

Anna Masiak, Zbigniew Zdrojewski

Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku

# IgG4-zależna choroba nerek

## — co powinien wiedzieć nefrolog

### IgG4-related kidney disease

#### — what nephrologist should know

#### ABSTRACT

IgG4-related diseases are relatively newly described group of diseases characterized IgG cell infiltration in affected organs and IgG4 elevated levels of serum immunoglobulin. The disease is usually multiorgan. The most common renal involvement is tubulo-interstitial nephritis. Membra-

nous glomerulonephritis is much less common. This report presents the most important features of IgG4-related kidney disease and methods of its recognition.

Forum Nefrologiczne 2015, vol 8, no 1, 1–7

**Key words:** IgG4-related kidney disease, IgG4-tubulointerstitial nephritis, IgG4-membranous glomerulonephritis

#### WSTĘP

Choroby IgG4-zależne (IgG4-RD, *IgG4-related disease*) stanowią stosunkowo nową i nie do końca jeszcze poznaną grupę chorób [1, 2]. Wspólną ich cechą są nacieki komórek IgG4+ w zajętych narządach oraz, w większości przypadków, podwyższone stężenie immunoglobulin podklasy IgG4 w surowicy. Patogeneza tych schorzeń pozostaje niewyjaśniona. Bierze się pod uwagę udział czynników autoimmunologicznych i alergicznych [3, 4]. W odpowiedzi na działanie cytokin Th2-zależnych, takich jak interleukiny: IL-4, IL-5, IL-10 i IL-13, oraz transformującego czynnika wzrostu  $\beta$  (TGF- $\beta$ , *transforming growth factor*  $\beta$ ) pojawia się eozynofilia, wzrasta stężenie immunoglobulin IgG4 i IgE oraz postępuje włóknienie narządów. Są to charakterystyczne zmiany stwierdzane w przebiegu chorób IgG4-zależnych [5]. Choroba występuje najczęściej wśród mężczyzn w średnim i starszym wieku (średni wiek 65 lat) [4, 6–8]. W większości przypadków początek choroby jest podostry, bez obecności

objawów ogólnoustrojowych, stąd rozpoznanie ustala się często przypadkowo w trakcie diagnostyki laboratoryjnej lub radiologicznej. Najczęstsza lokalizacja zmian to trzustka, przewód wątrobowo-żółciowy, gruczoły ślinowe, oczodół oraz węzły chłonne. Rzadziej proces chorobowy dotyczy aorty, śródpiersia, przestrzeni zaotrzewnowej, tkanek miękkich, skóry, ośrodkowego układu nerwowego, tarczycy, dróg oddechowych, gruczołu krokowego czy sutkowego [4]. Często obserwuje się współwystępowanie zapalenia trzustki z procesami IgG4-zależnymi w innych narządach. Objawy mogą występować jednocześnie lub rozwijać się różnoczasowo. Z czasem, zwykle po kilku latach, dochodzi do zajęcia kolejnych narządów i wystąpienia nowych objawów.

#### ZAJĘCIE NEREK W PRZEBIEGU CHOROBY IgG4-ZALEŻNYCH (IgG4-RKD)

U większości osób z IgG4-RD stwierdza się jednocześnie zajęcie kilku narządów [4, 9] (tab. 1). Rzadko zdarza się izolowane zajęcie

#### Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Masiak  
Klinika Chorób Wewnętrznych,  
Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii  
Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego  
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk  
tel.: 58 349 25 12  
faks: 58 349 28 32  
e-mail: anna.masiak@wp.pl

