

S IgG4 asociované onemocnění – léčba protilátkami anti-CD20, anti-CD19 a dalšími novými léky

IgG4-related disease – treatment with anti-CD20, anti-CD19 antibodies, and other new drugs

Adam Z.¹, Doubek M.¹, Řehák Z.², Zbořil V.³, Kubeš V.⁴, Borský M.¹, Adamová Z.^{5,6}, Čermák A.⁷, König J.⁸, Boichuk I.¹, Štork M.¹, Pour L.¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Oddělení nukleární medicíny, MOÚ, Brno

³ Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

⁴ Ústav patologie, LF MU a FN Brno

⁵ Chirurgické oddělení, Moravskoslezská nemocnice Frýdek-Místek, p. o.

⁶ Chirurgické oddělení, Vsetínská nemocnice a.s.

⁷ Urologická klinika LF MU a FN Brno

⁸ Oddělení ORL, FN Brno

Souhrn

Východiska: S IgG4 asociovaná choroba (IgG4-related disease – IgG4-RD) může poškodit jakoukoliv tkáň. Charakteristickými příznaky jsou tumoriformní zduření jednoho či více orgánů, lymfadenopatie, postižení pankreatických a/nebo žlučových vývodných cest, aortitida a retroperitoneální fibróza, zánětlivé zduření slzných či slinných žláz, ale i nefropatie. Z laboratorních změn jsou to hyperproteinemie, zvýšená koncentrace IgG4, eozinofilie, zvýšení cirkulujících plazmablastů. Přítomnost kteréhokoliv z uvedených příznaků by měla vést k diferenciální diagnostice zaměřené na IgG4-RD. **Cíl:** Mezinárodní doporučení pro léčbu IgG4-RD bylo zveřejněno v roce 2015, od té doby byly publikovány četné studie i metaanalýzy nových léčebných postupů. Z nich vyplývá, že v roce 2026 jsou léčbou volby monoklonální protilátky anti-CD20 rituximab anebo obinutuzumab, případně anti-CD19 protilátka inebilizumab. Rituximab dosahuje podstatně vyššího počtu léčebných odpovědí a má menší nežádoucí účinky než dříve používaný prednison v monoterapii či v kombinaci s perorálními imunosupresivy. Ale i po léčbě rituximabem se počet časných relapsů pohybuje kolem 16–20 %. Proto se doporučuje udržovací léčba rituximabem. Další cestou k dosažení dlouhodobější léčebné odpovědi je kombinace rituximabu s cyklofosfamidem. V roce 2025 byla ve Spojených státech i v Evropě registrována pro léčbu IgG4-RD anti-CD19 monoklonální protilátka inebilizumab. Zasáhne širší spektrum B buněk než rituximab a navodí dlouhodobější léčebnou odpověď. Účinnost dalších léků (obexelimab, abatacept, daratumumab, dupilimab atd.) je dokumentována popisy případů a malých sérií pacientů či klinickými studiemi fáze II a čekáme na výsledky registračních studií fáze III. **Závěr:** Protilátky anti-CD20 a anti-CD19 představují léčbu volby IgG4-RD. Dosahují vysokého počtu kompletních léčebných odpovědí, nicméně tím léčba nekončí, je třeba zabránit recidivám nemoci, které jsou bez udržovací léčby časté.

Klíčová slova

s IgG4 asociovaná choroba – rituximab – inebilizumab – obinutuzumab – obexelimab – aortitida – retroperitoneální fibróza – sialoadenitida – Mikuliczův syndrom

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

The authors declare that 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.



prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
Interní hematologická
a onkologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: adam.zdenek@fnbrno,
pour.ludek@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 1. 2026

Přijato/Accepted: 20. 1. 2026

doi: 10.48095/ccko2026238

Summary

Background: IgG4-related disease (IgG4-RD) can affect any tissue. Characteristic symptoms include tumor-like swelling of one or more organs, lymphadenopathy, involvement of the pancreatic and/or bile ducts, aortitis and retroperitoneal fibrosis, inflammatory swelling of the lacrimal or salivary glands, and nephropathy. Laboratory changes include hyperproteinemia, increased IgG4 concentration, eosinophilia, and elevated circulating plasmablasts. Presence of any of these symptoms should prompt a differential diagnosis focused on IgG4-RD. **Goal:** International recommendations for treatment of IgG4-RD were published in 2015, and since then, numerous studies and meta-analyses of new treatment approaches have been published. These indicate that, in 2026, the treatment of choice is monoclonal anti-CD20 antibodies, rituximab or obinutuzumab, or alternatively, the anti-CD19 antibody inebilizumab. Rituximab achieves a significantly higher number of treatment responses and has fewer side effects than the previously used prednisone, whether in monotherapy or in combination with oral immunosuppressants. However, even after rituximab treatment, the rate of early relapses is around 16–20%. Therefore, maintenance therapy with rituximab is recommended. Another approach to achieving a longer-lasting treatment response is the combination of rituximab with cyclophosphamide. In 2025, the anti-CD19 monoclonal antibody inebilizumab was approved in the United States and Europe for the treatment of IgG4-RD. It targets a broader range of B cells than rituximab and induces a longer-lasting therapeutic response. The efficacy of other drugs (obexelimab, abatacept, daratumumab, dupilumab, and others) is documented through case reports and small patient series or phase II clinical trials, and we are awaiting the results of phase III registration studies. **Conclusion:** Anti-CD20 and anti-CD19 antibodies represent the treatment of choice for IgG4-RD. They achieve a high number of complete treatment responses; however, the treatment does not end there, as it is necessary to prevent disease relapses, which are common without maintenance therapy.

Key words

IgG4-related disease – rituximab – inebilizumab – obinutuzumab – obexelimab – aortitis – retroperitoneal fibrosis – sialadenitis – Mikulicz syndrome

Definice nemoci

S imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba (IgG4-related disease – IgG4-RD) je nemaligní chronická, imunitním systémem způsobená zánětlivá choroba. V roce 2019 vyšla 5. verze WHO klasifikace krevních chorob a IgG4-RD je zde zařazena do kapitoly nazvané Tumour-like lesions with B-cell predominance (tab. 1) [1]. Podle této klasifikace lze IgG4-RD považovat za hematologickou chorobu. IgG4-RD může postihnout kterýkoliv orgán, od mozkových plen a centrální nervové soustavy přes pankreatobiliární a hemopoetický systém až po prostatu. Mnoho publikací o ní vychází v revmatologických časopisech, ale i v časopisech jiných oborů, protože tato nemoc má manifestace v každém

orgánu či tkáni, takže se s ní setkávají lékaři všech oborů.

Etiopatogenetická charakteristika se začala rýsovat až v druhé polovině 90. let minulého století, kdy byl popsán pacient s chronickou pankreatitidou reagující na glukokortikoidy. To bylo interpretováno jako průkaz autoimunitní etiologie. Japonští vědci se snažili najít ukazatele, s jejichž pomocí by odlišili autoimunitní sklerotizující pankreatitidu od karcinomu pankreatu. Při analýze vzorků krve si vědci všimli zvýšené koncentrace podtřídy (subclass) imunoglobulinu typu IgG, nazvaného IgG4, a prokázali infiltraci polyklonálními plazmatickými buňkami, které na svém povrchu měly IgG4. Poznání nemoci se pomalu rozvíjelo od roku 2000, ale název nemoci

IgG4-RD byl stanoven na setkání odborníků v Bostonu v roce 2011 [2]. Na této konferenci byla etiopatogeneticky, morfologicky a klinicky definována IgG4-RD a byla vytvořena nomenklatura jednotlivých forem nemoci (tab. 2).

Podrobně se vývoji poznání IgG4-RD věnuje článek v Klinické onkologii z roku 2021 [3].

Některé nápadné projevy IgG4-RD byly popsány před 100 lety

V roce 1892 chirurg Johann Freiherr von Mikulicz-Radecki popsal pacienta se systémovým zduřením slinných žláz, které byly infiltrovány mononukleárními buňkami, aniž by ovšem tehdy tušil další souvislosti.

O pár let později, v roce 1896, popsal Küttner pacienta se zduřením submandibulární žlázy připomínající tumor a tento nemaligní nádor byl nazván Küttnerův tumor. Dnes jej nazýváme izolovanou submandibulární sklerotizující sialoadenitidou.

Ve stejném roce popsal Riedel „Eisenharte Struma“ neboli strumu tvrdou jako železo s fibrózní transformací štítné žlázy a přilehlých struktur. V učebnicích interny je tento typ poškození štítnice nazýván Riedlova tyreoiditida.

Mnoho dalších projevů IgG4-RD (jako je retroperitoneální (RP) fibróza, sklerotizující cholangitida, sklerotizující

Tab. 1. IgG4-RD je zařazena v 5. verzi klasifikace krevních chorob do skupiny nemaligních chorob tvořených B-buňkami [1].

Tumorům podobná ložiska tvořená B buňkami (tumour-like lesions with B-cell predominance)

reaktivní lymfoidní proliferace bohatá na B buňky, které mohou napodobovat lymfom

IgG4-asociované onemocnění (IgG4-RD)

unicentrická Castlemanova choroba

idiopatická multicentrická Castlemanova choroba (iMCD)

multicentrická Castlemanova choroba asociovaná s HHV-8 (HHV-8+MCD)

pankreatitida) bylo v průběhu minulých let popsáno, aniž by byla zřejmá etiopatogeneze. Projevy nemoci byly v učebnicích vnitřního lékařství popisovány již v minulém století, ale sjednocující definice a etiopatogenetická charakteristika vznikla až v roce 2011 [2].

Epidemiologie IgG4-RD

Incidence ve Spojených státech (USA) byla sledována v letech 2015–2019. Za uvedené 4 roky se incidence zvýšila z 0,78 na 1,39 na 100 000 obyvatel, což odráží zvyšování povědomí o této nemoci. Slovinští autoři uvádějí incidenci 0,5 na 100 000 obyvatel. V Japonsku má tato nemoc podstatně vyšší incidenci, a to 1,4 na 100 000 obyvatel. Medián věku výskytu je 6.–7. životní dekáda, poměr postižených mužů a žen je 2 : 1 [4,5].

Patofyziologie

IgG4-RD patří do skupiny chorob způsobených patologickou imunitní odpovědí, podobně jako idiopatická multicentrická Castlemanova choroba (idiopathic multicentric Castleman disease – iMCD) a jiné. Klíčovým faktorem pro rozvoj IgG4-RD je interleukin-4 (IL-4), podobně jako IL-6 pro rozvoj iMCD.

V případě IgG4-RD se k IL-4 připojuje IL-21. IL-4 stimuluje rozvoj imunitní reakce Th2 typu. Četní pacienti s IgG4-RD mají atopický ekzém, alergickou rinitidu a astma. IL-4 mimo jiné také indukuje fibrotizaci přímým působením na fibroblasty. Za zdroj IL-4 jsou považovány buňky zvané T follicular helper (Tfh), T-helper typ 2, bazofily a přirozené lymfoidní buňky.

IL-21 stimuluje expanzi B buněk v germinálních centrech a synergicky s IL-4 stimuluje IgG4 class-switching a stimuluje diferenciaci plazmablastů, plazmocytů a Tfh buněk. Na progresi IgG4-RD se dále podílejí cytokiny IL-13, IL-10 a TGF- β (transforming growth factor β). IL-13 má podobný efekt jako IL-4.

Předpokládá se, že neznámý podnět stimuluje iniciační TH1-imunitní odpověď, což způsobuje sekreci proinflammatorních cytokinů a aktivaci B buněk a plazmocytů a také eozinofilních granulocytů. To vysvětluje častou eozinofilii, stejně jako vyšší hladinu IgE protilátek u postižených pacientů. Současně tento

Tab. 2. Doporučená nomenklatura IgG4-RD a jejích projevů v jednotlivých orgánech, dohodnutá na konferenci v Bostonu 2011 a publikovaná 2012 [2].

Pankreas	IgG4-related pancreatitis (type 1 autoimmune pancreatitis)
Žlučové cesty žlučník a játra	IgG4-related sclerosing cholangitis IgG4-related cholecystitis IgG4-related hepatopathy
Štítná žláza	IgG4-related thyroid disease
Slinné a slzné žlázy	IgG4-related sialadenitis IgG4-related parotitis IgG4-related submandibular gland disease IgG4-related dacryoadenitis
Orbity	IgG4-related ophthalmic disease IgG4-related orbital inflammatory pseudotumor IgG4-related pan-orbital inflammation IgG4-related orbital myositis
Retroperitoneální fibróza a arteritidy	IgG4-related retroperitoneal fibrosis IgG4-related aortitis/periaortitis IgG4-related periarteritis
Pulmonální, mediastinální a pleurální projevy	IgG4-related lung disease IgG4-related mediastinitis IgG4-related pleuritis
Lymfatické uzliny	IgG4-related lymphadenopathy
Ledviny	IgG4-related kidney disease tubulointerstitial nephritis secondary to IgG4-related disease membranous glomerulonephritis secondary to IgG4-related disease IgG4-related renal pyelitis
Různé	IgG4-related perineural disease IgG4-related pachymeningitis IgG4-related hypophysitis IgG4-related mesenteritis IgG4-related mastitis IgG4-related prostatitis IgG4-related epididymo-orchitis IgG4-related paratesticular pseudotumor IgG4-related skin disease IgG4-related pericarditis

IgG4-RD – s imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba

neznámý podnět stimuluje TH2-imunitní odpověď, což vede k expanzi plazmatických buněk tvořících IgG4. Zřejmě dochází také k poruše funkce regulačních T buněk, která má za následek perzistující TH1- a TH2-imunitní odpověď.

