

Immunglobulin G4-relateret sygdom er en sjælden differentialdiagnose til maligne og autoimmune sygdomme

Anders Storgaard & Sönke Detlefsen

STATUSARTIKEL

Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2015;177:V09140507

Immunglobulin (Ig) G4-relateret sygdom (IgG4-RS) er en sjælden, potentielt systemisk sygdom af ukendt ætiologi. De forskellige organmanifestationer deler en karakteristisk histopatologi, serologi og klinik [1]. Kendskab til IgG4-RS er vigtig, da den ofte er en differentialdiagnose til maligne og andre autoimmune tilstande. I oktober 2011 blev der på et internationalt symposium i Boston opnået enighed om at benævne sygdommen IgG4-RS, men adskillige andre betegnelser har været anvendt tidligere, f. eks. *IgG4-syndrom*, *IgG4-related sclerosing disease*, *hyper-IgG4 disease* og *systemic IgG4-related plasmacytic syndrome* [2]. I artiklen beskrives kort IgG4-RS's kliniske, parakliniske og patologiske karakteristika samt sygdommens behandling og prognose.

EPIDEMIOLOGI

Et præcist overblik over incidensen og prævalensen af IgG4-RS mangler stadig, men der er tale om en sjælden sygdom. Der er især rapporteret om tilfælde af IgG4-RS i Sydøstasien, Japan, USA og Europa [3, 4]. Hos 114 patienter med IgG4-RS var gennemsnitsalderen 62 år (spændvidde: 42-79 år) [4]. I alle grupperne var der dominans af mænd (75-86%), bortset fra hos patienter med primær manifestation af IgG4-RS i hoved- og halsregionen, hvor der var en næsten ligelig kønsfordeling (48% mænd).

PATOGENESE

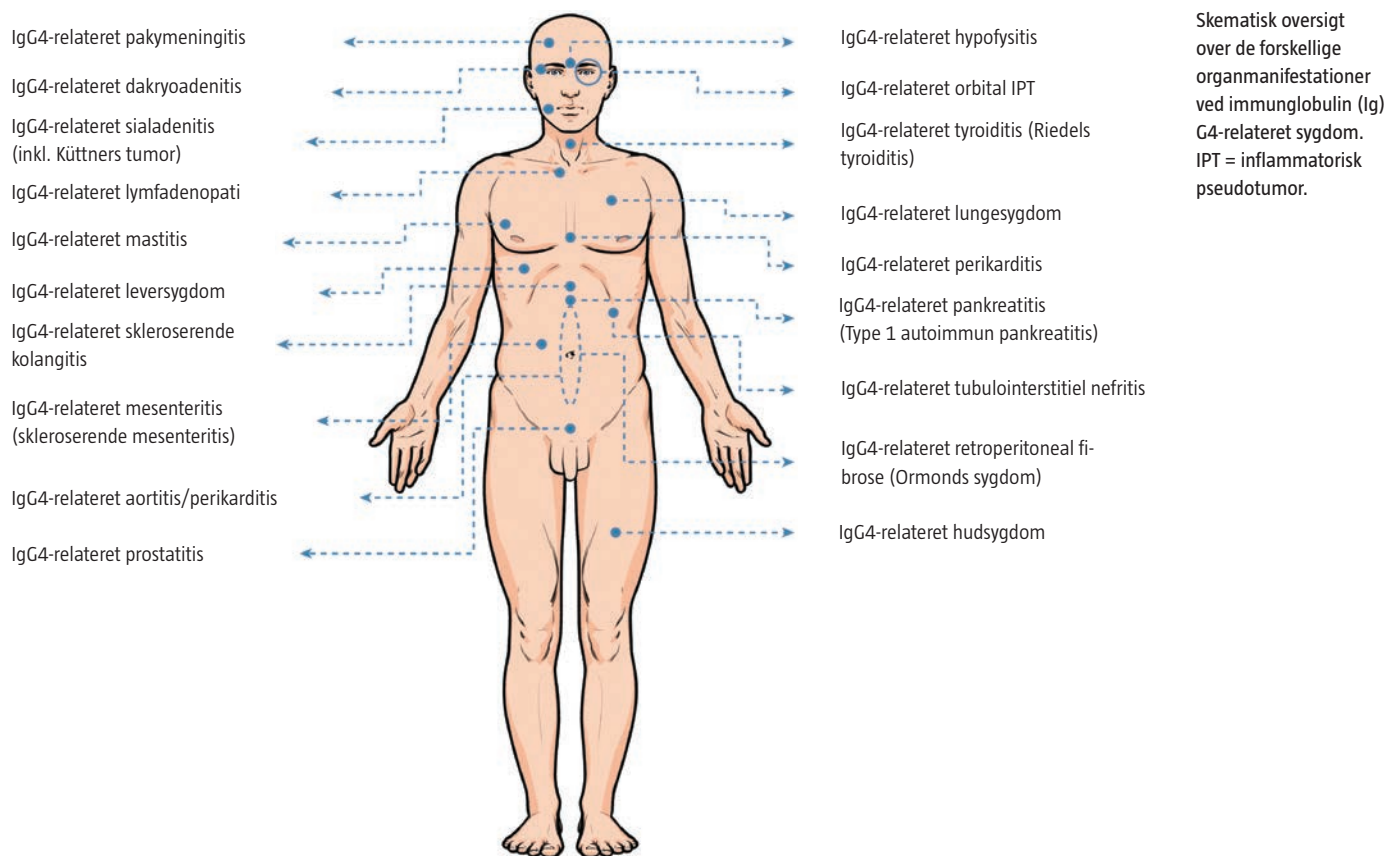
Patogenesen af IgG4-RS er endnu ikke klarlagt. Tilstanden opfattes af forskellige årsager som en autoimmun sygdom, muligvis med en allergisk komponent [5]. Formodningen om en mulig autoimmun genese af den IgG4-relaterede type 1-autoimmun pankreatitis (AIP) støttes af, at man i et japansk studie har påvist association med en specifik *major histocompatibility complex*-klasse II-antigenotype [6]. Koncentrationen af antinukleære antistoffer og autoantistoffer mod laktoferrin, reumafaktor og kulsyreanhydrase II er forhøjet hos en mindre undergruppe [6]. Der er også rapporteret om aflejring af immun-komplekser i pancreas, nyrer og visse andre organer, men det er uvist, om det er et primært eller et sekun-