**Tabela 1.** Częstość zajęcia nerek na tle zajęcia innych narządów w przebiegu choroby IgG4-zależnej

Autor	Liczebność badanej grupy	Zajęcie nerek	Odsetek chorych z zajęciem wielonarządowym	Najczęściej zajęte narządy
Takahashi, 2007 [19]	40	14 (35%)	16 (40%)	Włóknienie pozaotrzewnowe, AIP, ślinianki, wewnątrzwątrobowe drogi żółciowe
Saeki, 2010 [12]	23	23 (100%)	22 (95,7%)	Ślinianki, limfadenopatia, AIP, gruczoły łzowe, płuca
Raissan, 2011 [7]	35	35 (100%)	29 (83%)	Płuca, AIP, wątroba, limfadenopatia
Yamaguchi, 2012 [23]	16	16 (100%)	14 (87,5%)	AIP, włóknienie pozaotrzewnowe, ślinianki, płuca, wątroba
Khosroshahi, 2012 [14]	28	2 (7%)	11 (39%)	Węzły chłonne, ślinianki, oczodół
Kawano, 2011 [6]	41	28 (68%)	39 (95%)	Ślinianki, AIP, gruczoły łzowe, płuca, węzły chłonne
Alexander, 2013 [8]	9	9 (100%)	7 (77%)	AIP, ślinianki, oczodół, węzły chłonne, wątroba
Zen, 2010 [27]	114	10 (8%)	35 (30%)	Ślinianki, gruczoły łzowe, płuca, AIP, wewnątrzwątrobowe drogi żółciowe, wątroba, włóknienie pozaotrzewnowe, aorta

AIP (*autoimmune pancreatitis*) — autoimmunologiczne zapalenie trzustki

**Tabela 2.** Objawy IgG4-zależnej choroby nerek

Autor	Liczba chorych z zajęciem nerek	Postać histopatologiczna	Upośledzenie funkcji wydalniczej nerek	Białkomocz	Erytrocyturia	Nieprawidłowości w badaniu obrazowym	Powiększenie nerek w badaniu obrazowym	Zmiana guzowata pojedyncza nerki	Mnogie zmiany o niskiej gęstości	Pogrubienie miedniczki nerkowej w badaniu obrazowym
Khosroshahi, 2012 [14]	2/28	TIN (2)	0	2/28	0	2/28	0	2/28	0	0
Saeki, 2010 [12]	23/23	TIN (23/23) MGN (4/23)	13/23	19/23	8/23	16/23	7/23	2/23	10/23	1/23
Alexander, 2013 [8]	9/9	TIN (5/9) MGN (9/9)	6/8	9/9	0	1/7	1/7	0	0	0
Yamaguchi, 2012 [22]	16/16	TIN (16/16) MGN (2/16)	15/16	10/16	0	12/13	4/13	4/13	4/13	0
Takahashi, 2007 [19]	14/40	Brak danych	Brak danych	Brak danych	0	14/40	0	2/40	12/40	3/40
Raissan, 2011 [7]	35/35	TIN (35/35)	27/35	8/27	6/27	18/23	4/35	9/35	6/35	0
Cornell, 2007 [13]	5/5	TIN (5/5)	2/5	Brak danych	Brak danych	4/5	0	3/5	1/5	0
Kawano, 2011 [6]	41/41	TIN (28/28) GN (11/28)	24/41	21/36	15/36	29/41	2/29	1/29	19/29	6/29

TIN (*tubulointerstitial nephritis*) — cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek; MGN (*membranous glomerulonephritis*) — błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek; GN (*glomerulonephritis*) — kłębuszkowe zapalenie nerek

nerek [8, 10]. Większość chorych ma objawy szybko bądź też powoli postępującej przewlekłej niewydolności nerek [11]. W badaniu ogólnym moczu u ponad połowy chorych stwierdza się białkomocz, przy czym białkomocz ner-

czycowy występuje rzadko, a jego wystąpienie sugeruje kłębuszkowe zapalenie nerek [7, 12]. Rzadziej objawem choroby jest utrzymująca się erytrocyturia (tab. 2). W pozostałych badaniach laboratoryjnych charakterystyczne

są: obniżone stężenie składowych dopełniacza C3 i/lub C4 (50–70% chorych), podwyższone stężenie IgE (70%), obwodowa eozynofilia (33–48%), poliklonalna hipergammaglobulinemia [6, 7, 11], zazwyczaj niskie wykładniki stanu zapalnego. U 30–80% chorych można stwierdzić obecność przeciwciał przeciwjadrowych (ANA, *antinuclear antibodies*), zazwyczaj w niskim mianie, bez obecności autoprzeciwciał kierunkowych [7, 11, 13, 14]. Czasem obserwuje się obecność czynnika reumatoidalnego [14]. U pojedynczych chorych stwierdzano także obecność przeciwciał przeciwko mieloperoksydazie (anty-MPO), bez wykładników martwiczego, rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek w badaniu histopatologicznym [7].