Poškození orgánů je způsobeno postupnou orgánovou fibrózou. Ta se dává do souvislosti s nadprodukcí IL-4

a IL-13, typických pro TH2-imunitní odpověď a uvolnění IL-10 z autoregulačních T buněk. Výsledkem je aktivace makrofágů a produkce profibrotických cytokinů, jako jsou TGF- β 1 a PDGF (platelet-derived growth factor).

Klonální expanze CD8⁺ cytotoxických T-lymfocytů se zvýšením jejich počtu jak v periferní krvi, tak i ve fibrotických

Tab. 3. Možné projevy IgG4-RD jak je zaznamenána analýza souboru 125 pacientů z Bostonu [13].

Hlava	• orbitální pseudotumor, postižení slzných a slinných žláz – Mikuliczova choroba a Küttnerův tumor, hypofyzitida, hypertrofická pachymeningitida, postižení horních dýchacích cest typu alergie a atopie, nosní polypy, eozinofilní angiocentrická fibróza • postižení žláz lze prokázat klinickým vyšetřením, dále metodou PET/CT či CT; klinicky se projevuje Sicca syndromem
Krk	• stenóza trachey, Riedelova tyreoiditida
Hrudník	• astma, intersticiální pneumonitida, zánětlivý pseudotumor, pleuritida mediastinální postižení • na zobrazovacím vyšetření je zřetelné peribronchovaskulární a septální zesílení, a dále se popisuje paravertebrální pruhovitá měkká tkáň obvykle na pravé straně, v úrovni Th8–11, která není spojená s aortou
Kardiovaskulární	• konstriktivní perikarditida, periaortitida, aortitida
Hepato-gastrointestinální a nefrogenní	• autoimunitní pankreatitida, projevuje se difúzním zvětšením pankreatu postihujícím > 2/3 pankreatu • sklerotizující cholangitida jak intra-, tak i extrahepatální, cholecystitida • zánět mesenteria, gastritida • postižení ledvin – tubulointersticiální nefritida, membranózní glomerulonefropatie, obstruktivní uropatie způsobená fibrózou; časté je snížení koncentrace C3 a C4 • CT může prokázat zesílení stěny pánviček a dále oblasti v ledvinovém kortexu se sníženou denzitou prokazatelné při CT s aplikací kontrastní látky
Hemopoetická tkáň	• lymfadenopatie, eozinofilie, polyklonální hypergamaglobulinemie
Retroperitoneum	• cirkumferentní zesílení stěny aorty či zesílení anterolaterální části aorty; často je postižena aorta pod odstupem renální tepny a je přítomna retroperitoneální fibróza
Jiné	• bolestivá neuropatie způsobená retroperitoneální fibrózou nebo perineurální infiltrací

IgG4-RD – s imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba, PET – pozitronová emisní tomografie

ložiscích v postižených orgánech se rovněž podílí na etiopatogenezi [6]. Rozpoznání patofyziologie umožňuje použít cílenou léčbu.

Morfologický nález

IgG4-RD se může projevovat v různých lokalizacích tumoriformními ložisky, fibrózou a infiltrátem s bohatě zastoupenými polyklonálními plazmatickými buňkami s výraznou expresí imunoglobulinu IgG4. Ačkoliv choroba postihuje téměř všechny orgány, její histologická charakteristika je, až na několik výjimek, poměrně uniformní. Typické jsou následující znaky:

- storiformní (proužkovitá) fibróza;
- denzní lymfoplazmocytní infiltrace se zvýšeným počtem IgG4⁺ plazmocytnů (> 10 IgG4⁺ buněk na zorné pole při vysokém zvětšení, s ohledem na orgánovou variabilitu); poměr IgG4⁺/IgG⁺ plazmocytnů bývá obvykle > 40 %;
- obliterativní flebitida;
- tkáňová eozinofilie (eozinofilní infiltrace může být přítomna, granulomy

a neutrofilní mikroabscesy však nejsou pro IgG4-RD typické a obvykle ukazují na odlišnou etiologii).

Odchytky od této standardní struktury vykazují zejména ložiska v ledvinách a v lymfatických uzlinách. IgG4-RD se může manifestovat jako tumoriformní léze s výraznou fibrózou a hustým lymfoplazmocytním infiltrátem bohatým na plazmatické buňky exprimující IgG4 [2,4].

IgG4-RD vaskulitida postihuje malé i velké cévy

Flebitida, resp. vaskulitida, může, ale nemusí být obliterující. V biopsiích pacientů s IgG4-RD je nalézána přibližně v polovině případů. V plicním parenchymu jsou navíc popisovány i arterie postižené analogickým procesem, tedy obliterativní arteritidou. Původní představa o predilekčním postižení malých cév byla doplněna zjištěním, že IgG4-RD může formou vaskulitidy zasahovat i velké tepny, vč. aorty. Toto postižení

bylo prokázáno histopatologickým vyšetřením resekovaných částí aorty při operacích aortálních aneurysmat. IgG4-RD tak může postihovat cévy různého kalibru až po aortu, což lze u velkých cév detekovat pomocí FDG-PET/CT. Onemocnění může napodobovat různé typy vaskulitid [7–11]. Zánět abdominální aorty může být spojen s rozvojem RP fibrózy.

V posledních letech byla popsána idiopatická plazmocytní lymfadenopatie jako nová forma iMCD, u níž bývají zaznamenány zvýšené počty IgG4⁺ plazmocytnů i vyšší sérové koncentrace IgG4. Diferenciace této jednotky od IgG4-RD je obtížná, ale možná [12].

Klinické projevy

IgG4-RD postihuje téměř každý orgán. Fibroinflatatorní choroba tvoří zánětlivé infiltráty a fibrotické změny predilekčně ve tkáních různých žláz. Podrobněji se projevům této nemoci věnovala jiná publikace v Klinické onkologii [3]. Pro připomenutí klinických projevů

uvedeme jejich výčet v souboru 125 pacientů z Bostonu [13] (tab. 3). Nejčastější orgánové projevy ve dvou velkých skupinách pacientů z Bostonu a z Japonska uvádí tab. 4 [13,14].

První projevy nemoci byly popsány v oblasti trávicího traktu, postižení pankreatu a žlučových cest. Tuto formu IgG4-RD diagnostikují gastroenterologové. U pankreatitidy je problém o to složitější, že je popsána jak Ig4-RD autoimunitní pankreatitida, která má často i extrapancreatické projevy, tak i další typ autoimunitní pankreatitidy související s nespecifickými střevními záněty [15].

A stejný diferenciálně diagnostický problém představuje sklerotizující cholangitida, u níž se popisuje více etiologií – a IgG4-RD je jednou u z nich [16,17].

Lymfadenopatie je nejznámějším projevem IgG4-RD, je přítomna u 30–60 % osob s touto nemocí a je někdy součástí i dalšího postižení (plic, pankreatu). Často je také přítomno paralelní zvětšení slzných a slinných žláz na podkladě infiltrace Ig4-RD [2]. Příklad izolovaného postižení slzných žláz a očníce ilustruje obr. 1.

V domácí literatuře je projevům této nemoci věnováno hodně pozornosti. Doubková et al. popsali plicní projevy této nemoci [18], Chovancová et al. popsali případy, kdy IgG4-RD imituje maligní onemocnění [19], Průcha et al. popsali tvorbu IgG4-aortálních aneurysmat [9], Peňázová et al. zas vývoj IgG4-sklerotizující cholangitidy [20], Čermák et al. pak IgG4-RP fibrózu [21]. Podrobnější popis všech projevů IgG4-RD lze nalézt v knize Vzácné choroby provázené hypergamaglobulinemií a zánětlivými projevy [22]. Proto zde jen upozorníme na pět varovných příznaků této nemoci, jejichž nález by měl vést k zaměření vyšetření na tuto nemoc. Tyto

Tab. 4. Frekvence diagnostikovaných projevů IgG4-RD dle analýzy z Japonska a z USA [13,14].

Sledované parametry	Analýza z Japonska n = 334 [14]	Analýza z USA (Boston) n = 125 [13]
průměrný věk v době stanovení diagnózy	63,8 roku	55,2 roku
muži	61,4 %	60,8 %
zvýšená hladina IgG4	> 95 %	51 %
průměrný počet postižených orgánů	3,2 (1–11)	2,3 (1–7)
slinné žlázy	72,3 %	28 % submandibulární 16,8 % příušní
slzná žláza v orbitě	57,1 %	22,4 %
lymfatické uzliny	56,5 %	27,2 %
pankreas	25,5 %	19,2 %
retroperitoneum a aorta	24,9 %	18,4 % retroperitoneum 11,2 % aorta
ledviny	23,7 %	12 %
plice	23,4 %	17,6 %

IgG4-RD – s imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba

body definovala evropská skupina zaměřená na diagnostiku této nemoci [23]:

- zduření jednoho či více orgánů;
- postižení pankreatických či žlučových vývodných cest;
- zvýšení koncentrace podtřídy imunoglobulinu typu IgG4 v séru;
- obliterativní flebitida, případně obliterativní arteritida;
- přítomnost plazmocytů exprimujících IgG4 podtřídu imunoglobulinu na svém povrchu zjištěných při histomorfologickým vyšetření [23].

Klinické fenotypy IgG4-RD

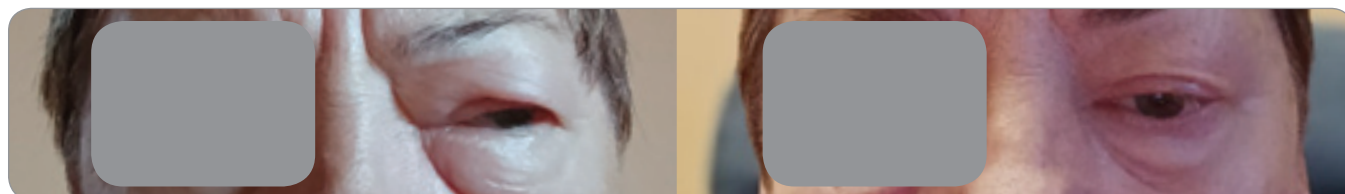
Při analýze pacientů s touto nemocí bylo zjištěno, že některé formy postižení se velmi často vyskytují společně a že lze popsat čtyři základní fenotypy klinické

manifestace. Toto rozdělení umožňuje lépe si představit, co vše se pod označením IgG4-RD skrývá. Při analýze 800 pacientů s touto nemocí byly identifikovány čtyři homogenní fenotypy IgG4-RD:

1. fenotyp pankreatobiliární (31 %);
2. fenotyp RP fibrózy s nebo bez aortitidy (24 %);
3. fenotyp IgG4-RD limitovaný na oblast hlavy a krku (24 %);
4. fenotyp Mikuliczova syndromu se systémovým postižením (22 %).

Uvedené fenotypy se liší nejen lokalizací, ale také epidemiologickými a sérologickými nálezy.

Fenotyp pankreatobiliární je charakteristický chronickými pankreatickými



Obr. 1. IgG4-RD může postihnout jenom orbitu, jako tomu bylo v tomto případě. Vlevo je vidět oteklé oko na podkladě infiltrátu očníce, z něhož byla histologicky ověřena IgG4-RD. Po první léčbě měla pacientka 2 roky remisi, neměla udržovací léčbu rituximabem, proto došlo po 2 letech k recidivě nemoci. Vpravo je stav po 2 měsících léčby rituximabem a cyklofosfamidem.

IgG4-RD – s imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba

Tab. 5. Dělení IgG4-RD na 4 fenotypy publikované poprvé v roce 2019 [24].

