Odsłona nefrologiczna choroby IgG4-zależnej

Anna MASAJTIS-ZAGAJEWSKA
Michał NOWICKI

Klinika Nefrologii, Hipertensjologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Słowa kluczowe:
- cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
- choroba IgG4-zależna
- nefropatia błoniasta
- zajęcie nerek w przebiegu chorób IgG4-zależnych

Key words:
- tubulointerstitial nephritis
- IgG4-related disease
- membranous nephropathy
- IgG4-related kidney disease

Choroba związana z immunoglobuliną G4 (IgG4-RD - *IgG4 - related disease*) jest przewlekłą chorobą o podłożu immunologicznym, która objawia się zwłóknieniem i naciekiem poliklonalnym IgG4-dodatnim wzbogaconym komórkami plazmatycznymi w niemal każdym miejscu w organizmie. Różnorodność objawów klinicznych wynika nie tylko z zajęcia wielu narządów, ale także z faktu, że różne narządy mogą być zajęte różnoczasowo. Zajęte narządy i tkanki mają podobny obraz histopatologiczny i w większości przypadków stwierdza się naciek komórek plazmatycznych IgG4-dodatnich i hiper-IgG4-emię. Rozpoznanie IgG4-RD opiera się obecnie przede wszystkim na specjalistycznej ocenie klinicznej. U części pacjentów występuje łagodny przebieg i dobra reakcja na leczenie, ale u znacznego odsetka mogą wystąpić bardzo groźne lub nawet śmiertelne powikłania, takie jak zapalenie okołoaortalne, ciężkie zwłóknienie przestrzeni zaotrzewnowej lub zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Glikokortykosteroidy są skuteczne w leczeniu, ale niosą za sobą wiele powikłań. Odsetek odpowiedzi na rytuksymab jest wysoki, ale trwałe remisje są rzadkie.

W niniejszym przeglądzie skupiono się na nefrologicznych objawach IgG4-RD.

(NEFROL DIAL POL 2023; 27: 73-79)

Nephrological aspect of IgG4-related disease

Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) is a chronic immune-mediated disease that presents with fibrosis and an IgG4--positive polyclonal infiltrate enriched with plasma cells at almost every site in the body. The variety of clinical symptoms results not only from the involvement of many organs, but also from the fact that different organs may be affected at different times. The affected organs and tissues have a similar histopathological picture and in most cases there is infiltration of IgG4-positive plasma cells and hyper-IgG4-emia. The diagnosis of IgG4-RD is currently based primarily on specialized clinical assessment. Some patients have a mild course and respond well to treatment, but a significant percentage may develop very serious or even fatal complications, such as periaortic inflammation, severe retroperitoneal fibrosis, or meningitis. Glucocorticosteroids are effective in treatment, but have many complications. Response rates to rituximab are high, but durable remissions are rare.

This review focuses on the nephrological manifestations of IgG4--related disease.

(POL NEPHROL DIAL 2023; 27: 73-79)

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów.

Wprowadzenie

Choroba związana z immunoglobuliną G4 (IgG4-RD – immunoglobulin G4-related disease) jest przewlekłą chorobą o podłożu immunologicznym, która może objawiać się zwłóknieniem i naciekiem poliklonalnym IgG4-dodatnim wzbogaconym komórkami plazmatycznymi w niemal każdym narządzie

Adres do korespondencji:
Dr hab. n. med. Anna Masajtis-Zagajewska
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Pomorska 251, 92-213 Łódź
tel. +48 42 201 44 00
e-mail: anna.masajtis-zagajewska@umed.lodz.pl

w organizmie. W wielu ośrodkach diagnostykę i leczenie prowadzą reumatolodzy, jednak niemal w każdej specjalizacji medycznej musi być świadomość istnienia tej jednostki chorobowej.

Różnorodność objawów klinicznych wynika nie tylko z zajęcia wielu narządów, ale także z faktu, że różne narządy mogą być zajęte różnoczasowo. Typowymi objawami są przede wszystkim powiększenie ślinianek (przyusznych i podżuchwowych) oraz gruczołów łzowych (choroba Mikulicza), powiększenie węzłów chłonnych, guz rzekomy oczodołu, zapalenie trzustki, stwardniające zapalenie dróg żółciowych, zwłóknienie przestrzeni zaotrzewnowej i cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek [1]. Patogeneza IgG4-RD jest słabo poznana, przeciwciała IgG4 nie wydają się być bezpośrednio zaangażowane w patogenezę tej choroby [2]. Podwyższonego stężenia IgG4 w surowicy nie uważa się za niezbędne kryterium diagnostyczne choroby IgG4-zależnej. U części pacjentów z klinicznym rozpoznaniem choroby IgG4-zależnej, stężenie IgG4 w surowicy jest prawidłowe.