Do typowych cech IgG4-RD należą obecność nacieków komórek IgG4+ w zajętych narządach oraz zwiększone stężenie całkowitego IgG i/lub podklasy IgG4 w surowicy. Za punkt odcięcia podwyższenia stężenia IgG4 przyjmuje się 135 mg/dl [15]. Trzeba jednak pamiętać, iż stwierdzenie samego podwyższonego stężenia IgG4 nie wystarczy, by rozpoznać chorobę z grupy IgG4-zależnych. Fizjologiczna odpowiedź IgG4-zależna może być zainicjowana przez powtarzającą się ekspozycję na antygen. Zwiększone stężenie IgG4 stwierdza się w przewlekłym stanie zapalnym, zakażeniach, nowotworach, chorobach autoimmunizacyjnych czy stanach zapalnych naczyń [15–18]. U chorych z ostatecznym rozpoznaniem IgG4-RD zarówno stężenie IgG4, jak i stosunek IgG4/IgG są wyższe niż w pozostałych przypadkach [18], jednak nawet 30% chorych z IgG4-RD może mieć prawidłowe stężenie podklasy IgG4 immunoglobulin.

Choroby IgG4-zależne często przebiegają skąpoobjawowo, a rozpoznanie jest przypadkowe. W diagnostyce IgG4-zależnej choroby nerek (IgG4-RKD, *IgG4-related kidney disease*) najbardziej przydatnym badaniem obrazowym jest tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) z kontrastem [6, 19, 20]. Stwierdzenie mnogich, obustronnych zmian o niskiej gęstości, zlokalizowanych w mięszu nerki, wskazuje na konieczność diagnostyki w kierunku IgG4-RD. Nieco rzadziej stwierdza się obustronne powiększenie nerek, rozlane pogrubienie ściany miedniczki nerkowej z gładką powierzchnią wewnętrzną oraz pojedynczą zmianę ogniskową w mięszu nerki (tab. 2). W różnicowaniu zmian w nerkach należy przede wszystkim brać pod uwagę proces rozrostowy (guz nerki, nowotwór dróg moczowych), zapalenie naczyń, odmiedniczkowe zapalenie nerek. Oprócz CT w diagnostyce IgG4-RKD przydatne są również

**Tabela 3.** Cechy histopatologiczne charakteryzujące zapalenie cewkowo-śródmiąższowe nerek (IgG4-TIN, *tubulointerstitial nephritis*) (na podstawie [22])

Fragmenty narządu zajęte przez proces chorobowy wyraźnie odgraniczone od tkanki zdrowej
Zajmowanie zarówno kory, jak i rdzenia, często wykraczające poza torebkę nerki i współlistniejące z włóknieniem pozaotrzewnowym
Naciek zapalny w śródmiąższu nerki złożony z komórek plazmatycznych i limfocytów głównie IgG4+, zmieszany z obszarami włóknienia
Szczególny typ włóknienia określane jako „bird’s eye”
Widoczne w badaniu mikroskopowym depozyty w błonie podstawnej cewek nerkowych, torebce Bowmana i śródmiąższu w zajętych fragmentach narządu

scyntygrafia galem, pozytonowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) oraz obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) [11].

### MANIFESTACJE KLINICZNE IgG4-ZALEŻNEJ CHOROBY NEREK

Najczęstszą manifestacją IgG4-RKD w obrębie nerek jest zapalenie cewkowo-śródmiąższowe (IgG4-TIN, *tubulointerstitial nephritis*). O wiele rzadziej spotyka się zmiany w obrębie kłębuszków nerkowych, wodonercze wtórne do włóknienia pozaotrzewnowego czy masę guzową w obrębie mięszu nerki [8, 21]. Najistotniejsze cechy stwierdzane w badaniu histopatologicznym charakteryzujące IgG4-TIN przedstawiono w tabeli 3.