Pankreato-biliární fenotyp IgG4-RD (31 %)	IgG4-RD s retroperitoneální fibrózou s aortitidou nebo bez ní (24 %)	IgG4-RD limitovaná na oblast hlavy a krku (24 %)	IgG4-RD – Mikuliczův syndrom se systémovým postižením (22 %)
muži IgG4 ⁺⁺ IgE ⁺	muži IgG4 ⁺ nebo normální vyšší CRP a FW	ženy historie atopie IgG4 ⁺⁺	starší muži IgG4 ⁺⁺⁺ IgE ⁺
pankreas diabetes mellitus, malabsorpce při exokrinní insuficienci	srdce konstrikční perikarditida, postižení koronárních tepen	orbita ptóza, poruchy zraku diplopie	slzné žlázy Sicca syndrom
játra a žlučové cesty infekční cholangitida, biliární stenty, selhání jater	aorta zánět stěny aorty a vznik hrudních a břišních aneuryzmat	meningy ztluštění mening a obrna hlavových nervů	slinné žlázy Sicca syndrom
	retroperitoneum hydronefróza a atrofie ledvin, chronický abdominální bolestivý syndrom	uši ztráta sluchu, destrukce kosti	pankreas diabetes mellitus, malabsorpce při exokrinní insuficienci
	mediastinum komprese struktur v mediastinu	lebka a sinusy chronický zánět, destrukce struktur ve střední rovině s poruchou čichu	plíce fibróza, intersticiální plicní proces
		endokrinní žlázy hypopituitarismus, hypotyreóza	pleura výpotky zesílení pleury
			ledviny porucha funkce typu intersticiální nefritidy či glomerulonefritidy
senzitivní na léčbu	fibrózní forma je poměrně rezistentní na léčbu	fibrózní forma je poměrně rezistentní na léčbu	systémové postižení je senzitivní na léčbu

IgG4-RD – s imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba

a biliárními potížemi s občasnými exacerbacemi. Proto pacienti s tímto fenotypem IgG4-RD jsou nejčastěji přijímáni do nemocnice s akutními komplikacemi.

Fenotyp RP fibrózy vytváří urologické potíže a zánětlivé změny mohou často postihovat velké tepny, a vytvořit tak obraz periaortitidy a aortitidy.

Fenotyp limitovaný na hlavu a krk má projevy pouze v oblasti hlavy a krku ve formě inkompletního Mikuliczova syndromu. Pravděpodobnost orbitálního poškození je v této třetí skupině 22 %. Tento fenotyp bývá paradoxně provázený nejvyššími zánětlivými parametry a častěji se vyskytuje u žen.

Fenotyp Mikuliczova syndromu se vyznačuje největším počtem současně postižených orgánů. Postižení oblasti hlavy

a krku odpovídá zcela Mikuliczově syndromu a současně je přítomno extraglandulární systémové poškození. Pravděpodobnost postižení parotid je v této skupině 49 %. Tato skupina měla nejvyšší medián koncentrace podtřídy IgG4 v séru (11,7 g/l) [24]. Toto relativně nové členění na čtyři fenotypy IgG4-RD uvádí tab. 5.

Proliferativní vs. fibrotický fenotyp

Existují i další členění této nemoci dle míry buněčnosti a fibrózy na proliferativní fenotyp a fibrotický fenotyp [25].

Typické laboratorní nálezy **Eozinofilie**

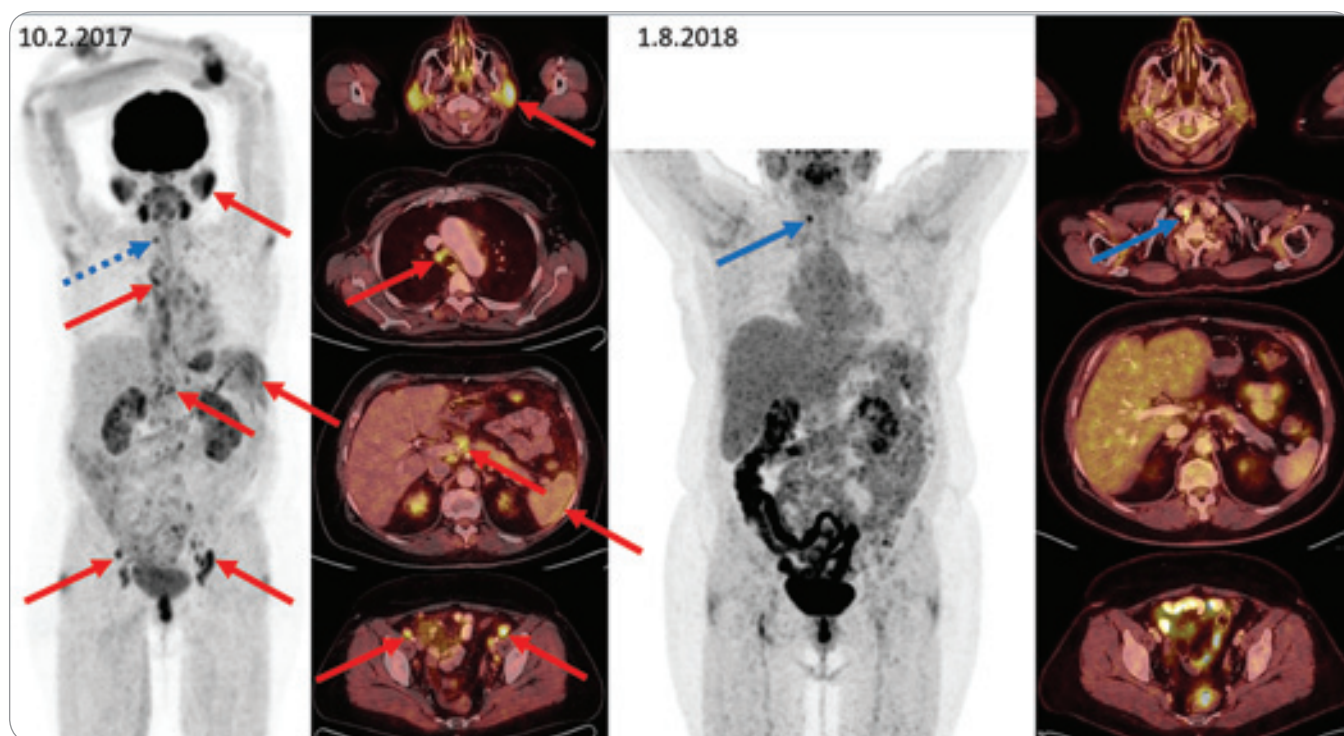
Asi 40 % pacientů s IgG4-RD má eozinofilii, často provázenou astmatem.

Eozinofilie způsobená IgG4-RD je obvykle mírná či střední, jen výjimečně přesahují absolutní hodnoty eozinofilů $5 \times 10^9/l$. Zvýšený počet eozinofilů mizí po kortikoidech či rituximabu.

IgG4-RD je tedy důležitá a asi podhodnocená příčina sekundární či reaktivní eozinofilie.

Tyto případy eozinofilie nemají znaky myeloidní klonální proliferace, jako je zvýšený počet blastů, abnormální karyotyp a mutace typu PDGFR- α/β , FGFR-1 anebo PCM1-JAK2.

Odlišení myeloidní a IgG4 asociované eozinofilie je tedy jasně definované. Odlišení lymfocytární varianty hypereozinofilního syndromu od IgG4-RD je obtížnější. V těchto případech je nutné pátrat po klonální lymfopro-



Obr. 2. Pacientce (ročník 1950) byla v roce 2014 diagnostikována chronická pankreatitida (blíže typ pankreatitidy neupřesněn). V roce 2017 biopsie lymfadenopatie v třísle, histologicky stanovena IgG4-RD s vícečetnými ložisky, jak ukazují šipky. Modrá šipka ukazuje tumor ve štítné žláze. Strumektomie potvrdila papilární karcinom štítné žlázy. V roce 2017 byla podána léčba rituximabem a cyklofosfamidem a bylo dosaženo remise. V roce 2020 opakovaná léčba pro relaps nemoci a od té doby má pacientka udržovací léčbu rituximab 1 000 mg v 6měsíčních intervalech.

Monitorace léčby pomocí ^{18}F -FDG-PET/CT – vlevo iniciální sken (MIP PET snímané části těla a detaily v axiálních fúzovaných řezech), vpravo kontrolní sken. Šípkami jsou označeny metabolicky aktivní infiltrace průdušních slinných žláz, zvětšená aktivní uzlina vpravo pod prsními svaly, infiltrace přechodu hlavy a těla pankreatu. Další méně výrazná ložiska (vlevo v gll. submandibularis, uzlinách na krku, kaudě pankreatu) jsou patrná na MIP zobrazení, ale nejsou označena. Tato metabolicky aktivní ložiska při kontrolním vyšetření zanikají, drobné reziduum bez zvýšené metabolické aktivity je patrné jen vpravo submamárně.

FDG – fluorodeoxyglukóza, IgG4-RD – s imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba, MIP – maximum intensity projection, PET – pozitronová emisní tomografie

liferaci, která by mohla být příčinou eozinofilie [26].

Zvýšení koncentrace imunoglobulinu IgG4 a další laboratorní známky

Laboratorní známky jsou často nenápadné. Zánětlivé markery, jako je sedimentace erytrocytů a C-reaktivní protein, jsou obvykle jen mírně zvýšené, ale mohou být i normální. Anti-nukleární protilátky, anti-SS-A stejně jako anti-SS-B protilátky jsou u většiny pacientů negativní, častější abnormalitou je snížení C3 a C4 složek komplementu.

Pacienti s IgG4-RD mají obvykle zvýšené koncentrace imunoglobulinů, a proto je tato nemoc uváděna v rámci diferenciální diagnostiky polyklonální hypergamaglobulinemie. Zvýšená sé-

rová koncentrace IgE a alergie jsou přítomny asi u třetiny nemocných.

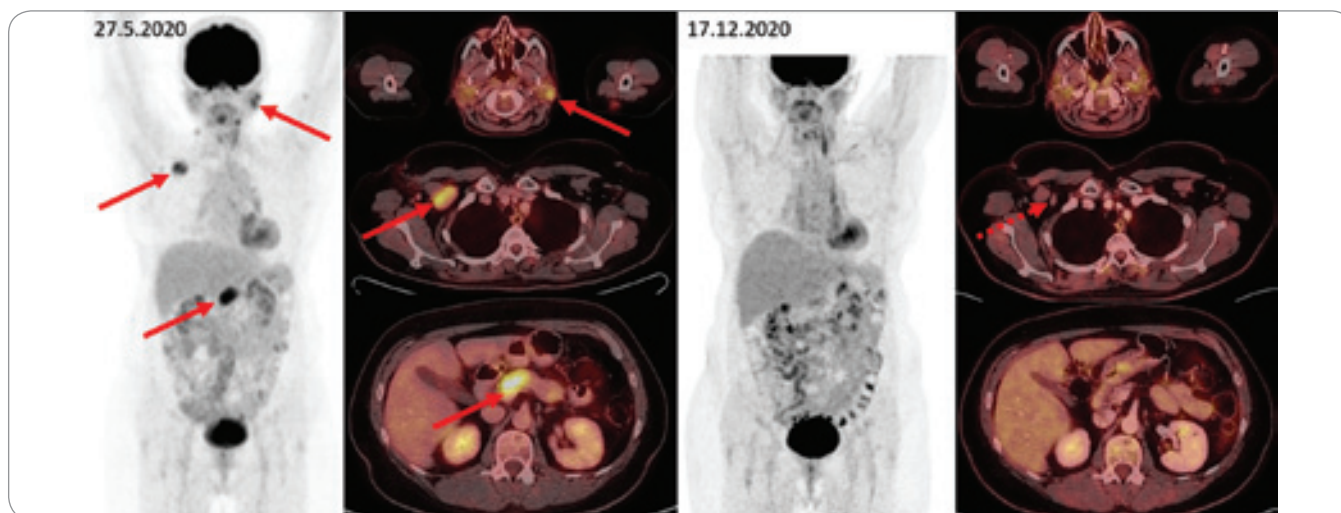
Vyšetření podtříd imunoglobulinů typu IgG prokáže vysoké hodnoty IgG4, ale ne u všech nemocných s IgG4-RD. Normální hodnoty IgG4 jsou popisovány v jednotlivých studiích u 3–30 % diagnostikovaných případů IgG4-RD [27].

Koncentrace IgG4 mohou být docela zavádějící, pokud jsou použity jako jediné kritérium pro potvrzení či vyloučení diagnózy. Četné jiné nemoci, jako jsou nádory, infekce a autoimunitní choroby, vč. vaskulitid, jsou spojené s vyššími hodnotami IgG4.

V současnosti není známa příčina vzestupu koncentrace IgG4, a tak je pochopitelná tendence nazývat tento jev epifenomenem [28].

