

# Choroby IgG4-zależne – nowe spojrzenie w reumatologii

## *IgG4-related diseases – a new look in rheumatology*

Bogna Grygiel-Górniak<sup>1,2</sup>, Mariusz Puszczewicz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Bromatologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**Słowa kluczowe:** diagnostyka, immunoglobulina G4, choroby reumatologiczne.

**Key words:** immunoglobulin G4, rheumatic diseases, diagnosis

### Streszczenie

Choroby IgG4-zależne charakteryzują się obecnością plazmatycznych IgG4-dodatnich nacieków tkankowych oraz rozległego lub ogniskowego włóknienia. W większości przypadków w surowicy stwierdza się zwiększone stężenie IgG4. Z czasem trwania choroby dochodzi do zajęcia kolejnych narządów, dlatego wysokie poziomy IgG i IgG4 skłaniają do systematycznych badań kontrolnych celem zapobiegania dysfunkcji wielonarządowej. Konieczna jest diagnostyka obejmująca badania obrazowe (radiologiczne, ultrasonograficzne, tomograficzne), oznaczenie stężenia IgG4 w surowicy oraz parametrów laboratoryjnych typowych dla dysfunkcji danego narządu (zwykle niezbędna jest ocena funkcji trzustki, tarczycy i wątroby). Stosunkowo mało specyficzne jest izolowane nacieczenie plazmocytami IgG4+ lub podwyższony stosunek IgG4/IgG. Dlatego też do rozpoznania chorób IgG4-zależnych niezbędne jest współwystępowanie zmian histopatologicznych z obecnością nacieków z komórek plazmatycznych IgG4-dodatnich, zwiększenie stężenia IgG4 w surowicy oraz organomegalia przebiegająca z postępującą dysfunkcją narządową. Glikokortykosteroidy są skuteczne w większości przypadków (przynajmniej w pierwszym stadium leczenia), ale nawroty choroby są częste. W literaturze podkreśla się również skuteczność terapii biologicznej stosowanej jako leczenie drugiego rzutu.

### Wstęp

Historia chorób IgG4-zależnych rozpoczyna się na początku XXI w. W 2001 r. po raz pierwszy opisano zależności pomiędzy autoimmunologicznymi zmianami w trzustce, nacieczeniem tego narządu przez IgG4-dodatnie komórki plazmatyczne oraz zwiększonymi stężeniami IgG4 w surowicy [1]. Dwa lata później przedstawione zmiany określono mianem chorób zależnych od immunoglobuliny

### Summary

IgG4-related diseases are characterised by tissue infiltration of IgG4-positive plasma cells and diffuse or localised fibrosis. Elevated serum IgG4 is also present. With time the subsequent organs are affected; thus high levels of IgG and IgG4 should prone to systematic control to prevent multiorgan dysfunction. Detailed diagnostics is necessary and should include radiologic, ultrasonographic and tomographic evaluation, measurements of serum IgG4 and laboratory parameters specific to dysfunction of the affected organ. An isolated infiltration by IgG4+ plasmocytes or elevated IgG4/IgG ratio constitutes relatively non-specific findings. Thus, during diagnostics the combined presence of the characteristic histopathological appearance, increased numbers of IgG4+ plasma cells, elevated serum IgG4 and organomegaly with progressing organ dysfunction is necessary. Glucocorticosteroids are effective in most cases (at least at the beginning of treatment), but disease flares are common. The effectiveness of biologic therapy is also underlined in the literature.

IgG4 [2, 3]. Od tej pory wiele jednostek opisywanych jako narządowo swoiste określa się dziś mianem chorób IgG4-zależnych.

Choroby te mogą dotyczyć każdego narządu, jednak częściej rozwijają się w trzustce, przewodzie wątrobowo-żółciowym, gruczołach ślinowych, oczodole oraz węzłach chłonnych. Wystąpienie objawów chorobowych wiąże się zwykle z masywnym zajęciem danego narządu [4–6]. W większości przypadków początek choroby jest podostry,

---

#### Adres do korespondencji:

dr n. med. Bogna Grygiel-Górniak, Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. 28 Czerwca 1956 r. 135–147, 61-545 Poznań, e-mail: bgrygiel@ump.edu.pl

Praca wpłynęła: 21.01.2013 r.

bez obecności objawów ogólnoustrojowych, stąd rozpoznanie ustalane jest zwykle przypadkowo podczas diagnostyki laboratoryjnej lub radiologicznej. W badaniach obrazowych obserwuje się powiększenie narządu będące wynikiem obrzęku i toczącego się w nim procesu zapalnego. Zmiany obserwowane w biopsjach tkankowych zależą od zajętego obszaru anatomicznego oraz czasu trwania choroby. Histopatologicznie stwierdza się nacieki z limfocytów i plazmacytów IgG4+ oraz obecność włóknienia charakteryzującego się promienistym ułożeniem plazmacytów dającym obraz szprych w kole (*storiform fibrosis*). W obserwowanych zmianach zapalnych mogą być obecne wszystkie podklasy immunoglobulin, ale dominują nacieki z IgG4 [5–8]. Wprawdzie choroby te charakteryzują się dobrą odpowiedzią na terapię glikokortykosteroidami (GKS), lecz w niektórych przypadkach może być konieczne zastosowanie leków modyfikujących przebieg choroby lub leczenie biologiczne.