dært fænomen [7, 8]. IgG4 spiller formentlig en rolle i udviklingen af tolerans over for visse allergener, især i forbindelse med infektiøse agens, og visse allergener inducerer et IgG4-respons, endda uden induktion af IgE [5]. Et specifikt autoantigen *target* er endnu ikke identificeret, og det er ikke klart, om IgG4-antistoffer i sig selv er sygdomsfremkaldende [5]. Hypoteser, hvor man overvejer en allergisk komponent ved udviklingen af IgG4-RS, er også baseret på en opregulering af Th2-cytokiner i de afficerede væv og forhøjet koncentration af S-IgE [5]. Desuden har man påvist en øget prævalens af allergisk rinitis og asthma bronchiale hos patienter med IgG4-RS, og op til 40% af patienterne med IgG4-RS har perifer eosinofili [5].

KLINIK

IgG4-RS kan involvere et eller flere organer med subakut udvikling af en hævelse, f.eks. en pseudotumor i orbita, nyrerne eller lungerne med en diffus organforstørrelse eller vægfortykkelse [1]. Patienter med den IgG4-relaterede type 1-AIP har ofte en tumordannelse i eller en diffus omfangsøgning af pancreas, hvilket medfører obstruktion af ductus choledochus med smertefri gulsot. Ekstrapankreatisk manifestation af IgG4-RS rapporteres hos 20% og hos helt op til 81% ved type 1-AIP [9, 10]. I et dansk studie havde 40% af 20 patienter med den IgG4-relaterede type 1-AIP ekstrapankreatiske organmanifestationer, hvoraf den hyppigste var IgG4-relateret skleroserende kolangitis hos 30%. Lymfadenopati og lungeinvolvering sås hos 10%, mens IgG4-relateret sialadenitis, IgG4-relateret tubulointersticiel nefritis og IgG4-relateret kronisk perisplenitis (manifestation af IgG4-RS subkapsulært i milten) sås hos 5% [11]. Spytkirtelinvolvering og skleroserende kolangitis hører til de hyppigst rapporterede ekstrapankreatiske manifestationer [12, 13]. IgG4-relateret sialadenitis er oftest unilateral og lokaliseret til glandula submandibularis. Den kan være associeret med involvering af tårekirtlen, hvilket betegnes som Mikulicz' sygdom. Lymfadenopati forekommer ofte, enten lokoregionalt som en uspecifik lymfeknudeforstørrelse, systemisk

