proLékaře.cz | 28.3.2024

IgG-4 ASOCIOVANÉ ONEMOCNĚNÍ V OČNÍM LÉKAŘSTVÍ

Závorková M.[1], Richter J.[2], Vetvicka V.[3], Král V.[2], Liehneová I.[1]

[1]Oční klinika UJEP, Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem, Krajská zdravotní, a.s., přednostka MUDr. Ivana Liehneová, Ph.D.
[2]Zdravotní ústav se sídlem v Ústí nad Labem, ředitel Ing. Pavel Bernáth
[3]University of Louisville, Department of Pathology, Louisville, KY, USA, Head: prof. Vaclav Vetvicka, Ph.D.

Autoři práce prohlašují, že vznik i téma odborného sdělení a jeho zveřejnění není ve střetu zájmu a není podpořeno žádnou farmaceutickou firmou.



Do redakce doručeno dne 17. 1. 2017
Do tisku přijato dne 22. 8. 2017

MUDr. Martina Závorková,
Oční klinika UJEP, Masarykova nemocnice, Krajská zdravotní, a.s.
Sociální péče 12A
401 13 Ústí nad Labem
e-mail: martina.zavorkova@kzcr.eu

SOUHRN

Onemocnění asociované s IgG4 je nově rozpoznané systémové fibroinflamatózní onemocnění, které často postihuje oční aparát. Toto onemocnění není omezené pouze na orbitu, ale může často postihnout anatomické struktury oka, ale i dalších orgánů. K podezření na onemocnění IgG4-RD (related disease) vychází z pečlivého klinického, radiologického a imunohistologického vyšetření s nálezem charakteristických histopatologických změn. Zvýšené hodnoty sérového IgG4 nemusí být pro diagnostiku IgG4-RD jednoznačným diagnostickým kritériem. Pouze pečlivé histologické a imunofenotypizační vyšetření spolu s klinickým nálezem jsou předpokladem pro odlišení IgG4-RD oka od dalších zánětlivých onemocnění. V léčbě tohoto onemocnění se uplatňují kortikoidy, ale nevylučují relapsy klinických projevů. Léky druhé volby jsou azathioprin, mycofenolát mofetil, významný je účinek léčby relapsu onemocnění s využitím rituximabu.

Klíčová slova: IgG4 asociované onemocnění, oko, diagnostika, léčba

SUMMARY

ORBITAL IgG4 RELATED DISEASE

IgG4 related disease (IgG4-RD) is a distinct entity that frequently occures in an ophthalmic location. IgG4 – RD is not limited to the orbit but may also involve other anatomical structures in and around the eye. A high level of suspicion for the diagnosis can be derived from careful clinico-radiologic examination, the use of immunohistological examination in the context of characteristic histopathologic features. Serum IgG4 levels are neither sensitive nor specific for the diagnosis of IgG4-RD and should not relieved upon solely. Careful evaluation of histologic and immunophenotipic features and clinical correlation are required to distinguish orbital IgG4-RD from other inflammatory lesions in the orbit. Glucocorticoids are the first-line drugs for therapy of IgG4-RD. Azathioprine or mycofenolat mofetil can be used as a second possibility. Rituximab can be effective in the patients with relapse IgG4-RD.

Key words: IgG4-RD, diagnosis eye, therapy

Čes. a slov. Oftal., 73, 2017, No. 3, p. 109–112

ÚVOD

V roce 1892 popsal Johan von Mikulicz-Radecki klinický průběh choroby u pacienta s příznaky symetrických otoků slzných, parotických a submandibulárních uzlin s masivní infiltrací postižených uzlin mononukleárními buňkami [16, 28]. Následné popisy dalších pacientů se stejnými klinickými příznaky již byly označeny jako Mikuliczova choroba. Po poznání klinického průběhu Sjogrenova syndromu v roce 1953 bylo diskutováno o spojení těchto uvedených onemocnění. V roce 2001 byla nalezena spojitost Mikuliczovy choroby s nálezem vysokých hodnot IgG4, které společně s remisí onemocnění významně poklesly po terapii glukokortikoidy [16, 17, 21, 22, 26, 28]. Následné popisy dalších onemocnění spojených se zvýšenou hladinou IgG4 definovaly novou klinickou jednotku vázanou na systémové fibroinflamatorní onemocnění s přítomností lézí s hustým lymfoplazmocytárním infiltrátem bohatým na IgG4 pozitivní plazmatické buňky se storiformní fibrózou, často, ale ne vždy s vazbou na zvýšené hodnoty plazmatického IgG4 a s dobrou terapeutickou odpovědí na kortikoidy [2, 3, 8, 9, 11, 13, 15, 17, 21, 22, 26, 28, 32]. V roce 2001 Hamano se spolupracovníky popsal nejenom zvýšení IgG4 u autoimunitní pankreatitidy, ale nalezl charakteristické histopatologické projevy provázející retroperitoneální fibrózu, a tak připravil podklady pro rozpoznání multiorgánového postižení, jednotku, nověji definovanou jako IgG4–RD (Related disease) [17]. V roce 2012 byla zveřejněna sjednocená klasifikace IgG4-RD syndromu a v témže roce byla japonskými autory stanovena kritéria pro diagnostiku tohoto onemocnění [23, 29].