Duże znaczenie w procesie diagnostycznym ma odróżnienie chorób IgG4-zależnych od tradycyjnych autoimmunologicznych chorób narządowo swoistych. Cechami różnicującymi są płeć i wiek chorych oraz charakterystyczne zmiany histopatologiczne. Choroby IgG4-zależne najczęściej występują u mężczyzn w średnim wieku lub starszych, towarzyszy im nacieczenie plazmacytami IgG4-dodatnimi, a w surowicy stwierdza się zwiększone stężenia IgG4 [4, 5]. Badaniem, które pozwala ostatecznie rozpoznać choroby IgG4-zależne, jest ocena histopatologiczna z barwieniem immunohistochemicznym [8, 9].

## Nomenklatura

W literaturze choroby IgG4-zależne są opisywane jako:

- włóknienie IgG4-zależne (*IgG4-related sclerosing disease*),
- autoimmunologiczna choroba IgG4-zależna (*IgG4-related autoimmune disease*),
- układowe wielogniskowe włóknienie związane z IgG4 (*IgG4-associated multifocal systemic fibrosis*),
- układowy IgG4-zależny zespół plazmatyczny (*systemic IgG4 plasmacytic syndrome* – SIPS),
- IgG4-zależny wielonarządowy zespół limfoproliferacyjny (*IgG4-related multiorgan lymphoproliferative syndrome* – IgG4-MOLPS) [4].

## Charakterystyka immunoglobuliny G4

IgG4 jest najrzadziej występującą podklasą IgG i stanowi ok. 3–6% całkowitej ilości surowiczej IgG. Wykazuje ona właściwości przeciwwzpalne, jej stężenie w stanie fizjologicznym jest stabilne. Odmierna sekwencja aminokwasowa IgG4 w porównaniu z innymi podklasami IgG przyczynia się do większej wrażliwości dwóch łańcuchów ciężkich na działanie czynników chemicznych. W konsekwencji obserwuje się ich rozdział oraz losową rekombinację, co

umożliwia syntezę asymetrycznych przeciwciał z dwoma różnymi miejscami łączącymi antygen. Ta unikalna właściwość IgG4 jest nazywana półantygenową reakcją wymiany, a powstałe w jej wyniku immunoglobuliny nie mają możliwości krzyżowego łączenia się z antygenem, tracą zatem zdolność tworzenia kompleksów immunologicznych [9, 10]. Wprawdzie IgG4 wiąże się z białkiem C1q, jednak nie ma możliwości aktywacji klasycznej drogi dopełniacza [10, 11]. Wykazuje natomiast zdolność wiązania się z fragmentem Fc innej immunoglobuliny IgG, zwłaszcza siostrzanej IgG4 [12, 13].

Immunoglobulina G4 jest także zależna od limfocytów pomocniczych typu 2 (Th2), które odgrywają istotną rolę w procesach alergizacji, a fizjologiczna odpowiedź IgG4-zależna może być zainicjowana przez powtarzającą się ekspozycję na antygen. Przypuszcza się więc, że czynnikami spustowymi w chorobach IgG4-zależnych mogą być czynniki autoimmunologiczne i zakaźne. W odpowiedzi na działanie cytokin Th2-zależnych, takich jak interleukiny 4, 5, 10 i 13 oraz transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (*transforming growth factor  $\beta$*  – TGF- $\beta$ ), dochodzi do pojawienia się eozynofilii, zwiększenia stężeń IgG4 i IgE oraz progresji włóknienia, a więc zmian, które są charakterystyczne dla chorób IgG4-zależnych [10].

Zauważono, że duże surowicze stężenia IgG4 (zwłaszcza w przypadku IgG4-zależnego zapalenia trzustki) korelują z nasileniem objawów klinicznych, bardziej burzliwym przebiegiem choroby, masywnym nacieczeniem narządu, współwystępowaniem zmian IgG4-zależnych w innych narządach oraz słabszą odpowiedzią na leczenie. Masywne nacieczenie narządu przez komórki zapalne (plazmocyty IgG4+ i limfocyty) może prowadzić do jego zniszczenia [6, 14, 15]. Jeśli stężenie IgG4 jest małe, zwykle objawy chorobowe są łagodne bez obecności zaburzeń ogólnoustrojowych (np. żółtaczk lub cukrzycy), zmiany w biopsji są niewielkie (ogniskowe) oraz stosunkowo często obserwuje się samoistną remisję [15, 16].

