Rheumatol.* 2012; 23: 986–993.
69. Masiak A., Zdrojewski Z. Co dermatolog powinien wiedzieć o chorobie IgG4-zależnej? *Dermatologia po Dyplomie* 2015; 6: 29–33.
70. Tokura Y., Yagi H., Majima Y. i wsp. IgG4-related skin disease. *British J. Dermatol.* 2014; 171: 959–967.
71. Kasashima S., Zen Y. IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011; 23: 18–23.
72. Masiak A., Zdrojewski Z. IgG4-related disease and systemic vasculitis – is there any connection? *Reumatologia* 2014; 52: 384–387.
73. Alaminó R., Martínez C., Espinoza L. IgG4-associated vasculitis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2013; 15: 348.
74. Kawakami T., Yamaguchi N., Soma Y. i wsp. Immunoglobulin G4-related Disease Associated with Cutaneous Vasculitis. *Acta Derm. Venereol.* 2014; 94: 327–328.
75. Wakamatsu R., Watanabe H., Suzuki K. i wsp. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome is associated with high levels of serum IgG4: a clinical manifestation that mimics IgG4-related disease. *Intern. Med.* 2011; 50: 1109–1112.
76. Yamamoto M., Takahashi H., Suzuki C. i wsp. Analysis of serum IgG subclasses in Churg–Strauss syndrome: the meaning of elevated serum levels of IgG4. *Intern. Med.* 2010; 49: 1365–1370.
77. Ayuzawa N., Ubara Y., Keiichi S. i wsp. Churg–Strauss syndrome with a clinical condition similar to IgG4-related kidney disease: a case report. *Intern. Med.* 2012; 51: 1233–1238.
78. Vaglio A., Strehl J.D., Manger B. i wsp. IgG4 immune response in Churg — Strauss syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71: 390–393.
79. de Buy Wenniger L.M., Scheltema J.M., Verheij J., Beuers U. Testicular inflammation as a new manifestation of IgG4-associated disease. *Urology* 2013; 82: 15–16.
80. Buijs J., Maillette de Buy Wenniger L.M., van Leenders G. i wsp. Immunoglobulin G4-related prostatitis: a case-control study focusing on clinical and pathologic characteristics. *Urology* 2014; 83: 521–526.
81. Lu L.X., Della-Torre E., Stone J.H., Clark S.W. IgG4-related hypertrophic pachymeningitis: clinical features, diagnostic criteria, and treatment. *JAMA Neurol.* 2014; 71 (6): 785–793.
82. Kamisawa T., Okazaki K., Kawa S. i wsp. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013. III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 2014; 49: 961–970.
83. Ise M., Yasuda F., Suzuki R. i wsp. Skin lesions in a patient with IgG4-related disease. *Clin. Exp. Dermatol.* 2014; 39: 713–716.
84. Carruthers M.N., Topazian M.D., Khosroshahi A. i wsp. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 0: 1–7.
85. Carruthers M.N., Stone J.H., Deshpande V., Khosroshahi A. Development of an IgG4-RD Responder Index. *Int. J. Rheumatol.* 2012; 2012: 259408.
86. Mattoo H., Mahajan V.S., Della-Torre E. i wsp. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134: 679–687.