

Воспалительные аневризмы брюшной аорты: место IgG4-ассоциированных заболеваний

Зверева Е. Д., Митрофанова Л. Б., Моисеева О. М., Чернявский М. А., Гордеев М. Л.

Цель. Воспалительная аневризма брюшной аорты может быть одним из проявлений IgG4-ассоциированного заболевания. В настоящем исследовании дан анализ клинических проявлений IgG4-ассоциированной воспалительной аневризмы брюшной аорты.

Материал и методы. Обследовано 20 пациентов с аневризмой брюшной аорты (АБА). Изучены клиническая картина заболевания, результаты лабораторных и патоморфологических исследований. В 8 случаях выявлены критерии IgG4-связанной воспалительной АБА.

Результаты. По сравнению с атеросклеротическими АБА, случаи, связанные с IgG4, характеризовались менее частым присутствием болей в животе или спине. Концентрация IgG4 в сыворотке крови в случаях, связанных с IgG4, была значительно повышена. Примечательно, что у пациентов с IgG4-связанной воспалительной АБА часто прослеживались в анамнезе аллергические реакции на лекарственные средства, аутоиммунные заболевания, высокая концентрация IgE и высокий титр антинуклеарных антител в сыворотке крови. По данным гистологического исследования интраоперационных биоптатов случаи, связанные с IgG4, характеризовались утолщением адвентиции и наличием многочисленных инфильтратов с IgG4-положительными плазматическими клетками.

Заключение. Присутствие IgG4-связанного заболевания диагностируется при наличии нерегулярной фиброзной тканевой пролиферации с инфильтратами IgG4-плазматических клеток и при повышении концентрации IgG4 в сыворотке крови. IgG4-связанная воспалительная АБА имеет особенности клинических проявлений в сравнении с атеросклеротической аневризмой.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(8):88–93
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-88-93>

Ключевые слова: иммуноглобулин G4, воспалительная аневризма брюшной аорты, биомаркеры, гистология.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБУ Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Зверева Е. Д.* — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-3373-0830, Митрофанова Л. Б. — д.м.н., г.н.с. НИЛ патоморфологии, ORCID: 0000-0001-9873-1941, Моисеева О. М. — д.м.н., г.н.с., директор Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-7817-3847, Чернявский М. А. — д.м.н., г.н.с. Института сердца и сосудов НИО сосудистой и интервенционной хирургии, ORCID: 0000-0003-1214-0150, Гордеев М. Л. — д.м.н., профессор, г.н.с. Института сердца и сосудов НИО кардиоторакальной хирургии, ORCID: 0000-0001-5362-3226.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
katerina_zvereva@icloud.com

IgG4 — иммуноглобулин G4, АБА — аневризма брюшного отдела аорты, IgG4-ССБ — IgG4 — связанная склерозирующая болезнь, СРБ — С-реактивный белок, IL-10 — интерлейкин 10.

Рукопись получена 23.10.2018
 Рецензия получена 24.01.2019
 Принята к публикации 08.02.2019



Inflammatory abdominal aortic aneurysms: place of Ig G4- related diseases

Zvereva E. D., Mitrofanova L. B., Moiseeva O. M., Chernyavskiy M. A., Gordeev M. L.

Aim. Inflammatory abdominal aortic aneurysm may be one of the manifestations of Ig G4-related disease. This study analyzes the clinical manifestations of Ig G4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm.

Material and methods. We examined twenty patients with abdominal aortic aneurysm (AAA). The clinical performance of the disease, the results of laboratory and pathomorphological studies were studied. In 8 cases, Ig G4-related inflammatory AAA criteria were identified.

Results. Compared to atherosclerotic AAA, Ig G4-related cases were characterized by a less frequent presence of abdomen or back pain. The concentration of IgG4 in serum in Ig G4-related cases was significantly increased. Patients with Ig G4-related inflammatory AAA often had a history of allergic reactions to drugs, autoimmune diseases, a high concentration of Ig E and a high titer of antinuclear antibodies in blood serum. According to a histological study of intraoperative biopsy samples, Ig G4-related cases were characterized by thickening of adventitia and numerous infiltrates with Ig G4-positive plasma cells.

Conclusion. The presence of Ig G4-related disease is diagnosed in the presence of irregular fibrous tissue proliferation with Ig G4 plasma cell infiltrates and with an increase in the concentration of Ig G4 in blood serum. Ig G4-related inflammatory AAA has clinical specifics in comparison with atherosclerotic aneurysm.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(8):88–93
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-88-93>

Key words: immunoglobulin G4, inflammatory abdominal aortic aneurysm, biomarkers, histology.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Zvereva E. D. ORCID: 0000-0002-3373-0830, Mitrofanova L. B. ORCID: 0000-0001-9873-1941, Moiseeva O. M. ORCID: 0000-0002-7817-3847, Chernyavskiy M. A. ORCID: 0000-0003-1214-0150, Gordeev M. L. ORCID: 0000-0001-5362-3226.

