

Zespół Mikulicza – choroba IgG4 zależna. Opis przypadku

Mikulicz Syndrome – IgG4-related disease. A case report

OLGA BRZEZIŃSKA-PAWŁOWSKA¹, GRZEGORZ CICHOSZ², JOANNA MAKOWSKA²

¹ Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

² Klinika Reumatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Zespół Mikulicza zaliczany jest do grupy chorób IgG4 zależnych, w których dochodzi do naciekania zajętych narządów plazmocytami produkującymi immunoglobuliny G4. Typowym objawem choroby jest włóknienie oraz narastająca dysfunkcja narządu. Poniższy artykuł poza opisem przypadku chorej, u której w przebiegu zespołu Mikulicza zajęte zostały gruczoły łzowe, ślinowe oraz tarczyca, zawiera również przegląd literatury, omawia kryteria rozpoznania, proponowane schematy leczenia oraz trudności diagnostyczne.

Słowa kluczowe: zespół Mikulicza, choroba IgG4 zależna, zapalenie, ślinianka, zespół Sjögrena, cukrzyca, zapalenie tarczycy

Summary

Mikulicz Syndrome belongs to the recently distinguished group of IgG4-related diseases, where IgG4 producing plasma cells infiltrate certain organs. A common manifestations of the disease are fibrosis and slowly progressing dysfunction of the affected organ. The article presents a case report of a patient suffering from Mikulicz Syndrome whose lacrimal, salivary and thyroid glands were affected. We also present a literature review, discussing the diagnostic criteria, treatment standards and difficulties occurring during the diagnostic procedure.

Keywords: Mikulicz syndrome, IgG4, inflammation, salivary gland, Sjögren syndrome, diabetes, thyroiditis

© Alergia Astma Immunologia 2016, 21 (4): 000-000

www.alergia-astma-immunologia.pl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Olga Brzezińska-Pawłowska

Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź

tel. 42 6757309, fax 42 6782292; e-mail: olgabrzezinska@op.pl

Wstęp

Pierwszy opis choroby IgG4 zależnej pojawił się relatywnie niedawno bo w 2001 roku gdy Hamano i wsp. wyodrębnił grupę 20 pacjentów z włóknieniem trzustki i ocenili u nich profil immunoglobulin i ich podklas, dokumentując istotnie wyższe stężenie IgG4 w surowicy [1]. Wcześniej immunoglobuliny tej podklasy wiązane były głównie z chorobami pasożytniczymi lub alergicznymi, takimi jak astma oskrzelowa czy atopowe zapalenie skóry, i ich zdolnością do blokowania dostępu antygenów do osadzonych w błonie komórek tucznych immunoglobulin E [2,3]. W dwa lata po pierwszym opisie przedstawione zmiany określono mianem chorób zależnych od immunoglobuliny IgG4 [4]. Od tego czasu pojawiło się wiele opisów przypadków zmian o różnej lokalizacji i obrazie klinicznym. Wystąpienie objawów chorobowych wiąże się zwykle z masywnym zajęciem danego narządu i charakteryzuje się naprzemiennymi okresami ich zaostrzenia i remisji. W większości przypadków początek choroby jest podostry, bez obecności objawów ogólnoustrojowych. W badaniach obrazowych obserwuje się powiększenie narządu będące wynikiem obrzęku i toczącego się w nim procesu zapalnego, a w obrazie histopatologicznym poza promienistym ułożeniem plazmocytów dającym obraz „sprych w kole” widoczny jest również nacieki z limfocytów i plazmocytów IgG4+. Włóknienie może dotyczyć każdego narządu, jednak najczęściej obejmuje

węzły chłonne (65,3%), gruczoły ślinowe (64,4%), gruczoły łzowe (50,8%), trzustkę (38,1%), prostatę (35,4%) oraz przestrzeń zaotrzewnową (26,3%) [5]. Mężczyźni chorują 2-3 razy częściej od kobiet. Co ciekawe, istotny odsetek pacjentów posiada w wywiadzie choroby alergiczne – w kohorcie zebranej przez Zen i wsp. 19,3% a [5] w badaniu Lin i wsp. nawet 62% [6]. Do uznawanych obecnie kryteriów rozpoznania choroby należą [7]:

1. Powiększenie narządu z obecnością zmian o charakterze rozlanym lub guzkowym w pojedynczym lub kilku narządach;
2. Stężenie IgG4 w surowicy przekraczające 135 mg/dl;
3. Obraz histopatologiczny pod postacią nacieku złożonego z limfocytów, plazmocytów i fibroblastów lub/i stosunek komórek IgG4+ do IgG >40% oraz >10 komórek plazmatycznych IgG4+ ocenianych w mikroskopie o wysokiej rozdzielczości.