Diagnóza Algoritmus pro diagnózu IgG4-RD používá rozsáhlá diagnostická kritéria a v kombinaci s kritérii orgánově specifickými vychází z hodnocení postiženého orgánu (zvětšení, nodulární léze, dysfunkce orgánů) (tab. 1). Dále pak z hodnot IgG4 v koncentraci vyšší než 1,35 mg/ml, histologických nálezů s lymfoplazmocytárním infiltrátem, fibrózou, obliterující flebitidou nebo eozinofilním infiltrátem. Vaskulární patologie je pro IgG4-RD vysoce specifická a výjimečná u chorob zaměnitelných s IgG4-RD [21, 22, 23, 27, 28, 29]. U některých patologických nálezů je nezbytné zohlednit limity tenkojehlové biopsie, které neposkytnou vždy dostatečný vzorek tkáně potřebný pro diagnostiku. Detekce nízkých hodnot IgG4 má významnou roli v diferenciální diagnostice orbitálních lymfoproliferativních onemocnění [18]. U některých klinických projevů IgG4-RD není prakticky histologický průkaz dostupný. U pacientů splňujících orgánově

proLékaře.cz | 28.3.2024

Tab. 1 Hlavní směry diagnostiky IgG4-RD [3, 7, 8, 11, 12, 13, 16, 19, 20, 24, 25, 26, 27, 28, 32]

• Klinické projevy s vysokým rizikem IgG4-RD
- Oboustranné otoky slzných, parotických, submandibulárních žláz
- Autoimunitní pankreatitida
- Zánětlivé pseudotumory
- Podezření Castlemanovy choroby
- Intersticiální nefritida
• Laboratorní nálezy s vysokým rizikem IgG4-RD
- Hladina IgG4>1,7 g/L
- IgG4 + buňky/IgG + buňky – bioptický nález > 40%
- Poměr IgG4/IgG v séru vyšší než 10%
- Nález plazmoblastů v krvi
• Klinické projevy s podezřením na IgG4-RD
- Jednostranný otok jedné slzné, parotické nebo mandibulární žlázy
- Pseudotumor očnice
- Sklerotizující cholangitida
- Prostatitidy
- Intersticiální pneumonitidy
- Thyroiditida nebo snížení funkce štítné žlázy
• Laboratorní údaje s podezřením na IgG4-RD
- Hypergamaglobulinémie
- Cirkulující imunokomplexy
- Snížení komplementu