Aby ułatwić diagnostykę w 2011 r. opracowano kompleksowe kryteria diagnostyczne (CDC – comprehensive diagnostic criteria) [3], które w 2020 r. poprawiono i powstały zrewidowane kryteria diagnostyczne (RCD – revised comprehensive diagnostic) [4]. Zarówno CDC, jak i RCD koncentrują się na podstawowych cechach choroby, ale ich czułość i swoistość nie są do końca zbadane. W 2019 r. zostały opracowane, przez międzynarodową grupę ekspertów, kryteria klasyfikacji IgG4-RD ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) [5]. Jednak do chwili obecnej nie ma wyników z niezależnych kohort IgG4-RD pokazujących skuteczność diagnostyki opartej na kryteriach RCD i klasyfikacji ACR/EULAR 2019.

Ze względu na brak jednoznacznych kryteriów diagnostycznych, heterogenną prezentację kliniczną i brak cech patognomonicznych, rozpoznanie IgG4-RD opiera się obecnie przede wszystkim na korelacji specjalistycznej oceny klinicznej, wyników serologicznych, radiologicznych i/lub histopatologicznych [5, 6].

W niniejszym przeglądzie skupiono się na nefrologicznych objawach choroby związanej z IgG4.

Zajęcie nerek w przebiegu chorób IgG4-zależnych (IgG4-RKD – IgG4-related kidney disease)

Nerki są narządem zajętym u około 20% pacjentów z IgG4-RD [7, 8]. Średni wiek zgłaszania się pacjentów z IgG4-RKD do lekarza wynosi 65 lat, a 73–87% stanowią mężczyźni [9, 10]. Pacjenci często zgłaszają się z niewyjaśnionym uszkodzeniem nerek lub nieprawidłowościami w badaniach obrazowych [11]. U ponad 80% pacjentów współistnieją zmiany w innych narządach [10, 11].

W przebiegu IgG4-RKD mogą wystąpić różne zmiany chorobowe stwierdzane w czasie oceny histopatologicznej. Zmiany mogą dotyczyć bezpośrednio miąższu nerek lub pośrednio, jak w przypadku zwłóknienia przestrzeni zaotrzewnowej, powodować upośledzenie czynności nerek na skutek niedrożności dróg moczowych.

Zajęcie nerek wiąże się z hipokomplementemią u ponad 50% pacjentów z IgG4-RKD [10]. Stężenia C3 i C4 mogą być odpowiednim biomarkerem przydatnym do monitorowania aktywności choroby [12]. Podwyższone stężenie IgG4 w surowicy jest istotne w diagnostyce IgG4-RD, obserwuje się je u ponad 90% pacjentów z IgG4-RKD [10, 13]. Co więcej, po terapii glikokortykosteroidami stężenie IgG4 w surowicy obniża się. Późniejszy wzrost stężenia IgG4 niekoniecznie wskazuje na nawrót choroby [12]. Stężenie IgG4 nie jest jednak specyficzne dla IgG4-RD, a prawidłowe jego stężenie w surowicy nie wyklucza rozpoznania [7, 11]. Eozynofilię obwodową obserwuje się u około 40% pacjentów, a dodatnie miana autoprzeciwciał przeciwjądrowych (ANA – antinuclear antibodies) u 32% [14, 15].

Zapalenie cewkowo-śródmiąższowe nerek (TIN – *tubulointerstitial nephritis*) związane z IgG4 to najczęstsza manifestacja wewnątrznerkowa IgG4-RD stanowiąca 15–24,6% wszystkich IgG-RD [9, 16, 17], którym może towarzyszyć przewlekłe lub szybko postępujące pogorszenie czynności nerek [18, 19]. Niedrożność moczowodu wtórna do zwłóknienia przestrzeni zaotrzewnowej jest częstą postacią zewnątrznerkową IgG4-RKD [9, 17]. Rzadziej IgG4-RKD może objawiać się jako kłębuszkowe zapalenie nerek.