Pewne rozpoznanie można postawić w przypadku spełnienia wszystkich trzech wyżej wymienionych kryteriów. Ze względu na konieczność wykonania biopsji mają one jednak niewielką czułość w przypadku rozpoznania IgG4-zależnego zapalenia trzustki, włóknienia przestrzeni zaotrzewnowej czy zajęcia ośrodkowego układu nerwowego, gdzie pobranie materiału do badania histopatologicznego jest trudne lub wręcz niemożliwe. Są one jednak wystar-

czające do diagnostyki zajęcia takich narządów jak gruczoły ślinowe lub łzowe [8].

Poniższy opis dotyczy szczególnego przypadku choroby IgG4-zależnej, charakteryzującej się jednoczesnym zajęciem gruczołów łzowych, ślinianek przyusznych oraz podżuchwowych określanego mianem Zespołu Mikulicza [9] ze współistniejącym zajęciem trzustki i tarczycy. W przeszłości zmiany te klasyfikowane były zwykle jako seronegatywny podtyp choroby Sjögrena, manifestujący się zwykle znacznie słabiej wyrażonymi objawami suchości oczu i śluzówek jamy ustnej [10].

OPIS PRZYPADKU

Do Kliniki Reumatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w maju 2015 r. zgłosiła się 39-letnia pacjentka skierowana z poradni laryngologicznej, gdzie wstępnie rozpoznano nieokreśloną chorobę gruczołu ślinowego oraz wysunięto podejrzenie zespołu Sjögrena. Objawy pod postacią pieczenia oczu, zaburzenia ostrości widzenia, uczucia suchości w jamie ustnej, znacznego powiększenia i obrzęku lewej ślinianki przyusznej pojawiły się około roku przed hospitalizacją. W przeciągu ostatnich sześciu miesięcy chora odnotowała utratę masy ciała o około 15 kilogramów mimo braku zmiany diety lub trybu życia. Ponadto w wywiadzie mózgowo porażenie dziecięce. Od około 12 lat pacjentka chorowała na niedoczynność tarczycy z suplementacją lewotyroksyną 200 µg/d. Od 4 lat cierpiała także na cukrzycę, prawdopodobnie typu 2, leczoną lekami doustnymi i insuliną długodziałającą, jednak mimo zaleceń nie przestrzegała diety i nie kontrolowała glikemii.

W badaniach laboratoryjnych przy pierwszej hospitalizacji odnotowano znacznie podwyższony poziom glikemii oraz hemoglobiny glikowanej, niedokrwistość mikrocytarną, hipercholesterolemię oraz parametry stanu zapalnego nieznacznie przekraczające granice normy (tab. I). W trakcie pobytu wykonano badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, uwidaczniając kamicę pęcherzyka żółciowego i nerek oraz hyperechogeniczną strukturę wątroby i trzustki. W badaniu USG ślinianka przyuszna prawa powiększona – około 5,9x2,3x5,2 cm; hyperechogeniczna, w obrębie jej mięszu widoczne były dwie hypoechogeniczne zmiany ogniskowe lub wewnątrzśliniankowe węzły chłonne. Ślinianka przyuszna lewa powiększona – około 6,3x2,4x4,7 cm; w całym mięszu liczne drobne torbielowate przestrzenie, węzły chłonne na granicy powiększenia – 10-11 mm. Ślinianki podżuchwowe powiększone, symetryczne – obie