specifická kritéria pro IgG4-RD je diagnóza definitivní [29]. Kvalitu diagnózy jak z hlediska specifity, tak senzitivity zvyšuje sledování hodnot poměru IgG4/IgG. Tento poměr vyšší než 0,08 je cenný pro stanovení diagnózy onemocnění [4, 5]. Pro toto hodnocení využívá naše pracoviště vyšší hodnotu indexu 0,10–0,12. Tento index výrazně zvyšuje jak specifitu, tak senzitivitu stanovení IgG4-RD [4]. V případě klinických projevů, kde je vyloučena histologická verifikace, se uplatňuje zřetelná výška hladiny IgG4 – na našem pracovišti používáme limit IgG4-RD 2,0 mg/ml séra. Ani ten však není vždy pro diagnostiku jednoznačný, protože zvýšené hodnoty IgG4 nacházíme u řady dalších onemocnění (autoimunitní, nádorové, cystické fibrózy, intersticiálních pneumonitid, vaskulitid, alergických onemocnění, sarkoidózy atd. [9, 14, 17, 36]. Byla popsána makulopatie po aplikaci topiramátu s indukcí IgG4-RD [7]. Přerušení léčby při indukci topiramat asociované makulopatie je prevencí rizika nezvratného postižení či ztráty vize. Polyklonální zvýšení hodnot IgG4 na četné potravinové a zvířecí alergeny podporuje myšlenku narušení regulačních mechanismů imunitního systému [6]. Je třeba podotknout, že se můžeme setkat s IgG4-RD onemocněním bez zvýšených hodnot tohoto imunoglobulinu [25, 32]. I přes pokrok v diagnostice tohoto onemocnění zůstává stále otázka kompletních a spolehlivých diagnostických kritérií [23, 29]. Jsou hledána další možná vyšetření, která by zvýšila specifitu a senzitivitu onemocnění diagnostiky IgG4-RD. Velmi slibným testem je sledování hodnot plazmablastů periferní krve. Je konstatováno, že tento test může být nezávislý na výši hladiny IgG4 [33] a může reagovat na léčbu [1]. Plazmablasty (CD19-, $CD20^{neg}$, CD38+, CD27+) se stávají významným diagnostickým kritériem pro diagnózu IgG4-RD. Z dalších sledovaných možných diagnostických kritérií je zvažována možnost měření volných lehkých řetězců. Jejich zvýšené hodnoty nacházíme nejenom u IgG4-RD, ale i u dalších, především autoimunitních onemocnění [12]. To znevýhodňuje význam tohoto náročného diagnostického kritéria. Dalším klinickým příspěvkem k diagnostice onemocnění je index IgG4-RD. Jeho výhodou je jednak možnost sledování bez zanedbání nálezu možného multiorgánového postižení, dále pak monitorování klinického průběhu onemocnění v závislosti na léčbě, respektive spontánní remisi [5].

Klinika

Objevení systémového onemocnění s nálezem vysokých hodnot IgG4 provázených změnami buněčného substrátu, vedlo ke změnám diagnostických a terapeutických přístupů v řadě klinických oborů. IgG4-RD může ovlivnit jakékoliv buněčné systémy různých orgánů a postižení oka je v profilu klinických projevů tohoto onemocnění na předním místě [3, 15, 19]. V tabulce 1 uvádíme hlavní směry diagnostiky IgG-4-RD. V literatuře byla dosud popsána řada klinických projevů, vyskytujících se v různé frekvenci a často nikoliv izolovaně, ale ve spojení s postižením dalších orgánů (štítná žláza, plíce, ledviny, slinné žlázy atd.) (tab. 2). Klinické projevy u pacientů se suspektní chorobou IgG4-RD mohou být provázeny řadou symptomů například ataxií, ztrátou hmotnosti, bolestmi břišní dutiny, xerostomií, xerooftalmií, lymfadenopatií a dalšími [8].

Měkké tkáně orbity a slzné žlázy jsou často u onemocnění IgG4 – RD první manifestací choroby. IgG4 může být v souvislosti s více než třetinou idiopatických zánětů orbity. Vyšší incidence systémových manifestací IgG4-RDlze pozorovat u postižení očních adnex [2]. Řada klinických projevů zařazených do této kategorie je v současné době specifikována změnami biochemických a imunologických ukazatelů, avšak další zpřesnění diagnostiky čeká na objevení nových diagnostických postupů, které by onemocnění definitivně určily [19]. Postiženy mohou být tkáně orbity a periorbitálních struktur s intaktními slznými žlázami s klinickými projevy proptózy. Mezinárodní sympozium, které se konalo v Bostonu v roce 2011, definovalo hlavní směry pro konečnou diagnózu IgG4-RD onemocnění s konstatováním, že kombinace histopatologických nálezů a imunohistochemických barvení mohou být rozhodujícím příspěvkem pro stanovení IgG4-RD, ale stále je třeba zohlednit korelaci s klinickými projevy onemocnění u jednotlivých pacientů pro stanovení definitivní diagnózy [20]. Diagnostická biopsie by měla pro stanovení diagnózy zahrnovat tři hlavní histopatologické projevy stanovující IgG4-RD: 1. hustý lymfoplazmocytární infiltrát s predominancí T-lymfocytů, 2. dále fibrotické projevy, které jsou uspořádány v ložiscích vlnovitých vzorců a 3. obliterující flebitida. Minimálně dvě z těchto kritérií definují onemocnění. Mohou k nim přistoupit další významné nálezy, např. flebitidy bez obliterace, zvýšený počet

proLékaře.cz | 28.3.2024

Tab. 2 IgG4-ROD (Related Orbital Disease) a klinické postižení dalších orgánů [2, 3,11, 15, 18, 19, 20, 24, 25, 33] *