## Kryteria diagnostyczne chorób IgG4-zależnych

Ostatnio opublikowano zasady diagnostyczne umożliwiające z dużym prawdopodobieństwem rozpoznawanie chorób IgG4-zależnych [4] (tab. I). W kryteriach tych uwzględniono zmiany występujące w najczęściej zajętych narządach, mogą być one bezużyteczne w przypadku zajęcia innych obszarów anatomicznych. Dlatego podkreśla się konieczność stworzenia indywidualnych kryteriów rozpoznania charakterystycznych dla danej jednostki chorobowej.

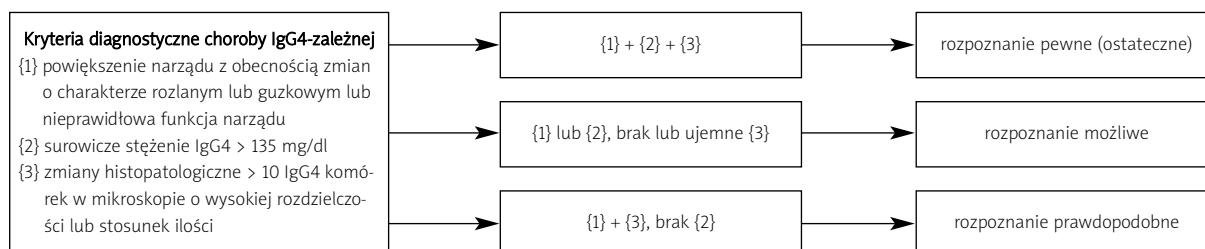
Pewne rozpoznanie choroby IgG4-zależnej można ustalić wtedy, gdy stwierdzi się organomegalie z obecnością nacieku zapalnego lub zaburzeniem fizjologicznej funkcji narządowej [1], zwiększone stężenie IgG4 > 135 mg/dl

**Tabela I.** Zasady rozpoznania chorób IgG4-zależnych [4]  
**Table I.** Diagnostic rules of IgG4-related diseases [4]

<b>Zmiany bardzo sugerujące chorobę IgG4-zależną</b>	
objawy kliniczne	symetryczny obrzęk gruczołów łzowych, przyusznych i podżuchwowych
	autoimmunologiczne zapalenie trzustki
	pseudoguz zapalny w zajęтым narządzie
	włóknienie zaotrzewnowe
	podejrzanie choroby Castlemana
parametry laboratoryjne	surowica: stężenie IgG4 > 135 mg/dl
	biopsja tkankowa: stosunek IgG4+/IgG + komórek plazmatycznych > 40%
<b>Zmiany sugerujące chorobę IgG4-zależną</b>	
objawy kliniczne	obustronny obrzęk przynajmniej jednego z gruczołów: łzowych, przyusznych lub podżuchwowych
	pseudoguz oczodołu
	stwardniające zapalenie dróg żółciowych
	zapalenie gruczołu krokowego
	przerostowe zapalenie opony mózgowo-rdzeniowej (głównie twardej)
	śródmiażdżowe zapalenie płuc
	śródmiażdżowe zapalenie nerek
	zapalenie lub niedoczynność tarczycy
	niedoczynność przysadki
	tętniak zapalny aorty
parametry laboratoryjne	hipergammaglobulinemia nieznanego pochodzenia lub obecność kompleksów immunologicznych
	hipokomplementemia
	wzrost poziomu IgE lub eozynofilia
	obrzęk węzłów chłonnych rozpoznany w badaniu tomografii komputerowej z galem lub fluoro-D-glukozowej emisyjnej tomografii pozytonowej (FDG-PET)
<b>Kryteria diagnostyczne dla chorób IgG4-zależnych</b>	badania kliniczne wykazujące charakterystyczny rozlany/zlokalizowany obrzęk lub obecność masy w jednym lub wielu narządach
	zwiększone stężenie IgG4 w surowicy (> 135 mg/dl)
<b>Zmiany histopatologiczne</b>	obecność nacieków limfocytowych i plazmatycznych oraz włóknienia
	nacieczenie komórkami plazmatycznymi IgG4+: stosunek IgG4+/IgG+ komórek > 40% oraz > 10 IgG4+ komórek plazmatycznych w mikroskopie o wysokiej rozdzielczości

{2} oraz charakterystyczne zmiany histopatologiczne {3} (ryc. 1). Jeśli nie są spełnione wszystkie powyższe kryteria, wówczas rozpoznanie choroby IgG4-zależnej jest możliwe lub prawdopodobne. Przedstawione kryteria nie zawsze pozwalają na pewne rozpoznanie choroby IgG4-zależnej. Kryteria te mają stosunkowo niewielką czułość w przypadku

rozpoznania IgG4-zależnego zapalenia trzustki, włóknienia przestrzeni zaotrzewnowej czy zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (ponieważ biopsja z tych miejsc jest często niemożliwa), natomiast są one wystarczająco czułe w momencie ustalenia rozpoznania IgG4-zależnej choroby Mikulicza czy zapalenia nerek [17, 18].