Najczęściej TIN związany z IgG4 diagnozuje się w przypadku już znanych objawów pozanerkowych, do których należą najczęściej zapalenie ślinianek, powiększenie węzłów chłonnych, autoimmunologiczne zapalenie trzustki typu 1 i zapalenie gruczołu łzowego. Gdy jedynym objawem jest IgG4-RKD z TIN, rozpoznanie stawia się na podstawie biopsji nerki wykonanej z powodu ostrej lub postępującej niewydolności nerek. Kryteria diagnostyczne IgG4-TIN przedstawiono w Tabeli 1.

Japońskie Towarzystwo Nefrologiczne zaproponowało w 2014 roku użyteczny algorytm diagnostyczny IgG4-RKD [20] (Rycina 1). Według algorytmu, w przypadku nieprawidłowej czynności nerek z towarzyszącym wysokim stężeniem IgG lub IgE w surowicy, po wykluczeniu chorób takich jak toczeń układowy, zapalenie naczyń itp., mogących być przyczyną nieprawidłowości oraz przy stężeniu IgG4 w surowicy powyżej 135 mg/dl, należy sprawdzić charakterystyczne zmiany radiologiczne, takie jak liczne zmiany o małej gęstości, powiększenie nerek i/lub pojedynczą masę hipodensyjną, a także należy wykonać badanie biopsyjne nerki wraz z ich oceną histopatologiczną.

W diagnostyce obrazowej obserwuje się liczne zmiany hipodensyjne [9, 13]. Zaobserwowanie zmiany litej może zostać błędnie zdiagnozowane jako nowotwór złośliwy i doprowadzić do nefrektomii [21, 22]. Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego (MRI) wykazuje prawie 100% czułości i jest

Tabela 1
Kryteria diagnostyczne IgG4-TIN wg Raissian i wsp. [13]

Badanie	Cecha
Badania histopatologiczne	Śródmiąższowe zmiany bogate w komórki plazmatyczne z >10 komórkami plazmatycznymi IgG4[a]. Obecność złogów kompleksów immunologicznych w błonie podstawnej cewek nerkowych[b]
Badania obrazowe	Małe obwodowe, niejednolite guzki korowe o niskim natężeniu, okrągłe, klinowate lub rozproszone
Badania serologiczne	Podwyższone stężenie IgG4 lub całkowitego IgG w surowicy
Zajęcie innych narządów	Charakterystyczne objawy choroby IgG4 zależnej w innych narządach
Do rozpoznania niezbędna jest cecha histologiczna TIN bogatego w komórki plazmatyczne ze zwiększoną liczbą komórek plazmatycznych IgG4+ i co najmniej jedna inna cecha z kategorii obrazowania, serologii lub innych kategorii zajęcia narządów. [a]Kryterium obowiązkowe [b]Kryterium dodatkowe, obecne w >80% przypadków.	

IgG – Immunoglobulina G, TIN (tubulointerstitial nephritis) – cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek

Rycina 1
Diagnostyczny algorytm w przypadku podejrzenia zapalenia cewkowo-śródmiąższowego nerek związanego z chorobą IgG4 zależną [10]

HPF (high power field) — pole widzenia, IgG4 – Immunoglobulina G4, IgG4-RD (IgG4 - related disease) – choroba IgG4 zależna, IgG4-RKD (IgG4-related kidney disease) – IgG4 zależna choroba nerek, IgE – Immunoglobulina E, IgG4-TIN – (IgG4 - tubulointerstitial nephritis) - cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek związane z chorobą IgG4 zależną,

badaniem z wyboru [23]. Pomimo tego, tomografia komputerowa (TK) z kontrastem jest szeroko stosowana do identyfikacji nieprawidłowości radiograficznych w IgG4-TIN [24]. Najczęstszym objawem widocznym w TK są obustronne, hipodensyjne zmiany, często mnogie, obejmujące korę nerkową i mogące mieć wygląd małych obwodowych guzków korowych, dobrze lub słabo zaznaczonych okrągłych oraz rozproszonych, niejednolitych zmian [24].

Biopsja nerki stanowi złoty standard w diagnostyce [25]. Obraz histopatologiczny TIN jest typowy, bogaty w komórki plazmatyczne ze zwłóknieniem i często naciekającymi eozynofilami [26, 27]. W przypadku IgG4-TIN zwłóknienie jest na ogół poważniejsze niż zwłóknienie obserwowane w innych postaciach zapalenia cewkowo-śródmiąższowego [28]. Dodatkowo czasami zmiany naciekają torebkę nerkową [29]. Istnieje całe spektrum objawów mikroskopowych, które obejmuje TIN począwszy od minimalnego zwłóknienia śródmiąższu, zwłóknienia śródmiąższowego z wyraźnym naciekiem zapalnym oraz rozległego zniszczenia i zaniku cewek nerkowych aż do zaawansowanego ich stwardnienia [13, 30, 31].