Oční projevy	Další klinické projevy	Prevalence
Dacryoadenitida	Autoimunní pankreatitida	40 %
Dacryoadenitida	Mikuliczův syndrom	
Dacryoadenitida	Jednostranná sklerotizující sialadenitida	
Dacryoadenitida	Sjögrenův syndrom	
Dacryocystitida	Tubulointestinální nefritida	83 %
Sialadentitida	Autoimunní pankreatitida	17 %
Sialadentitida	Artralgie	16 %
Sialadentitida	Syndrom suchého oka	33 %
Sialadentitida	Tubulointestinální nefritida	
Idiopatické záněty orbity	Lymfadenitida	
Idiopatické záněty orbity	Dacryoadenitida	
Gravesova oftalmopatie	Thyroiditida	
Gravesova orbitopatie	Lymfadenitida colli	
Atrofie optického nervu	Submandibulární lymfadenitida	
Edém optického nervu	Submandibulární lymfadenitida	

*Obecně: Pacienti s IgG4-RD oka (IgG4-ROD) mají ve 29 % lymfadenopatii, 14 % pankreatitidu, 5 % postižení žlučových cest, 5 % tyreoidey, 1 % chronické rhinosinusitidy, prevalenci uvádíme dle aktuálně dostupné literatury, nálezy jsou ovlivněny malým počtem popsaných jedinců.

eozinofilů, poměr IgG4/IgG plazmatických buněk v poměru > 40 % a další. Avšak ani takto vymezené diagnózy nejsou naprosto jednoznačné pro onemocnění IgG4-RD. Uvedené nálezy mohou být přítomny u lymfomů, revmatoidní artritidy, histiocytózy sinů s masivní lymfadenopatií (Rosai-Dorfmanova choroba) [20]. Ale můžeme předpokládat, že tato uvedená onemocnění mohou být v úzké závislosti s IgG4-RD a souvisí úzce se vznikem idiopatických zánětlivých postižení oka spolu s řadou nádorových onemocnění kongenitálních malformací i systémových zánětů orbity [11].

Léčba

Desetileté zkušenosti s léčbou IgG4 především japonských a amerických autorů nedávají stále jednoznačné výsledky a dochází k neustálému doplňování nových léčebných postupů, výběru nových preparátů, s cílem dosažení remise onemocnění a zamezení jeho recidivy. Agresivní a včasná léčba je nezbytná, její prodlení může vést k poruše postižených orgánů s následkem jejich selhání [8, 9, 11, 22]. Při vstupní diagnóze není však urychlená léčba obecně nezbytná, dle našich zkušeností vyčkání do potvrzení diagnózy, především verifikací laboratorních i klinických nálezů, může být přínosem, protože je známo, že u malé části pacientů s onemocněním IgG4-RD dochází ke spontánní regresi onemocnění. Naopak může u části sledovaných jedinců dojít k relapsu s postižením dalších orgánů.

Lékem první volby v léčbě IgG4-RD jsou glukokortikoidy [20]. Léčebné schéma japonských autorů je odlišné od postupu amerických lékařů. Japonci doporučují iniciální dávkování 0,6 – 1 mg/kg hmotnosti Prednisonu denně po dobu 2–4 týdnů [9, 15, 16, 22, 23], s postupným snižováním dávky během 3–6 měsíců dle klinické odpovědi na 5 mg denně a následnou dlouhodobou léčbu 2,5–5 mg po celkovou dobu tří let. Léčebný postup doporučený klinikou Mayo zahajuje dávkou 40 mg Prednisonu denně, po měsíci snižování dávky po dobu dvou měsíců o 5 mg s ukončením léčby po 11–12 týdnech [13].

Relapsy onemocnění v uvedeném léčebném postupu jsou poměrně časté, především u postižení extrapankreatických forem onemocnění. Kritériem příznivého léčebného postupu léčby kortikoidy je postupný pokles hodnot plazmatického IgG4. Z těchto důvodů doporučujeme sledování hodnot IgG4 v prvním roce ve tříměsíčních intervalech.