Cirkulující plazmablasty

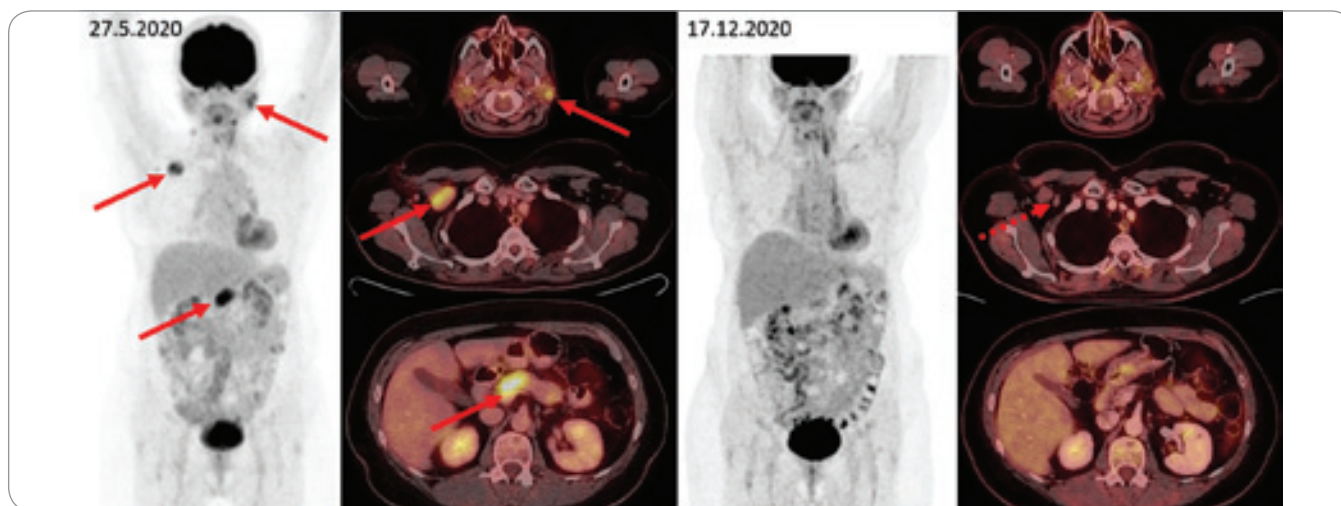
Detekce plazmablastů průtokovou cytometrií v periferní krvi poskytuje více senzitivní modalitu pro diagnostiku IgG4-RD než koncentrace podtříd imunoglobulinů typu IgG4. Wallace et al. v roce 2015 uvedli, že absolutní počet plazmablastů $\geq 900/\text{ml}$ má 95% senzitivitu, 82% specifitu a 86% pozitivní prediktivní hodnotu. Počet plazmablastů $\geq 2\,000/\text{ml}$ má senzitivitu 87 %, specifitu 91 %. Maximální fyziologická hodnota plazmablastů, kterou citovaní autoři uvádějí, je do 650/ml periferní krve. Tato hodnota je podkladem pro normu našeho pracoviště průtokové cytometrie. Hladina plazmablastů může být použita také ke sledování aktivity nemoci během léčby, a to i v případech,



Obr. 3. Pacientka (ročník 1958) měla v roce 2013 opakované biopsie krční lymfadenopatie se závěrem nespecifické zánětlivé projevy. Barvení na IgG4⁺ plasmocyty v té době nebylo prováděno. V roce 2020 provedli ve Zlíně biopsii axilární lymfadenopatie se závěrem IgG4-RD. Pro nález na pankreatu byla provedena punkční biopsie se závěrem zánětlivé změny odpovídající IgG4-RD. Po léčbě v roce 2020 kompletní remise, a tak pokračuje udržovací léčba. Na posledním FDG-PET/CT byla nalezena podkožní ložiska na pažích při jinak normálním nálezu. Z nich biopsicky vyšel xantogranulom při jinak trvajícím remisi IgG4-RD. V roce 2025 trvá remise IgG4-RD a probíhá léčba xantogranulomu 2-chlorodeoxyadenozinem.

Monitorace léčby pomocí ¹⁸F-FDG-PET/CT – vlevo iniciální sken (MIP PET snímané části těla a detaily v axiálních fúzovaných řezech), vpravo kontrolní sken. Šipkami jsou označeny metabolicky aktivní infiltrace průdušních slinných žláz, zvětšená aktivní uzlina vpravo pod prsními svaly, infiltrace přechodu hlavy a těla pankreatu. Další méně výrazná ložiska (vlevo v gll. submandibularis, uzlinách na krku, kaudě pankreatu) jsou patrna na MIP zobrazení, ale nejsou označena. Tato metabolicky aktivní ložiska při kontrolním vyšetření zanikají, drobné reziduum bez zvýšené metabolické aktivity je patrné jen vpravo submamárně.

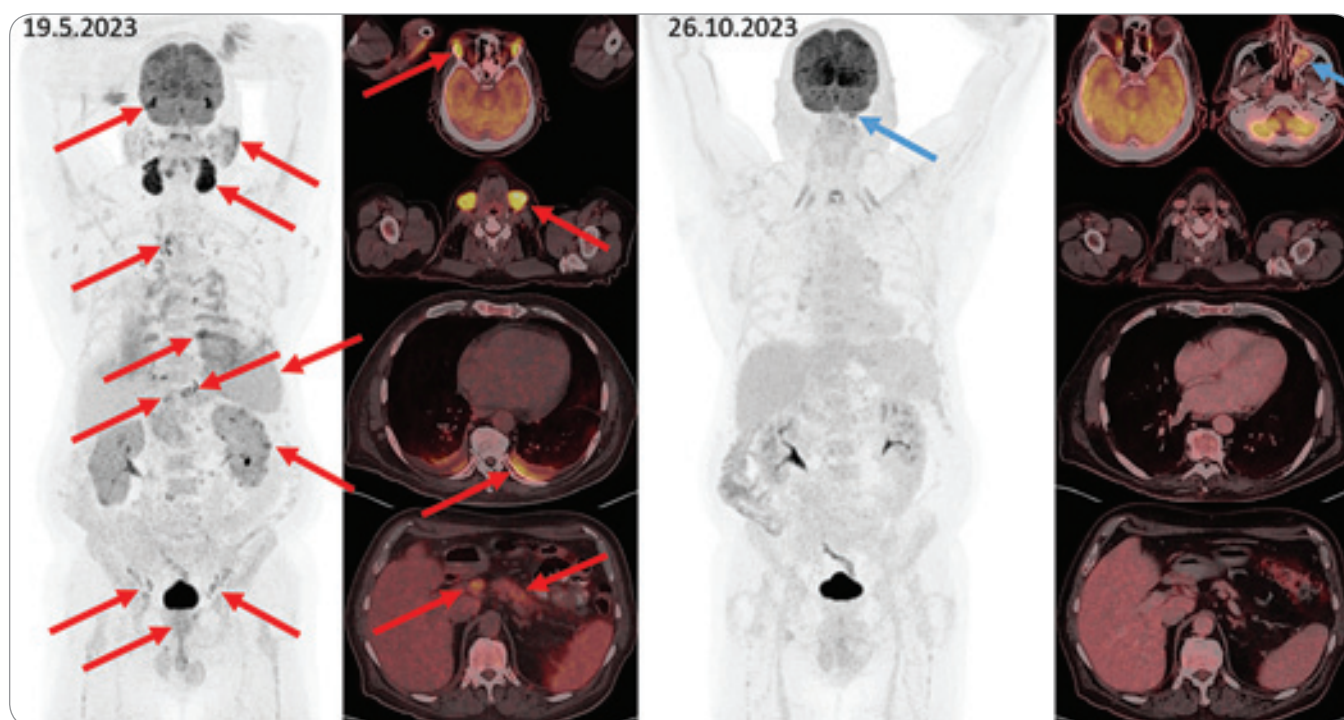
FDG – fluorodeoxyglukóza, IgG4-RD – s imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba, MIP – maximum intensity projection, PET – pozitronová emisní tomografie



Obr. 4. Muž (ročník 1965) měl v roce 2021 bolesti v břišní dutině, zprvu lékaři vysvětlované jako „ischias“, později se přidružila dysurie a urologické problémy, a tak byla diagnostikována retroperitoneální fibróza IgG4-RD se zánětem přestupujícím na velké cévy. Léčba rituximabem a cyklofosamidem vedla ke kompletní remisi, což umožnilo odstranění stentu z ureterů a nyní je pacient na pravidelné udržovací léčbě rituximab 1 000 mg 1× za 6 měsíců a je bez recidivy.

Monitorace léčby pomocí ¹⁸F-FDG-PET/CT vyšetření – vlevo iniciální sken (MIP PET snímané části těla a detaily v axiálních fúzovaných řezech), vpravo kontrolní sken po léčbě. Šipkami jsou označeny kraniální i kaudální porce metabolicky aktivní infiltrace v retroperitoneu, obkružující kaudální část břišní aorty, oblast bifurkace a dále odstup pravostranných společných ilických cév (v infiltrátu je zavzat pravostranný ureter s JJ stentem). Tato metabolicky aktivní infiltrace při kontrolním vyšetření zaniká. Další akumulace radiofarmaka v rámci variant fyziologického zobrazení.

FDG – fluorodeoxyglukóza, IgG4-RD – s imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba, MIP – maximum intensity projection, PET – pozitronová emisní tomografie



Obr. 5. Pacient (ročník 1952) přišel v roce 2023 s generalizovanou lymfadenopatií, zduřením slinných žláz a symptomy Sicca syndromu. Posléze se přidala vaskulitida s kožními projevy a poškození ledvin s nefrotickým syndromem. Po léčbě rituximabem a cyklofosfamidem se dostal do kompletní remise a nyní probíhá udržovací léčba rituximabem. Šlo o rozsáhlé poškození odpovídající Mikuliczově fenotypu této nemoci. Iničiální FDG-PET/CT vyšetření (vlevo) a kontrolní vyšetření při terapii (vpravo), vždy MIP sken hlavy a trupu a fúzované axiální řezy s detaily. Na iničiálním vyšetření jsou extrémně metabolicky aktivní slzné žlázy (akumulace dokonce přesahuje fyziologicky vysokou akumulaci v mozku) a podčelistní slinné žlázy. Zvýšené akumulace ^{18}F -FDG jsou patrné i v průušních a podjazykových slinných žlázách, uzlinách periklavikulárně, mediastina, epigastria, retroperitonea a ilicky oboustranně, dorzálně v plicích, kde je i fluidotorax, v hlavě a těle slivivky, ložiska v kůře ledvin, aktivnější prostata, slezina difúzně aktivnější než játra (tyto patologie jsou označeny červenými šípkami). Na kontrolním vyšetření při terapii všechny tyto nálezy vymizely, nově jediná akumulace vlevo v maxilární dutině (modré šípky, vs. zánět bez souvislosti se základní diagnózou).

FDG – fluorodeoxyglukóza, MIP – maximum intensity projection, PET – pozitronová emisní tomografie

kdy použijeme anti-CD20 léčivo. Je třeba si ale uvědomit, že ke zvýšení počtu plazmablastů může dojít také u jiných imunitních chorob (Sjögrenův syndrom) [29]. Počet cirkulujících plazmablastů odráží stav aktivity imunitní odpovědi pacienta.

Přínos PET/CT vyšetření

IgG4-RD patří mezi onemocnění, která zvýšeně akumulují radiofarmakum fluorodeoxyglukózu (^{18}F -FDG). ^{18}F -FDG je poměrně „šírokospékové“, ale ne zcela specifické radiofarmakum a dle míry akumulace není možné jasně odlišit IgG4-RD od nádorové tkáně. Pro provedení biopsie jsou nejvhodnější ložiska s nejvyšší akumulací FDG.

Obvyklý rozsah FDG-PET/CT vyšetření trupu je baze lební – proximální stehna.

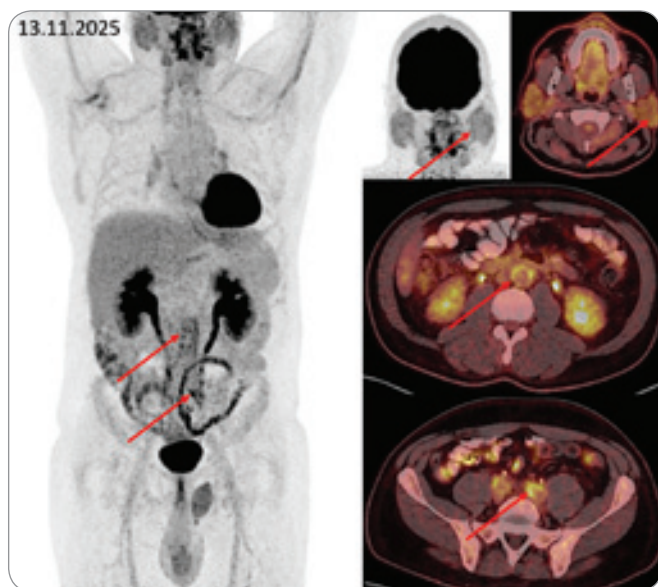
Pokud při indikaci FDG-PET/CT zobrazení je pomýšleno i na Ig4-RD, tak je vhodné vyšetření rozšířit o snímání hlavy, tedy zobrazení od vertexu lebky po proximální polovinu stehen. Rozšířený rozsah zaručí, že mohou být zachyceny patologické akumulace FDG v meningách, hypofýze, slzných žlázách a v retrobulbárních strukturách. Pokud indikující lékaři nepožadují rozšířený rozsah vyšetření, tak nemoc v uvedených lokalizacích nebude zobrazena.