FIGUR 1



eller som primær manifestation af IgG4-RS [14]. IgG4-relateret lungesygdom kan debutere med en rumopfyldende proces og hævelse af de regionale lymfeknuder, men hyppigt ses også tør hoste efterfulgt af åndenød og feber [15]. IgG4-relateret hudsygdom medfører især erytematøst hududslæt med små papler, men kan også manifestere sig med psoriasislignende plaques [16]. Visse manifestationer kræver akut behandling, f.eks. IgG4-relateret pakymeningitis, som kan medføre øget intrakranielt tryk [17]. De forskellige organmanifestationer af IgG4-RS og deres nomenklatur ses i **Figur 1** [2].

HISTOLOGI

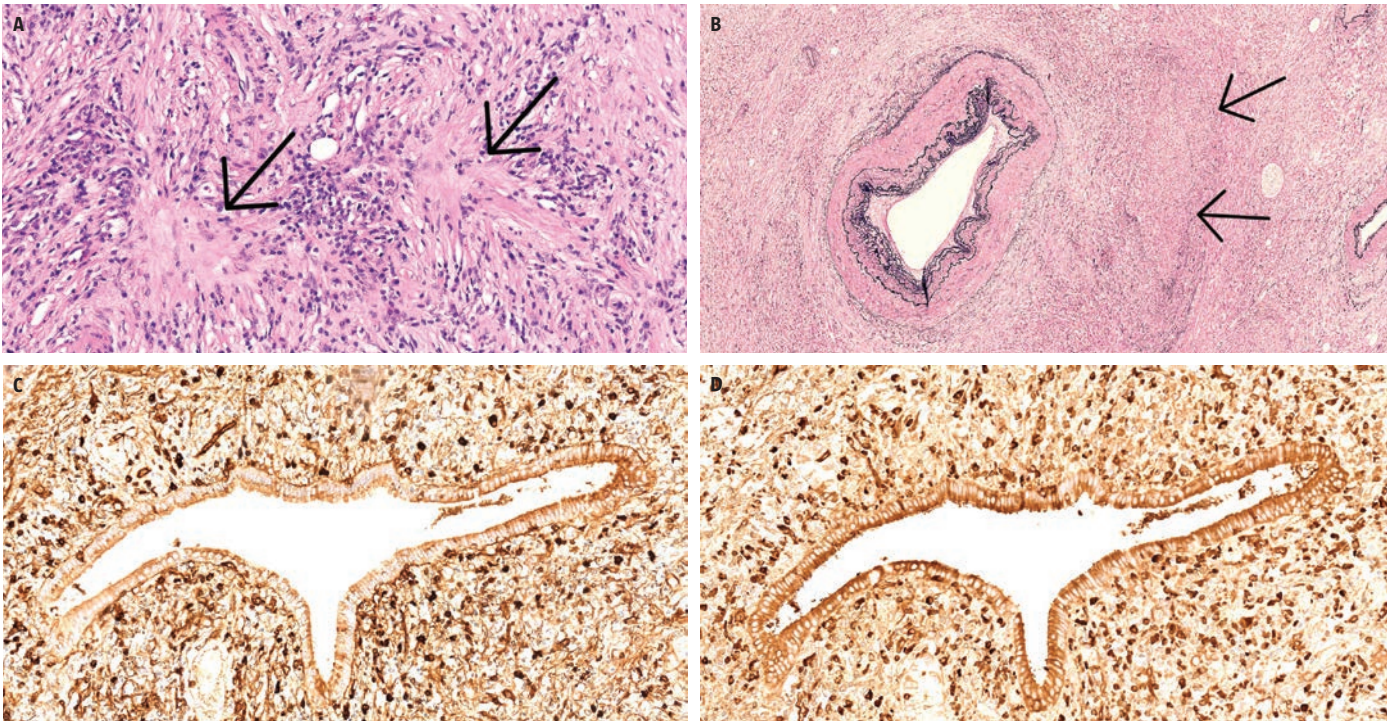
De for IgG4-RS karakteristiske histologiske forandringer blev initialt beskrevet hos patienter med type 1-AIP og kan iagttages i fire former både i resektater og grov nålsbiopsier: 1) diffus lymfoplasmacellulær inflammation: en kraftig infiltration af lymfocytter og plasmaceller i vævet, 2) storiform fibrose: en cellerig, lidt hvirvlet, »måtteagtig« fibrose, nærmere betegnet »storiform« fibrose (**Figur 2A**). Ved denne type af fibrose ses et vogn- eller møllehjulagtigt arrangement