Ryc. 1 Kryteria diagnostyczne chorób IgG4-zależnych.

Fig. 1. The diagnostic criteria of IgG4-related diseases.

## Przykłady chorób IgG4-zależnych

Wiele zaburzeń klinicznych, które do tej pory były opisywane jako choroby narządowo swoiste, obecnie postrzegane są jako choroby zależne od IgG4 (tab. II) [4]. Początek chorób IgG4-zależnych jest zwykle podostry. W momencie wystąpienia objawów najczęściej dochodzi do obrzęku danego narządu lub jego zniszczenia. Rzadko obserwuje się jednoczesne masywne uszkodzenia wielonarządowe [4, 19]. Najczęściej zajętymi narządami w przebiegu chorób IgG4-zależnych są trzustka, przewód wątrobowo-żółciowy, gruczoły ślinowe, oczodół oraz węzły chłonne. Proces chorobowy rzadziej dotyczy aorty, śródpiersia, przestrzeni zaotrzewnowej, tkanek miękkich, skóry, ośrodkowego układu nerwowego, tarczycy, górnych dróg oddechowych i płuc, nerek, gruczołu krokowego czy sutkowego. Często obserwuje się współwystępowanie zapalenia trzustki z procesami IgG4-zależnymi w innych narządach (węzłach chłonnych, gruczołach ślinowych i łzowych, nerkach oraz tarczycy) [5, 15]. Z czasem, zwykle po kilku latach, dochodzi do zajęcia kolejnych narządów i pojawienia się nowych objawów (w tym zmian śródmiąższowych w płucach i włóknienia zaotrzewnowego).

### IgG4-zależne zapalenie trzustki

U 40–60% pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem trzustki obserwuje się obecność IgG4 w naciekach tkankowych i/lub surowicy [1–3]. IgG4-zależne zapalenie trzustki zwykle dotyczy mężczyzn w średnim i starszym wieku (wiek zachorowania wynosi 59–68 lat). Stosunek chorych mężczyzn do chorych kobiet wynosi 4–7,5 : 1 (tab. II). Choroba ta charakteryzuje się niewielkim nasileniem objawów brzusznych, incydentalnie stwierdza się obecność ostrego zapalenia trzustki. Objawy ogólnoustrojowe, takie jak cukrzyca czy biegunka tłuszczowa, występują sporadycznie [20, 21]. W badaniach obrazowych stwierdza się rozległe powiększenie trzustki (głównie jej głowy), a we wstecznej endoskopowej cholangiopankreatografii (ERCP) obecne są nieregularne zwężenia przewodu trzustkowego. Ze względu na to, że zarówno objawy kliniczne, jak i radiologiczne imitują raka gruczołowego trzustki nie-

zbędna jest diagnostyka różnicowa w tym kierunku. Histopatologicznie obserwuje się nacieki z komórek plazmatycznych IgG4-dodatnich, co pozwala różnicować tę chorobę z autoimmunologicznym zapaleniem trzustki niezwiązanym z IgG4, w przypadku którego obecne są nacieki neutrofilowe, rzadko stwierdza się ziarniniaki nabłonkowe [6, 8].

Jeżeli wartości IgG4 są wysokie, obserwuje się bardziej aktywny przebieg choroby, większą częstość występowania żółtaczki na początku choroby, częściej stwierdza się rozlane powiększenie trzustki w badaniach obrazowych oraz istotne wyższy wychwyty 18F-2-fluoro-2-deoksy-D-glukozy przez zmiany trzustkowe [22]. Jednocześnie u większego odsetka chorych występują zmiany pozatrzustkowe oraz konieczne jest przewlekłe leczenie podtrzymujące [23].