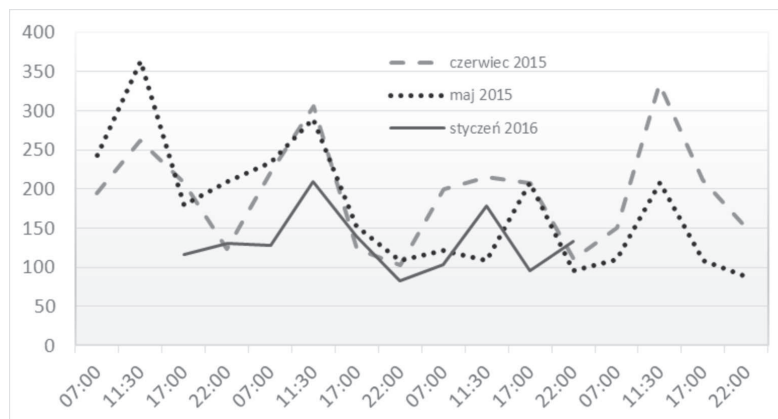
wielkości około 2 cm, o zmienionej echogeniczności – obraz mógł odpowiadać obecności bardzo drobnych przestrzeni torbielowatych i włóknistych przegród łącznotkankowych. Wykonano także scyntyografię dynamiczną ślinianek, uwidaczniając asymetrię gromadzenia znacznika w obrębie ślinianek przyusznych – z większym natężeniem po stronie prawej i prawidłową reakcją na bodziec kwaśny. Ślinianki podżuchwowe natomiast znacznik wychwytywały słabo i nie reagowały na bodźce smakowe. Oznaczono również ogólne stężenie immunoglobulin oraz ich podklas, ujawniając podwyższony poziom IgG4 w surowicy przy jednoczesnym braku przeciwciał anty-Ro i anty-La w profilu ANA. Wykonano także biopsję zajętych ślinianek – w obrazie histopatologicznym opisano włóknienie i naciek limfocytarny; ze względów technicznych nie wykonano celowanego barwienia w kierunku obecności IgG4 w badanym preparacie. Rozpoznano zespół Mikulicza. Ze względu na niewyrównane poziomy glikemii u chorej zmodyfikowano insulinoterapię oraz leczenie doustne i zalecono kolejną wizytę celem włączenia sterydoterapii.

Ze względu na brak satysfakcjonującej poprawy kontroli glikemii po miesiącu chorą przyjęto ponownie do oddziału celem szpitalnej modyfikacji leczenia. Mimo intensywnej insulinoterapii uzyskano jedynie niewielką poprawę kontroli glikemii, ze względu jednak na postawioną wcześniej diagnozę zdecydowano o włączeniu prednizonu w początkowej dawce 20 mg/d. Obserwowano szybką redukcję wielkości ślinianek i zmniejszenie suchości bez pogorszenia kontroli glikemii (ryc. 1).

W styczniu 2016 r. chorą ponownie przyjęto do Kliniki celem diagnostyki utrzymującej się mimo suplementacji żelaza niedokrwistości mikrocytarnej oraz oceny aktywności i zaawansowania pozostałych chorób, w tym zdiagnozowanego wcześniej Zespołu Mikulicza. W chwili przyjęcia chora była bez dolegliwości, utrzymywało się dyskretne powiększenie ślinianki przyusznej po stronie lewej, pozostałe wcześniej powiększone gruczoły wyczuwalne były jedynie przy palpacji. W trakcie pobytu wykonano kontrolne badanie poziomu IgG4, parametrów stanu zapalnego, które powróciły do normy (ryc. 1). Obserwowano znaczną poprawę kontroli glikemii, choć wciąż z nieprawidłową wartością hemoglobiny glikowanej. Poszukując powodu niedokrwistości wykonano gastroscopię, uwidaczniając nadżerkowe zapalenie żołądka, włączono stosowne leczenie, kontynuowano sterydoterapię w zredukowanej dawce 10 mg/d. Obecnie u chorej całkowicie wycofały się objawy suchości, objętość

Tabela I. Wyniki badań laboratoryjnych, których wartość odbiegała od normy w trakcie pierwszej hospitalizacji