U osoby s IgG4-RD se typicky nachází zvýšená akumulace FDG v průušních a submandibulárních slinných žlázách, ve štítné žláze, v mediastinálních a RP fibrózách, periaortálně, hepatobiliárně, ve slinivce, ledvinách, prostatě nebo v lymfatických uzlinách či jiných pseudotumorech. Je dobře známo, že u Ig4-RD

jde obvykle o kombinace různých postižení, např. RP fibrózy, uzlin, aorty a postižení slinných žláz. Kombinace RP fibrózy s jinou patologií je známa asi nejdéle. Nález jediného postiženého místa je naopak relativně neobvyklý a spíše nebude projevem IgG4-RD.

FDG-PET/CT je metoda vhodná nejen pro stanovení rozsahu nemoci, její opakované provádění také umožní hodnotit léčebnou odpověď dle změn akumulace FDG [30,31]. To dokumentují FDG-PET/CT zobrazení našich pacientů na obr. 2–7.

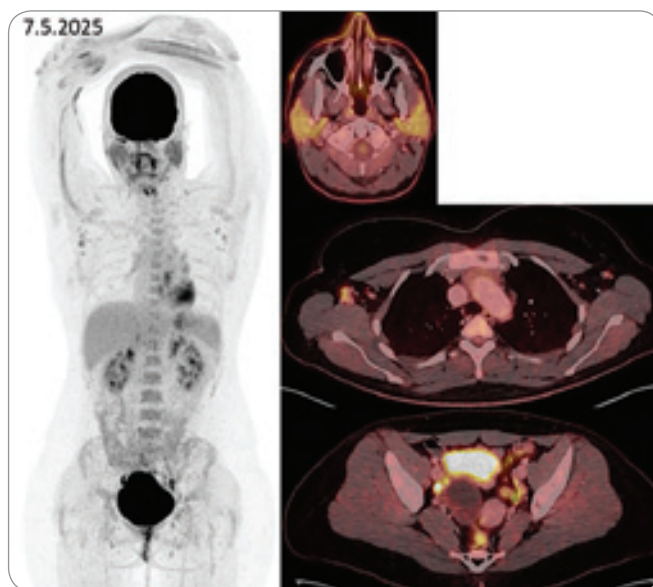
V onkologické PET/CT diagnostice (bohužel zatím mimo Českou republiku (ČR)) se uplatňuje další relativně „šírokospékové“ radiofarmakum označované ^{68}Ga -FAPI (fibroblast activation protein inhibitor). Toto radiofarmakum



Obr. 6. Pacient (ročník 1981) přišel pro nespecifické břišní potíže. Již dříve bylo vysloveno podezření na sklerotizující cholangitidu, protilátky proti mitochondriím však byly negativní. Nyní bylo pro bolesti v retroperitoneu provedeno FDG-PET/CT, které prokázalo aortitidu a zánětlivý proces v retroperitoneu na podkladě IgG4-RD.

Iniciální ^{18}F -FDG-PET/CT vyšetření (MIP PET snímání části těla a detaily v axiálních fúzaných řezech). Šipkami jsou označeny metabolicky aktivní zvětšené příušní slinné žlázy, aortitida v rozsahu břišní aorty subrenálně s přestupem na společné ilické tepny. Vedlejším nálezem je mobilní varle v tříselném kanálu vlevo.

FDG – fluorodeoxyglukóza, IgG4-RD – s imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba, MIP – maximum intensity projection, PET – pozitronová emisní tomografie



Obr. 7. Pacientka (ročník 1988) dlouhodobě trpící Sicca syndromem a patologickou únavou. Biopsie uzliny v axile neprokázala jednoznačně IgG4-RD ani Castlemanovu chorobu. Na základě autoprotilátek bylo uzavřeno jako Sjögrenův syndrom a byla léčena rituximabem v revmatologické ambulanci s výrazným zlepšením. Mezi Sjögrenovým syndromem a IgG4-RD jsou popsány přechody a tento případ vykazoval znaky obou chorob. Léčba rituximabem je účinná u obou těchto chorob. Iniciální ^{18}F -FDG-PET/CT vyšetření (MIP PET snímání části těla a detaily v axiálních fúzaných řezech). Šipkami jsou označeny metabolicky aktivní zvětšené příušní slinné žlázy, lymfadenopatie v axilách a ilický bilaterálně.

FDG – fluorodeoxyglukóza, IgG4-RD – s imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba, MIP – maximum intensity projection, PET – pozitronová emisní tomografie

v současné době není značené pomocí fluoru ^{18}F , ale pomocí galia ^{68}Ga , z toho plyne, že dané PET pracoviště musí být navíc vybavené galiovým generátorem pro přípravu galiových radiofarmak. V ČR je možné připravovat zatím jen ^{68}Ga -DOTATOC pro vyšetření neuroendokrinních nádorů a ^{68}Ga -PSMA pro karcinom prostaty. Jak v onkologii, tak i mimo ni se právě u IgG4-RD objevují popisy pacientů, kteří jsou FDG–, ale přesto FAPI+ při PET/CT vyšetření. Citované práce uvádí, že FAPI-PET/CT zobrazení je pro diagnostiku IgG4-RD lepší než FDG-PET/CT. Nově se ukazuje, že vzorec FDG+ a FAPI+ u téhož pacienta odpovídá fibrotickému fenotypu nemoci a FDG– a FAPI+ odpovídá proliferativnímu fenotypu. Předpokládáme, že do 2 let by mohlo být FAPI-PET/CT zobrazení dostupné i v ČR a FAPI jako radiofarmakum

bude časem dostupné nejen v galiové, ale ve fluorované variantě, což používání ještě dále rozšíří. Velká většina publikací jak o FDG/PET/CT, tak i FAPI-PET/CT u osob s IgG4-RD je od autorů z Asie [32–34].

Diagnostická kritéria

Globální diagnostická kritéria definují situace, jejichž naplnění odpovídá klinické diagnóze IgG4-RD bez ohledu na to, který orgán je touto chorobou postižen. Protože však lokalizace nemoci modifikuje projevy nemoci, jsou zveřejňována i orgánově specifická kritéria.

Globální diagnostická kritéria

První diagnostická kritéria byla definována v roce 2011 a publikována v roce 2012 (tab. 6) [35]. V roce 2021 byla vydána jejich nová verze [36,37] (tab. 7).

Jak původní, tak současná japonská kritéria jsou jednodušší než komplikovaná kritéria dohodnutá na sjezdu Evropské a Americké revmatologické společnosti [38,39] (tab. 8).

Na to pak navázalo doporučení pro vyhodnocování zobrazovacích vyšetření [40].

V současnosti tak máme k dispozici více uznávaných kritérií, dle kterých se budeme orientovat u konkrétního pacienta. Turbulentní vývoj kritérií jen dokazuje, jak obtížné je v současnosti stanovit diagnózu této nemoci a odlišit ji od podobných chorob, které také mohou mít vyšší počet IgG4 plasmocytů anebo mohou být provázeny zvýšenou sérovou koncentrací podtypu imunoglobulinu IgG4.

Celosvětově jsou užívána jak jednodušší japonská kritéria, tak komplikovanější

Tab. 6. První diagnostická kritéria pro IgG4-RD publikovaná kolektivem japonských autorů v roce 2012 [35].

Orgánové poškození	Koncentrace IgG4	Histopatologie	Diagnóza
lokalizované či difuzní zduření a dysfunkce	IgG4 v séru > 135 mg/dl = 1,35 g/l	IgG4/IgG > 0,4 a > 10 IgG4 ⁺ bb/zorné pole	jednoznačná
+ orgánově specifická kritéria			
lokalizované či difuzní zduření a dysfunkce	IgG4 v séru < 1,35 g/l	IgG4/IgG > 0,4 a > 10 IgG4 ⁺ bb/zorné pole	pravděpodobná
lokalizované či difuzní zduření a dysfunkce	IgG4 v séru > 1,35 g/l	není dostupná či není diagnostická	možná
lokalizované či difuzní zduření a dysfunkce	IgG4 v séru < 1,35 mg/dl	není dostupná či není diagnostická	není možná

IgG4-RD – s imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba

Tab. 7. Japonská kritéria publikovaná v roce 2021. Tato kritéria jsou postavena na zobrazovacích vyšetřeních, na vyšetření kvantity IgG4 a na histopatologickém vyšetření. Pokud jsou splněna všechna kritéria, je diagnóza jednoznačná. Za jednoznačnou je však také považována diagnóza, pokud jsou splněna jednotlivá mezinárodně uznávaná kritéria pro jednotlivé orgány [36,37].**A. Klinická a zobrazovací charakteristika**

jeden (či více orgánů) je difuzně zvětšený, nebo je v něm zřetelné zduření či zvětšení typické pro IgG4-RD, vyjma izolované lymfadenopatie, izolovaná lymfadenopatie se nepovažuje za typickou

B. Laboratorní charakteristika

koncentrace IgG4 > 135 mg/dl (1,35 g/l)

C. Patologická charakteristika – vyžaduje naplnění dvou ze tří kritérií

denzní lymfocytární a plazmocelulární infiltrát s fibrózou

poměr IgG4-pozitivních plazmocytů/IgG-pozitivních buněk je > 40 % a počet IgG4-pozitivních plazmocytů je > 10 na zorné pole při velkém zvětšení

typická fibróza, zvláště storiformní fibróza nebo obliterativní flebitida

jednoznačná diagnóza – splnění kritérií A + B + C

pravděpodobná diagnóza – splnění kritérií A + C

možná diagnóza – splnění kritérií A + B

pokud je však splněna definice nemoci publikovaná pro jednotlivé orgány, jde také považovat diagnózu za jednoznačnou

IgG4-RD – s imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba

euroamerická. Při evaluaci těchto kritérií se dospělo k závěru, že pro některé typy poškození jsou vhodnější japonská, konkrétně k diagnostice IgG4 retroperitonální fibrózy, zatímco pro jiné formy euroamerická [41–44]. V klinické praxi můžete tedy používat všechna současná kritéria.

Orgánově specifická kritéria IgG4-RD

Paralelně s těmito globálními kritérii jsou zveřejňována orgánově specifická

kritéria pro projevy IgG4-RD v jednotlivých orgánech, jak v roce 2017 doporučili Umehara et al. [37].

V odborné literatuře jsou k dispozici následující orgánově specifická kritéria:

- kritéria pro diagnostiku aortitidy a retroperitonální fibrózy [45];
- kritéria pro rozpoznání manifestace IgG4-RD v ledvinách [44,46];
- kritéria pro rozpoznání manifestace IgG4-RD v trávicím traktu [47,48];

- kritéria pro rozpoznání manifestace IgG4-RD v orbitě, slinných žlázách a štítné žláze [49–53];
- kritéria plicní formy IgG4-RD [54,55];
- popisy neurologických projevů IgG4-RD [56–58].

Z uvedeného jasně vyplývá, že diagnostika IgG4-RD může být obtížná kvůli manifestaci této nemoci ve všech tkáních a orgánech, často s drobnými

Tab. 8. Mezinárodní kritéria IgG4-RD vytvořená Evropskou a Americkou revmatologickou společností publikovaná v roce 2020 [38,39].**Histopatologie**

bez průkazu typických změn	0
denzní lymfocytární infiltrát	+4
denzní lymfocytární infiltrát + obliterativní flebitida	+6
denzní lymfocytární infiltrát + storiformní fibróza s obliterativní flebitidou nebo bez ní	+13

Imunohistochemické vyšetření s barvením na IgG4⁺ buňky

IgG4 ⁺ /IgG ⁺ poměr = 0–40 % a počet IgG4 ⁺ buněk na zorné pole je 0–9	0
IgG4 ⁺ /IgG ⁺ poměr = > 41 % a počet IgG4 ⁺ buněk na zorné pole je 0–9	+7
IgG4 ⁺ /IgG ⁺ poměr = 0–40 % a počet IgG4 ⁺ buněk na zorné pole je ≥ 10	+7
IgG4 ⁺ /IgG ⁺ poměr = 41–70 % a počet IgG4 ⁺ buněk na zorné pole je ≥ 10	+14
IgG4 ⁺ /IgG ⁺ poměr ≥ 71 % a počet IgG4 ⁺ buněk na zorné pole je 10–50	+14
IgG4 ⁺ /IgG ⁺ poměr ≥ 71 % a počet IgG4 ⁺ buněk na zorné pole je ≥ 51	+16

Sérová koncentrace IgG4

normální či nevyšetřená	0
> normální, ale < 2násobek horního limitu normálu	+4
2–5× horní limit normálu	+6
> 5× horní limit normálu	+11

Vyšetření bilaterálního postižení slzných žláz, parotis, sublinguálních a submandibulárních slinných žláz

žádný pár žláz není postižen	0
jeden pár žláz je postižen	+6
≥ 2 páry žláz je postiženo	+14

Hrudník, zobrazení hrudníku (HRCT)

nevyšetřen či vyšetřen a bez patologického nálezu	0
peribronchovaskulární a septální zesílení	+4
paravertebrální pruhovitá měkká tkáň v hrudníku	+10

Pankreas a žlučové cesty

nevyšetřeny či žádné změny	0
difúzní zvětšení pankreatu a ztráta lobulace pankreatu	+8
difúzní zvětšení pankreatu a okraj se snížením enhancement při CT vyšetření	+11
postižení pankreatu současně s postižením žlučových cest	+19

Ledviny

nevyšetřeny nebo nic patologického nenalezeno	0
snížení koncentrace komplementu C3 a C4	+6
zesílení ledvinné pánvičky a zesílení měkkých tkání	+8
oboustranně arey nízké denzity v kůře ledvin	+10

Retroperitoneum

nebylo vyšetřeno nebo nic patologického nenalezeno	0
difúzní zesílené stěny abdominální aorty	+4
cirkumferentní anebo antolaterálně uložená měkká tkáň kolem infrarenální části aorty anebo ilických cév	+8

Pro stanovení diagnózy IgG4-RD je zapotřebí nejméně 20 bodů.