Unikalną cechą IgG4-TIN, niestwierdzaną dotychczas w innych narządach, są skupiska komórek zapalnych otoczone nieregularnym włóknieniem układające się w kształcie gniazda. Yamaguchi określił te zmiany mianem „bird’s-eye fibrosis” [22]. Stwierdzenie w badaniu histopatologicznym znacznego włóknienia o charakterystycznym kształcie, obecności nacieków z eozynofili, rozciąganie się zmian naciekowych w stronę torebki nerki przy jednocześnie dobrze odgraniczonych zarysach tych zmian silnie sugerują IgG4-TIN. Większość autorów zgadza się jednak co do tego, że martwicze zapalenie naczyń, zmiany ziarniniakowe, nacieki granulocytów, zaawansowane zmiany zapalne w cewkach nerkowych są bardzo rzadkie w przebiegu IgG4-RD, a ich stwierdzenie praktycznie wyklucza tę grupę chorób. W nacieku obejmującym przestrzeń śródmiąższową dominują komórki IgG4+ [23]. Ogniskowo zwiększone stężenie komórek IgG4+ stwierdza się również w zmianach śródmiąższowych o innej przyczynie, na przykład przewlekłym odmiedniczkowym zapaleniu nerek, ziarniniakowości z zapaleniem

▶▶Do typowych cech IgG4-RD należą obecność nacieków komórek IgG4+ w zajętych narządach oraz zwiększone stężenie całkowitego IgG i/lub podklasy IgG4 w surowicy◀◀

▶▶W diagnostyce IgG4-zależnej choroby nerek najbardziej przydatnym badaniem obrazowym jest tomografia komputerowa z kontrastem◀◀

▶▶Najczęstszą manifestacją IgG4-RKD w obrębie nerek jest zapalenie cewkowo-śródmiąższowe◀◀

▶▶ U około 7%  
chorych z IgG4-RKD  
występują zmiany  
w kłębuszkach  
nerkowych.  
Najczęstszą postacią  
histologiczną jest  
nefropatia  
błoniasta ◀◀

naczyń czy zespołe Sjögrena. Obecność eozynofili może natomiast sugerować ostre alergiczne cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek [7].

Typowym naciekiem komórek IgG4+ często towarzyszą również obszary włóknienia, o układzie wrzecionowatych komórek kształtem przypominających szprychy w kole (*storiform fibrosis*) [23]. Ten rodzaj włóknienia stanowi kolejną, bardzo typową cechę histopatologiczną IgG4-RD, pomocną w diagnostyce różnicowej zmian śródmiąższowych w nerkach. Pamiętać jednak należy, iż w przypadku zmian ostro rozwijających się włóknienie może być niewielkie lub wręcz nieobecne. Wydaje się, że różne stopnie włóknienia mogą odpowiadać odmiennym stadium choroby.

W ponad 80% przypadków IgG4-TIN stwierdza się ogniskowe lub rozlane złogi kompleksów immunologicznych w obrębie błony podstawnej cewek nerkowych (TBM, *tubular basement membrane*). Zazwyczaj nie towarzyszą im złogi w kłębuszkach nerkowych [7]. W badaniu immunofluorescencyjnym (IF) stwierdza się w TBM złogi IgG, łańcuchów lekkich kappa i lambda, a także C3 i rzadziej C1q, rzadko ziarniste złogi IgA. Złogi w TBM częściej występują w przypadkach z nasilonym włóknieniem. Podobny obraz stwierdza się też w obrębie trzustki, co wskazuje na wspólny patomechanizm zmian w różnych narządach w IgG4-RD [11]. Obecność złogów kompleksów immunologicznych w TBM przy braku zmian w kłębuszkach nerkowych to kolejna charakterystyczna cecha IgG4-TIN. W diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę przede wszystkim nefropatię toczniową. Odróżnienie tych schorzeń niejednokrotnie komplikuje fakt, iż u niektórych chorych z IgG4-RD stwierdza się obecność ANA w surowicy [7]. Toczniowe cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek zazwyczaj współistnieje ze zmianami w kłębuszkach nerkowych, jakkolwiek izolowane błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek stwierdza się w obu chorobach. Unikalną cechą IgG4-TIN jest obecność złogów w TBM jedynie w miejscach z obecnym naciekiem zapalnym, zazwyczaj z typowym włóknieniem, podczas gdy złogi w TBM w przebiegu tocznia układowego stwierdza się niezależnie od miejsc występowania zapalenia. Zapalenie cewkowo-śródmiąższowe nerek z obecnością złogów w TBM bez objawów choroby układowej stwierdza się również w idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniu z hipokomplementem z maszynymi złogami cewkowo-śródmiąższowymi i wielkokomórkowym zapaleniem cewek. Wydaje się, iż wiele z opisanych przy-

padków mogło być w rzeczywistości nierozpoznaną chorobą IgG-zależną [24].