af fibroblaster, myofibroblaster og fibrotiske strøg, 3) obliterativ flebitis: en inflammation i det pågældende organs venoler og veneforgreninger (**Figur 2B**). Inflammationen medfører først stenosering og senere en fibrøs obliteration af lumen, og 4) IgG4-positivitet: et kraftigt øget antal af IgG4-positive plasmaceller (**Figur 2C**) i vævet. For at undgå overdiagnosticering af IgG4-RS, da infiltration med IgG4-positive plasmaceller også kan ses ved mange andre tilstande, er det vigtigt at anvende en grænseværdi for koncentrationen af IgG4-positive plasmaceller samt at beregne forholdet mellem koncentrationen af IgG4- og IgG-positive plasmaceller (IgG4-IgG-ratio) (**Figur 2C** og **Figur 2D**) [18, 19]. Man har defineret forskellige grænseværdier og ratioer for de fleste organer [18]. En grænseværdi på 50 IgG4-positive celler pr. synsfelt ved stor forstørrelse og en ratio på mere end 40% er en tommelfingerregel, som dog stadig indebærer en risiko for at overdiagnosticere, hvis man ikke tager hensyn til organspecifikke retningslinjer [18].

Hvis ikke alle histologiske kriterier er til stede, er det ikke udelukket, at patienten alligevel kan have

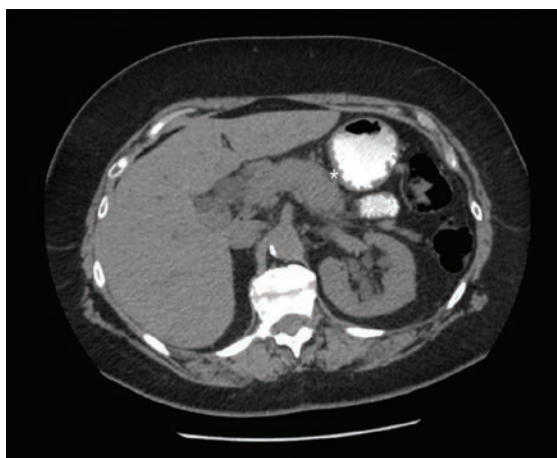
FIGUR 2

De for immunoglobulin (Ig) G4-relateret sygdom (IgG4-RS) karakteristiske histologiske forandringer fra en patient med prototypen af IgG4-RS: type 1-autoimmun pankreatitis (AIP). **A.** Storiform fibrose med diffus lymfoplasmacellulær inflammation. Pilene viser to relevante foci (hæmatoxylin-eosin-farvning). **B.** Obliterativ flebitis (pilene viser elastinlaget). Bemærk det relativt upåvirkede arterielle blodkar til venstre (Verhoeffs elastin). **C.** AIP med veludtalt periduktal infiltration af IgG4-positive celler (immunhistokemi for IgG4). **D.** IgG4/IgG-ratio på 62%, illustreret ved immunfarvning for IgG i det samme område som i C (immunhistokemi for IgG).



FIGUR 3

Abdominalt kontrastforstærket CT-billede fra en patient med immunoglobulin G4-relateret pankreatitis (type 1-autoimmun pankreatitis) med pølseagtig forstørrelse af caput og corpus pancreatis ledsaget af kapselagtig halo (*).



IgG4-RS, da den endelige diagnose også afhænger af klinikken, billeddiagnostikken og koncentrationen af S-IgG4. Histologiske forandringer, som ikke er karakteristiske for IgG4-RS og derfor taler imod denne diagnose, er bl.a. infiltration med neutrofile granulocytter, nekrose, granulomer og flerkernede kæmpeceller [18].

PARAKLINIK

De fleste patienter med IgG4-RS har forhøjet koncentration af S-IgG4, men frekvensen af IgG4-positivitet varierer en del, afhængigt af hvilken population der undersøges. Generelt er der en tendens til en højere sensitivitet i Sydøstasien, mens der er en lidt lavere sensitivitet i USA og Europa [10-12, 20, 21]. Generelt er S-IgG4-koncentration $> 1,35$ g/l en velegnet grænseværdi for diagnosen IgG4-RS. Med denne grænseværdi rapporteres der fra Japan om en sensitivitet på 97,0% og en specificitet på 79,6% [22]. Sensitiviteten afhænger bl.a. af, om koncentrationen af S-IgG4 måles forud for eller efter påbegyndt behandling.