Barwienie immunohistochemiczne w kierunku IgG4-RD ujawnia komórki plazmatyczne IgG4+, a u 80% pacjentów występują ziarniste złogi IgG i C3 wzdłuż błony podstawnej kanalików nerkowych (GBM – glomerular basement membrane) [13]. Zaobserwowano złogi kompleksów immunologicznych w GBM jako depozyty gęste elektronowo [13, 32]. Ponieważ IgG4 nie może aktywować układu dopełniacza, inne podklasy, takie jak IgG1, mogą odgrywać rolę w aktywacji dopełniacza i tworzeniu kompleksów immunologicznych.

Diagnostyka różnicowa IgG4-TIN obejmuje przede wszystkim różnicowanie z TIN o podłożu alergicznym, przewlekłym odmiedniczkowym zapaleniem nerek, ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń, chorobą Castlemana i innymi autoimmunologicznymi przyczynami TIN.

Drugą, co do częstości występowania zmianą obejmująca nerki w przebiegu choroby zależnej od IgG4 jest nefropatia błoniasta (IgG4--MGN – IgG4-related membranous glomerulonephritis), która stanowi 7% wszystkich przypadków IgG4--RKD [9, 13, 33]. MGN związane z IgG4 występuje głównie u mężczyzn, często współtowarzyszy innym pozanerkowym objawom IgG4-RD [34]. Głównym objawem klinicznym jest zespół nerczycowy. U połowy pacjentów współwystępuje TIN, które u tych pacjentów jest prawdopodobnie przyczyną dysfunkcji nerek [35]. W IgG4-MGN nie obserwuje się przeciwciał przeciwko receptorowi fosfolipazy A2 (PLA2R – phospholipase A2 receptor). U niektórych pacjentów z IgG4-MGN występują również złogi mezangialne i podnabłonkowe [13]. Nie wiadomo, czy docelowy antygen w IgG4-MGN znajduje się w podocytach, tak jak w idiopatycznej nefropatii błoniastej. Nefropatia błoniasta związana z IgG4-RD ma większą częstość nawrotów niż postać pierwotna [36], a opóźnione leczenie zwiększa ryzyko rozwoju niewydolności nerek [37]. Różnice pomiędzy pierwotnym MGN i IgG4-MGN podsumowano w Tabeli 2.

Inne rzadsze kłębuszkowe zapalenia nerek występujące jako objaw IgG4-RD podzielono na dwie podgrupy w zależności od reakcji na leczenie immunospuresyjne. Plamica Henocha-Schoenleina (zapalenie naczyń związane z IgA) i submikroskopowe zapalenie nerek należą do grupy dobrze reagującej na stosowane leczenie immunosupresyjne [39, 40], podczas gdy nefropatia IgA

Tabela 2
Różnice pomiędzy pierwotną nefropatią błoniastą a wtórną nefropatią błoniastą związaną z IgG4-RD [38]

		Pierwotna MGN	MGN z IgG4-RD
Objawy kliniczne		Bez uszkodzenia innych narządów	Objawy wielonarządowe, w tym zapalenie gruczołów łzowych, zapalenie gruczołów ślinowych i zapalenie trzustki
Badania laboratoryjne	Parametry nerkowe	Zazwyczaj prawidłowe	Często nieprawidłowe
	IgG4 w surowicy	Zazwyczaj prawidłowe	Często podwyższone
	IgE w surowicy	Zazwyczaj prawidłowe	Często podwyższone
	PLA2R	Zazwyczaj obecne	Nieobecne
Cechy patomorfologiczne	Podtypy IgG	Różne	Głównie IgG4
	Zmiany śródmiąższowe	Bez nacieku komórek plazmatycznych i często bez uszkodzeń śródmiąższowych	Z naciekiem komórek plazmatycznych i często z uszkodzeniem śródmiąższu
Steroidoterapia	Indukcja remisji	Dawka prednizonu wynosząca 1–2 mg/kg/dzień	Dawka prednizonu wynosząca 30–40 mg/d
	Podtrzymanie remisji	Stopniowe zmniejszanie dawki prednizonu z możliwością całkowitego dostawienia po osiągnięciu pełnej remisji	Stopniowe zmniejszanie dawki prednizonu z zaleceniem pozostawienia dawki podtrzymującej

IgG – Immunoglobulina G, IgG4-MGN (IgG4-related membranous glomerulonephritis) – nefropatia błoniasta zależna od IgG4, IgG4-RD (IgG4 - related disease) – choroby IgG4-zależne, IgG4-RKD (IgG4-related kidney disease) – IgG4-zależne choroby nerek, MGN (membranous glomerulonephritis) – nefropatia błoniasta

i błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek są powiązane ze zmniejszoną odpowiedzią na leczenie immunosupresyjne [41, 42].