HRCT – high-resolution CT, IgG4-RD – s imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba

odchylkami v jednom z nich. Proto by lékaři měli používat jak globální, tak i orgánově specifická kritéria.

Diferenciální diagnóza a souběh IgG4-RD s jinými imunitními chorobami

IgG4-RD imituje četné maligní choroby v závislosti na lokalizaci. Diferenciálně diagnostickou výzvu představují choroby provázené lokální či celkovou zánětlivou

reakcí. Hladina IgG4 bývá zvýšená u autoimunních onemocnění (ANCA-asociované vaskulitidy, revmatoidní artritida, systémový lupus erythematodes, spondyloartritidy). Taktéž některé choroby gastrointestinálního traktu (autoimunitní hepatitida, chronická pankreatitida, chronická hepatitida, jaterní cirhóza, ulcerózní proktokolitida) mohou být provázeny vyšší koncentrací IgG4. A to samé bylo pozorováno v případě některých

nádorových onemocnění (kolorektální karcinom, karcinom plic a zhoubná onemocnění urogenitálního traktu). Samotný nález vyšší hodnoty IgG4 tedy neznamena, že se jedná o IgG4-RD [27,28]. Obtížené bývá rozlišit iMCD a IgG-RD, rozdíly ilustruje tab. 9.

U pacientů s IgG4-RD se mohou vyskytnout i další, imunitou způsobené nemoci, např. byla popsána koincidence IgG4-RD a imunitní hemolytické anemie [59,60].

A velký problém je překryv IgG4-RD se Sjögrenovým syndromem. Obě onemocnění mají podobný FDG-PET/CT obraz [61,62]. Také revmatoidní artritida může mít souběh s IgG4-RD [63–65].

Léčba

Poslední mezinárodní doporučení pro léčbu této nemoci je z roku 2015 [27], proto k němu lze přihlížet jen rámcově a do rozhodovacího procesu je třeba začlenit recentní publikace. Co se v průběhu času nemění a stále platí, je výčet život ohrožujících forem IgG4-RD, které vyžadují urgentní a intenzivní léčbu:

- pachymeningitis s neurologickým deficitem;
- striktury proximálních biliárních cest, které vedou ke vzniku infekční cholangitidy, ireverzibilní fibrózy a cirhózy;
- tubulointersticiální nefritida, která způsobí ireverzibilní poškození ledvin;
- aortitida, která vede ke vzniku zánětlivých aneurysmat aorty s rizikem disekce;
- perikarditida, která může způsobit tamponádu či strikativní perikarditidu;
- zvětšení pankreatu, které způsobí exokrinní a endokrinní poruchy;
- retroperitoneální fibróza, která způsobuje bolest a/nebo uretrální obstrukci [27].

Glukokortikoidy v monoterapii anebo v kombinaci s imunosupresivou

Dříve byly pro iniciační léčbu IgG4-RD voleny glukokortikoidy v monoterapii. Obvykle byl podáván prednison v dávce 30–40 mg/den nebo, vyjádřeno na váhu, 0,6 mg/kg/den. Dávka mohla být upravena dle intenzity nemoci. S redukcí této dávky se mělo začít nejdříve po 2–4 týdnech. Po ukončení monoterapie glukokortikoidy byl však relaps nemoci zaznamenán u 30–50 % léčených.

Pozdější studie prokázaly, že přidání takzvané „glukokortikoidy šetřící medicíny“ umožní snížit výše dávek glukokortikoidů, a redukovat tak jejich nežádoucí účinky. Mezi „glukokortikoidy šetřící medicínou“ řadí mezinárodní doporučení cyklofosfamid, metotrexát, azathioprin, mykofenolát mofetil, 6-merkaptopurin, takrolimus [66–68]. Klinické srovnání účinnosti uvedených léků nebylo provedeno a dnes je již nikdo provádět

Tab. 9. Rozdíly mezi iMCD a IgG4-RD [22,84].

	IgG4-RD	iMCD
Klinická charakteristika		
atopie, alergie	časté	vzácné
infiltrace exokrinních žláz	častá	výjimečná
generalizovaná lymfadenopatie	výjimečná	vždy přítomná
Laboratorní známky		
CRP	normální	vysoké
hemoglobin	normální	snížený (anemie chronických chorob)
trombocyty	normální	zvýšené
albumin	normální	snížený
IgG4/IgG poměr	vysoký	normální
IgA	normální	vysoký
IgM	normální	vysoký
IL-6	normální	vysoký
Histologie		
zralé plazmocyty	nečetné	často četné
hemosiderinová depozita	vzácná	častá
IgA ⁺ buňky	vzácné	četné
CRP – C-reaktivní protein, IgG4-RD – s imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba, IL – interleukin, iMCD – idiopatická multicentrická Castlemanova choroba		

nebo, protože léčba rituximabem je podstatně účinnější, s menšími nežádoucími účinky, než má dlouhodobá kortikoterapie, i když redukována kvůli přidáním klasickým imunosupresivům.

Anti-CD20 protilátka – rituximab v monoterapii

Zásadní průlom do léčby IgG4-RD přinesla anti-CD20 monoklonální protilátka. Rituximab anebo obinutuzumab dosahuje podstatně lepších výsledků než dříve používaná kombinace glukokortikoidů s imunosupresivou a představuje dnes léčbu volby.

Antigen CD20 je charakteristickým znakem B-lymfocytů. Protilátka anti-CD20 vede k apoptóze lymfocytů a způsobuje pokles produkce imunoglobulinů. Léčba anti-CD20 protilátkou (rituximabem) je účinná i u forem IgG4-RD rezistentních na kortikoidy. To bylo prokázáno již v letech 2015–2018 [69–72].

V roce 2024 byla zveřejněna metaanalýza zahrnující výsledky 18 studií s celkem 379 pacienty, kteří byli léčeni rituximabem. Léčba rituximabem dosáhla 97,3 % léčebných odpovědí, z toho 55,8 % kompletních remisí. Po léčbě rituximabem bylo zaznamenáno 16,9 % časných relapsů. Počet léčebných odpovědí byl tedy signifikantně vyšší, než dosahovaly léčebné protokoly bez rituximabu. Poměrně velký počet časných relapsů (16,9 %) však představuje problém.

Udržovací léčba, rituximab v dávce 1 000 mg podávaný v půlročních intervalech, snižuje počet časných relapsů [73]. Studie z Mayo Clinic obsahuje 40 pacientů, z toho 14 nedostalo udržovací léčbu a 26 pacientů dostávalo pravidelně udržovací léčbu rituximabem. IgG4-RD relabovala po 3 letech u 45 % pacientů bez udržovací léčby, zatímco ve skupině s udržovací léčbou nemoc

relabovala jen u 11 % pacientů. Proto doporučují udržovací léčbu [74].

Kromě této hlavní metaanalýzy bylo zveřejněno několik metaanalýz dle orgánového poškození. U pacientů s nemocí lokalizovanou v orbitě se počet léčebných odpovědí po léčbě glukokortikoidy v kombinaci s imunosupresivou pohyboval mezi 36 a 75 %, zatímco rituximab dosahoval 93 % léčebných odpovědí [75].

Metaanalýza výsledků léčby pacientů s biliární a pankreatickou formou IgG4-RD rituximabem zdokumentovala 88,9 % kompletních remisí. Počet relapsů činil 21 % a medián intervalu do relapsu byl 10 měsíců [76].

Analýza 26 pacientů s retroperitoneální fibrózou při IgG4-RD popisuje léčbu rituximabem u 25 pacientů. U 22 (88 %) se dostavila i zobrazovací léčebná odpověď, nejenom zmírnění symptomů, a u 40 % bylo možné odstranit stent [77]. Proto kanadští autoři doporučují léčbu rituximabem v kombinaci s kortikoidy a případně dalšími léky u všech pacientů s retroperitoneální fibrózou [78].

Časný relapsy po monoterapii rituximabem představují problém, který je nutno řešit.

Pravidelná udržovací léčba představuje jeden způsob, jak bránit časným relapsům. Někteří autoři doporučují fixní aplikaci rituximabu v 6měsíčních intervalech v dávce 1 000 mg. Jiní doporučují podávání rituximabu v rámci udržovací léčby dle klinických a laboratorních ukazatelů aktivity nemoci [79].

Kombinace rituximabu s cyklofosfamidem

Alternativou řešení problému časných relapsů po monoterapii rituximabem je přidání cyklofosfamidů. Inspirací mohou být zkušenosti s iMCD, u níž studie s 27 pacienty prokázala po léčbě rituximabem, cyklofosfamidem a dexametazonem 55,5 % léčebných odpovědí, počet kompletních remisí 33,3 % (9 z 27). Podstatné je, že 5leté bezpříznakové přežití bylo 43 %, tedy lepší než při monoterapii rituximabem [80].

Přidání cyklofosfamidů k rituximabu zvyšuje účinnost rituximabu u všech imunitních chorob. K tomuto závěru dospěli autoři z Drážďan při analýze

léčby 27 pacientů s imunitními chorobami. Kombinace rituximabu s cyklofosfamidem je účinnější než rituximab v monoterapii nejen u Waldenströmovy makroglobulinémie, ale také u imunitních chorob [81]. Rychlý nástup účinku a dlouhodobý efekt léčby rituximabu v kombinaci s cyklofosfamidem popsali autoři z Taiwanu u pacienta s IgG4-RD postižující střední ucho [82].

Italští autoři popsali výborný efekt kombinace cyklofosfamidů a rituximabu u pěti pacientů s poškozením ledvin a dvou případů s IgG4-RD retroperitoneální fibrózou. Léčebná odpověď trvala u tří pacientů 24 měsíců a u dvou pacientů 36 měsíců [83].

A tak se z pohledu roku 2026 kombinace rituximabu a cyklofosfamidů jeví výhodnější než monoterapie rituximabem. A proto brněnské pracoviště preferuje u závažných případů kombinaci cyklofosfamidů s rituximabem před monoterapií rituximabem [22,84].

Anti-CD20 protilátka – obinutuzumab v monoterapii

Nejnovější anti-CD20 protilátka se jmenuje obinutuzumab. Je považována za účinnější lék než rituximab pro low-grade lymfomy. Léčba rituximabem je u některých pacientů s IgG4-RD komplikována hypersenzitivitou, což znemožní pokračování v aplikacích rituximabu [85].

V těchto případech, při intoleranci rituximabu, je optimální přejít na aplikaci obinutuzumabu.

V odborném písemnictví je více publikací, které popisují úspěšnou léčbu IgG4-RD obinutuzumabem [86–88].

Anti-CD19 protilátka – inebilizumab

V roce 2025 se objevil zcela nový lék pro léčbu IgG4-RD inebilizumab. Je to humanizovaná IgG1 kappa monoklonální protilátka, cílicí na antigen CD19. Antigen CD19 se objevuje na B buňkách dříve než antigen CD20. Je přítomen na pre-B buňkách, na paměťových buňkách a na plazmablastech i plazmocytech. Inebilizumab může dosáhnout hlubší a trvalejší suprese B buňčného kompartmentu, protože postihuje i populaci plazmablastů, které perzistují po léčbě rituximabem [89].

Inebilizumab je schválen agenturou Food and Drug Administration v USA a v roce 2025 byl registrován i v Evropě.

Podání inebilizumabu vede k hlubokému a dlouhodobému poklesu počtu B buněk. Proto se léčba cílená na potlačení CD19+ buněk jeví u nemoci IgG4-RD jako výhodnější než léčba cílená na CD20+ buňky. Anti-CD19 protilátka zasáhne širší spektrum B buněk než anti-CD20 protilátka [89].

Účinek byl prokázán v randomizované klinické studii srovnávající inebilizumab s placebem. Inebilizumab byl podán v dávce 300 mg den 1., den 15. a pak až ve 26. týdnu 52týdenní periody. Dosažené léčebné odpovědi byly dlouhodobé. Léčba inebilizumabem výrazně snížila počet relapsů. Potenciální výhodou inebilizumabu je hlubší léčebná odpověď s delším trváním, a tedy i nižší počet relapsů [89].

Inebilizumab má schválené i další indikace jako neuromyelitis optica [90], ale byl účinný i u pacienta s myasthenia gravis [91] a samozřejmě u IgG4-RD cholangitidy [92].

