

# Podtřída imunoglobulinů IgG4 a s ní související patologické stavy aneb jak účinně imitovat nádorové onemocnění

IgG4 immunoglobulin subclass and related pathological conditions or how to effectively imitate cancer disease

Chovancová Z.<sup>1</sup>, Filipenský P.<sup>2</sup>, Rotnáglová S.<sup>3</sup>, Staniczková Zambo I.<sup>4</sup>, Shatokhina T.<sup>4</sup>,  
Novosádová K.<sup>5</sup>, Litzman J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>2</sup> Urologické oddělení LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>3</sup> Onkologicko-chirurgické oddělení LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>4</sup> I. ústav patologie LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>5</sup> Klinika zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně

## Souhrn

**Východiska:** IgG4 tvoří nejméně zastoupenou podtřidu imunoglobulinů G (IgG) a od ostatních protilátek se odlišují svými zvláštními vlastnostmi. I když jejich funkce v imunitní odpovědi není zcela jasná, uplatňují se zejména v regulaci imunitní odpovědi. IgG4 je tvořen v důsledku chronické nebo silné antigenní stimulace, přičemž v takové situaci se stává dominantně tvořenou podtřidou IgG. IgG4 hrají klíčovou roli v imunitní toleranci u alergií a nádorů. Tolerogenní potenciál IgG4 se uplatňuje v léčbě alergických onemocnění pomocí alergenové imunoterapie, zároveň se však také podílí na navození imunologické tolerance v mikroprostředí nádorů, což podporuje nádorovou progresi. S IgG4 souvisí poměrně nedávno popsané skupiny patologických stavů. Kromě IgG4-autoimunitních onemocnění se jedná zejména o IgG4-asociovaná onemocnění (IgG4-related disease – IgG4-RD). Jedná se o skupinu imunitně podmíněných onemocnění, u kterých dochází k tvorbě fibrózních a sklerotizujících ložisek v různých orgánech lidského těla, což vede k postupnému poškození jejich funkce. Mezi nejčastěji postižené orgány patří pankreas a velké slinné žlázy, přičemž dalšími postiženými orgány bývají orbity a slzné žlázy, biliární cesty, plíce, ledviny, retroperitoneum, aorta, meningy a štítná žláza. Není zcela jasné, zda se u těchto pacientů vyskytují nádorová onemocnění s vyšší frekvencí oproti běžné populaci, nicméně vztah mezi IgG4 a nádorovými onemocněními má ještě jinou rovinu. IgG4-RD totiž velmi často v zobrazovacích metodách imponují jako pokročilá nádorová onemocnění, proto by se na jejich existenci mělo myslet také v diferenciální diagnostice maligních stavů. **Cíl:** Cílem tohoto sdělení je zvýšit povědomí klinických onkologů o diagnóze IgG4-asociovaných onemocnění, která mohou svým obrazem imitovat nádorová onemocnění různých orgánů v lidském těle. Proto je potřeba na ně pomýšlet také v diferenciální diagnostice maligních onemocnění.

## Klíčová slova

IgG4 – IgG4-asociovaná choroba – imunoregulace – diferenciální diagnostika – malignita

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



**MUDr. Zita Chovancová, Ph.D.**

Ústav klinické imunologie  
a alergologie

FN u sv. Anny v Brně

Pekařská 53

656 91 Brno

e-mail: zita.chovancova@fnusa.cz

Obdrženo/Submitted: 23. 3. 2021

Přijato/Accepted: 15. 4. 2021

doi: 10.48095/ccko202220

## Summary

**Background:** IgG4 is the least represented subclass of human immunoglobulins G (IgG) in serum and differs from other antibodies by its unique biological properties. Although its function in the immune response is not entirely clear, it is mainly involved in the regulation of the immune response. It is formed as a result of chronic or strong antigenic stimulation; in such a case, it becomes a predominantly formed IgG subclass. IgG4 play a key role in the immune tolerance in allergies and tumors. The tolerogenic potential of IgG4 is used in the treatment of allergic diseases using the allergen immunotherapy; at the same time, it is also involved in inducing the immunological tolerance in the microenvironment of tumors, which promotes tumor progression. The increase of serum IgG4 is associated with relatively recently described groups of diseases. In addition to the IgG4-autoimmune diseases, it is mainly connected with IgG4-associated diseases (IgG4-RD) where various organs of the human body are affected by the formation of fibrous and sclerosing deposits in this group of the immune-mediated diseases, which leads to specific organ dysfunction. The most commonly affected organs include the pancreas and large salivary glands; moreover, the orbits and lacrimal glands, the biliary tract, the lungs, the kidneys, the retroperitoneum, the aorta, the meninges, and the thyroid gland may also be affected. It is not entirely clear whether these patients have a higher prevalence of cancer than the general population; however, there is also another relationship between IgG4 and cancer. IgG4-RD very often imitate advanced cancer in medical imaging techniques, so its existence should also be considered in the differential diagnosis of malignancies. **Purpose:** The aim of this article is to draw attention of clinical oncologists to the issue of IgG4-associated diseases group which can mimic cancer condition in various organs in the human body. Therefore, it is necessary to bear them in mind in the differential diagnosis of malignant diseases.

## Key words

IgG4 – IgG4-related disease – immunoregulation – differential diagnosis – malignancy

## Úvod

Imunoglobuliny ve třídě IgG tvoří soubor čtyř podtříd (IgG1–IgG4), z nichž IgG4 jsou z hlediska koncentrace v séru nebo plazmě nejméně zastoupenou podtřídou [1]. Od ostatních protilátek i podtříd IgG se odlišují zvláštními vlastnostmi, které se vymykají obecné představě o funkci protilátek jako těch, které směřují a rozvíjejí imunitní odpověď ve smyslu její aktivace. Funkce IgG4 v imunitní odpovědi sice není v současné době ještě zcela objasněna, nicméně svou roli hrají v patogenezi nebo léčbě alergických, autoimunitních či nádorových onemocnění. Poměrně nedávno byla v souvislosti s touto podtřídou imunoglobulinů popsána nová nozologická jednotka s názvem IgG4-asociované onemocnění (IgG4-related disease – IgG4-RD), sdružující jednotlivá onemocnění s odpovídajícím charakterem postižení jednotlivých orgánů, které jsou klasicky vedeny jako samostatné choroby [2]. Do popředí klinického zájmu se v poslední době dostává také problematika IgG4-autoimunitních onemocnění (IgG4-autoimmune diseases – IgG4-AID) [3]. Tolerogenní potenciál IgG4 se uplatňuje v léčbě alergických onemocnění pomocí alergenové imunoterapie, na druhé straně se podílí na navození imunologické tolerance v mikroprostředí nádorů, což podporuje nádorovou progresi a umožňuje šíření nádorových buněk do okolních tkání a orgánů [4].

Vztah mezi IgG4 a nádorovými onemocněními má ještě další rovinu. IgG4-asociované onemocnění totiž v zobrazovacích metodách velmi často imponuje jako pokročilé nádorové onemocnění, proto by se na jeho existenci mělo myslet také v diferenciální diagnostice maligních stavů.

### IgG4-asociované onemocnění (IgG4-RD)

Označení IgG4-RD zahrnuje skupinu imunitně podmíněných onemocnění asociovaných s fibroinflamací, jejímž následkem je tvorba fibrózních a sklerotizujících ložisek téměř v jakémkoli orgánu lidského těla [5]. Poprvé byla u pacienta s autoimunitní pankreatitidou popsána zvýšená koncentrace IgG4 v Japonsku v roce 2001 [6]. Od té doby se začaly objevovat v literatuře kazuistiky popisující postižení různých orgánů lidského těla doprovázená elevací sérové koncentrace IgG4 s podobným histologickým nálezem. Tato onemocnění pak byla postupně zařazena pod nové označení tzv. IgG4-asociované onemocnění (tab. 1). I když toto onemocnění může postihnout teoreticky jakýkoli orgán, nejčastěji bývá zasažen pankreas a velké slinné žlázy (submandibulární, sublinguální nebo parotická) [7,8]. Dalšími často postiženými orgány jsou slzné žlázy, plíce, ledviny, retroperitoneum a aorta, meninge a štítná žláza, ale i orbita nebo žlučové cesty [9]. Asi 60 % pacientů s IgG4-

-RD má v době diagnózy postižený více než jeden orgán [10]. Např. u pacientů s IgG4-asociovanou pankreatitidou bývají často postiženy také submandibulární slinné žlázy. To může pomoci pomýšlet přednostně na diagnózu IgG4-RD a ušetřit pacienta invazivní pankreatektomie v důsledku podezření na nádor pankreatu [10].