I et netop publiceret studie fandt man en sensitivitet af S-IgG4 for diagnosen IgG4-RS på 90%, men

en relativt lav specificitet på 60% og en positiv prædiktiv værdi på kun 34% [23].

BILLEDDIAGNOSTIK

I pancreas er en pølseagtig forstørrelse sammen med en såkaldt peripancreatisk halo ved kontrastforstærket CT karakteristisk for den IgG4-relaterede type 1-AIP (**Figur 3**). En lokaliseret eller diffus organforstørrelse kan i mange tilfælde ses med både konventionel røntgenundersøgelse, kontrast-CT, MR- og ultralydskanning. Billeddiagnostikken bør dog suppleres med grovnålsbiopsier for bedre at kunne skelne maligne fra IgG4-relaterede eller andre benigne læsioner [18]. IgG4-relateret periaortitis er ved CT karakteriseret ved en ensartet vægfortykkelse og signalforstærkelse i den sene fase efter kontrast. CT med kontrast af thorax og abdomen inklusive det lille bækken anbefales mht. andre, eventuelle synkront involverede organer. Der kan også være behov for yderligere billeddiagnostik, især ved mistanke om involvering af orbitale strukturer. Her kan PET-CT bidrage til vurdering af sygdommens udbredelse [24].

DIAGNOSE

Den endelige diagnose af IgG4-RS er baseret på: 1) de ovenfor anførte karakteristiske histopatologiske fund i grovnålsbiopsimateriale eller resektater kombineret med 2) et forhøjet S-IgG4-niveau og 3) klinisk eller billeddiagnostisk påvisning af en forstørrelse af eller vægfortykkelse i et eller flere organer. Allerede diagnosticeret IgG4-RS i andre organer kan anvendes som supplerende kriterium [18]. Da ikke alle patienter både har et forhøjet S-IgG4-niveau og alle fire histologiske forandringer, har man udviklet diagnostiske guidelines (**Tabel 1**). Desuden findes der for nogle af manifestationerne yderligere organspecifikke kriterier, såsom en diffus forsnævring af hovedpancreasgangen påvist ved endoskopisk retrograd pankreatikografi for diagnosen type 1-AIP eller aflejringer af IgG4, IgG og komplement langs basalmembranen på nyrebiopsier ved IgG4-relateret tubulointerstitiel nefritis [26, 27].

BEHANDLING

De fleste patienter responderer på behandling med steroider inden for nogle uger, typisk med symptomatisk bedring, reduktion i tumorstørrelse og/eller organforstørrelse, forbedring i organfunktion og ofte et fald i S-IgG4-niveau [1]. Det kan dog være nødvendigt med behandling over et par måneder, før symptomerne svinder, og nogle patienter får tilbagefald, mens andre kun opnår en lille eller slet ingen effekt af denne behandling. Ved manglende respons bør anden diagnose, herunder malignitet, overvejes og ude-



TABEL 1

Overblik over de diagnostiske kriterier for immunglobulin (Ig) G4-relateret sygdom (IgG4-RS)^a.

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Kliniske kriterier</i> |
| Diffus eller lokaliseret hævelse, vægfortykkelse eller rumopfyldende proces i et eller flere organer |
| <i>Serologisk kriterium</i> |
| Serum-IgG4-koncentration > 1,35 g/l |
| <i>De vigtigste histopatologiske og immunhistokemiske kriterier</i> |
| Diffus lymfoplasmacellulær inflammation |
| Storiform fibrose |
| Obliterativ flebitis |
| IgG4/IgG-ratio > 40% |
| Øget antal af IgG4-positive celler (afhængigt af det pågældende organ) |
| <i>Supplerende histopatologiske kriterier</i> |
| Tilstedeværelse af: |
| Flebitis uden obliteration af lumen |
| Et øget antal af eosinofile granulocytter |
| Fravær af: |
| Nekrose |
| Flerkernede kæmpeceller |
| Neutrofile granulocytter |
| <i>Vigtigste differentialdiagnoser som bør udelukkes</i> |
| Malignitet |
| Sjögrens syndrom |
| Primær skleroserende kolangitis |
| Castlemans sygdom |
| Sekundær retroperitoneal fibrose |
| Granulomatose med polyangiitis (Wegeners granulomatose) |
| Sarkoidose |
| Churg-Strauss' syndrom |
| <i>Sandsynlighed for IgG4-RS^a</i> |
| Definitiv: tilstande der opfylder alle kriterier |
| Stor sandsynlighed: både de kliniske og de histopatologiske kriterier er opfyldte |
| Nogen sandsynlighed: kun det kliniske og serologiske kriterium er opfyldt |

a) Patienter, som ikke opfylder alle kriterierne, kan i visse tilfælde stadig diagnosticeres med IgG4-RS, hvis de opfylder de organspecifikke kriterier. Baseret på bl.a. [18, 25].