Anti-CD19 protilátka – obexelimab

V rámci klinické studie fáze II byla testována bispecifická anti-CD19 protilátka obexelimab. Obexelimab je nový biologický lék modulující B buňčnou funkci, váže se na CD19 antigen B buněk, ale také na inhibiční Fc gama receptor IIb (FcγRIIb) [93]. Výsledkem je negativní zpětná vazba, která má za následek potlačení B buňčné aktivity bez deplece těchto buněk. K dispozici je studie fáze II a brzy bude ukončena fáze III klinické studie [94]. Je pravděpodobné, že obexelimab získá v dohledné době registraci.

Další léky s prokázanou účinností

Sirolimus se osvědčil při kombinaci IgG4-RD s angiodysplazií [95].

Další vývoj léčby se odvíjí od postupného pronikání do patofyziologie této nemoci a snaží se cílit na patofyziologicky nejdůležitější cíle. Zcela novým lékem je preparát jménem abatacept. Je to cytotoxický fúzní protein cílený na T-lymfocyty, který dosahuje dobrých léčebných odpovědí. Zatím však nejsou k dispozici prospektivní randomizované

studie vyhodnocující účinek a tolerance abataceptu v této indikaci, ale u pacientů, kterým byl tento lék podán, byla popsána rychle nastupující léčebná odpověď [96–98].

Naproti tomu preparát jménem dupilimab, což je monoklonální protilátka proti receptoru pro IL-4, má již ověřenou účinnost u této nemoci. Ve srovnání s abataceptem má užší cíl, jen blokádu IL-4, což je považováno za přednost [99–101]. Indikace dupilimabu jsou zřejmě širší než jenom IgG4-RD, je přínosný u chronické rinosinuitidy s tvorbou polypů a také u dermatitidy s pruritem [102,103].

Daratumumab je protilátka anti-CD38, která se používá pro léčbu myelomu, ale je popsána i úspěšná léčba IgG4-RD tímto lékem [104].

Existuje více dalších léků testovaných u této nemoci v rámci klinických studií fáze II [105].

Závěr

IgG4-RD má neuvěřitelně pestré manifestace. K hematologovi se pacienti s touto chorobou nejčastěji dostanou k diferenciální diagnostice eozinofilie a/nebo lymfadenopatie. Ke gastroenterologovi se dostanou s chronickou pankreatitidou či sklerotizující cholangitidou.

Retroperitoneální fibróza s aortitidou je obvykle diagnostikována urology, zatímco postižení slzné žlázy oftalmology a postižení slinných žláz otorinolaryngology. Složitě je rozpoznání IgG4-RD poškozující funkci ledvin [44]. S projevy nemoci mohou pacienti přijít téměř za kteroukoliv specializací a je na lékařích těchto specializací, aby tuto nemoc poznali.

U IgG4-RD není zatím zcela jasné, které odbornosti náleží léčba této nemoci. V dřívějších letech, kdy se léčila kortikoidy v kombinaci s imunosupresivy, to bylo jednodušší než v současnosti, kdy by se měla léčit monoklonálními protilátkami. Aplikace biologické léčby vyžaduje zkušenosti a také odpovídající vybavení na řešení komplikací.

Na našem pracovišti probíhá léčba IgG4-RD na stacionáři, kde jinak probíhá léčba lymfomů anti-CD20 protilátkami, takže jak sestry, tak lékaři mají zkušenosti s řešením komplikací této léčby.

Dedikace

Podpořeno: MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705 a MOÚ, 00209805).

Literatura

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1720–1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
2. 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.
3. Adam Z, Adamová Z, Řehák Z et al. IgG4-related disease. *Klin Onkol* 2021; 34(2): 92–102. doi: 10.48095/ccko202192.
4. Wallace ZS, Miles G, Smolkina E et al. Incidence, prevalence and mortality of IgG4-related disease in the USA: a claims-based analysis of commercially insured adults. *Ann Rheum Dis* 2023; 82(7): 957–962. doi: 10.1136/ard-2023-223950.
5. Hočevar A, Grošelj A, Hawlina G et al. The incidence of IgG4-related disease in slovenia-single-centre experience. *Biomedicines* 2025; 13(9): 2281. doi: 10.3390/biomedicines13092281.
6. Akiyama M, Alshehri W, Ishigaki S et al. The immunological pathogenesis of IgG4-related disease categorized by clinical characteristics. *Immunol Med* 2025; 48(1): 11–23. doi: 10.1080/25785826.2024.2407224.
7. Stone JR. Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23(1): 88–94. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283412f7c.
8. Stone JH. IgG4-related disease: lessons from the first 20 years. *Rheumatology (Oxford)* 2025; 64 (Suppl 1): i24–i27. doi: 10.1093/rheumatology/keaf008.
9. Průcha M, Šedivý P, Stadler P et al. Abdominal aortic aneurysm as an IgG4-related disease. *Clinical Exp Immunol* 2019; 197(3): 361–365. doi: 10.1111/cei.13307.
10. Nikiphorou E, Galloway J, Fragoulis GE. Overview of IgG4-related aortitis and periaortitis. A decade since their first description. *Autoimmun Rev* 2020; 19(12): 102694. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102694.
11. Stejskal V, Sokolova T, Sagat J et al. IgG4 plasma cells in hematopathology: beyond IgG4-related disease. *J Hematol* 2025; 18(1): 53. doi: 10.1007/s12308-025-00666-2.
12. Nishikori A, Nishimura MF, Fajgenbaum DC et al. Diagnostic challenges of the idiopathic plasmacytic lymphadenopathy (IPL) subtype of idiopathic multicentric Castleman disease (iMCD): factors to differentiate from IgG4-related disease. *J Clin Pathol* 2025; 79(1): 43–49. doi: 10.1136/jcp-2023-209280.
13. 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.
14. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T et al. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. *Arthritis Res Ther* 2017; 19(1): 262. doi: 10.1186/s13075-017-1467-x.
15. Lanzillotta M, Vujasinovic M, Löhr JM et al. Update on autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *United European Gastroenterol J* 2025; 13(1): 107–115. doi: 10.1002/ueg2.12738.
16. Kersten R, Trampert DC, Herta T et al. IgG4-related cholangitis – a mimicker of fibrosing and malignant cholangiopathies. *J Hepatol* 2023; 79(6): 1502–1523. doi: 10.1016/j.jhep.2023.08.005.
17. Tanaka A. IgG4-related sclerosing cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Gut Liver* 2019; 13(3): 300–307. doi: 10.5009/gnl18085.

18. Doubková M, Matěj R, Chovancová Z et al. Plicní onemocnění a autoimunitní hemolytická anémie asociovaná s IgG4. *Vnitř Lek* 2020; 66(4): 47–52.

19. Chovancová Z, Filipenský P, Rotnáglová S et al. Podtřída imunoglobulinů IgG4 a s ní související patologické stavy aneb jak účinně imitovat nádorové onemocnění. *Klin Onkol* 2022; 35(1): 20–31. doi: 10.48095/ccko202220.

20. Peňázová P, Andrašina T, Novotný I et al. IgG4 sklerotizující cholangitida – zánět imitující nádor hlavy pankreatu a cholangiokarcinom. *Klin Onkol* 2019; 32(2): 143–151. doi: 10.14735/amko2019143.

21. Čermák A, Foukal J, Řehák Z et al. Treatment of retroperitoneal fibrosis with rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone, followed by rituximab and dexamethasone maintenance, achieved disappearance of pathological PET accumulation of FDG and regression of fibrotic masses after 4 months. *Klin Onkol* 2024; 37(5): 354–369. doi: 10.48095/ccko2024354.

22. Adam Z, Pour L, Zeman D et al. Vzácné choroby provázené hypermaglobulinémií a zánětlivými projevy. Praha: Grada Publishing 2022. 336 s.

23. Della-Torre E, Talarico R, Ballarin J et al. Identification of red flags for IgG4-related disease: an international European reference network for rare connective tissue diseases framework. *Lancet Rheumatol* 2025; 7(1): e64–e71. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00192-9.

24. Wallace ZS, Zhang Y, Perugini CA et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(3): 406–412. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214603.

25. Lanzillotta M, Culver E, Sharma A et al. Fibrotic phenotype of IgG4-related disease. *Lancet Rheumatol* 2024; 6(7): e469–e480. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00299-0.

26. Chen LY, Mattman A, Seidman MA et al. IgG4-related disease: what a hematologist needs to know. *Hematologica* 2019; 104(3): 444–455. doi: 10.3324/haematol.2018.205526.

27. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(7): 1688–1699. doi: 10.1002/art.39132.

28. Wang L, Chu X, Ma Y et al. A comparative analysis of serum IgG4 levels in patients with IgG4-related disease and other disorders. *Am J Med Sci* 2017; 354(3): 252–256. doi: 10.1016/j.amjms.2017.05.009.

29. 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.

30. Zhang J, Chen H, Ma Y et al. Characterizing IgG4-related disease with 18F-FDG PET/CT: a prospective cohort study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(8): 1624–1634. doi: 10.1007/s00259-014-2729-3.

31. Tang CY, Chua WM, Cheng LT et al. 18F-FDG PET/CT manifestations of IgG4-related disease. *Br J Radiol* 2021; 94(1124): 20210105. doi: 10.1259/bjr.20210105.

32. Luo Y, Pan Q, Yang H et al. Fibroblast activation protein-targeted PET/CT with 68Ga-FAPI for imaging IgG4-related disease: comparison to 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2021; 62(2): 266–271. doi: 10.2967/jnumed.120.244723.

33. Liu S, Pan Q, Zhang H et al. Differences in fibroinflammatory activity shown on 68Ga-FAPI-04 and 18F-FDG PET/CT in the two subtypes of IgG4-related disease. *J Nucl Med* 2025; 66(4): 634–640. doi: 10.2967/jnumed.124.268943.

34. Schmidkonz C, Rauber S, Atzinger A et al. Disentangling inflammatory from fibrotic disease activity by fibroblast activation protein imaging. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(11): 1485–1491. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217408.

35. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-rd), 2011. *Mod Rheumatol* 2012; 22(1): 21–30. doi: 10.1007/s10165-011-0571-z.