S postupujícími znalostmi o tomto onemocnění byla samostatná orgánově specifická diagnostická kritéria doplněna v roce 2011 o všeobecná zevrubná diagnostická kritéria IgG4-RD [11]. Nicméně praktické zkušenosti s jejich používáním v následujících letech přinesly těžkosti v podobě ne vždy snadného provedení bioptického vyšetření některých postižených tkání, problematiky senzitivity a specifity v „cut off“ hladinách IgG4 svědčících pro tuto diagnózu, ale také obtíže s barvením IgG4 v bioptických materiálech. Proto byla tato kritéria v roce 2020 přepracována do podoby revidovaných zevrubných diagnostických kritérií, která se skládají z tří hlavních částí tvořených typickými klinickými a radiologickými znaky, sérologickými a patologickými znaky (tab. 2) [12]. U pacientů s pravděpodobnou nebo možnou diagnózou IgG4-RD je nutné zaměřit se na jednotlivá orgánově specifická diagnostická kritéria, jejichž splnění umožní definitivní stanovení diagnózy IgG4-RD (tab. 2). V rámci diferenciální diagnostiky těchto one-

**Tab. 1. Přehled výskytu IgG4-asociovaných onemocnění.**

Postižený orgán	IgG4-asociované onemocnění	Původní označení
hypofýza	IgG4-asociovaná hypofyzitida	autoimunitní hypofyzitida
oko	IgG4-asociované oční onemocnění	Mikuliczova choroba
	IgG4-asociovaná dakryoadenitida	
	IgG4-asociovaný pseudotumor	
	IgG4-asociovaná orbitální myozitida	
slinné žlázy	IgG4-asociovaná sialoadenitida	Mikuliczova choroba
	IgG4-asociovaná parotitida	
	IgG4-asociované postižení submandibulární žlázy	Mikuliczova choroba Küttnerův tumor
dura mater	IgG4-asociovaná pachymeningitida	hypertrofická pachymeningitida
štítná žláza	IgG4-asociovaná thyroditida	Riedelova thyroditida
aorta	IgG4-asociovaná aortitida/arteritida	zánětlivé aneuryzma aorty
srdce	IgG4-asociovaná perikarditida	
mediastinum	IgG4-asociovaná mediastinitida	fibrózní mediastinitida
plíce	IgG4-asociovaná pleuritida	
prsní žlázy	IgG4-asociovaná mastitida	
gastrointestinální trakt	IgG4-asociovaná pankreatitida	autoimunitní pankreatitida (I. typu)
	IgG4-asociovaná sklerozující cholangitida	
	IgG4-asociovaná cholecystitida	
ledviny	IgG4-asociované postižení ledvin	tubulointersticiální nefritida
retroperitoneum	IgG4-asociovaná retroperitoneální fibróza	Ormondova choroba
prostata	IgG4-asociovaná prostatitida	
kůže	IgG4-asociované kožní onemocnění	kožní pseudolymfom

**Tab. 2. Revidovaná zevrubná diagnostická kritéria IgG4-asociovaných onemocnění.**

**Klinická a radiologická diagnostická kritéria**

- v jednom nebo více orgánech se nachází typický otok, hmota nebo noduly
- pokud je postižen jen jeden orgán, nemusí být přítomno zvětšení lymfatických uzlin

**Sérologická diagnostická kritéria**

- sérová koncentrace IgG4 je > 1,35 g/l (referenční rozmezí 0,08–1,4 g/l)

**Patologická diagnostická kritéria**

- pozitivita dvou ze tří následujících patologických kritérií
  - 1) denzní lymfocytární infiltrace a infiltrace plazmatickými buňkami s fibrózou
  - 2) poměr IgG4<sup>+</sup> plazmatických buněk/ IgG4 buněk > 40 % a počet IgG4<sup>+</sup> plazmatických buněk > 10 na jedno zorné pole při největším zvětšení
  - 3) typická tkáňová fibróza (zejména storiformní fibróza a obliterativní flebitida)

**Diagnóza**

- definitivní (splnění bodů 1, 2 a 3)
- pravděpodobná (splnění bodů 1 a 3)
- možná (splnění bodů 1 a 2)

V případě pravděpodobné a možné diagnózy IgG4-RD se přistupuje k diagnostice podle platných orgánově specifických diagnostických kritérií pro IgG4-asociovanou autoimunitní pankreatitidu [71], sklerozující cholangitidu [72] a retroperitoneální fibrózu [73], dále IgG4-asociované postižení slzných a slinných žláz [74], ledvin [75], očí [76] a respiračního traktu [77].

**Tab. 3. Diferenciální diagnostika zvýšené koncentrace IgG4.**

<b>Respirační onemocnění</b>	bronchiectázie, chronická rhinosinusitida, astma bronchiale, idiopatická plicní fibróza, sarkoidóza, chronická pleuritida, emfyzém, fibrotizující mediastinitida, hypersenzitivní pneumonitida, rekurentní pneumonie
<b>Onemocnění zažívacího traktu</b>	postižení žlučových cest (zúžení žlučových cest nebo konkrement ve žlučových cestách), postižení pankreatu (pankreatitida, pankreatické cysty, insuficience pankreatu), cirhóza a postižení jater
<b>Autoimunitní onemocnění</b>	vaskulitidy (granulomatóza s polyangiitidou, Churgův-Straussův syndrom, polyarteritis nodosa), revmatoidní artritida, dermatopolymyozitida, primární sklerozující cholangitida, pemphigus vulgaris, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, Hashimotova thyreoiditida
<b>Nádorová onemocnění</b>	maligní melanom, cholangiokarcinom, nádory pankreatu, intraduktální papilární mucinózní neoplazie pankreatu
<b>Další onemocnění</b>	atopická dermatitida, laktózová intolerance, neurofibromatóza, psoriáza, Castlemanova choroba

mocnění je vždy nutné vyloučit nejdříve infekční zánětlivé stavy, maligní onemocnění (solidní tumory nebo maligní lymfomy) a další, především autoimunitní onemocnění (např. Sjögrenův syndrom, primární sklerozující cholangitidu, multicentrickou Castlemanovu chorobu, granulomatózu s polyangiitidou, sarkoidózu nebo eozinofilní granulomatózu s polyangiitidou). Je nutné též vyloučit sekundární formy retroperitoneální fibrózy, která se může rozvinout v důsledku nádorových onemocnění, infekcí, traumat, radioterapie, chirurgických zákroků nebo užívání některých léků [13]. V roce 2019 byla vydána také kritéria Americké revmatologické společnosti (diagnostická kritéria ACR/EULAR IgG4-RD), která však ve snaze o dosažení co nejvyšší specifity diagnostiky IgG4-RD potlačují její senzitivitu [14]. Nicméně přehlednost v diagnostice IgG4-RD pro klinické lékaře tato diagnostická kritéria přináší v tom, že pacienti s IgG4-RD jsou děleni dle postižených orgánů do čtyř základních fenotypů. Jedná se o postižení slinivky břišní, jater a žlučových cest (31 %), retroperitoneální fibrózu s aortitidou nebo bez ní (24 %), postižení oblasti hlavy a krku (24 %) a klasický Mikuliczův syndrom (postižení slzných, příušních a submandibulárních žláz) se systémovými příznaky (22 %) [14].

Onemocnění jako takové nezpůsobuje specifické klinické příznaky nebo bolestivost. Klinická manifestace vychází zejména z útlaku nebo poruchy funkce orgánů způsobené přítomností fibrózní masy, příp. zánětlivé odpovědi organismu. Mezi klinicky nejnapadnější

příznaky patří ty z důsledku obstrukce (např. obstrukční žloutenka z mechanického útlaku pankreatu nebo žlučových cest či obstrukční uropatie při retroperitoneální fibróze). Nespecifické příznaky, jako je únava nebo bolest kloubů, nastupují většinou mírně a pozvolně, přičemž febrilie nebývají typickým příznakem [15]. U pacientů s postižením v hrudní oblasti se může objevit kašel, dušnost a bolesti na hrudi. Lymfadenopatie bývá většinou symetrická, vyskytující se ve více oblastech, jako je krk, axily, plicní hily a mediastinum. Lymfatické uzliny bývají mírně zvětšené, dobře ohraničené a většinou akumulují fludeoxyglukózu (FDG) na PET/CT. Kardiální postižení představuje pseudotumory koronárních arterií, aneurysmata a perikardiální ztluštění. Periaortitida/periarteritida typická pro IgG4-RD postižení se manifestuje jako zbytnění adventicie aorty, plicních arterií nebo velkých cév s aneurysmatickým rozšířením nebo bez něj [16]. U pacientů s postižením pankreatu se může rozvinout diabetes mellitus nebo hubnutí v důsledku pankreatické exokrinní dysfunkce [15]. V důsledku postižení retroperitonea se objevují bolesti zad nebo hydronefrotické postižení ledvin. Krom toho se může objevit také renální selhání v důsledku tubulointericiální glomerulonefritidy [17]. Při postižení štítné žlázy se objevují příznaky hypothyreoidizmu, v případě poruchy hypofýzy pak hypopituitarizmu. Postižení meningů se může projevit obrnou hlavových nervů. Při dalším postižení v oblasti hlavy se může objevit ztráta sluchu nebo čichu, suchost v ústech nebo po-

rucha tvorby slz či porucha vízu nebo diplopie [18].