U około 7% chorych z IgG4-RKD występują zmiany w kłębuszkach nerkowych. Najczęstszą postacią histologiczną jest nefropatia błoniasta (IgG4-MGN, *IgG4-related membranous glomerulonephritis*) — występuje w 7–10% przypadków [8, 23]. Zajęcie kłębuszków nerkowych może mieć charakter izolowany lub, co częstsze, współistnieć z IgG4-TIN [6, 10, 12, 21, 25]. Obserwowany w IgG4-MGN dominujący nacieki komórek IgG4+ w ścianie kapilar kłębuszków bardzo przypomina zmiany w pierwotnym błoniastym kłębuszkowym zapaleniu nerek [26–28]. Ponadto wykazano, iż zależna od limfocytów T2-pomocniczych stymulacja komórek B indukuje syntezę IgG4 zarówno IgG4-RD jak i pierwotnej nefropatii błoniastej [27, 29]. Pomocne w różnicowaniu może być oznaczenie przeciwciał przeciwko receptorowi A2 fosfolipazy (*anti-PLA2R*, *anti-phospholipase A2 receptor*), których obecność stwierdza się u ponad 70% chorych z pierwotnym błoniastym kłębuszkowym zapaleniem nerek, nie występują one u żadnego chorego z rozpoznaniem IgG4-MGN [8, 14, 21]. W świetle dostępnych danych wydaje się, iż IgG4-MGN prawdopodobnie nie wynika jedynie z nacieku komórek IgG4+, ale jest wtórna do odkładania się złogów kompleksów immunologicznych w obrębie błony podstawnej kłębuszków zawierających IgG4 oraz inne podklasy IgG [8]. Należy pamiętać, że podklasa IgG4 nie ma zdolności aktywacji dopełniacza drogą klasyczną, w związku z tym prawdopodobnie inne mechanizmy biorą udział w uszkodzeniu kłębuszków nerkowych [8].

Poza nefropatią błoniastą inne postacie zmian w kłębuszkach nerkowych są obserwowane sporadycznie. Dotychczas opisano występowanie nefropatii IgA, wewnątrzkapilarnego proliferacyjnego kłębuszkowego zapalenia nerek, błoniasto-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek, a także mezangialnego proliferacyjnego kłębuszkowego zapalenia nerek i zmian minimalnych [11, 23, 30]. Inne postaci IgG-RKD to wodonercze związane z IgG4-zależnym włóknieniem pozaozotrzewnowym, guz miedniczki nerkowej, guz cewki nerkowej.

## KRYTERIA ROZPOZNANIA IgG4-ZALEŻNEJ CHOROBY NEREK

W 2011 roku 2 niezależne grupy badaczy opracowały kryteria IgG4-TIN i algorytm diagnostyczny rozpoznawania IgG4-RKD [6, 7].



Grupa badaczy z *Mayo Clinic*, na podstawie oceny klinicznej i badania histopatologicznego nerek 35 pacjentów z rozpoznaniem IgG4-RD, zaproponowała kryteria diagnostyczne IgG4-TIN. Podstawą rozpoznania jest obraz histopatologiczny z naciekiem komórek IgG4+ wraz z towarzyszącym typowym obrazem radiologicznym, zwiększonym stężeniem IgG4 lub całkowitego IgG, albo objawami IgG4-RD w innym narządzie (tab. 4) [7]. Po wykluczeniu ubożoimmunologicznego rozplemowego martwiczego zapalenia kłębuszków nerkowych stwierdzenie nacieków IgG4+ w badaniu immunohistochemicznym ma czułość 100% i specyficzność 92% [7].