36. 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.
37. Umehara H, Okazaki K, Nakamura T et al. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease – combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. *Mod Rheumatol* 2017; 27(3): 381–391. doi: 10.1080/14397595.2017.1290911.
38. 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.
39. Wallace ZS, Naden RP, Chari S et al. The 2019 american college of rheumatology/european league against rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72(1): 7–19. doi: 10.1002/art.41120.
40. Ren H, Mori N, Sato S et al. American college of rheumatology and the european league against rheumatism classification criteria for IgG4-related disease: an update for radiologists. *Jpn J Radiol* 2022; 40(9): 876–893. doi: 10.1007/s11604-022-01282-1.
41. Martínez Calabuig P, Fragió Gil JJ, González Mazario R et al. IgG4-related disease: effectiveness evaluation through umehara-okazaki 2011 and ACR/EULAR 2019 diagnostic criteria. *Med Clin (Barc)* 2024; 163(5): 217–223. doi: 10.1016/j.medcli.2024.03.026.
42. Vikse J, Midtvedt Ø, Fevang BS et al. Differential sensitivity of the 2020 revised comprehensive diagnostic criteria and the 2019 ACR/EULAR classification criteria across IgG4-related disease phenotypes: results from a Norwegian cohort. *Arthritis Res Ther* 2023; 25(1): 163. doi: 10.1186/s13075-023-03155-y.
43. Lopez-Gomez M, Moya-Alvarado P, Park HS et al. Comparative analysis of classification criteria in IgG4-related disease and evaluating diagnostic accuracy from a retrospective cohort in clinical practice. *Diagnostics (Basel)* 2024; 14(22): 2583. doi: 10.3390/diagnostics1422583.
44. Rajnochová-Bloudíčková S. IgG4-asociované onemocnění ledvin. *AVN* 2023; 29(4): 121–124.
45. Mizushima I, Morikage N, Ito E et al. Validation of the diagnostic criteria for IgG4-related periarteritis/periarteritis and retroperitoneal fibrosis (IgG4pa/RPF) 2018, and proposal of a revised 2023 version for IgG4-related cardiovascular/retroperitoneal disease. *Circ J* 2024; 88(10): 1679–1688. doi: 10.1253/circj.CJ-24-0026.
46. Saeki T, Kawano M, Nagasawa T et al. Validation of the diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD) 2011, and proposal of a new 2020 version. *Clin Exp Nephrol* 2021; 25(2): 99–109. doi: 10.1007/s10157-020-01993-7.
47. Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M et al. European guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J* 2020; 8(6): 637–666. doi: 10.1177/2050640620934911.
48. Naitoh I, Nakazawa T. Classification and diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis. *Gut Liver* 2022; 16(1): 28–36. doi: 10.5009/gnl210116.
49. Takahira M, Goto H, Azumi A. The 2023 revised diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol* 2024; 68(4): 293–301. doi: 10.1007/s10384-024-01072-4.
50. Bakshi N, Aggarwal A, Dhawan S et al. Assessing IgG4-related ophthalmic disease and its mimics: a comparison of ACR/EULAR, organ-specific and revised comprehensive diagnostic criteria. *J Clin Pathol* 2025; 78(8): 554–561. doi: 10.1136/jcp-2024-209552.
51. Czarnywojtek A, Agaimy A, Pietróńczyk K et al. IgG4-related disease: an update on pathology and diagnostic criteria with a focus on salivary gland manifestations. *Virchows Arch* 2024; 484(3): 381–399. doi: 10.1007/s00428-024-03757-0.
52. Takeshima K, Li Y, Kakudo K et al. Proposal of diagnostic criteria for IgG4-related thyroid disease. *Endocr J* 2021; 68(1): 1–6. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0557.
53. Kanda M, Nagahata K, Moriyama M et al. The 2023 revised diagnostic criteria for IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis. *Mod Rheumatol* 2025; 35(3): 542–547. doi: 10.1093/mr/roae096.
54. Matsui S. IgG4-related respiratory disease. *Mod Rheumatol* 2019; 29(2): 251–256. doi: 10.1080/14397595.2018.1548089.
55. Handa T, Matsui S, Yamamoto H et al. The 2022 revised diagnostic criteria for IgG4-related respiratory diseases. *Respir Investig* 2023; 61(6): 755–759. doi: 10.1016/j.resinv.2023.06.009.
56. Saitakis G, Chwalisz BK. The neurology of IgG4-related disease. *J Neurol Sci* 2021; 424: 117420. doi: 10.1016/j.jns.2021.117420.
57. Terris M, Mahler JV, Filho FVM et al. Clinical presentation, investigation findings, and outcomes of IgG4-related pachymeningitis: a systematic review. *JAMA Neurol* 2025; 82(2): 193–199. doi: 10.1001/jamaneurol.2024.3947.
58. Ng YZ, Bowen S, Phillips J et al. Neurological manifestations of immunoglobulin IgG4 related disease: a systematic review of 393 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2025; 96(11): 1109–1116. doi: 10.1136/jnnp-2025-336230.
59. Hasegawa S, Mine S, Hagiwara S. IgG4-related disease combined with autoimmune hemolytic anemia and steroid-responsive transient hypercalcemia. *Clin Med Insights Case Rep* 2015; 8: 51–55. doi: 10.4137/CCRep.52553.
60. Noguchi S, Yatera K, Jinbo M et al. IgG4-related lung disease associated with autoimmune hemolytic anemia: a case report and a literature review. *Intern Med* 2016; 55(17): 2469–2474. doi: 10.2169/internalmedicine.55.6499.
61. Maslinska M, Kostyra-Grabczak K. Immunoglobulin G4 in primary Sjögren's syndrome and IgG4-related disease – connections and dissimilarities. *Front Immunol* 2024; 15: 1376723. doi: 10.3389/fimmu.2024.1376723.
62. Otani Y, Shimura T, Nogaki T et al. Differentiation between IgG4-related Mikulicz disease and Sjögren's syndrome: a review case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101(52): e32617. doi: 10.1097/MD.00000000000032617.
63. Bashir F, Bashir M, Rafiq M et al. Symmetrical polyarthritis in IgG4-related sialadenitis: a diagnostic challenge with seronegative rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol* 2025; 9(1): 20. doi: 10.1186/s41927-025-00471-5.
64. Martín-Nares E, Delgado-de la Mora J, Martínez-Benítez B et al. Aortitis in rheumatoid arthritis: think on overlapping IgG4-related disease: scleritis and aortitis in early rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2021; 27(8S): S863. doi: 10.1097/RHU.0000000000001770.
65. Kotani H, Ohtsuka T, Okada S et al. A case of IgG4-related disease presented with kimura disease-like skin eruption, rheumatoid arthritis-like abnormality and interstitial pneumonia. *Clin Exp Dermatol* 2020; 45(6): 733–734. doi: 10.1111/ced.14222.
66. 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.
67. Akiyama M, Takeuchi T. IgG4-related disease: beyond glucocorticoids. *Drugs Aging* 2018; 35(4): 275–287. doi: 10.1007/s40266-018-0534-6.
68. Alsalamah NI, Alhrabi B, Alhumaily N et al. Efficacy and safety of glucocorticoid monotherapy versus the combination of glucocorticoid and immunosuppressive agents for immunoglobulin G4-related disease: a systematic review and meta-analysis. *Cureus* 2023; 15(10): e47099. doi: 10.7759/cureus.47099.
69. Yamamoto M, Yajima H, Takahashi H et al. Everyday clinical practice in IgG4-related dacryoadenitis and/or sialadenitis: results from the SMART database. *Mod Rheumatol* 2015; 25(2): 199–204. doi: 10.3109/14397595.2014.950036.
70. Eroglu E, Sipahioğlu MH, Senel S et al. Successful treatment of tubulointerstitial nephritis in immunoglobulin G4-related disease with rituximab: a case report. *World J Clin Cases* 2019; 7(16): 2309–2315. doi: 10.12998/wjcc.v7.i16.2309.
71. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6): 1171–1177. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206605.
72. Ebbo M, Grados A, Samson M et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: data from a french nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One* 2017; 12(9): e0183844. doi: 10.1371/journal.pone.0183844.
73. Liu Y, Jin K, Yang Y et al. Efficacy and safety of rituximab induction therapy and effect of rituximab maintenance for IgG4-related disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2024; 127: 63–73. doi: 10.1016/j.ejim.2024.06.006.
74. Majumder S, Mohapatra S, Lennon RJ et al. Rituximab maintenance therapy reduces rate of relapse of pancreaticobiliary immunoglobulin G4-related disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16(12): 1947–1953. doi: 10.1016/j.cgh.2018.02.049.
75. Detiger SE, Karim AF, Verdijk RM et al. The treatment outcomes in IgG4-related orbital disease: a systematic review of the literature. *Acta Ophthalmol* 2019; 97(5): 451–459. doi: 10.1111/aos.14048.
76. Lanzillotta M, Della-Torre E, Wallace ZS et al. Efficacy and safety of rituximab for IgG4-related pancreaticobiliary disease: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* 2021; 21(7): 1395–1401. doi: 10.1016/j.pan.2021.06.009.
77. Wallwork R, Wallace Z, Perugino C et al. Rituximab for idiopathic and IgG4-related retroperitoneal fibrosis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(42): e12631. doi: 10.1097/MD.00000000000012631.
78. Boyeva V, Alabsi H, Seidman MA et al. Use of rituximab in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *BMC Rheumatol* 2020; 4: 40. doi: 10.1186/s41927-020-00140-9.
79. Orozco-Gálvez O, Fernández-Codina A, Lanzillotta M et al. Development of an algorithm for IgG4-related disease management. *Autoimmun Rev* 2023; 22(3): 103273. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103273.
80. Dong Y, Zhang L, Nong L et al. Effectiveness of rituximab-containing treatment regimens in idiopathic multicentric castelman disease. *Ann Hematol* 2018; 97(9): 1641–1647. doi: 10.1007/s00277-018-3347-0.
81. Benad M, Koschel D, Herrmann K et al. Effects of cyclophosphamide and rituximab in patients with connective tissue diseases with severe interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol* 2022; 40(3): 483–488. doi: 10.55563/clinexprheumatol/o5t1f7.
82. San S, Lin CD, Tsai ST et al. Immunoglobulin G4-related disease presented as recurrent otitis media and mixed hearing loss treated with cyclophosphamide and rituximab: a case report. *Arch Rheumatol* 2018; 34(2): 233–237. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2019.7178.
83. Quattrocchio G, Barreca A, Demarchi A et al. IgG4-related kidney disease: the effects of a rituximab-based immunosuppressive therapy. *Oncotarget* 2018; 9(30): 21337–21347. doi: 10.18632/oncotarget.25095.
84. Adam Z, Fojtík Z, Řehák Z et al. Polyclonal hypergammaglobulinemia, infiltration of salivary glands, lymphadenopathy and kidney damage – Mikulicz's disease, Sjögren syndrome or Castleman disease? Case report and overview of differential diagnosis and treatment. *Kli Onkol* 2025; 38(6): 447–463. doi: 10.48095/ccko.2025447.

85. Della-Torre E, Conti A, Berti A et al. Rituximab hypersensitivity in IgG4-related disease: successful desensitization in a patient with IgG4 rheumatoid factor. *Int J Rheum Dis* 2017; 20(2): 276–279. doi: 10.1111/1756-185X.13021.
86. Lanzillotta M, Mapelli P, Dagna L et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of IgG4-related disease. *Eur J Intern Med* 2023; 116: 155–156. doi: 10.1016/j.ejim.2023.07.019.
87. Sun H, Zeng X, Li Y et al. Successful remission induction of IgG4-related ophthalmic disease by obinutuzumab therapy: a retrospective study of 8 patients. *Eye (Lond)* 2024; 38(4): 723–729. doi: 10.1038/s41433-023-02758-8.
88. Ginhör NE, Artinger K, Pollheimer MJ et al. Membranous nephropathy associated with immunoglobulin G4-related disease successfully treated with obinutuzumab. *Clin Kidney J* 2021; 15(3): 564–566. doi: 10.1093/ckj/sfab250.
89. Stone JH, Khosroshahi A, Zhang W et al. Inebilizumab for treatment of IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2025; 392(12): 1168–1177. doi: 10.1056/NEJMoa2409712.
90. Nowak RJ, Benatar M, Cifaloni E et al. A phase 3 trial of inebilizumab in generalized myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2025; 392(23): 2309–2320. doi: 10.1056/NEJMoa2501561.
91. Nie T, Blair HA. Inebilizumab: a review in neuromyelitis optica spectrum disorder. *CNS Drugs* 2022; 36(10): 1133–1141. doi: 10.1007/s40263-022-00949-7.
92. Herta T, Schröder M, Geisel D et al. Management of IgG4-related cholangitis: diagnosis, therapy, and long-term surveillance. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2025; 13: goaf032. doi: 10.1093/gastro/goaf032.
93. Chu SY, Vostiar I, Karki S et al. Inhibition of B cell receptor-mediated activation of primary human B cells by coengagement of CD19 and fcγmariib with FC-engineered antibodies. *Mol Immunol* 2008; 45(15): 3926–3933. doi: 10.1016/j.molimm.2008.06.027.
94. Perugino CA, Wallace ZS, Zack DJ et al. Evaluation of the safety, efficacy, and mechanism of action of obexelimab for the treatment of patients with IgG4-related disease: an open-label, single-arm, single centre, phase 2 pilot trial. *Lancet Rheumatol* 2023; 5(8): e442–e450. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00157-1.
95. Poo SX, Pepper RJ, Onwordi L et al. Sirolimus use in patients with subglottic stenosis in the context of granulomatosis with polyangiitis (GPA), suspected GPA, and immunoglobulins. *Scand J Rheumatol* 2021; 50(1): 52–57. doi: 10.1080/03009742.2020.1777324.
96. Matza MA, Perugino CA, Harvey L et al. Abatacept in IgG4-related disease: a prospective, open-label, single-arm, single-centre, proof-of-concept study. *Lancet Rheumatol* 2022; 4(2): e105–e112. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00359-3.
97. Peng Y, Zhang W. Abatacept for IgG4-related disease: therapeutic prospects according to disease immunophenotype. *Lancet Rheumatol* 2022; 4(2): e75–e76. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00390-8.
98. Yamamoto M, Takahashi H, Takano K et al. Efficacy of abatacept for IgG4-related disease over 8 months. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(8): 1576–1578. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209368.
99. Kanda M, Kamekura R, Sugawara M et al. IgG4-related disease administered dupilumab: case series and review of the literature. *RMD Open* 2023; 9(1): e003026. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003026.
100. Della-Torre E, Lanzillotta M, Yacoub MR. Dupilumab as a. *Ann Rheum Dis* 2022; 81(2): e24. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216945.
101. Yamamoto M, Yoshikawa N, Tanaka H. Efficacy of dupilumab reveals therapeutic target for IgG4-related disease: simultaneous control of inflammation and fibrosis. *Ann Rheum Dis* 2022; 81(3): e50. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217076.
102. Beck TC, Plante J, Robinson I et al. Immunoglobulin g4-related disease-associated dermatitis with pruritus: a positive response to dupilumab. *Life (Basel)* 2023; 13(3): 833. doi: 10.3390/life13030833.
103. Hoy SM. Dupilumab: a review in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Drugs* 2020; 80(7): 711–717. doi: 10.1007/s40265-020-01298-9.
104. Coulomb D, Szablewski V, Robert N et al. A case of refractory IgG4-related disease successfully treated with daratumumab and lenalidomide. *Rheumatology (Oxford)* 2025; 64(2): 895–897. doi: 10.1093/rheumatology/keae448.
105. González-García A, Starita-Fajardo G, Lucena López D et al. New developments in the treatment of IgG4-related disease: a comprehensive clinical approach. *J Clin Med* 2025; 14(19): 6774. doi: 10.3390/jcm14196774.