Základním diagnostickým kritériem je typický histologický obraz, kam patří zejména lehká až střední infiltrace eozinofily, storiformní fibróza, obliterativní flebitida a infiltráty velkého množství IgG4<sup>+</sup> plazmatických buněk [19]. K diagnóze IgG4-RD může přispět stanovení sérové koncentrace IgG4, která by se měla dle diagnostických kritérií pohybovat nad 1,35 g/l. Tato hodnota má dle velkých kohortových studií senzitivitu asi 97 % a specifita se blíží k 80 % [12,20]. Obecně platí, že čím více orgánů je tímto onemocněním postiženo, tím vyšší bude pravděpodobnost zvýšené koncentrace IgG4 [10]. Zvýšení koncentrace IgG4 nad 2,8 g/l pomáhá odlišit IgG4-asociované onemocnění od ostatních patologických stavů a umožňuje předpokládat multiorgánové postižení [21]. Celkově vzato však elevace sérové koncentrace IgG4 představuje většinou spíše pomocný ukazatel, protože zvýšení koncentrace IgG4 v séru diagnózu jednoznačně nepotvrzuje, na druhou stranu její normální koncentrace naopak sto procentně nevyvrací (tab. 3). Např. u pacientů s adenokarcinomem pankreatu, lymfomy nebo ANCA-asociovanými vaskulitidami můžeme nacházet zvýšenou sérovou koncentraci IgG4, zatímco u pacientů s histologicky potvrzenou IgG4-RD může být sérová koncentrace IgG4 v normě [10]. Nicméně opětovná elevace sérové koncentrace IgG4 u pacientů s původně zvýšenou koncentrací IgG4 v době diagnózy může upozornit na možný relaps IgG4-asociovaného

onemocnění. Mezi další používané indikátory relapsu patří koncentrace IgE a eozinofilie [22,23]. Zdá se, že kombinace sérové koncentrace IgG2 > 5,3 g/l (referenční rozmezí 1,5–6,4 g/l) společně s elevací IgG4 by se mohla stát novým indikátorem IgG4-RD [24]. Mezi další sledované potenciální biomarkery tohoto onemocnění patří stanovování koncentrace solubilního IL-2 receptoru odrážející T-buněčnou aktivaci [25], zvýšení počtu cirkulujících plazmablastů nebo paměťových B lymfocytů [26].

První linií léčby těchto onemocnění jsou glukokortikoidy (většinou prednison v dávce 0,5–1,0 mg/kg/den). Úvodní dávka glukokortikoidů by měla být ponechána po dobu 2–4 týdnů a následně se pozvolna snižovat. Celkově by léčba glukokortikoidy měla trvat asi 3–6 měsíců [27]. V druhé linii léčby je při nedostatečném efektu kortikoterapie možno využít také anti-CD20 monoklonální protilátku (rituximab) [15,27,28]. Léčba touto monoklonální protilátkou vede k rychlému snížení koncentrace IgG4 a zlepšení klinických příznaků onemocnění [29]. V případě nedostatečného účinku monoterapie glukokortikoidy nebo nemožnosti nasazení B-buněčné depleční léčby je možné využít některého z klasických chorobu modifikujících léčiv (disease modifying antirevmatic drugs – DMARDs), a to buď v monoterapii, nebo v kombinaci s glukokortikoidy. Existují však jen malé studie ohledně použití konkrétních DMARDs (mykofenolátu mofetilu, azathioprinu nebo metotrexátu) u pacientů s tímto onemocněním [30]. Zkušenosti s touto léčbou jsou spíše extrapolovány z léčby autoimunitních onemocnění. Dle nejnovější metaanalýzy z Oxfordu se zdá, že kombinovaná léčba glukokortikoidy s imunosupresivou vede k vyššímu počtu remisí, nižšímu počtu relapsů a má podobný bezpečnostní profil jako indukční terapie glukokortikoidy, imunosupresivou nebo rituximabem. Glukokortikoidy v monoterapii vedou k vyššímu počtu relapsů v porovnání s ostatními léčebnými kombinacemi, rituximab významněji snižuje riziko relapsu onemocnění v porovnání s kombinovanou terapií kortikoidů s imunosupresivou [31]. Nicméně k definitivním závěrům je třeba větších prospek-

tivních studií, které v současné době nejsou k dispozici.

Zákeřnou diagnostickou výzvou tohoto vzácného onemocnění je bezesporu skutečnost, že makroskopický nálezná na zobrazovacích metodách a některé klinické příznaky tohoto onemocnění mohou velmi suggestivně imitovat nádorové onemocnění [32–37]. Např. dle britské studie bylo asi 39 % pacientů diagnostikováno s IgG4-asociovaným onemocněním poté, co bylo vzhledem k jejich klinickým potížím a úvodním vyšetřením (úbytek na váze, celkové nespecifické příznaky, masitkáň v zobrazovacích metodách) původně uvažováno o maligním onemocnění [38]. IgG4-asociované onemocnění bylo zpočátku mylně považováno např. za nádorové postižení nosních dutin, plic, pohrudnice, prsní tkáň, žlučníku, žlučovodů, slinivky břišní, ledvin, močodů, prostaty a dalších tkání a orgánů (některé konkrétní příklady jsou uvedeny v tab. 4).

Zatím zůstává nejasné, zda jsou pacienti s diagnózou IgG4-RD ve vyšším riziku rozvoje nádorového bujení v porovnání s běžnou populací. V některých studiích byl popsán zvýšený výskyt maligního bujení u pacientů s IgG4-asociovaným onemocněním, jiné tuto souvislost neprokázaly. Na stranu vyšší incidence nádorového bujení u pacientů s IgG4-RD se staví hned několik studií. První se zabývala kromě jiného výskytem maligních onemocnění u 166 pacientů s diagnózou IgG4-RD, kdy 17 pacientů mělo diagnostikováno maligní onemocnění již před stanovením diagnózy IgG4-RD a 9 pacientů až po stanovení diagnózy IgG4-RD, přičemž v této skupině pacientů byla celkově incidence maligních onemocnění 4,5× vyšší oproti očekávanému výskytu malignit ve standardní populaci [39]. Prospektivní studie výskytu maligních onemocnění u 587 čínských pacientů s diagnózou IgG4-RD trvajících asi 7 let odhalila 17 pacientů s malignitami, přičemž čtyři pacienti prodělali nádorové onemocnění před stanovením diagnózy IgG4-RD a 13 pacientů až poté. Pacienti s IgG4-RD měli v rámci sledované skupiny během 61,4 ± 26,4 měsíců sledování 2,78× zvýšené riziko rozvoje nádorového bujení

oproti běžné populaci, přičemž nejčastěji bylo maligním onemocněním postižením gastrointestinálního traktu [40]. Jedna skupina japonských vědců sledovala 158 pacientů s diagnózou IgG4-RD po dobu 12 let, kdy odhalili 34 maligních onemocnění [41], a druhá skupina popsala výskyt maligních onemocnění u 11 ze 106 pacientů s IgG4-RD do doby diagnózy IgG4-RD a 3,1 roku po stanovení diagnózy, což bylo v obou případech více než v běžné japonské populaci [42]. Také korejská skupina popsala zvýšený výskyt maligních onemocnění u pacientů s IgG4-RD oproti běžné populaci, protože malignitu prokázali u 12 ze 118 pacientů s IgG4-RD, přičemž nejčastější typ nádorového postižení představovaly lymfomy [43]. Na druhou stranu se dle pozorování Hirana et al maligní onemocnění vyskytlo u 13 ze 113 [44] a dle Inoueho et al u 13 z 235 sledovaných pacientů s IgG4-RD, což v obou případech odpovídalo očekávané incidenci maligních onemocnění v japonské populaci [8,44]. Data ze španělského registru také nepřinesla přesvědčivé důkazy o zvýšeném výskytu maligních onemocnění u pacientů s IgG4-RD [45].

Není také jasné, zda prodělané maligní onemocnění zvyšuje riziko následného rozvoje IgG4-asociovaného onemocnění. Tuto možnost naznačují výsledky jedné americké studie, která se zabývala výskytem malignit u 125 pacientů s diagnózou IgG4-RD. Maligním onemocněním trpělo před stanovením diagnózy IgG4-RD 20 ze 125 pacientů. Prevalence malignity byla v této skupině 2,5× vyšší než očekávaná prevalence v dané populaci a 3× vyšší než u kontrol srovnatelných věkem a pohlavím [46]. Dle autorů studie tyto výsledky naznačují, že maligní onemocnění mohou být asociována s následným rozvojem IgG4-asociovaného onemocnění.

Bylo také popsáno, že u pacientů s anamnézou maligního onemocnění se diagnóza IgG4-RD objevila v pozdějším věku a byla provázená zvýšenou sérovou koncentrací IgG4 v porovnání se skupinou pacientů, kteří historii maligního onemocnění neměli [47]. Zatím také nebyl popsán případ pacienta, u kterého by se IgG4-RD objevilo následně po prodělaném maligním procesu ve stejném

Tab. 4. Příklady chybné diagnostiky IgG4-asociovaného onemocnění – záměna za malignitu.