Jeśli surowicze wartości IgG4 są niskie, zwykle nie stwierdza się objawów ogólnoustrojowych (takich jak gorączka, bóle brzucha, wymioty, bóle mięśniowe, cukrzyca), nacieczenie w biopsji jest niewielkie, odpowiedź na leczenie jest bardzo dobra, a nawet możliwa jest samoistna remisja. Jednak mimo łagodnego przebiegu choroby czasami obserwuje się jej nawrót, a u wielu pacjentów rozwijają się objawy innych chorób IgG4-zależnych (np. przewlekłe zapalenie gruczołów ślinowych i łzowych lub tętniak aorty). Potencjalnie nieodwracalne zmiany obejmują marskość i nadciśnienie wrotne oraz włóknienie przestrzeni zaotrzewnowej lub gruczołu tarczowego. Z tego powodu przeważa koncepcja niezwłocznego rozpoczęcia terapii, a nie wyczekiwania do momentu rozwoju pierwszych objawów klinicznych [24, 25]. Zastosowanie glikokortykosteroidoterapii sprzyja szybszemu osiągnięciu remisji i poprawie funkcji egzokrynnej trzustki, dlatego powinno być stosowane jako standardowe leczenie wstępne [25].

Zaprezentowane przez ekspertów japońskich stanowisko sugeruje rozpoczęcie leczenia od dawki prednizolonu 0,6 mg/kg m.c. przez 2–4 tygodnie, a po uzyskaniu poprawy redukcję dawki do 5 mg/dobę w czasie kolejnych 3–6 miesięcy. W celu zapobieżenia nawrotom stosuje się leczenie podtrzymujące w dawce 2,5–5 mg/dobę przez 3 lata [26]. Jeśli nie ma znacznej poprawy po 2–3 tygodniach

**Tabela II.** Charakterystyka chorób IgG4-zależnych  
**Table II.** Characteristics of IgG4-related diseases

Zajęty narząd	Jednostka chorobowa	Podstawowe objawy kliniczne	Badania obrazowe (USG, TK, MRI lub PET) i histopatologiczne	Diagnostyka różnicowa
trzustka	IgG4-zależne autoimmunologiczne zapalenie trzustki	– objawy brzuszne o umiarkowanym nasileniu (zwykle bez ostrego zapalenia trzustki) – żółtaczka zatorowa (przebieg bezbołowy) – rzadko objawy ogólnoustrojowe – dobra odpowiedź na glikokortykosteroidoterapię	– powiększenie trzustki (głównie jej głowy) – pogrubienie torebki trzustki i zaokrąglenie jej brzegów o niskiej echogenności – ERCP: nieregularne zwężenia przewodu trzustkowego	– autoimmunologiczne zapalenie trzustki – rak gruczołowy trzustki
węzły chłonne	limfadenopatia	– niewielkie i bezbolesne powiększenie wielu węzłów chłonnych, najczęściej śródpiersiowych, pachowych i wewnątrzbrzusznych – brak objawów ogólnoustrojowych – 80% współwystępuje z IgG4ZT	TK: – powiększenie węzłów chłonnych – konieczna biopsja węzła chłonnego oraz barwienie immunohistochemiczne w celu wykazania obecności IgG4 w biopsatach	– chłoniak – sarkoidoza – choroba Castlemana – rozсіяne zmiany nowotworowe
układ wątrobowo-żółciowy	IgG4-zależne zapalenie dróg żółciowych	– żółtaczka zatorowa – gorączka – podwyższone wartości enzymów wątrobowych i bilirubiny – 50–90% współwystępuje z IgG4ZT	EUS/IDUS: – pogrubienie ściany przewodów żółciowych lub włóknienie zewnątrztrzustkowych przewodów żółciowych biopsat: – limfoplazmatyczne nacieczenie dróg żółciowych i ich włóknienie z obecnością komórek IgG4+	– pierwotne wtórnijące zapalenie dróg żółciowych
	rozlane bezkamicze zapalenie pęcherzyka żółciowego	– podwyższone wartości enzymów wątrobowych i bilirubiny – 25% współwystępuje z IgG4ZT	TK: – powiększenie pęcherzyka żółciowego	– nowotwór pęcherzyka żółciowego
	pseudoguz wątroby	– podwyższone wartości enzymów wątrobowych i bilirubiny	– guz wątroby w USG – zakrzepowe zapalenie żył wątrobowych w przebiegu pseudoguzowa wątroby	– autoimmunologiczne zapalenie wątroby – pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych – przewłokłe WZW – marskość wątroby

Tabela II. Cd.  
Table II. Cont.