Badanie	Zakres referencyjny	Pierwsza hospitalizacja	Druga hospitalizacja	Trzecia hospitalizacja
IgG4 [mg/dl]	8-110	>144		96,3
CRP [mg/l]	<6	7,9	4,4	3,1
OB [mm/h]	<15	24	42	5
Glukoza w surowicy – badanie na czczo [mg/dl]	100	238	178	101
HbA1c	6,0	12,3	8,1	8,1
Hgb [g/dl]	12-16	10,6	10,0	8,9
MCV [fl]	80-98	72	73	66
Żelazo [µmol/l]	6,6-26	4,8		4,3



Ryc. 1. Profil glikemii mierzonej w trakcie kolejnych hospitalizacji w Klinice

ślinianek uległa redukcji do granic normy, wartość glikemii mieściła się w granicach zadowalających pomimo braku dalszej modyfikacji dawki insuliny, nastąpiła normalizacja masy ciała oraz parametrów morfotycznych krwi.

DYSKUSJA

Trafność diagnozy choroby IgG4-zależnej wydaje się być w tym przypadku bezdyskusyjna, mimo braku jednoznacznego wyniku biopsji ślinianki. Wątpliwości budzi jednak rozległość zmian. Poza klasycznym zespołem Mikulicza prezentowane objawy sugerują dodatkowe zajęcie trzustki i być może także tarczycy poprzedzające o kilka lat rozwój objawów ze strony pozostałych gruczołów. W pracy Masaki i wsp. [11] częstość współistnienia objawów zespołu Mikulicza i autoimmunologicznego zapalenia trzustki wynosiła 17%, przy niewielkiej manifestacji objawów. Obserwowane było również występowanie nacieku z IgG4+ komórek plazmatycznych w obrębie wysp trzustkowych [12]. Manifestacją zajęcia wysp beta trzustki jest cukrzyca odpowiadająca przebiegiem typowi 1 i wymagająca intensywnej insulinoterapii. U pacjentów z chorobami IgG4-zależnymi, nawet niespełniających kryterium autoimmunologicznego zapalenia trzustki, częściej niż w populacji ogólnej stwierdza się cukrzycę lub nieprawidłową tolerancję glukozy [13]. Postuluje się, iż w tej grupie włączenie sterydoterapii, nawet w przypadku braku zadowalającej kontroli glikemii, paradoksalnie powoduje poprawę jej wartości w czasie dwunastomiesięcznej obserwacji [13-15]. Podobną stabilizację cukrzycy obserwowano w opisywanym przypadku, trudno jednak stwierdzić, czy wynikała ona - jak mógłby sugerować to obraz ultrasonograficzny - z autoimmunologicznego włóknienia trzustki i wysp trzustkowych, czy też była objawem niezależnym.

W omawianym przypadku istotna wydaje się być również kwestia strategii podjętego leczenia. Nie istnieją dotychczas bowiem jednoznaczne, oficjalne wytyczne dotyczące leczenia chorób IgG4-zależnych, co wynika między innymi z braku wiarygodnych randomizowanych badań oraz wciąż niewielkiego doświadczenia. Jako terapia pierwszego rzutu stosowana jest zazwyczaj sterydoterapia. Szybka reakcja na empirycznie włączone glikokortykosteroidy (GKS) może stanowić nawet dodatkowe kryterium potwierdzające trafność rozpoznania choroby [16]. Wśród badaczy brak przede wszystkim zgodności co do wskazanego czasu trwania terapii. W jednym z proponowanych konsensusów opracowanym przez Kamisawę i wsp. w 2010 roku proponowane jest rozpoczęcie leczenia od dawki prednizolonu