Postižený orgán	Pacient	Klinická manifestace	Zobrazovací vyšetření	Diagnosticko-terapeutický zákrok	Suspektní diagnóza	Definitivní diagnóza	IgG4 (g/l)	Lit.
nosní dutiny	Ž (71 let)	otok pravé tváře a mírná proptóza	CT a MR paranasálních dutin (masa v pravém maxilárním antru zasahující do dutiny nosní)	nazální biopsie	nazální tumor	IgG4-asociované postižení paranasálních dutin	1,6	[78]
plic	Ž (65 let)	produktivní kašel s hemoptýzou a váhovým úbytkem	CT plic (mnohočetné plicní, spíše solidní, opacity vč. mediastinální a hilové lymfadenopatie)	plicní biopsie	karcinom plic	IgG-asociované postižení plic	2,06	[79]
pohrudnice	M (65 let)	kašel a bolesti hrudního koše při kašli	CT hrudníku (mnohočetné pleurální ztlustění a lymfadenopatie)	pleurální biopsie	pleurální mezoteliom	IgG4-asociovaná pleuritida	2,53	[80]
prsní tkáň	Ž (70 let)	bolest v levém podpaží s levostrannou lymfadenopatií	CT hrudníku (mnohočetné noduly v prsní tkáni vlevo dle CT)	biopsie levé prsní žlázy	karcinom prsu	IgG4-asociovaná mastitida	8,82	[81]
žlučník	M (57 let)	bolest v oblasti pravého horního kvadrantu břicha trvající poslední rok	UZV a CT břicha (hypoechogenní masa v oblasti žlučníku s infiltrací jater)	biopsie žlučníku	karcinom žlučníku	IgG4-asociovaná cholecystitida	2,61	[82]
žlučovody	M (56 let)	nebolestivý obstrukční ikterus trvající 2 týdny	CT vyšetření břicha (symetrické zesílení v oblasti ductus hepaticus communis)	hepatektomie pravého laloku jater s extrahepatální resekci žlučovodů a regionální disekcí lymfatických uzlin	cholangio-karcinom	IgG4-asociovaná sklerozující cholangitida	7,23*	[83]
slinivka břišní	M (57 let)	obstrukční ikterus a lymfadenopatie submandibulárních žláz	MR břicha (masa tkáně v oblasti hlavy pankreatu)	biopsie z masy tkáně v oblasti hlavy pankreatu	karcinom pankreatu	IgG4-asociovaná pankreatitida	19,8	[34]
ledviny	Ž (54 let)	bolesti v oblasti levého boku a otok očních víček	CT břicha (renální pánevní hmota a hydronefróza levé ledviny)	levostranná nefroureterální cystektomie	karcinom ledviny	IgG4-asociovaná nefritida	18,6*	[35]
močovody	M (66 let)	levostranná hydronefróza v důsledku zesílení stěny močovodu	UZV břicha (bilaterální mírná hydronefróza)	laparoskopická nefroureterektomie	karcinom ureteru	IgG4-asociovaná nefritida a uretritida	9,13*	[84]
urachus	M (26 let)	opakované infekce močového traktu	UZV břicha (masa tkáně nad močovým měchýřem v oblasti urachu)	parciální cystektomie a umbilektomie	karcinom urachu	IgG4-asociované postižení urachu	2,27*	[85]

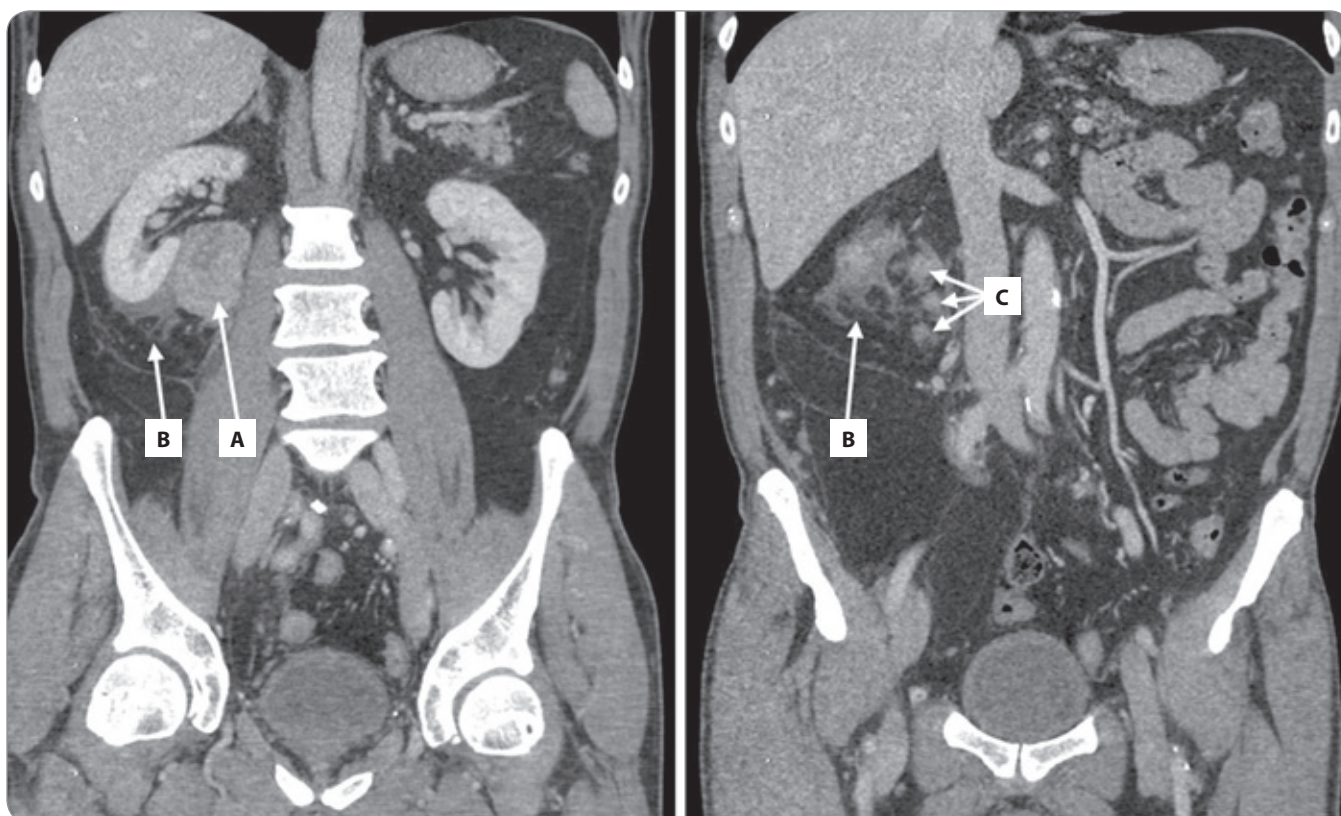
\* Hodnoty sérové koncentrace IgG4 byly změřeny až po operačním odstranění části nebo celého orgánu postiženého IgG4-asociovanou chorobou.

Lit – literatura, IgG4 – sérová koncentrace IgG4 v době diagnózy, M – muž, Ž – žena

orgánu. Jsou však známy případy, kdy se malignita objevila v orgánu, kde bylo předtím histologicky prokázáno IgG4-

-asociované onemocnění [48]. Na druhou stranu je třeba vzít v úvahu také to, že patologické změny v zobrazovacích

metodách související s IgG4-asociovaným onemocněním mohou být považovány za metastázy, což může vést v ko-



Obr. 1. CT vyšetření břicha (koronární řezy).

A) Tumorózně se sytící ložisko v těsném sousedství pravé ledviny a musculus psoas major velikosti cca 50 × 36 mm; B) prosak tukové tkáně v okolí; C) další obdobně se sytící drobná ložiska s prosakem okolní tukové tkáně při kaudálním pólu ledviny.

nečném důsledku k poddiagnostikování této nozologické jednotky [49]. Příkladem imitace nádorového bujení na zobrazovacích metodách a také možného rozvoje maligního onemocnění u pacienta s IgG4-asociovaným onemocněním je také následující kazuistika.

#### Kazuistika pacienta s IgG4-asociovanou nefritidou následovanou karcinomem prostaty

Pacient (muž, narozen 1956) byl na naší imunologické ambulanci poprvé vyšetřen v září roku 2018. V únoru téhož roku podstoupil preventivní kolonoskopické vyšetření, během něž se nepodařilo pravděpodobně z anatomických příčin prohlédnout celé tlusté střevo. Proto bylo indikováno došetření pomocí CT břicha, kde bylo náhodně zachyceno suspektní tumorózní ložisko pravé ledviny. Pacient byl odeslán na urologické oddělení naší nemocnice k dalšímu řešení.