Zajęty narząd	Jednostka chorobowa	Podstawowe objawy kliniczne	Badania obrazowe (USG, TK, MRI lub PET) i histopatologiczne	Diagnostyka różnicowa
tarczyca	podtyp zapalenia Hashimoto lub podtyp wola Riedla	– objawy niedoczynności tarczycy – wzrost poziomu przeciwciał antytyreoglobulinowych oraz IgG4 w surowicy – 26,8% współwystępuje z IgG4ZI	USG/TK: – guzki lub rozległe zmiany o charakterze zapalnym biopsjat: – rozległe limfoplazmatyczne nacieczenie tarczycy z obecnością komórek IgG4+ – włóknienie wieloogniskowe	– zapalenie tarczycy niezależne od IgG4
prześcierzń zaotrzewnowa	włóknienie zaotrzewnowe	– zwężenie moczowodu – zespół żyły głównej górnej	USG/TK/PET: – efekt masy biopsjat: – włóknienie z nacieczeniem IgG4 dodatnimi komórkami plazmatycznymi	– zmiany nowotworowe, głównie płuc – chłoniak – sarkoidoza – gruźlica
nerki	idiopatyczne cewkowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek	– wzrost kreatyniny – białkomocz – hipokomplementemia	USG/TK: – pседoguz zapalny lub liczne drobne zagęszczenia biopsjat: – strefowe cewkowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek z naciekiem zapalnym zawierającym komórki IgG4+ – włóknienie śródmiażdżowe – atrofia cewek nerkowych	– idiopatyczne błoniaste – kłębuszkowe zapalenie nerek

USG – ultrasonografia; TK – tomografia komputerowa; MRI – magnetyczny rezonans jądrowy (magnetic resonance imaging); PET – pozytonowa tomografia emisyjna (positron emission tomography); IgG4ZI – IgG4-zależne zapalenie trzustki; ERCP – wsteczna endoskopowa cholangiopancreatografia (endoscopic retrograde cholangiopancreatography); EUS – endoskopowa ultrasonografia (endoscopic ultrasound); IDUS – ultrasonografia wewnątrzprzewodowa (intraductal ultrasonography); choroba Castlemanna (inaczej zespół POEMS) – bardzo rzadka odmiana szpiczaka plazmocytozy, w którego przebiegu obserwuje się polineuropatię, organomegalie, endokrynopatię, gammopatię monoklonalną i zmiany skóry; WZW – wirusowe zapalenie wątroby

od momentu rozpoczęcia glikokortykosteroidoterapii, należy zrewidować rozpoznanie.

Inne stanowisko prezentują naukowcy amerykańscy, którzy sugerują podawanie 40 mg prednizolonu dziennie i kontynuowanie leczenia przez 4 tygodnie. Następnie należy zmniejszać dawkę leku o 5 mg tygodniowo przez 7 tygodni, zmniejszając ją aż do całkowitego odstawienia leczenia z końcem 11. tygodnia [27]. Pomimo bardzo dobrej odpowiedzi na glikokortykosteroidoterapię, u części chorych z IgG4-zależnym zapaleniem trzustki dochodzi do nawrotu choroby podczas próby zmniejszenia dawki prednizolonu lub jego odstawienia [20]. Ryzyko nawrotu zwiększa się znacznie wraz z czasem trwania choroby, a nawroty występują u 1/3 pacjentów po 6 miesiącach od odstawienia GKS i osiągają przeszło 90% po 3 latach od zaprzestania leczenia [26].

### IgG4-zależna limfadenopatia

Limfadenopatia często współwystępuje z IgG4-zależnym zapaleniem trzustki [28, 29], lecz może się rozwinąć w przebiegu każdej choroby IgG4-zależnej o pierwotnej lokalizacji pozawęzłowej (tab. II). Zwykle dochodzi do bezobjawowego zajęcia wielu węzłów chłonnych, ale znane są przypadki ostrego przebiegu choroby z dysfunkcją wielonarządową. Ze względu na to, że zajęte węzły są niebolesne, ich powiększenie jest rozpoznawane przypadkowo w czasie badań obrazowych [18]. Uogólnioną limfadenopatię należy różnicować przede wszystkim z chorobą nowotworową, w której przebiegu obserwuje się znaczne powiększenie węzłów chłonnych, zwiększenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej oraz obecność objawów ogólnoustrojowych, takich jak gorączka lub utrata masy ciała [29]. Sama biopsja węzła chłonnego w przebiegu IgG4-zależnej limfadenopatii jest zwykle niewystarczająca, ponieważ występujące zmiany opisywane są jako reaktywna pęcherzykowa hiperplazja. W związku z tym konieczne jest barwienie immunohistochemiczne w celu wykazania obecności nacieków IgG4 w biopsji.

### IgG4-zależne zmiany wątrobowo-żółciowe

IgG4-zależne zapalenie dróg żółciowych często występuje z IgG4-zależnym zapaleniem trzustki (rzadko jest to zmiana izolowana). Najczęściej stwierdza się żółtaczkę zatorową z obecnością gorączki, a w badaniach obrazowych – pogrubienie przewodów żółciowych (najczęściej ich części wewnątrztrzustkowej). Zmiany te są wynikiem występującego nacieczenia i włóknienia, dlatego nie są widoczne podczas wykonywania ERCP [16, 18]. IgG4-zależne zapalenie dróg żółciowych należy różnicować przede wszystkim z pierwotnym włókniejącym zapaleniem dróg żółciowych (które jest chorobą postępującą i wymagającą przeszczepu wątroby, natomiast zapalenie IgG4-

-zależne w większości przypadków dobrze odpowiada na glikokortykosteroidoterapię [27].