Badacze japońscy na podstawie analizy przypadków 41 chorych opracowali algorytm diagnostyczny rozpoznawania IgG4-RKD (tab. 5). Obecność uszkodzenia nerek wraz z podwyższonym stężeniem IgG, obniżonym stężeniem składowych dopełniacza lub podwyższonym stężeniem IgE to krok 1. w diagnostyce tej choroby. Po wykluczeniu innych przyczyn zajęcia nerek, takich jak toceń czy układowe zapalenie naczyń (krok 2.), należy potwierdzić obecność podwyższonego stężenia podklasy IgG4 (krok 3.). Wyniki badań obrazowych i histopatologicznych ocenia się w kroku 4. algorytmu. Warto podkreślić, iż zastosowanie tego schematu działania nie wymaga bezwzględnie wykonania biopsji nerki. Biorąc pod uwagę, iż u większości pacjentów choroba ma charakter wielonarządowy, twórcy algorytmu dopuszczają oceną histopatologiczną innego zajętego narządu [6].

## LECZENIE

Większość pacjentów z IgG4-RD dobrze odpowiada na leczenie glikokortykosteroidami (GKS). Ustąpienie objawów, zmniejszenie masy nacieku w obrębie tkanek, poprawa funkcji zajętych narządów, zmniejszenie stężenia IgG4 w surowicy następują zazwyczaj po kilku tygodniach leczenia. W niektórych przypadkach, najczęściej przy zaawansowanych zmianach włóknistych, stwierdza się słaby, a nawet zupełny brak odpowiedzi na leczenie. Zdarzają się także nawroty choroby i zajmowanie procesem chorobowym nowych narządów. Nie ma wyników randomizowanych badań klinicznych dotyczących terapii IgG4-RD, w związku z czym brak ustalonego jednolitego schematu leczenia. Badacze japońscy proponują stosowanie GKS w początkowej dawce 0,6 mg/kg mc./dobę prednizonu przez

**Tabela 4.** Proponowane kryteria diagnostyczne zapalenia cewkowo-śródmiąższowego nerek (IgG4-TIN, *tubulointerstitial nephritis*) (na podstawie [7])

Badanie histopatologiczne	Śródmiąższowe zapalenie nerek z naciekiem komórek plazmatycznych z obecnością > 10 IgG4+/hpf (kryterium obowiązkowe) Złogi kompleksów immunologicznych w błonie podstawnej cewek nerkowych stwierdzone w badaniu immunofluorescencyjnym, immunochemicznym i/lub w mikroskopie elektronowym (kryterium dodatkowe, obecne w 80% przypadków)
Badanie obrazowe	Małe obwodowe guzki w obrębie kory nerek, zmiany okrągłe lub w kształcie klina, lub rozproszone niejednolite nacieki, wyraźne powiększenie nerek
Badanie serologiczne	Podwyższone stężenie IgG4 lub całkowitego IgG w surowicy
Zajęcie innych narządów	Autoimmunologiczne zapalenie trzustki, stwardniające zapalenie dróg żółciowych, guz zapalny w którymkolwiek narządzie, zapalenie ślinianek, zapalny tętniak aorty, zajęcie płuc, włóknienie pozaotrzewnowe
Rozpoznanie IgG4-TIN wymaga potwierdzenia histopatologicznego z cechami jw. oraz przynajmniej 1 z pozostałych zmian: w badaniu obrazowym lub zmian serologicznych lub zajęcia innych narządów	

Hpf (*high power field*) — pole widzenia

**Tabela 5.** Kryteria rozpoznania IgG4-zależnej choroby nerek (na podstawie [6])

1	Obecność uszkodzenia nerek (zmiany w moczu lub upośledzenie funkcji wydalniczej nerek) wraz z podwyższonym IgG, obniżeniem stężenia składowych dopełniacza lub podwyższonym IgE
2	Nieprawidłowości w badaniu radiologicznym nerek: a) mnogie, niskiej gęstości zmiany w badaniu CT b) rozlane powiększenie nerek c) nisko unaczyniony guz nerki d) zmiany przerostowe ściany miedniczki nerkowej bez nierówności na powierzchni miedniczki
3	Stężenie IgG4 > 135 mg/dl
4	Odchylenia w badaniu histopatologicznym nerek: a) gęste nacieki limfoplazmatyczne z obecnością komórek IgG4+ > 10 komórek/hpf i/lub stosunek IgG4+/IgG > 40% b) charakterystyczne włóknienie o typie <i>storiform</i> otaczające gniazda limfocytów lub/i komórek plazmatycznych
5	Zmiany pozanerkowe wykazujące w badaniu histopatologicznym gęste nacieki komórek limfoplazmatycznych z naciekiem komórek IgG4+ > 10/hpf i/lub stosunek IgG4+/IgG > 40%
<b>Rozpoznanie</b>	
Pewne ( <i>definite</i> )	1 + 3 + 4ab 2 + 3 + 4ab 2 + 3 + 5 1 + 3 + 4a + 5
Prawdopodobne ( <i>probable</i> )	1 + 4ab 2 + 4ab 2 + 5 3 + 4ab
Możliwe ( <i>possible</i> )	1 + 3 2 + 3 1 + 4a 2 + 4a