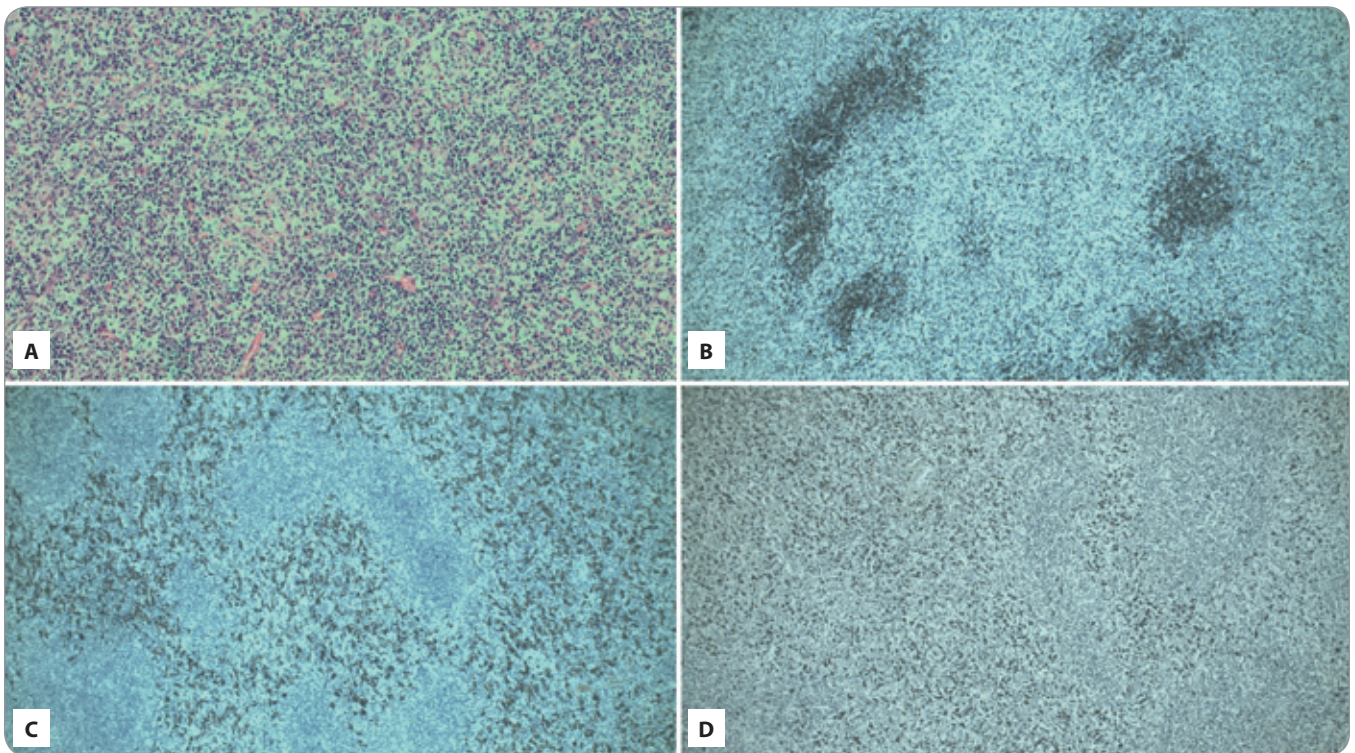
Kontrolní CT vyšetření břicha potvrdilo původní nález doprovázený dalšími dvěma drobnými perirenálními infil-

ráty tukové tkáně a zmnoženými vícečetnými uzlinami v okolí pravé ledviny, v paraaortální oblasti, mezenteriu a peritoneu (obr. 1). V červnu 2019 pacient podstoupil radikální pravostrannou nefrektomii a adenektomii. Nicméně histologické vyšetření vyloučilo maligní postižení ledviny. Jednalo se o ne zcela charakteristický histologický obraz polymorfní, pravděpodobně inflamatorní léze s multinodulárními okrsky denzní smíšené lymfoidní celulizace s dominující komponentou IgG<sup>+</sup>/IgG4<sup>+</sup> plazmocytů, s vyšším podílem aktivovaných makrofágů, příměsí eozinofilů a multinukleárních makrofágů, dále s hypoceulárními úseky fibrózy se sporadickou reaktivní celulizací (obr. 2).

Pro možnou diagnózu IgG4-asociovaného postižení ledvin byl pacient odeslán k nám na imunologické vyšetření, které bylo provedeno v září 2019, tedy 3 měsíce po chirurgickém zákroku. Sérová koncentrace IgG4 byla 2,91 g/l (normální koncentrace 0,08–1,40 g/l), tedy splňující další z kritérií pro dia-

gnózu IgG4-asociovaného onemocnění (IgG4 > 1,35 g/l). V rámci došetření rozsahu IgG-asociovaného onemocnění bylo provedeno PET/CT vyšetření, které prokázalo nejméně tři metabolicky aktivní ložiska z více ložisek v dutině břišní, metabolicky aktivní oblast levého laloku prostaty s podezřením na IgG4-asociovanou prostatitidu a levého varlete a jistou mírnou aktivitu také ve sternoklavikulárním skloubení, distálním jícnu a štítné žláze.

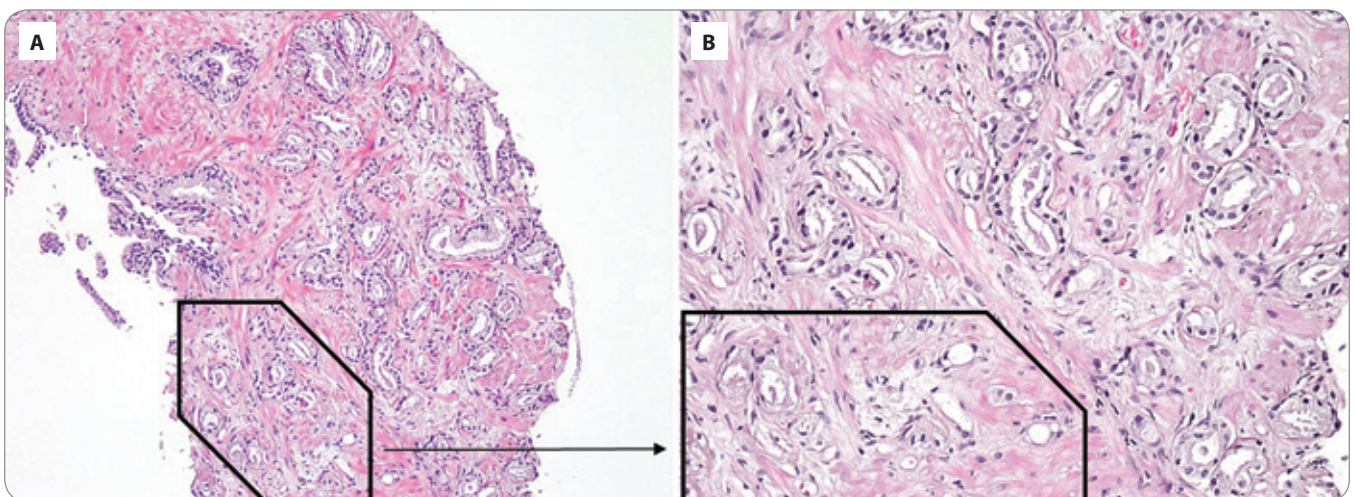
Pacient byl odeslán na kontrolní urologické vyšetření k došetření nálezu na prostatě. Koncentrace PSA byla v normě (4,06 µg/ml; referenční rozmezí 0–4,5 µg/ml), nicméně po domluvě s pacientem byla provedena radikální retropubická prostatektomie, z níž byl histologicky prokázán acinární adenokarcinom (Gleason 7 (3 + 4), grade group 2) s infiltrací unilaterálně vlevo ve ventrální i dorzální části laloku bez extraprostatické expanze (obr. 3). U pacienta nebylo nutné kromě chirurgické intervence následně indikovat další onkologickou léčbu.



Obr. 2. Histologické vyšetření resekátu ledviny s okolní tukovou tkání s nálezem znaků typických pro IgG4 asociované postižení perirenální oblasti.

A) Densní smíšená zánětlivá celulizace v perirenální tukové tkáni (HE, 10×); B) fokálně akcentovaná plazmocytní komponenta v perirenální tukové tkáni s prokázanou přítomností CD79a+ plazmocytní komponenty (IHC, 5×); C) densní zánětlivá celulizace perirenální tukové tkáně s výrazným podílem aktivovaných makrofágů CD163+ (IHC, 5×); D) perirenální tuková tkáň s lymfoplazmocytní komponentou s extenzivní přítomností IgG4+ plazmocytní komponenty (IHC, 5×).

HE – barvení hematoxilinem a eozinem, IHC – imunohistochemické barvení



Obr. 3. Histologické vyšetření prostaty se semennými váčky prokazující přítomnost acinárního adenokarcinomu prostaty.

Acinární adenokarcinom prostaty, Gleason skóre 7 (3 + 4), grade group 2: převažují izolované nádorové žlázy variabilní velikosti (Gleason pattern 3) a špatně formované až naznačeně fúzující žlázy (Gleason pattern 4 – černý rámeček). A) Zvětšení 100×; B) zvětšení 200×.

### IgG4-autoimunitní onemocnění (IgG4-AID)

Kromě IgG4-asociovaných onemocnění (IgG4-RD) tvoří v poslední době rozví-

jející se skupinu nozologických jednotek také IgG4-autoimunitní onemocnění (IgG4-AID). Jedná se o poměrně novou skupinu onemocnění, která jsou charak-

terizována přítomností patogenních antigen-specifických autoprotilátek IgG4. Autoantigeny, proti kterým se autoprotilátky IgG4 vytváří, se nachází v celém



organizmu, ale jsou akumulovány ve čtyřech hlavních orgánech (centrální a periferní nervový systém, kůže, ledviny a krevní oběh) [3]. Jedná se o vzácná onemocnění s prevalencí < 0,001–5 případů na 10 000 obyvatel, která mívají obvykle závažný průběh, přičemž mohou být bez léčby, nebo dokonce i přes léčbu smrtelná. Do této skupiny onemocnění patří např. pemphigus vulgaris a foliaceus, myasthenia gravis s pozitivitou protilátek proti svalově specifické tyrozinkináze nebo trombotická trombocytopenická purpura [3].