W przypadku zajęcia pęcherzyka żółciowego obserwuje się rozlane bezkamicze zapalenie tego narządu [30], natomiast zajęcie wątroby jest zwykle rozległe i określa się je mianem zapalnego pseudoguza [31].

### IgG4-zależne zapalenie tarczycy

W literaturze najczęściej opisuje się dwa typy IgG4-zależnej choroby gruczołu tarczowego, które są podtypami powszechnie znanych jednostek chorobowych, takich jak choroba Hashimoto lub inwazyjne włókniste zapalenie tarczycy (wole Riedla) [32–34]. Najczęściej występuje podtyp zapalenia Hashimoto, który charakteryzuje się limfoplazmatycznym nacieczeniem tarczycy z obecnością komórek IgG4-dodatnich i towarzyszącym włóknieniem oraz zwiększeniem stężenia IgG4 w surowicy [32]. Często w jej przebiegu stwierdza się obecność przeciwciał antytyreo globulinowych [24, 35].

### IgG4-zależne zajęcie oczodołu, gruczołów łzowych i ślinianek

Zarówno gruczoły łzowe, jak i tkanki miękkie oczodołu są często zajęte w przebiegu IgG4-zależnych chorób i mogą być ich pierwszym objawem. Histopatologicznie stwierdza się włóknienie wielogniskowe oraz eozynofilowe włóknienie śródnacyniowe. Zmianom tym towarzyszy jedno- lub dwustronny bezbolesny obrzęk gruczołów łzowych, bez istotnego upośledzenia ostrości wzroku i suchego zapalenia rogówki oraz spojówek (*keratoconjunctivitis sicca*) [36].

Jednoczesne zajęcie gruczołów łzowych, ślinianek przyusznych i podżuchwowych określa się mianem choroby Mikulicza [37]. Zmiany te klasyfikowano w przeszłości jako podtyp choroby Sjögrena (*chronic dacryoadenitis and sialadenitis*), w których przebiegu obserwowano symetryczny przewlekły obrzęk gruczołów łzowych i ślinowych. Obecnie zalicza się je do chorób IgG4-zależnych, podkreślając jednocześnie występujące różnice [37, 38].

Choroba Sjögrena, w odróżnieniu od choroby Mikulicza, występuje w równym stopniu u kobiet i u mężczyzn, nasilenie kseroftalmii i kserostomii jest niewielkie, a choroba częściej współwystępuje z autoimmunologicznym zapaleniem trzustki. W surowicy stwierdza się zwiększone stężenia IgG4 oraz obecność IgG4-dodatnich komórek w biopsjach tkankowych, a także lepszą odpowiedź na glikokortykosteroidoterapię niż w zespole Sjögrena [38].

### Leczenie chorób IgG4-zależnych

Niestety, do tej pory nie opublikowano wiarygodnych badań kontrolnych z randomizacją, które dałyby podsta-

wę do opracowania wytycznych dotyczących leczenia chorób IgG4-zależnych. Obecne dane w większości przypadków opierają się na skuteczności leczenia IgG4-zależnego zapalenia trzustki. Zwykle choroby IgG4-zależne charakteryzują się dobrą odpowiedzią na GKS, dlatego większość autorów sugeruje konieczność leczenia w momencie rozpoznania choroby [24, 25].

Wskutek zastosowania glikokortykosteroidoterapii obserwuje się zmniejszenie surowiczego stężenia IgG4 i liczby komórek limfoidalnych oraz komórek plazmatycznych IgG4-dodatnich w zajętych tkankach. Jednak całkowita normalizacja IgG4 w surowicy występuje tylko u niewielu pacjentów leczonych GKS oraz obserwuje się nawroty choroby w momencie odstawienia leczenia [26].

U pacjentów z nawrotami lub chorobą oporną na leczenie podejmowano próby leczenia immunosupresyjnego. Rekomendacje amerykańskie sugerują rozpoczęcie leczenia immunosupresyjnego wówczas, gdy podczas próby zmniejszenia dawki prednizolonu przynajmniej raz wystąpił nawrót choroby. Lekami z wyboru są azatiopryna lub mykofenolan mofetylu [27]. W przypadku nawracającej lub odpornej na leczenie choroby uzasadnione wydaje się zastosowanie rytuksymabu [5, 15, 24]. Podejmowano również próby terapii bortezomibem i wykazano jego skuteczność w leczeniu IgG4-zależnej choroby płuc oraz pseudoguza oczodołu. Bortezomib jest inhibitorem proteasomu, działa silnie cytotoksycznie na komórki plazmatyczne i stosuje się go w leczeniu szpiczaka mnogiego. Ze względu na podstawowe znaczenie komórek plazmatycznych w naciekach zapalnych zastosowanie tego leku w terapii chorób IgG4-zależnych wydaje się uzasadnione [24].