Hpf (*high power field*) — pole widzenia

2–4 tygodnie, a następnie redukcję dawki i utrzymanie leczenia podtrzymującego przez kilka lat. W badaniu oceniającym skuteczność terapii chorych z IgG4-RKD taki schemat leczenia prowadził do szybkiej poprawy funkcji wydalniczej nerek, wyrównania stężenia składowych dopełniacza i ustąpienia zmian radiologicznych u 94,7% chorych już po miesiącu leczenia [12]. Jednocześnie nawrót choroby, w tym choroby nerek, nastąpił u 20% leczonych chorych. Przed nawrotem obserwowano ponowny spadek stężenia składowych dopełniacza, co sugeruje, iż może być to przydatny marker nawrotów [11]. Doniesienia na temat skuteczności innych niż GKS leków immunosupresyjnych są pojedyncze i dotyczą głównie chorych z nawrotową, pozanerkową postacią choroby IgG4-RD. W przypadkach opornych na GKS lub gdy nie można zmniejszyć dawki prednizonu poniżej 10 mg/dobę, należy dołą-

czyć azatioprynę (2 mg/kg mc./d.) lub mykofenolan mofetylu (2,5 g/d.). Khosroshahi wskazywał na dobrą kliniczną odpowiedź postaci opornej i nawrotowej na leczenie rytuksymbem (RTX) [14]. Badania wskazują, iż po zastosowaniu RTX szybko spada stężenie IgG4, podczas gdy stężenie pozostałych podklas IgG pozostaje stabilne.

## WNIOSKI

Zajęcie nerek w IgG4-RD może mieć różny przebieg; od przypadkowo stwierdzonej zmiany w badaniu obrazowym po objawową niewydolność nerek. W diagnostyce różnicowej zmian patologicznych w nerkach należy również brać pod uwagę choroby zależne od IgG4. Opracowanie kryteriów diagnostycznych stanowiłoby ogromną pomoc w codziennej praktyce klinicznej.

## STRESZCZENIE

Choroby IgG4-zależne (IgG4-RD) stanowią stosunkowo nową grupę chorób charakteryzujących się naciekiem komórek IgG+ w zajętych narządach i podwyższonym stężeniem podklasy IgG4 immunoglobulin w surowicy, najczęściej dotyczą wielu narządów. Zajęcie nerek w jej przebiegu przyjmuje zazwyczaj postać cewkowo-śródmiąższowego zapalenia

nerek. Rzadziej stwierdza się zmiany w kłębuszkach nerkowych. W niniejszym opracowaniu przedstawiono najistotniejsze cechy IgG4-zależnej choroby nerek (IgG4-RKD) i sposoby jej rozpoznawania.

**Forum Nefrologiczne 2015, tom 8, nr 1, 1–7**

**Słowa kluczowe: IgG4-zależna choroba nerek, IgG4-zależne cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, IgG4-zależne błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek**