### Jaká je role podtřídy imunoglobulinů IgG4 v imunitní odpovědi?

V 60. letech 20. století byly popsány čtyři podtřídy IgG (IgG1–IgG4), které byly pojmenovány mimo jiné podle jejich relativního zastoupení v lidském séru (IgG1 – 61 %, IgG2 – 32 %, IgG3 – 4 % a IgG4 – 3 %) [50]. Normální rozmezí koncentrace IgG v séru je 7,51–15,6 g/l, z toho IgG4 tvoří 0,08–1,4 g/l. IgG1 se tvoří v odpovědi na solubilní proteinové antigeny a membránové proteiny, IgG2 v odpovědi na bakteriální kapsulární polysacharidové antigeny a IgG3 představuje hlavní prozánětlivé protilátky. Naproti tomu biologické funkce IgG4 jsou zatím popsány jen velmi málo. Je známo, že se tvoří v důsledku dlouhodobé nebo silné antigenní stimulace, přičemž v takovém případě se stávají dominantně tvořenou podtřídou IgG [3]. Koncentrace IgG4 se snižuje po léčbě monoklonální protilátkou anti-CD20, která vede ke snížení počtu B lymfocytů, ale ne plazmatických buněk, zatímco koncentrace ostatních podtříd IgG nemusí být změněna [51]. To by mohlo znamenat, že B lymfocyty produkující IgG4 jsou aspoň částečně senzitivní k anti-CD20 terapii, protože se nejedná o dlouho žijící plazmatické buňky [51].

IgG4 se svými vlastnostmi vymykají představě o klasickém chování protilátek. Molekula IgG4 je charakterizována unikátními strukturálními vlastnostmi pantové oblasti, CH2 a CH3 domény, což pravděpodobně stojí za jejich odlišnými strukturálními vlastnostmi, vazebnou charakteristikou a sníženými efektoro-

vými funkcemi v porovnání s ostatními podtřídami IgG [52]. IgG4 jsou považovány za imunologicky inertní, protože nedokáží indukovat zánětlivou odpověď aktivací buněk imunitního systému nebo komplementu. Díky strukturálním rozdílům v Fc oblasti molekuly imunoglobulinu se u nich totiž nemohou uplatňovat klasické Fc-dependentní efektorové mechanismy, kam patří aktivace komplementu, interakce mezi Fc fragmentem protilátky a Fc receptorem buněk imunitního systému (vedoucí k fagocytóze nebo buněčné cytotoxicitě závislé na protilátkách) či přemostění transmembránových proteinů následované endocytózou a odstraněním antigenů z buněčného povrchu. IgG4 tak působí prostřednictvím Fc-independentních mechanismů, mezi které řadíme blokádu interakce mezi dvěma proteiny. To může vést ke stimulaci receptorů, blokáde funkce receptorů nebo enzymů, blokáde transdukce signálu v signalizačních drahách či znemožnění mezibuněčné adheze [3]. Protilátky IgG4 vykazují výraznou flexibilitu v pantové oblasti, která jim umožňuje nejen tvorbu disulfidických můstků mezi těžkými řetězci, ale také v rámci jednoho jejich těžkého řetězce [53]. Speciální vlastností IgG4 je také možnost tzv. výměny Fab ramének, kdy se jedna polovina molekuly IgG4 (jeden lehký a těžký řetězec) spolu kombinují za vzniku bispecifické monovalentní protilátky, která dokáže přemostit dva antigeny [54]. To zároveň znemožňuje přemostění antigenních determinant na povrchu antigenů a jejich následnou endocytózu, a stejně tak tvorbu imunokomplexů. IgG4 tak brání imunoprecipitaci, kterou způsobuje navázání IgG1 na antigen. Další unikátní vlastností IgG4 je schopnost tzv. Fc-Fc interakce. Protilátka IgG4 je schopna vázat se svým Fc fragmentem na Fc fragment všech čtyř podtříd IgG, ale ne na jiné třídy imunoglobulinů. Tento proces pravděpodobně slouží k odstraňování ostatních podtříd IgG s porušenou strukturou [55].

Se zvýšenou koncentrací IgG4 se můžeme setkat také u celé řady onemocnění, např. u postižení žlučových cest, pankreatu, jater, plicního postižení, nádorů, infekcí, ale také různých autoimu-

nitních onemocnění (revmatoidní artritida, Sjögrenův syndrom nebo vaskulitida) (tab. 3) [22]. Je však možné, že zvýšení koncentrace IgG4 je v těchto případech spíše výsledkem imunoregulační snahy o navození homeostázy než primárním patogenetickým principem [3]. Bylo totiž zjištěno, že na imunomodulační funkci IgG4 se podílí jejich vyšší afinita k vazbě antigenu, ale také k jedinému inhibičnímu Fc receptoru (FcRIIb) v porovnání s ostatními podtřídami IgG. Současná vazba tohoto inhibičního receptoru s ostatními aktivními Fc receptory vede k regulaci imunitní odpovědi [55,56].

### IgG4 a jeho klíčová role v imunitní toleranci u alergií a nádorů

Jedním ze základních principů funkce imunitního systému je udržení rovnováhy organismu. Po fázi aktivace imunitního systému nastává fyziologicky jeho utlumení, na kterém se podílí humorální (např. inhibiční cytokiny IL-10 nebo TGF- $\beta$ ), ale i buněčné složky imunity (např. regulační T a B lymfocyty, dendritické buňky, myeloidní supresorové buňky, M2 makrofágy nebo přirozené lymfoidní buňky typu 2) [57]. Chronická zánětlivá aktivita je patogenetickým podkladem celé řady onemocnění [58]. Mimo jiné zvyšuje riziko rozvoje nádorového bujení [59] a provází také onemocnění rozvíjející se na imunopatologickém podkladě časně přecitlivělosti mediované protilátkami IgE [60]. Zatímco navozená imunologická tolerance v mikroprostředí nádorů podporuje nádorovou progresi a umožňuje šíření nádorových buněk do okolních tkání a orgánů [61], rozvoj imunologické tolerance se využívá v léčbě alergických onemocnění pomocí alergenové imunoterapie [62].

V počáteční fázi rozvoje nádorového bujení mají mechanismy vrozené i adaptivní imunity svůj význam, protože dokáží eliminovat aspoň část nádorových buněk. V dalších fázích nádorového bujení však dochází k nastavení buněk imunitního systému do imunoregulačního fenotypu [63], protože samotné nádorové buňky jsou významným zdrojem IL-10, což usnadňuje metastatický proces [64]. Role B-buněčné odpovědi u nádorových onemocnění sice není ještě

zcela objasněna, nicméně infiltrace nádorů B lymfocyty v oblastech s nádorem asociovaných lymfoidních struktur je spojena s lepší prognózou. Specifické protinádorové protilátky IgG1 mohou pomoci eliminovat nádorové buňky. K tomu dochází prostřednictvím klasické cesty aktivace komplementu vedoucí k lýze buňky zprostředkované NK buňkami pomocí mechanismu buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách nebo fagocytózy facilitované protilátkami. Nicméně chronická perzistence antigenu společně s predominantně Th2 cytokinovým prostředím (IL-4, IL-10 a vaskulární endotelový růstový faktor) tvořeným zejména rezidentními T-regulačními buňkami (Treg) a zároveň nádorovými buňkami podporuje izotypový přesmyk do IgG4. Takto vznikající protilátky IgG4 jsou afinitně vyzrálejší v porovnání s klonálně příbuznými protilátkami IgG1 namířeny proti stejným nádorovým antigenům. Proto mohou následně specifické protilátky IgG1 a IgG4 soupeřit o vazbu nádorových antigenů, přičemž IgG4 vítězí, což má další konsekvence. IgG4 totiž mohou díky svým speciálním vlastnostem procházet výměnou Fab ramének s ostatními IgG4, což vede ke vzniku funkčně monovalentních bispecifických protilátek nebo protilátek se zvýšenou aviditou. Neschopnost IgG4 vázat komplement nebo se vázat na Fc $\gamma$ -receptory buněk imunitního systému může způsobit blokádu výše uvedených mechanismů vedoucích za normálních okolností k zabití cílové nádorově změněné buňky [52]. T-regulační lymfocyty tedy společně s protilátkami IgG4 mohou negativně ovlivňovat imunitní odpověď v tom smyslu, že nádorovým buňkám umožní únik z imunitního dohledu. V současné době není jasné, zda jsou s tumorem asociované protilátky IgG4 namířeny proti nádorovým antigenům, ale nedávné studie týkající se melanomů nebo glioblastomů tomu odpovídají [55]. Celou tuto teorii o negativním vlivu IgG4 v protinádorové odpovědi imunitního systému podporuje také skutečnost, že zvýšená koncentrace IgG4 v tkáních a séru je spojena s horší prognózou některých nádorových onemocnění, jako jsou např. nádory žlu-

čových cest, pankreatu a žaludku, kolorektální karcinom nebo maligní melanom [65–68]. IgG4 také ovlivňují funkci makrofágů, které mimo jiné hrají důležitou roli v protinádorové imunitě. Makrofágy jsou nejhodněji zastoupenými buňkami v mikroprostředí solidních nádorů [69]. Bylo prokázáno, že M2a makrofágy se pod vlivem IgG4 přeměňují do M2b-like tolerogenního fenotypu a negativně ovlivňují fagocytózu cílových buněk závislou na protilátkách [70]. Přítomnost prozánětlivých M1 makrofágů v mikroprostředí nádoru je asociováno s delším přežíváním pacientů, zatímco nízký poměr M1/M2a je asociován se špatnou prognózou celé řady myších modelů maligního bujení, ale také u lidských malignit [52,69]. S tím souvisí také to, že přítomnost IgG4 navozuje M2-mikroprostředí uvnitř nádoru, což vede k horšímu průběhu nádorového onemocnění, nicméně přesný mechanismus není ještě zcela objasněn [70].