Do chwili obecnej opisano tylko jeden przypadek nerkowej amyloidozy AA związanej z pozanerkową IgG4-RD [43]. U opisanego pacjenta stwierdzono krezkowe IgG4-RD z zajęciem węzłów chłonnych. Amyloidoza AA rozwinęła się po 16 latach od rozpoznania IgG4-RD, jednakże nie wiadomo, czy to leczenie spowodowało opóźnienie czy pozostało bez wpływu na rozwój i czas pojawienia się amyloidozy AA.

W porównaniu do opisanych chorób, w których dysfunkcja nerek jest spowodowana zmianami miąższowymi, zwłóknienie przestrzeni zaotrzewnowej doprowadza do niewydolności nerek poprzez niedrożność dróg moczowych. Rozwój zwłóknienia przestrzeni zaotrzewnowej w przestrzeni okołoaortalnej i okołobiodrowej powoduje wodonercze i zapalny tętniak aorty brzusznej [44, 45]. Wodonercze powstaje na skutek rozprzestrzenienia się zapalenia okołoaortalnego na moczowód, powodując jego niedrożność. Zajęcie obu nerek może skutkować schyłkową niewydolnością nerek.

Leczenie

Optymalne leczenie IgG4-RD nie jest znane. Do chwili obecnej nie przeprowadzono badań klinicznych z randomizacją, w których oceniano by i porównywano skuteczność różnych schematów leczenia [46]. Opisuje się, że u niektórych pacjentów z IgG4-RD może wystąpić samoistna remisja i nie wymagają oni leczenia [47], przeważnie jednak zaleca się szybkie wdrożenie leczenia w celu uniknięcia szkodliwych powikłań i konsekwencji rozwijającej się choroby.

Glikokortykosteroidy są obecnie leczeniem pierwszego rzutu w przypadku IgG4-RD [48, 49] i IgG4-RKD [20, 50]. Alternatywą są leki wpływające na limfocyty B, takie jak rytuksymab (RTX), który pozostaje nadal przedmiotem badań klinicznych [51, 52]. Międzynarodowy panel ekspertów opracował zalecenia dotyczące postępowania w przypadku IgG4--RD i zalecił glikokortykosteroidy jako leki pierwszego rzutu w indukcji remisji [53].

Della Torre i wsp. [54] sklasyfikowali sześć głównych fenotypów klinicznych IgG4-RD. We wszystkich fenotypach autorzy potwierdzili skuteczność leczenia glikokortykosteroidami trwającego od 4 do 6 miesięcy. W przypadku toksycznego działania glikokortykosteroidów lub oporności na nie można rozważyć zastosowanie RTX. Zgodnie z międzynarodowym konsensusem [55] leczenie IgG4-RD powinno składać się z trzech następujących po sobie etapów [56]: (1) Leczenie indukcyjne (prednizon 40 mg dziennie) (2) Stopniowe zmniejszanie dawki glikokortykosteroidów trwające 3–6 miesięcy; oraz (3) Leczenie podtrzymujące (mała dawka prednizonu skojarzona lub nie z azatiopryną lub innymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu lub inhibitory kalcyneuryny).

Szybka odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami jest cechą charakterystyczną IgG4-RD [13]. U pacjentów z upośledzoną funkcją nerek udokumentowano szybki powrót czynności nerek [57]. Dane dotyczące odległych wyników leczenia glikokortykosteroidami IgG4-TIN są dostępne z retrospektywnej analizy 40 pacjentów [58] i potwierdzają korzystne ich działanie u większości pacjentów.

Dane dotyczące leczenia IgG4--MGN ograniczają się do retrospektywnej analizy siedmiu pacjentów [34]. Leczenie glikokortykosteroidami wydaje się być skuteczne u tych pacjentów; jednakże badanie retrospektywne ma kilka ograniczeń: u niektórych pacjentów występowało jednocześnie IgG4-TIN, a inni oprócz glikokortykosteroidów otrzymywali również inne leki immunosupresyjne.