## Piśmiennictwo

1. Hamano H., Kawa S., Horiuchet A. i wsp. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *New Engl. J. Med.* 2001; 344: 732–738.
2. Stone J.H., Khosroshahi A., Deshpande V. i wsp. Recommendation for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 2061–3067.
3. Sato Y., Notohara K., Kojima M. i wsp. IgG4-related disease: Historical overview and pathology of hematological disorders. *Pathol. Int.* 2010; 60: 247–258.
4. Umehara H., Okazaki K., Masaki Y. i wsp. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod. Rheumatol.* 2012; 22: 1–14.
5. Aalberse R.C., Stapel S.O., Schuurman J. i wsp. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin. Exp. Allergy* 2009; 39: 469–477.
6. Kawano M., Saeki T., Nakashima H. i wsp. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin. Exp. Nephrol.* 2011; 15: 615–626.
7. Raissian Y., Nasr S., Larsen C. i wsp. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22: 1343–1352.
8. Alexander M., Larsen C., Gibson I. i wsp. Membranous glomerulonephritis is a manifestation of IgG4-related disease. *Kidney Int.* 2013; 83: 455–462.
9. Zen Y., Nakanuma Y. IgG4-related disease: A cross-sectional study of 114 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2010; 34: 1812–1819.
10. Nishi S., Imai N., Yoshita K. i wsp. Clinicopathological findings of immunoglobulin G4-related kidney disease. *Clin. Exp. Nephrol.* 2011; 15: 810–819.
11. Saeki T., Kawano M. IgG4-related kidney disease. *Kidney Int.* 2014; 85: 251–257.
12. Saeki T., Nishi S., Imai N. i wsp. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010; 78: 1016–1023.
13. Cornell L., Chicano S.L., Deshpande V. i wsp. Pseudotumors due to IgG4 immune-complex tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune pancreatocentric disease. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007; 31: 1586–1597.
14. Khosroshahi A., Ayalon R., Beck Jr L. i wsp. IgG4-Related Disease Is Not Associated with Antibody to the Phospholipase A2 Receptor. *Int. J. Rheumatol.* 2012; article ID 139409.

15. Yamamoto M., Tabeya T., Naishiro Y. i wsp. Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic diseases and other diseases. *Mod. Rheumatol.* 2012; 22: 419–425.
16. Strehl J.D., Hartmann A., Agaimy A. Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *J. Clin. Pathol.* 2011; 64: 237–243.
17. Ryu J., Horie R., Sekiguchi H. i wsp. Spectrum of disorders associated with elevated serum IgG4 levels encountered in clinical practice. *Int. J. Rheumatol.* 2012; article ID 232960.
18. Ebbo M., Grados A., Bernit E. i wsp. Pathologies associated with serum IgG4 elevation. *Int. J. Rheumatol.* 2012; article ID 602809.
19. Takahashi N., Kawashima A., Fletcher J.G. i wsp. Renal involvement in patients with autoimmune pancreatitis: CT and MR imaging findings. *Radiology* 2007; 242: 791–801.
20. Umehara H., Okazaki K., Masaki Y. i wsp. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod. Rheumatol.* 2012, 22: 21–30.
21. Fervenza F.C., Downer G., Beck L.H. i wsp. IgG4-related tubulointerstitial nephritis with membranous nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 58: 320–324.
22. Yamaguchi Y., Kanetsuna Y., Honda K. i wsp. Characteristic tubulointerstitial nephritis in IgG4-related disease. *Human Pathology* 2012; 4: DOI 10.1016.
23. Kawano M., Mizushima I., Yamaguchi Y. i wsp. Immunohistochemical characteristics of IgG4-related tubulointerstitial nephritis: Detailed analysis of 20 Japanese cases. *Int. J. Rheumatol.* 2012; article ID 609795.
24. Vaseemuddin M., Schwartz M., Dunea G. i wsp. Idiopathic hypocomplementemic immune-complex-mediated tubulointerstitial nephritis. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2007; 3: 50–58.
25. Cravedi P., Abbate M., Gagliardini E. i wsp. Membranous nephropathy associated with IgG4-related disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 58: 272–275.
26. Oliveira D.B. Membranous nephropathy: an IgG4-mediated disease. *Lancet* 1998; 351: 670–671.
27. Zen Y., Fujii T., Harada K. i wsp. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007; 45: 1538–1546.
28. Kanda H., Koya A., Uozaki H. i wsp. Membranous nephropathy with repeated flares in IgG4-related disease. *Clin. Kidney J.* 2013: 1–4.
29. Kuroki A., Iyoda M., Shibata T. i wsp. Th2 cytokines increase and stimulate B cells to produce IgG4 in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2005; 68: 302–310.
30. Tamai R., Hasegawa Y., Hisano S. i wsp. A case of IgG4-related tubulointerstitial nephritis concurrent with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2011; 7: 5.