### Závěr

Podtrída imunoglobulinů IgG4 zůstává i v 21. století přinejmenším částečně opředena tajemstvím. I když znalosti ohledně struktury a funkce těchto protilátek se postupně rozšiřují, jejich jasná role v patogenezi různých onemocnění a patologických stavů zůstává nejasná. Více méně regulační potenciál protilátek IgG4 se pravděpodobně negativně uplatňuje v rozvoji nádorových onemocnění, přičemž na druhou stranu se využívá k navození tolerance u alergických onemocnění. Příkladem onemocnění, která mají nejasný patogenetický vztah k podtrídě imunoglobulinů IgG4, je IgG4-asociované onemocnění. Představuje imunitně podmíněné onemocnění vyznačující se přítomností fibrózních ložisek různých orgánů lidského těla. Ta mohou na zobrazovacích metodách účinně imitovat nádorové postižení, proto je potřeba v rámci diferenciální diagnostiky nádorových onemocnění na tuto vzácnou diagnózu pomyslet.

### Literatura

- Ballieux RE, Bernier GM, Tominaga K et al. Gamma globulin antigenic types defined by heavy chain determinants. *Science* 1964; 145(3628): 168–170. doi: 10.1126/science.145.3628.168.

- Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003; 38(10): 982–984. doi: 10.1007/s00535-003-1175-y.
- Konecny I. Update on IgG4-mediated autoimmune diseases: new insights and new family members. *Autoimmun Rev* 2020; 19(10): 102646. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102646.
- Jensen-Jarolim E, Bax HJ, Bianchini R et al. AllergoOncology: opposite outcomes of immune tolerance in allergy and cancer. *Allergy* 2018; 73(2): 328–340. doi: 10.1111/all.13311.
- Mikulová Š, Jílek D, Richter J. Nemoc asociovaná s IgG4: úvod, diagnostika, patogeneze; 1. část. *Alergie* 2015; 17(1): 16–24.
- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344(10): 732–738. doi: 10.1056/NEJM200103083441005.
- Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H et al. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(9): 2466–2475. doi: 10.1002/art.39205.
- Inoue D, Yoshida K, Yoneda N et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(15): e680. doi: 10.1097/MD.0000000000000680.
- Mikulová Š, Jílek D, Richter J. Nemoc asociovaná s IgG4: klinický obraz, organová postižení a terapie; 2. část. *Alergie* 2015; 17(2): 92–99.
- Abraham M, Khosroshahi A. Diagnostic and treatment workup for IgG4-related disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13(9): 867–875. doi: 10.1080/17446666.2017.1354698.
- Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012; 64(10): 3061–3067. doi: 10.1002/art.34593.
- Umehara H, Okazaki K, Kawa S et al. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Mod Rheumatol* 2021; 31(3): 529–533. doi: 10.1080/14397595.2020.1859710.
- Urban ML, Palmisano A, Nicastro M et al. Idiopathic and secondary forms of retroperitoneal fibrosis: a diagnostic approach. *Rev Med Interne* 2015; 36(1): 15–21. doi: 10.1016/j.revmed.2014.10.008.
- Wallace ZS, Naden RP, Chari S et al. The 2019 American college of rheumatology/European league against rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(1): 77–87. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216561.
- Wallace ZS, Perugino C, Matza M et al. Immunoglobulin G4-related disease. *Clin Chest Med* 2019; 40(3): 583–597. doi: 10.1016/j.ccm.2019.05.005.
- Ozawa M, Fujinaga Y, Asano J et al. Clinical features of IgG4-related periaortitis/periarteritis based on the analysis of 179 patients with IgG4-related disease: a case-control study. *Arthritis Res Ther* 2017; 19(1): 223. doi: 10.1186/s13075-017-1432-8.
- Saeki T, Nishi S, Imai N et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 2010; 78(10): 1016–1023. doi: 10.1038/ki.2010.271.
- Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ* 2020; 369: m1067. doi: 10.1136/bmj.m1067.
- Kamekura R, Takahashi H, Ichimiya S. New insights into IgG4-related disease: emerging new CD4+ T-cell subsets. *Curr Opin Rheumatol* 2019; 31(1): 9–15. doi: 10.1097/BOR.0000000000000558.
- Su Y, Sun W, Wang C et al. Detection of serum IgG4 levels in patients with IgG4-related disease and other disorders. *PLoS One* 2015; 10(4): e0124233. doi: 10.1371/journal.pone.0124233.