lukkes. Et dårligt respons kan muligvis skyldes meget fremskredne fibrotiske forandringer, men dette er endnu ikke helt afklaret. Et »responderindeks« til en mere objektiv vurdering og registrering af sygdomsforløbet er foreslået [28]. Det anbefales at påbegynde behandlingen med tablet prednisolon i en dosis på 40 mg/dag. Respons ses ofte inden for 2-4 uger. Når der klinisk kan påvises et signifikant respons, kan dosis gradvis nedtrappes over 2-3 måneder, alt efter hvor godt patienten responderer, med det formål at opnå en fuldstændig udtræning [1]. Patienter, som ikke

FAKTABOKS

Immunglobulin (Ig) G4-relateret sygdom (IgG4-RS) er en sjælden, potentielt systemisk inflammatorisk sygdom af ukendt ætologi, der hyppigst forekommer hos midaldrende og ældre personer, og som er hyppigere hos mænd end hos kvinder.

Den kliniske tilstand er karakteriseret ved en subakut udvikling af en lokaliseret eller diffus forstørrelse af eller vægfortykkelse i organet. Lymfadenopati og symptomer på astma eller allergi er ofte til stede.

Diagnosen IgG4-RS baseres først og fremmest på en kombination af karakteristiske histologiske forandringer sammen med en øget koncentration af IgG4-positive celler i vævet (grøvnålsbiopsi eller resektat), forhøjet serum-IgG4-koncentration og de netop anførte kliniske symptomer.

IgG4-RS er en sjælden tilstand, men bør overvejes som differentialdiagnose til maligne og autoimmune sygdomme, når den kliniske tilstand er afvigende fra den klassiske patient.

Yderligere organinvolvering bør udelukkes, da patienter ofte har synkron eller metakron manifestation fra andre organsystemer.

Behandling med steroider har ofte god effekt. Hvis patienten får relaps efter steroidbehandling eller har bivirkninger, kan behandling med f.eks. azathioprin overvejes.

responderer eller er afhængige af vedligeholdelsesdosis (som regel 5-10 mg/dag), kan skifte til azathioprin. Typisk vedligeholdelsesdosis er 2 mg/kg/dag [1, 11, 21]. Også andre immunsuppressiva, f.eks. mycophenolatmofetil, methotrexat og rituximab, har været anvendt med god effekt [1].

PROGNOSE

På længere sigt kan type 1-AIP medføre sekundær diabetes mellitus og eksokrin pancreasinsufficiens, IgG4-relateret skleroserende kolangitis og IgG4-relateret leversygdom kan munde ud i leverfibrose og endda levercirrose, og IgG4-relateret tubulointerstitiel nefritis kan medføre moderat eller svær kronisk nyreinsufficiens [21]. De fleste data om langtidsprognosen stammer fra patienter med den IgG4-relaterede type 1-AIP og tyder på en muligvis let øget malignitetsrisiko. Der er rapporteret om flere typer af lymfom både i Japan og Nordamerika [14]. Maligne sygdomme rapporteres hos 10,4-14% [12, 29, 30].

KONKLUSION

IgG4-RS er en nyligt defineret potentielt systemisk sygdom, der er karakteriseret ved forhøjet niveau af S-IgG4, karakteristiske histologiske forandringer, herunder infiltration med et øget antal IgG4-positive celler, og et positivt respons på behandling med steroider. Diagnosen stilles ud fra kombinationen af histologi, serologi, billeddiagnostik og klinisk undersøgelse. Sygdommen er sjælden, men det er vigtigt at både klinikere, patologer og radiologer kender den, da den indgår i differentialdiagnosen af maligne og andre autoimmune sygdomme. Ætiologien og langtidsprognosen er stadig utilstrækkeligt belyst.