Zwłóknienie zaotrzewnowe można również skutecznie leczyć glikokortykosteroidami, jednak należy zachować odpowiednią ostrożność. Wodonercze często wiąże się z obecnością tętniaka aorty, który stanowi przeciwwskazanie do leczenia glikokortykosteroidami, ze względu na ryzyko jego pęknięcia.

Chociaż IgG4-RD zazwyczaj reaguje na terapię glikokortykosteroidami, odpowiedź na leczenie może być różna w przypadku IgG4-MGN, a białkomocz może również utrzymywać się pomimo dobrej odpowiedzi na leczenie w innych narządach [12, 17].

W przypadku oporności lub nietolerancji glikokortykosteroidów, do rozważenia pozostaje terapia zmniejszająca liczbę limfocytów B za pomocą RTX. U pacjentów z IgG4--TIN zmniejszenie liczby komórek B za pomocą RTX może zapewnić trwałą odpowiedź. Hipoteza ta wymaga jednak potwierdzenia w badaniach kontrolowanych [12].

Pierwsze, randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności RTX na IgG-RD przeprowadzono w Massachusetts General Hospital i Mayo Clinic [59]. Odpowiedź na leczenie wystąpiła u 97% pacjentów i RTX okazał się skutecznym sposobem leczenia IgG4-RD. Jednak wśród badanych pacjentów tylko 4 miało TIN. McMahon i wsp. [60] opisali skuteczne leczenie RTX u jednego pacjenta z IgG4-TIN, który był oporny na glikokortykoidy. Inni badacze zaobserwowali korzystne skutki utraty limfocytów B, potwierdzając jego znaczącą rolę w leczeniu tej choroby [61]. W praktyce klinicznej RTX jest zwykle pierwszym lekiem stosowanym przy nawrocie choroby. Inne leki biologiczne, takie jak bortezomib, abatacept i infliksymab, stosowano w leczeniu IgG4-RD opornej na glikokortykosteroidy i przy szczególnym nasileniu choroby [62-64]. Jak dotąd, na podstawie doświadczenia klinicznego, nie zaleca się ich stosowania w IgG4-TIN.

Podsumowując, IgG4-RKD stanowi jedną z manifestacji IgG4-RD, może przebiegać pod postacią różnych postaci klinicznych i pomimo stosowanego leczenia immunosupresyjnego charakteryzuje się dużą częstością nawrotów. Jeśli nie zostanie szybko postawione rozpoznanie uszkodzenia nerek w przebiegu IgG4-RKD prawdopodobieństwo odwrócenia dys-

funkcji nerek jest małe. Wyjściowe stężenie IgG4 w surowicy nie stanowi koniecznego kryterium diagnostycznego i rokowniczego, ale monitorowanie jego stężenia wraz z oceną czynności nerek i wynikami badań radiologicznych znacznie ułatwia wczesne rozpoznanie nawrotu choroby. Ponieważ patogeneza IgG4-RKD pozostaje niejasna, a kryteria diagnostyczne nie są jeszcze ustalone, u każdego pacjenta z niewyjaśnionym uszkodzeniem nerek lub/i białkomoczem należy uwzględnić IgG4-RKD w diagnostyce różnicowej ostrego uszkodzenia nerek.

Piśmiennictwo:

1. **Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V et al.** IgG4-related disease. Annu Rev Pathol. 2014; 9: 315-347.
2. **Zheng K, Teng F, Li X-M.** Immunoglobulin G4-related kidney disease:Pathogenesis,diagnosis,and treatment. Chronic Dis Transl Med. 2017; 3: 138–147.
3. **Umehara H, Okazaki K, Masaki Y et al.** Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. Mod Rheumatol. 2012;22:21–30.
4. **Umehara H, Okazaki K, Kawa S et al.** The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. Mod Rheumatol. 2021;31(3):529–33.
5. **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;79:77–87.
6. **Aggarwal R, Ringold S, Khanna D et al.** Distinctions between diagnostic and classification criteria? Arthritis Care Res (Hoboken). 2015;67(7):891–897.
7. **Boffa JJ, Esteve E, Buob D.** Renal involvement in IgG4-related disease. Presse Med. 2020;49:104017.
8. **Evans RDR, Cargill T, Goodchild G et al.** Clinical manifestations and long-term outcomes of IgG4-related kidney and retroperitoneal involvement in a United Kingdom IgG4-related disease cohort. Kidney Int Rep. 2019;4:48–58.
9. **Saeki T, Nishi S, Imai N et al.** Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. Kidney Int. 2010;78:1016–1023.
10. **Kawano M, Saeki T, Nakashima H et al.** Proposal for diagnostic criteria for IgG4--related kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2011;15:615–626.
11. **Kawano M, Saeki T.** IgG4-related kidney disease: an update. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2015;24:193–201.
12. **Saeki T, Kawano M, Mizushima I et al.** The clinical course of patients with IgG4-related kidney disease. Kidney Int. 2013;84:826–833.
13. **Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP et al.** Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. J Am Soc Nephrol. 2011;22:1343–1352.
14. **Zhang P, Cornell LD.** IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis. Adv Chronic Kidney Dis. 2017;24:94–100.
15. **Stone JH, Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M.** Diagnostic Approach to the Complexity of IgG4-Related Disease. Mayo Clin Proc. 2015;90:927–939.
16. **Yamaguchi Y, Kanetsuna Y, Honda K et al.** Characteristics tubulointerstitial nephritis in IgG4-related disease. Hum Pathol. 2012;43:536–549.
17. **Lin W, Lu S, Chen H et al.** Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease:a prospective study of 118 Chinese patients. Rheumatol(Oxford). 2015;54:1982–1990.
18. **Zheng K, Li XM, Cai JF, Wen YB.** Analysis on urinary system lesions of IgG4-related disease. Chin J Nephrol. 2012;28:937–942.
19. **Chen G, Zheng K, Ye WL et al.** Clinical feature of renal impairment caused by IgG4 related disease with renal and urinary lesions. Chin J Nephrol. 2015;31:7-12.
20. **Saeki T, Kawano M.** IgG4-related kidney disease. Kidney Int. 2014;85:251–257
21. **Shoji S, Nakano M, Usui Y.** IgG4-related inflammatory pseudotumor of the kidney. Int J Urol. 2010;17:389–390.
22. **Cai YI, Li HZ, Zhang YS.** IgG4-related inflammatory pseudotumor of the kidney mimicking renal cell carcinoma: A case report. Oncol Lett. 2016;11:3438–3440.
23. **Kim B, Kim JH, Byun JH et al.** IgG4--related kidney disease: MRI findings with emphasis on the usefulness of diffusion-weighted imaging. Eur J Radiol. 2014;83:1057–1062.
24. **Takahashi N, Kawashima A, Fletcher JG, Chari ST.** Renal involvement in patients with autoimmune pancreatitis: CT and MR imaging findings. Radiology. 2007;242:791–801.
25. **Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL et al.** International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. Arthritis Rheumatol. 2015;67:1688–1699.
26. **Deshpande V, Zen Y, Chan JK et al.** Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. Mod Pathol. 2012;25:1181–1192.
27. **Yamaguchi Y, Kanetsuna Y, Honda K et al.** Japanese study group on IgG4-related nephropathy. Characteristic tubulointerstitial nephritis in IgG4-related disease. Hum Pathol. 2012;43:536–549.
28. **Kawano M, Saeki T.** IgG4-related kidney disease--an update. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2015;24:193–201.
29. **Yoshita K, Kawano M, Mizushima I et al.** Light-microscopic characteristics of IgG4-related tubulointerstitial nephritis: distinction from non-IgG4-related tubulointerstitial nephritis. Nephrol Dial Transplant. 2012;27:2755–2761.
30. **Zhang P, Cornell LD.** IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis. Adv Chronic Kidney Dis. 2017;24:94–100.
31. **Pradhan D, Pattnaik N, Silowash R, Mohanty SK.** IgG4-related kidney disease---A review. Pathol Res Pract. 2015;211:707–711.
32. **Nishi S, Imai N, Yoshita K et al.** Ultrastructural studies of IgG4-related kidney disease. Intern Med. 2015;54:147–153.
33. **Cornell LD.** IgG4-related kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2012;21(3):279–288.
34. **Alexander MP, Larsen CP, Gibson IW et al.** Membranous glomerulonephritis is a manifestation of IgG4-related disease. Kidney Int. 2013;83:455–462.
35. **Ong AC, Fine LG.** Loss of glomerular function and tubulointerstitial fibrosis: cause or effect? Kidney Int. 1994;45:345–351.
36. **Khosroshahi A, Stone JH.** Treatment approaches to IgG4-related syetemic disease. Curr Opin Rheumatol. 2011;23:67–71.
37. **Saida Y, Homma M-N, Hama H et al.** A case of IgG4-related tubulointerstitial nephritis showing the progression of renal dysfunction after a cure for autoimmue pancreatitis. Nihon Jinzo Gakkai Shi. 2010;52:73–79.
38. **Zhang N, Wang Y, Kong L et al.** IgG4--related kidney disease (IgG4-RKD) with membranous nephropathy as its initial manifestation: report of one case and literature review. BMC Nephrology 2019;20:263.
39. **Cornell LD.** IgG4-related kidney disease. Semin Diagn Pathol. 2012;29:245–250.
40. **Mattoo H, Della-Torre E, Mahajan VS et al.** Circulating Th2 memory cells in IgG4--related disease are restricted to a defined subset of subjects with atopy. Allergy. 2014;69:399–402.
41. **Kawano M, Mizushima I, Yamaguchi Y et al.** Immunohistochemical Characteristics of IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis: Detailed Analysis of 20 Japanese Cases. Int J Rheumatol. 2012;2012:609795.
42. **Morimoto J, Hasegawa Y, Fukushima H et al.** Membranoproliferative glomerulonephritis-like glomerular disease and concurrent tubulointerstitial nephritis complicating IgG4-related autoimmune pancreatitis. Intern Med. 2009;48:157–162.
43. **Karim F, Clahsen-van Groningen M, van Laar JA.** AA Amyloidosis and IgG4-Related Disease. N Engl J Med. 2017;376:599–600.