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

#### Piśmiennictwo

1. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *New Engl J Med* 2001; 344: 732-738.
2. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003; 38: 982-984.
3. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *The American J Gastroenterol* 2003; 98: 2811-2812.
4. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 1-14.
5. Guma M, Firestein GS. IgG4-related diseases. *Best Pract Res Clin Rheum* 2012; 26: 425-438.
6. Saeki T, Saito A, Hiura T, et al. Lymphoplasmacytic infiltration of multiple organs with immunoreactivity for IgG4: IgG4-related systemic disease. *Intern Med* 2006; 45: 163-167.
7. Khosroshahi A, Stone JH. IgG4-related systemic disease: the age of discovery. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 72-73.
8. Smyrk TC. Pathological features of IgG4-related sclerosing disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 74-79.
9. Aalberse RC, Schuurman J. IgG4 breaking the rules. *Immunology* 2002; 105:9-19.
10. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispen T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 469-477.
11. Tao MH, Smith RI, Morrison SL. Structural features of human immunoglobulin G that determine isotype-specific differences in complement activation. *J Exp Med* 1993; 178: 661-667.
12. Rispen T, Ooievaar-De Heer P, Vermeulen E, et al. Human IgG4 binds to IgG4 and conformationally altered IgG1 via Fc-Fc interactions. *J Immunol* 2009; 182: 4275-4281.
13. Schuurman J, Perdok GJ, Gorter AD, et al. The inter-heavy chain disulfide bonds of IgG4 are in equilibrium with intra-chain disulfide bonds. *Mol Immunol* 2001; 38: 1-8.
14. Aucouturier P, Danon F, Daveau M, et al. Measurement of serum IgG4 levels by a competitive immunoenzymatic assay with monoclonal antibodies. *J Immunol Methods* 1984; 74: 151-162.
15. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 539-551.
16. Wakabayashi T, Kawaura Y, Satomura Y, et al. Long-term prognosis of duct-narrowing chronic pancreatitis: strategy for steroid treatment. *Pancreas* 2005; 30: 31-39.
17. Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, et al. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J Gastroenterol* 2011; 46: 277-288.
18. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 21-30.
19. Khosroshahi A, Stone JH. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 57-66.
20. Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, et al. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J Gastroenterol* 2011; 46: 277-288.
21. Okazaki K, Uchida K, Miyoshi H, et al. Recent concepts of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *Clin Rev Allerg Immunol* 2011; 41: 126-138.
22. Kawa S, Ito T, Watanabe T, et al. The utility of serum IgG4 concentrations as a biomarker. *Int J Rheumatol* 2012; 2012: 198314.
23. Matsubayashi H, Sawai H, Kimura H, et al. Characteristics of autoimmune pancreatitis based on serum IgG4 level. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 731-735.
24. Khosroshahi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 67-71.
25. Ito T, Nishimori I, Inoue N, et al. Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2007; 42 (Suppl. 18): 50-58.
26. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009; 58: 1504-1507.
27. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706-715.
28. Cheuk W, Yuen HK, Chu SY, et al. Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 671-681.
29. Sato Y, Kojima M, Takata K, et al. Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease. *Mod Pathol* 2009; 22: 589-599.



30. Abraham SC, Cruz-Correa M, Argani P, et al. Lymphoplasmacytic chronic cholecystitis and biliary tract disease in patients with lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 441-451.
31. Zen Y, Harada K, Sasaki M, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1193-1203.
32. Li Y, Bai Y, Liu Z, et al. Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *Pathol Int* 2009; 59: 636-641.
33. Dahlgren M, Khosroshahi A, Nielsen GP, et al. Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1312-1318.
34. Kakudo K, Li Y, Taniguchi E, et al. IgG4-related disease of the thyroid glands. *Endocr J* 2012; 59: 273-281.
35. Li Y, Nishihara E, Hirokawa M, et al. Distinct clinical, serological, and sonographic characteristics of hashimoto's thyroiditis based with and without IgG4-positive plasma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1309-1317.
36. Cheuk W, Yuen HK, Chan JK. Chronic sclerosing dacryoadenitis: part of the spectrum of IgG4-related Sclerosing disease? *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 643-645.
37. Masaki Y, Kurose N, Umehara H. IgG4-related disease: a novel lymphoproliferative disorder discovered and established in Japan in the 21st century. *J Clin Exp Hematop* 2011; 51: 13-20.
38. Masaki Y, Dong L, Kurose N, 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: 1310-1315.