0,6mg/kg m.c./d przez 2-4 tygodnie z następującą potem redukcją dawki do 5mg/d w czasie kolejnych 3-6 miesięcy a następnie stosowanie dawki podtrzymującej 2,5-5mg/d przez kolejne 3 lata [17]. Według innych autorów sterydoterapia nie powinna być krótsza niż 6 miesięcy, a u chorych, którzy uzyskali pełną remisję, można rozważyć rezygnację z leczenia podtrzymującego po roku od rozpoczęcia terapii [18]. Równie popularnym schematem jest indukcja remisji dużymi dawkami GKS, szybka ich redukcja i całkowite odstawienie w ciągu 3-6 miesięcy [19,20]. We wszystkich wyżej wymienionych strategiach skuteczność wydaje się być podobna, obie powodują szybką poprawę kliniczną, nie chronią jednak przed ponownymi zaostrzeniami choroby. Nawrót dolegliwości następuje u >90% pacjentów w ciągu 3 lat od rozpoczęcia terapii mimo stosowania leczenia podtrzymującego; przy ponownym włączeniu wysokich dawek GKS efekt kliniczny jest porównywalny z uzyskanym pierwszym razem [18]. Postulowane jest rozpoczęcie leczenia immunosupresyjnego wówczas, gdy podczas próby zmniejszenia dawki prednizolonu przynajmniej raz wystąpił nawrót choroby lub istnieją istotne przeciwwskazania do stosowania sterydoterapii. Obecnie za leki pierwszego wyboru uznawane są azatiopryna lub mykofenolan mofetylu. W przypadku nawracającej lub odpornej na leczenie choroby uzasadnione wydaje się zastosowanie rytuksymabu, jednak doświadczenia w jego stosowaniu są dotychczas niewielkie [10,16,17]. Zwrócić należy uwagę, że większość dostępnych obecnie opracowań i zaleceń dotyczy zapalenia trzustki i dróg żółciowych.

Mimo, iż pierwotnie podwyższony poziom IgG4 w surowicy uznawany był za nieodłączny objaw towarzyszący chorobie IgG4-zależnej, w ostatnim czasie pojawia się coraz więcej publikacji opisujących przypadki chorych, u których postawiono powyższe rozpoznanie mimo prawidłowego stężenia immunoglobulin. Obecnie ocenia się, że odsetek chorych z prawidłowym poziomem IgG4 wynosi od 9,7-18,2% [21-23], dlatego też w przypadku wątpliwości wskazane jest wykonanie biopsji zajętego narządu i ocena nacieku limfocytarnego w tkance. Sam fakt oznaczenia w surowicy pacjenta podwyższonego poziomu immunoglobulin G4 jest jedynie słabym, pozytywnym predykatorem wystąpienia choroby i nie ma zastosowania, jedynie poparty objawami klinicznymi zyskuje znaczenie diagnostyczne [24]. Badanie histopatologiczne, mimo iż często materiał z biopsji cienkoigłowej nie jest wystarczający do rozpoznania choroby IgG4-zależnej, zwykle wystarcza do trafnego wykluczenia procesu rozrostowego, pozwalając na rozpoczęcie intensywnej sterydoterapii [16]. Za przydatną diagno-

stycznie uważa się jedynie biopsję uzupełnioną o barwienie immunohistochemiczne, które pozwala na identyfikację komórek plazmatycznych IgG4+ [25,26]. Jest to niestety badanie trudno dostępne, dlatego postawienie rozpoznania oparte o obraz kliniczny, stężenie IgG4 w surowicy oraz doskonałą odpowiedź kliniczną na empiryczną terapię GKS wydaje się być uzasadnione, należy jednak pamiętać o konieczności wykluczenia rozrostu nowotworowego [18]. W monitorowaniu przebiegu choroby wykorzystuje się stężenie IgG4 w surowicy, liczbę plazmoblastów, CRP i OB, o ile parametry te były wyjściowo podwyższone. Istnieją liczne dowody na to, że mimo opisywania pacjentów, u których nie stwierdzono przekroczenia normy dla stężenia immunoglobuliny G4 we krwi obwodowej, jej poziom koreluje z ciężkością choroby oraz liczbą zajętych narządów [27-30].

W przypadku omawianej pacjentki badane były parametry stanu zapalnego oraz frakcja immunoglobulin G4, które po zastosowanym leczeniu uległy normalizacji. W przypadku zajęcia narządów trudnodostępnych biopsji

lub braku możliwości wykonania badania histopatologicznego z użyciem stosownych znaczników immunohistochemicznych, wskazana jest kontrola parametrów laboratoryjnych i ocena kliniczna chorego po 2 tygodniach od włączenia sterydoterapii.