21. Culver EL, Sadler R, Simpson D et al. Elevated serum IgG4 levels in diagnosis, treatment response, organ involvement, and relapse in a prospective IgG4-related disease UK cohort. *Am J Gastroenterol* 2016; 111(5): 733–743. doi: 10.1038/ajg.2016.40.
22. Tang J, Cai S, Ye C et al. Biomarkers in IgG4-related disease: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50(2): 354–359. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.06.018.
23. Culver EL, Sadler R, Bateman AC et al. Increases in IgE, eosinophils, and mast cells can be used in diagnosis and to predict relapse of IgG4-related disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15(9): 1444–1452. doi: 10.1016/j.cgh.2017.02.007.
24. Chan ASY, Mudhar H, Shen SY et al. Serum IgG2 and tissue IgG2 plasma cell elevation in orbital IgG4-related disease (IgG4-RD): potential use in IgG4-RD assessment. *Br J Ophthalmol* 2017; 101(11): 1576–1582. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310148.
25. Karim AF, Eurelings LEM, Bansie RD et al. Soluble interleukin-2 receptor: a potential marker for monitoring disease activity in IgG4-related disease. *Mediators Inflamm* 2018; 2018: 6103064. doi: 10.1155/2018/6103064.
26. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(1): 190–195. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205233.
27. Karim AF, Bansie RD, Rombach SM et al. The treatment outcomes in IgG4-related disease. *Neth J Med* 2018; 76(6): 275–285.
28. Adam Z, Chovancová Z, Nová M et al. Remission of the disease associated/related with immunoglobulin IgG4 accompanied by multiple lymphadenopathy after treatment with rituximab and dexamethasone: a case report. *Vnitr Lek* 2018; 64(3): 290–299.
29. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V et al. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum* 2010; 62(6): 1755–1762. doi: 10.1002/art.27435.
30. Perugino CA, Stone JH. Treatment of IgG4-related disease: current and future approaches. *Z Rheumatol* 2016; 75(7): 681–686. doi: 10.1007/s00393-016-0142-y.
31. Omar D, Chen Y, Cong Y et al. Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD: a systematic review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59(4): 718–726. doi: 10.1093/rheumatology/kez380.
32. Sica A, Casale B, Spada A et al. Differential diagnosis: retroperitoneal fibrosis and oncological diseases. *Open Med (Wars)* 2018; 15: 22–26. doi: 10.1515/med-2020-0005.
33. Bertoglio P, Viti A, Paiano S et al. IgG4-related disease: a new challenging diagnosis mimicking lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019; 28(3): 410–412. doi: 10.1093/icvts/ivy279.
34. Sulieman I, Mahfouz A, AlKuwari E et al. IgG4-related disease mimicking pancreatic cancer: case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2018; 50: 100–105. doi: 10.1016/j.ijscr.2018.07.030.
35. Wang Y, Chen X, Luo R et al. IgG4-related systemic disease mimicking renal pelvic cancer: a rare case. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 395. doi: 10.1186/1477-7819-12-395.
36. Ichinokawa M, Matsumoto J, Kuraya T et al. A rare case of localized IgG4-related sclerosing cholecystitis mimicking gallbladder cancer. *J Rural Med* 2019; 14(1): 138–142. doi: 10.2185/jrm.2998.
37. Hwang SM, Paik JH, Lee JY. Immunoglobulin G4-related disease mimicking lymphoma. *Ann Hematol* 2019; 98(9): 2239–2241. doi: 10.1007/s00277-019-03725-8.
38. Poo SX, Tham CSW, Smith C et al. IgG4-related disease in a multi-ethnic community: clinical characteristics and association with malignancy. *QJM* 2019; 112(10): 763–769. doi: 10.1093/qjmed/hcz149.
39. Sekiguchi H, Horie R, Kanai M et al. IgG4-related disease: retrospective analysis of one hundred sixty-six patients. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(9): 2290–2299. doi: 10.1002/art.39686.
40. Tang H, Yang H, Zhang P et al. Malignancy and IgG4-related disease: the incidence, related factors and prognosis from a prospective cohort study in China. *Sci Rep* 2020; 10(1): 4910. doi: 10.1038/s41598-020-61585-z.
41. Asano J, Watanabe T, Oguchi T et al. Association between immunoglobulin G4-related disease and malignancy within 12 years after diagnosis: an analysis after longterm followup. *J Rheumatol* 2015; 42(11): 2135–2142. doi: 10.3899/jrheum.150436.
42. Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya T et al. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 2012; 22(3): 414–418. doi: 10.1007/s10165-011-0520-x.
43. Ahn SS, Song JJ, Park YB et al. Malignancies in Korean patients with immunoglobulin G4-related disease. *Int J Rheum Dis* 2017; 20(8): 1028–1035. doi: 10.1111/1756-185X.13093.
44. Hirano K, Tada M, Sasahira N et al. Incidence of malignancies in patients with IgG4-related disease. *Intern Med* 2014; 53(3): 171–176. doi: 10.2169/internalmedicine.53.1342.
45. Fernández-Codina A, Martínez-Valle F, Pinilla B et al. IgG4-related disease: results from a multicenter Spanish registry. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(32): e1275. doi: 10.1097/MD.0000000000001275.
46. Wallace ZS, Wallace CJ, Lu N et al. Association of IgG4-related disease with history of malignancy. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(9): 2283–2289. doi: 10.1002/art.39773.
47. Bozzalla Cassione E, Stone JH. IgG4-related disease. *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29(3): 223–227. doi: 10.1097/BOR.0000000000000383.
48. Ezaki T, Akatsuka S, Sanjo T et al. Symptomatic IgG4-related prostatitis simultaneously diagnosed with aggressive prostate cancer. *Case Rep Urol* 2020; 2020: 6045328. doi: 10.1155/2020/6045328.
49. Giat E, Ehrenfeld M, Shoenfeld Y. Cancer and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2017; 16(10): 1049–1057. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.022.
50. Vidarsson G, Dekkers G, Rispens T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. *Front Immunol* 2014; 5: 520. doi: 10.3389/fimmu.2014.00520.
51. Lighaam LC, Rispens T. The immunobiology of immunoglobulin G4. *Semin Liver Dis* 2016; 36(3): 200–215. doi: 10.1055/s-0036-1584322.
52. Crescioli S, Correa I, Karagiannis P et al. IgG4 characteristics and functions in cancer immunity. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016; 16(1): 7. doi: 10.1007/s11882-015-0580-7.
53. Bloom JW, Madanat MS, Marriott D et al. Intrachain disulfide bond in the core hinge region of human IgG4. *Protein Sci* 1997; 6(2): 407–415. doi: 10.1002/pro.5560060217.
54. Rispens T, Ooijevaar-de Heer P, Bende O et al. Mechanism of immunoglobulin G4 Fab-arm exchange. *J Am Chem Soc* 2011; 133(26): 10302–10311. doi: 10.1021/ja203638y.
55. Bianchini R, Karagiannis SN, Jordakieva G et al. The role of IgG4 in the fine tuning of tolerance in IgE-mediated allergy and cancer. *Int J Mol Sci* 2020; 21(14): 5017. doi: 10.3390/ijms21145017.
56. Davies AM, Sutton BJ. Human IgG4: a structural perspective. *Immunol Rev* 2015; 268(1): 139–159. doi: 10.1111/imr.12349.
57. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Cytokine signaling – regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit Care Med* 2000; 28(4 Suppl): N3–12. doi: 10.1097/00003246-200004001-00002.
58. Suzuki K. Chronic inflammation as an immunological abnormality and effectiveness of exercise. *Biomolecules* 2019; 9(6): 223. doi: 10.3390/biom9060223.
59. Singh N, Baby D, Rajguru JP et al. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med* 2019; 18(3): 121–126. doi: 10.4103/aam.aam\_56\_18.
60. Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature* 2008; 454(7203): 445–454. doi: 10.1038/nature07204.
61. Arneth B. Tumor microenvironment. *Medicina (Kaunas)* 2019; 56(1): 15. doi: 10.3390/medicina56010015.
62. Lei DK, Saltoun C. Allergen immunotherapy: definition, indications, and reactions. *Allergy Asthma Proc* 2019; 40(6): 369–371. doi: 10.2500/aap.2019.40.4249.
63. Schatton T, Schütte U, Frank MH. Effects of malignant melanoma initiating cells on T-cell activation. *Methods Mol Biol* 2016; 20: 10.1007/7651\_2015\_299. doi: 10.1007/7651\_2015\_299.
64. Itakura E, Huang RR, Wen DR et al. IL-10 expression by primary tumor cells correlates with melanoma progression from radial to vertical growth phase and development of metastatic competence. *Mod Pathol* 2011; 24(6): 801–809. doi: 10.1038/modpathol.2011.5.
65. Liu Q, Niu Z, Li Y et al. Immunoglobulin G4 (IgG4)-positive plasma cell infiltration is associated with the clinicopathologic traits and prognosis of pancreatic cancer after curative resection. *Cancer Immunol Immunother* 2016; 65(8): 931–940. doi: 10.1007/s00262-016-1853-2.
66. Karagiannis P, Villanova F, Josephs DH et al. Elevated IgG4 in patient circulation is associated with the risk of disease progression in melanoma. *Oncoimmunology* 2015; 4(11): e1032492. doi: 10.1080/2162402X.2015.1032492.
67. Miyatani K, Saito H, Murakami Y et al. A high number of IgG4-positive cells in gastric cancer tissue is associated with tumor progression and poor prognosis. *Virchows Arch* 2016; 468(5): 549–557. doi: 10.1007/s00428-016-1914-0.
68. Harada K, Nakanuma Y. Cholangiocarcinoma with respect to IgG4 reaction. *Int J Hepatol* 2014; 2014: 803876. doi: 10.1155/2014/803876.
69. Salah A, Li Y, Wang H et al. Macrophages as a double-edged weapon: the use of macrophages in cancer immunotherapy and understanding the cross-talk between macrophages and cancer. *DNA Cell Biol* 2021; 40(3): 429–440. doi: 10.1089/dna.2020.6087.
70. Bianchini R, Roth-Walter F, Ohradnova-Repic A et al. IgG4 drives M2a macrophages to a regulatory M2b-like phenotype: potential implication in immune tolerance. *Allergy* 2019; 74(3): 483–494. doi: 10.1111/all.13635.
71. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatologists. *Pancreas* 2011; 40(3): 352–358. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2.
72. Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S et al. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2019; 26(1): 9–42. doi: 10.1002/jhbp.596.
73. Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y et al. Clinical and pathological characteristics of IgG4-related periaortitis/periarteritis and retroperitoneal fibrosis diagnosed based on experts' diagnosis. *Ann Vasc Dis* 2019; 12(4): 460–472. doi: 10.3400/avd.19-00085.
74. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T et al. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(1): 14–18. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204907.
75. Kawano M, Saeki T, Nakashima H et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15(5): 615–626. doi: 10.1007/s10157-011-0521-2.
76. Goto H, Takahira M, Azumi A et al. Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol* 2015; 59(1): 1–7. doi: 10.1007/s10384-014-0352-2.
77. Matsui S, Yamamoto H, Minamoto S et al. Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. *Respir Investig* 2016; 54(2): 130–132. doi: 10.1016/j.resinv.2015.09.002.

78. Bashyam A, Nagala S, Tahir F et al. Immunoglobulin G4-related disease of the paranasal sinuses. *BMJ Case Rep* 2018; 2018: bcr2018224472. doi: 10.1136/bcr-2018-224472.
79. Lee LIT, Gillibrand R, Mukerjee D et al. Isolated pulmonary IgG4-related disease mimicking lung malignancy. *BJR Case Rep* 2017; 3(3): 20160134. doi: 10.1259/bjrcr.20160134.
80. Lococo F, Di Stefano T, Rapicetta C et al. Thoracic hyper-IgG4-related disease mimicking malignant pleural mesothelioma. *Lung* 2019; 197(3): 387–390. doi: 10.1007/s00408-019-00224-5.
81. Tsuda B, Kumaki N, Ishida R et al. Distinction of IgG4-related mastitis from breast cancer: a case report. *Surg Case Rep* 2019; 5(1): 123. doi: 10.1186/s40792-019-0681-y.
82. Jearth V, Patil P, Patkar S et al. Immunoglobulin G4-related cholecystitis mimicking a locally advanced gallbladder cancer—a case report and review of literature. *Clin J Gastroenterol* 2020; 13(5): 806–811. doi: 10.1007/s12328-020-01168-7.
83. Rungsakulkij N, Soramayura P, Tannaphai P. Isolated IgG4-related sclerosing cholangitis misdiagnosed as malignancy in an area with endemic cholangiocarcinoma: a case report. *BMC Surg* 2017; 17(1): 17. doi: 10.1186/s12893-017-0214-1.
84. Lei WH, Xin J, Shao CX et al. IgG4-related kidney disease mimicking malignant ureter tumor: case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(3): e2550. doi: 10.1097/MD.00000000000002550.
85. Dum TW, Zhang D, Lee EK. IgG4-related disease in a urachal tumor. *Case Rep Urol* 2014; 2014: 275850. doi: 10.1155/2014/275850.