Léky další volby mají účinek v řadě případů nižší, avšak tyto léčebné postupy bude nezbytné hodnotit až po větších zkušenostech. Ebbo [2, 10] udává léčebný efekt azathioprinu v 75 % případů, rituximabu v 67 %, methotrexátu v 50 %. Nejlepší léčebné výsledky jsou v současné době udávány při léčbě rituximabem, Ebbo udává 100% léčebný efekt [9]. Stejné příznivé účinky po radioterapii, respektive i po kombinaci prednizonu a azathioprinu [16]. Příznivé léčebné výsledky u refrakterního IgG4-RD s nálezem ovlivnění plazmablastů vazbou na CD 19+ B buňky a CD 19+ CD 38 high popisuje Alegria a spol. [1]. Radioterapie je účelná u pacientů s prokázanou rezistencí u steroidů, nebo u nemocných s kontraindikací jejich podání (TBC) [19]. Kombinace steroidů a mycofenolátu mofetilu je dnes rovněž využívána [20]. Je však třeba podotknout, že dlouhodobý léčený účinek uvedených preparátů není v současné době znám, vzhledem k tomu, že publikovaných studií, sledujících pacienty po delší období je doposud málo.

ZÁVĚR

IgG4 asociované onemocnění zůstává stále přehlíženou klinickou jednotkou, i když povědomí a znalosti o této cho-

proLékaře.cz | 28.3.2024

robě rostou. Po patnácti letech od první definice tohoto onemocnění dochází ke zlepšení jeho diagnostiky i k rozšíření adekvátních léčebných postupů. Avšak stále je tuto novou klinickou jednotku, vycházející z dysregulace imunitního systému, nezbytné sledovat v úzké mezioborové spolupráci. Z našich zkušeností i zkušeností zahraničních pracovišť vyplývá, že lékař, který stanoví ve svém oboru diagnózu, musí nezbytně spolupracovat s imunologem a imunohistologem a v případě postižení dalších orgánů je nezbytná konziliární spolupráce s odpovídajícím odborníkem. Zahájení léčby onemocnění je nezbytné po stanovení definitivní diagnózy, která je dána splněnými kritérii pro diagnózu IgG4-RD (v očním lékařství doporučujeme ve shodě s ojedinělými zprávami používat termín IgG4-ROD – **R**elated **O**rbital **D**isease).