SUMMARY

Anders Storgaard & Sönke Detlefsen:

IgG4-related disease is a rare differential diagnosis of malignant and autoimmune diseases

Ugeskr Læger 2015;177:VO9140507

Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) is an inflammatory and fibrotic disease with the potential to produce diffuse enlargement, massforming lesions or stenoses in a wide range of organs. Elevation of serum IgG4 concentration and high levels of IgG4-positive cells in the inflamed tissue are common denominators. Type 1 autoimmune pancreatitis is one of the main manifestations, and its recognition preceded the definition of IgG4-RD as a novel clinical entity. The aetiology, pathophysiology, epidemiology and clinical long-term outcome of IgG4-RD are not fully elucidated. Steroids are effective in most patients, sometimes combined with other anti-inflammatory drugs.

KORRESPONDANCE: Sönke Detlefsen, Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital, Winsløwparken 15, 5000 Odense C. E-mail: sonke.detlefsen@rsyd.dk

ANTAGET: 23. januar 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 6. april 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSER: Andreas Erstling takkes for udfærdigelse af Figur 1.

LITTERATUR

- Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366:539-51.
- 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;64:3061-7.
- Masaki Y, Dong L, Kurose N et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1310-5.
- Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1812-9.
- Morselli-Labate AM, Pezzilli R. Usefulness of serum IgG4 in the diagnosis and follow up of autoimmune pancreatitis: a systematic literature review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:15-36.
- Okazaki K, Uchida K, Ohana M et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* 2000;118:573-81.
- Deshpande V, Chicano S, Finkelberg D et al. Autoimmune pancreatitis: a systemic immune complex mediated disease. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1537-45.
- Detlefsen S, Bräsen JH, Zamboni G et al. Deposition of complement C3c, immunoglobulin (Ig)G4 and IgG at the basement membrane of pancreatic ducts and acini in autoimmune pancreatitis. *Histopathology* 2010;57:825-35.
- Kamisawa T, Kim MH, Liao WC et al. Clinical characteristics of 327 Asian patients with autoimmune pancreatitis based on Asian diagnostic criteria. *Pancreas* 2011;40:200-5.
- Maire F, Le BY, Rebours V et al. Outcome of patients with type 1 or 2 autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:151-6.
- Detlefsen S, Mortensen MB, Criebe AS et al. Laparoscopic and percutaneous core needle biopsy play a central role for the diagnosis of autoimmune pancreatitis in a single-center study from Denmark. *Pancreas* 2015 (i trykken).
- Detlefsen S, Zamboni G, Frulloni L et al. Clinical features and relapse rates after surgery in type 1 autoimmune pancreatitis differ from type 2. *Pancreatology* 2012;12:276-83.
- Sah RP, Chari ST, Pannala R et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2010;139:140-8.
- Cheuk W, Chan JK. IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. *Adv Anat Pathol* 2010;17:303-32.
- Hui P, Mattman A, Wilcox PG et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: a disease with many different faces. *Can Respir J* 2013;20:335-8.
- Tokura Y, Yagi H, Yanaguchi H et al. IgG4-related skin disease. *Br J Dermatol* 2014;171:959-67.
- Wallace ZS, Carruthers MN, Khosroshahi A et al. IgG4-related disease and hypertrophic pachymeningitis. *Medicine (Baltimore)* 2013;92:206-16.
- Deshpande V, Zen Y, Chan JK et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25:1181-92.

19. Strehl JD, 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;64:237-43.
20. Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut* 2013;62:1771-6.
21. Huggett MT, Culver EL, Kumar M et al. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1675-83.
22. Masaki Y, Kurose N, Yamamoto M et al. Cutoff values of serum IgG4 and histopathological IgG4+ plasma cells for diagnosis of patients with IgG4-related disease. *Int J Rheumatol* 2012;2012:580814.
23. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T et al. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2015;74:14-8.
24. Horger M, Lamprecht HG, Bares R et al. Systemic IgG4-related sclerosing disease: spectrum of imaging findings and differential diagnosis. *Am J Roentgenol* 2012;199:276-82.
25. Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y. Mechanisms and assessment of IgG4-related disease: lessons for the rheumatologist. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:148-59.
26. Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP et al. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1343-52.
27. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011;40:352-8.
28. Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V et al. Development of an IgG4-RD responder index. *Int J Rheumatol* 2012;2012:259408.
29. Shiokawa M, Kodama Y, Yoshimura K et al. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:610-7.
30. Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya T et al. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 2012;22:414-8.