44. **Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH et al.** Rethinking Ormond's disease: "idiopathic" retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease. Medicine. 2013;92:82–91.
45. **Kasashima S, Zen Y, Kawashima A et al.** Inflammatory abdominal aortic aneurysm: close relationship to IgG4--related periaortitis. Am J Surg Pathol. 2008;32:197–204.
46. **Cortazar FB, Stone JH.** IgG4-related disease and the kidney. Nat Rev Nephrol. 2015;11:599–609.
47. **Masaki Y, Shimizu H, Sato Nakamura T et al.** IgG4-related disease: diagnostic methods and therapeutic strategies in Japan. J Clin Exp Hematop. 2014;54:95–101.
48. **Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH.** IgG4-related disease. Lancet. 2015;385:1460–1471.
49. **Khosroshahi A, Stone JH.** Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. Curr Opin Rheumatol. 2011;23:67–71.
50. **Cortazar FB, Stone JH.** IgG4-related disease and the kidney. Nat Rev Nephrol. 2015;11:599–609.
51. **Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS et al.** Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. Rheumatology. 2016;55:1000–1008.
52. **Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A et al.** Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. Ann Rheum Dis. 2015;74:1171–1177.
53. **Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL et al.** International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. Arthritis Rheumatol. 2015;67:1688–1699.
54. **Della-Torre E, Stone JH.** "How I manage" IgG4-Related Disease. J Clin Immunol. 2016;36:754–763.
55. **Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL et al.** International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. Arthritis Rheumatol. 2015;67:1688–1699.
56. **Haldar D, Cockwell P, Richter AG et al.** An overview of the diagnosis and management of immunoglobulin G4-related disease. CMAJ. 2016;188:953–961.
57. **Saeki T, Kawano M, Mizushima I et al.** Recovery of renal function after glucocorticoid therapy for IgG4-related kidney disease with renal dysfunction. Clin Exp Nephrol. 2016;20:87–93.
58. **Saeki T, Kawano M, Mizushima I et al.** The clinical course of patients with IgG4-related kidney disease. Kidney Int. 2013;84:826–833.
59. **Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A et al.** Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. Ann Rheum Dis. 2015;74:1171–1177.
60. **McMahon BA, Novick T, Scheel PJ et al.** Rituximab for the Treatment of IgG4--Related Tubulointerstitial Nephritis: Case Report and Review of the Literature. Medicine. 2015;94:e1366.
61. **Yamamoto M, Awakawa T, Takahashi H.** Is rituximab effective for IgG4-related disease in the long term? Experience of cases treated with rituximab for 4 years. Ann Rheum Dis. 2015;74:e46.
62. **Khan ML, Colby TV, Viggiano RW, Fonseca R.** Treatment with bortezomib of a patient having hyper IgG4 disease. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2010;10:217–219.
63. **Yamamoto M, Takahashi H, Takano K et al.** Efficacy of abatacept for IgG4-related disease over 8 months. Ann Rheum Dis. 2016;75:1576–1578.
64. **Balaskas K, de Leval L, La Corte R et al.** Infliximab therapy for a severe case of IgG4-related ocular adnexal disorder recalcitrant to corticosteroid treatment. Ocul Immunol Inflamm. 2012;20:478–480.