LITERATURA

1. **Alegria, G.C., Pochard, P., Pers, J.O., et al:** Could abatacept directly target expanded plasmablasts in IgG4-related disease? Ann Rheum Dis, 0; 2016: 1–2.
2. **Aziz, H.A., Villa-Forte, A., Plesec, P.T.:** Isolated Conjunctival Inflammation Suggestive of IgG4-Related Disease. Ocul Oncol Pathol, 2; 2016: 51–53.
3. **Carbone, T., Montes, R. A., Andrade, B., Lanzieri, P., Mocarzel, L.:** Orbital Pseudotumor: Uncommon Initial Presentation of IgG4-Related Disease. Case Reports in Rheumatology, 2015: ID324365.
4. **Carruthers, M. N., Khosroshahi, A., Augustin, T. et al.:** The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. Ann Rheum Dis, 74; 2015:14–18.
5. **Carruthers, M.N., Stone, J.H., Deshpande, V., Khosroshahi, A.:** Development of an IgG4-RD Responder Index. Intern J Rheumatol, 2012; DOI: 10.1155/2012/259408.
6. **Culver, E. L., Vermeulen, E., Makuch, M.:** Increased IgG4 responses to multiple food and animal antigens indicate a polyclonal expansion and differentiation of pre-existing B cells in IgG4-related disease. Ann Rheum Dis 74; 2015: 944–947.
7. **Da Costa, J., Younis, S.:** Topiramate-induced maculopathy in IgG4-related disease. Can J Ophtalmol 51; 2016: 59–63.
8. **Ebbo, M., Laurent, D., Pavic, M., et al:** IgG4-Related Systemic Disease. Features and Treatment Response in a French Cohort: Results of a Multicenter Registry. Medicine, 91; 2012: 49–56.
9. **Ebbo, M., Grados, A., Bernit, E., et al:** Pathologies Associated with Serum IgG4 Elevation. International J Rheumatol, 2012; DOI: 10.1155/2012/602809.
10. **Fox, R.I., Fox, C. M.:** IgG4 levels and plasmablasts as marker for IgG4-related disease (IgG4-RD). Ann Rheum Dis, 74; 2015: 1–4.
11. **Ghys, Ch., Depierreux, M., Ozalf, E., Velkeniers, B.:** Cervical Lymph Nodes, Thyroiditis and Ophtalmopathy: The Pleomorphic Face of an Immunoglobulin G4-Related Disease. Eur Thyroid J, 3; 2014: 252–257.
12. **Grados, A., Ebbo, M., Boucraut, J., et al:** Serum Immunoglobulin Free Light Chain Assessment in IgG4-Related Disease. International J Rheumatol, 3, 2013, 1–5.
13. **Guma, M., Firenstein, G.S.:** IgG4-related diseases. Best Practice res. Clin Revmatol, 26; 2012: 425–438.
14. **Hao, M., Liu, M., Fan, G.:** Diagnostic Value of Serum IgG4 for IgG4-Related Disease. Medicine, 95; 2016: 1–8.
15. **Kocabeyoglu, S., Karadag, O., Mocan, M.C., Irkec, M.:** Orbital Involvement and Ocular Surface Changes in IgG4-Related Systemic Disease. PMID 27467041 DOI:10.1097/ICO.0000000000000965.
16. **Kubota, T., Moritani, S.:** Orbital IgG4-Related Disease: Clinical Features and Diagnosis. International Scholarly Research Network, 2012; DOI: 10.5402/2012/412896.
17. **Lang, D., Zwerina, J., Pieringer, H.:** IgG4-related disease: current challenges and future prospects. Therapeutics and Clinical Risk Management. 12; 2016: 189–199.
18. **Li., J., Ma, J., Ge, X.:** Role of IgG4 serology in identifying common orbital lymphoproliferative disorders. Int J Ophthalmol, 9; 2016: 275–277.
19. **Lindfield, D., Attfield, K., McElvanney, A.:** Systemic immunoglobulin G4 (IgG4) disease and idiopathic orbital inflammation, removing „idiopathic" from the nomenclature? Eye, 26; 2012: 623–629.
20. Mejico, L.J.: IgG4-related ophthalmic disease. Saudi J Ophtalmol 29; 2015: 53–56.
21. **Mikulová, Š., Jílek, D., Richter, J.:** Nemoc asociovaná s IgG4. Úvod, patogeneze, diagnostika, 1. část. Alergie, 1; 2015: 16–24.
22. **Mikulová, Š., Jílek, D., Richter, J.:** Nemoc asociovaná s IgG4. Klinický obraz, orgánová postižení a terapie, 2. část, Alergie, 2; 2015: 91–99.
23. **Okazaki, K., Umehara, H.:** Are Classification Criteria for IgG4-RD Now Possible? The Concept of IgG4-Related Disease and Proposal of Comprehensive Diagnostic Criteria in Japan. International J Rheumatol, 25; 2012: 1–9.
24. **Oleś, K., Skladzień, J., Szczepański, W., et al:** Immunoglobulin G4-Related Disease (IgG4-RD) in the Orbit: Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) – Type Lymphomas. Med Sci Monit, 21; 2015: DOI: 10.12659/MSM.893043.
25. **Rajak, S.N., Eldredge, T.A.,Rashid, F., Brittain, G.P.:** IgG4-related orbital disease mass lesion. Can J Ophtalmol, 51; 2016: e70–e72.
26. **Stone, J.H., Zen, Y., Deshpande, V.:** IgG-4 Related Disease. N.Engl. J. Med., DOI: 366.62012.539-551.
27. **Umehara, H., Nakajima, A., Nakamura, T., et al:** IgG4-related disease and its pathogenesis cross-talk between innate and acquired immunity. International Immunology 3; 2014: DOI:10.1093/intimm/dxu074.
28. **Umehara, H., Okazaki, K., Masaki, Y., et al:** A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. Mod Rheumatol, 22; 2012: 1–14.
29. **Umehara, H., Okazaki, K., Masaki, Y., et al:** Comprehensive diagnostic criteria for IgG-related disease (IgG4-RD), 2011. Mod Rheumatol, 22; 2012: 21–30.
30. **Wallace, Z. S., Mattoo, H., Carruthers, M., et al:** Plasmablasts as a Biomarker for IgG4-Related disease, independent of serum IgG4 concentrations. Ann Rheum Dis, 74; 2015: 190–195.
31. **Wallace, Z.S., Deshpande, V., Mattoo, H., et al:** IgG4-Related Disease: Baseline clinical and laboratory features in 125 patients with biopsy-proven disease. Arthritis Rheumatol, 67; 2015: 2466–2475.
32. **Yu, K., Chan, T., Tsai, P.:** Diagnostic Performance of Serum IgG4 Levels in Patients With IgG4-Related Disease. Medicine, 94; 2015: 1–7.
33. **Zhang, W., Luo, J., Jiao, J.:** Optic nerve involment in immunoglobulin G4- related disease: A case report. Experimental and therapeutic medicine, 12; 2016: 111–114.