Ze względu na niewielkie dotychczas doświadczenie w diagnozowaniu i prowadzeniu pacjentów z chorobami IgG4-zależnymi stanowią oni duże wyzwanie terapeutyczne oraz diagnostyczne. Niezbyt silnie wyrażone objawy kliniczne i powolny przebieg mogą prowadzić do opóźnienia w zgłaszaniu się pacjentów do lekarza. Ponadto znacznie utrudniony dostęp do procedur specjalistycznych pod postacią oznaczenia frakcji immunoglobulin oraz właściwych barwień do badania immunohistochemicznego prowadzą prawdopodobnie do ograniczenia liczby prawidłowo diagnozowanych pacjentów i potencjalnie znacznie zaniżonej rozpoznawalności chorób zależnych od nacieku komórek plazmatycznych IgG4+.

Piśmiennictwo

- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A i wsp. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732-8.
- Aalberse RC, Van Milligen F, Tan KY, Stapel SO. Allergen-specific IgG4 in atopic disease. *Allergy* 1993; 48: 559-69.
- Hussain R, Poindexter RW, Ottesen EA. Control of allergic reactivity in human filariasis: predominant localization of blocking antibody to the IgG4 subclass. *J Immunol* 1992; 148: 2731-7.
- Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y i wsp. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003; 38: 982-4.
- Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 1812-9.
- Lin W, Lu S, Chen H i wsp. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 1982-90.
- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y i wsp. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 21-30.
- Goto H, Takahira M, Azumi A i wsp. Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol* 2015; 59: 1-7.
- Mikulicz J. Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen- und Mundspeicheldrüsen. *Beitr Z Chir Festschr Theodor Billroth* 1892; 2: 610-30.
- Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 539-51.
- Masaki Y, Dong L, Kurose N i wsp. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1310-5.
- Farris AB, Lauwers GY, Deshpande V. Autoimmune pancreatitis-related diabetes: quantitative analysis of endocrine islet cells and inflammatory infiltrate. *Virchows Arch* 2010; 457: 329-36.
- Ito N, Yagi K, Kawano M i wsp. Analysis of pancreatic endocrine function in patients with IgG4-related diseases, in whom autoimmune pancreatitis was ruled out by diagnostic imaging. *Endocr J* 2014; 61: 765-72.
- Tanaka S, Kobayashi T, Nakanishi K i wsp. Corticosteroid-responsive diabetes mellitus associated with autoimmune pancreatitis: pathological examinations of the endocrine and exocrine pancreas. *Ann NY Acad Sci* 2002; 958: 152-9.
- Ketikoglou IG, Elefsiniotis IS, Vezali EV i wsp. Diabetes mellitus responsive to corticosteroids in autoimmune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 910.
- Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL i wsp. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 1688-99.
- Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S i wsp. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis. III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol* 2010; 45: 471-7.
- Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K i wsp. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009; 58: 1504-7.
- Ghazale A, Chari ST, Zhang L i wsp. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706-15.
- Raina A, Yadav D, Krasinskas AM i wsp. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large US center. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2295-306.
- Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T i wsp. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 14-18.
- Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K i wsp. Nationwide survey for primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 43-50.
- Zen Y, Inoue D, Kitao A i wsp. IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1886-93.
- Yun J, Wienholt L, Adelstein S. Poor positive predictive value of serum immunoglobulin G4 concentrations in the diagnosis of immunoglobulin G4-related sclerosing disease. *Asia Pac Allergy* 2014; 4: 172-6.
- Deshpande V, Zen Y, Chan JK i wsp. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012; 25: 1181-92.
- Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T i wsp. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013. I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2014; 49: 567-88.
- Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M i wsp. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 190-5.
- Mattoo H, Mahajan VS, 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: 679-87.
- Kamisawa T, Okamoto A, Funata N. Clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in relation to elevation of serum IgG4. *Pancreas* 2005; 31: 28-31.
- Tabata T, Kamisawa T, Takuma K i wsp. Serial changes of elevated serum IgG4 levels in IgG4-related systemic disease. *Intern Med* 2011; 50: 69-75.