Received: 23.10.2018 Revision Received: 24.01.2019 Accepted: 08.02.2019

Среди аневризм брюшного отдела аорты (АБА) описаны случаи диффузного утолщения стенки аневризмы и обширного фиброзного сращения с прилегающими тканями. В 1972г Walker D1, et al. впервые

использовали термин “воспалительная АБА” для описания таких аневризм [1]. Сообщалось, что воспалительная АБА составляет 2-10% от всех АБА [1, 2]. По сравнению с атеросклеротическими АБА, воспа-

Таблица 1
Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Пациенты с АБА, n=20
Мужчины, n (%)	17 (85%)
Возраст, лет	70±5
Диаметр аневризмы, см	6,5±0,5
Курение, n (%)	18 (90%)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	20 (100%)
Артериальная гипертензия, n (%)	20 (100%)
Сахарный диабет, n (%)	4 (20%)
Аллергические реакции в анамнезе, n (%)	2 (10%)

лительная АБА встречается у более молодых пациентов, имеет больший диаметр и сопровождается такими симптомами, как боли в спине, субфебрилитет или потеря веса [3, 4].

Существуют различные гипотезы о причинах развития и патогенезе воспалительной АБА. В ряде исследований развитие воспалительных реакций трактуется как ответ на первичное атеросклеротическое поражение [2], т.е., по мнению ряда авторов, воспалительная АБА является крайней степенью атеросклеротического иммуновоспалительного процесса [2].

В других работах высказывалось предположение о возможной аутоиммунной природе воспалительной АБА [5]. В пользу этого представления свидетельствуют данные о повышении уровня циркулирующих аутоантител или связь с системными аутоиммунными заболеваниями [5]. Кроме того, в ряде исследований высказано предположение, что развитие воспалительной АБА может быть связано с избыточной иммунной реакцией на инфекционный агент [4]. В настоящее время воспалительная АБА по-прежнему остается чрезвычайно гетерогенной нозологической единицей.

С конца 2000-х годов в работах японских авторов активно обсуждается проблема IgG4-связанного заболевания как причины воспалительных АБА. В частности, в рамках последнего общенационального исследования 2011г показано, что 4% населения Японии страдают данным заболеванием. В Европе анализ распространенности этой патологии проводился только в 2016г и показал, что до 20% пациентов с IgG4-ССБ имеют поражение аорты. Однако только дальнейшие исследования позволят ответить на вопрос о характере вовлечения в патологический процесс при IgG4-связанных системных заболеваниях различных сосудистых регионов, эффективности стероидной терапии для лечения IgG4-связанных аортопатий и характере иммунопатологического процесса, лежащего в основе этого заболевания [4].

IgG4-воспалительная АБА отличается от других поражений органов тем, что образование аневризмы и ее разрыв может привести к летальному исходу. Еще

одна характеристика IgG4-ассоциированных заболеваний — частые рецидивы, и долгосрочное наблюдение считается необходимым даже для пациентов, которые подверглись хирургическому лечению. Расширение наших представлений о характере патологического процесса и особенностях клинического течения IgG4-воспалительных АБА позволит улучшить результаты лечения и в целом прогноз заболевания.

В связи с этим цель настоящего исследования — проанализировать встречаемость IgG4-воспалительной АБА среди больных АБА.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации.

До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследование включено 20 пациентов с АБА (табл. 1), которым выполнена хирургическая коррекция аневризмы с резекцией измененного участка аорты, с протезированием и аорто-бедренным-бифуркационным шунтированием в ФГБУ НМИЦ. Диагноз воспалительной АБА верифицирован на основании результатов гистологического и иммуногистохимического исследования. Интраоперационные биоптаты аорты фиксировались 10% забуференным формалином. Гистологические срезы окрашивались гематоксилин-эозином и по ван Гизону с эластикой (Masson elastic trichrome) для оценки стромального компонента. Иммуногистохимический анализ проводился с помощью автостайнера (НХ System Benchmark, Ventana Medical Systems, Тусон, США) в соответствии с инструкциями производителя. В качестве первичных антител использовались моноклональные антитела кролика к человеческому IgG (Dako Cytomation, Глоstrup, Дания) и моноклональные антитела мыши к человеческому IgG4 (ZYMED Laboratory, Inc, Сан-Франциско, США). Срезы предварительно обрабатывали протеиназой. Отрицательные контроли проходили оценку путем замены первичных антител на аналогично разбавленную неиммунизированную мышиную сыворотку. В 5 различных полях зрения (окуляр 10×, линза 40×) в зонах воспалительных изменений в стенке аневризмы подсчитывали количество IgG- и IgG4-положительных плазматических клеток, после чего проводилось сравнение полученных чисел. Для каждого случая также рассчитывалось отношение числа IgG4-положительных клеток к числу IgG-положительных клеток. Толщину интимы (от поверхности атеросклеротической бляшки до внутреннего эластичного волокна меди) и толщину адвентиции (от внешнего эластичного волокна меди до самой нижней точки

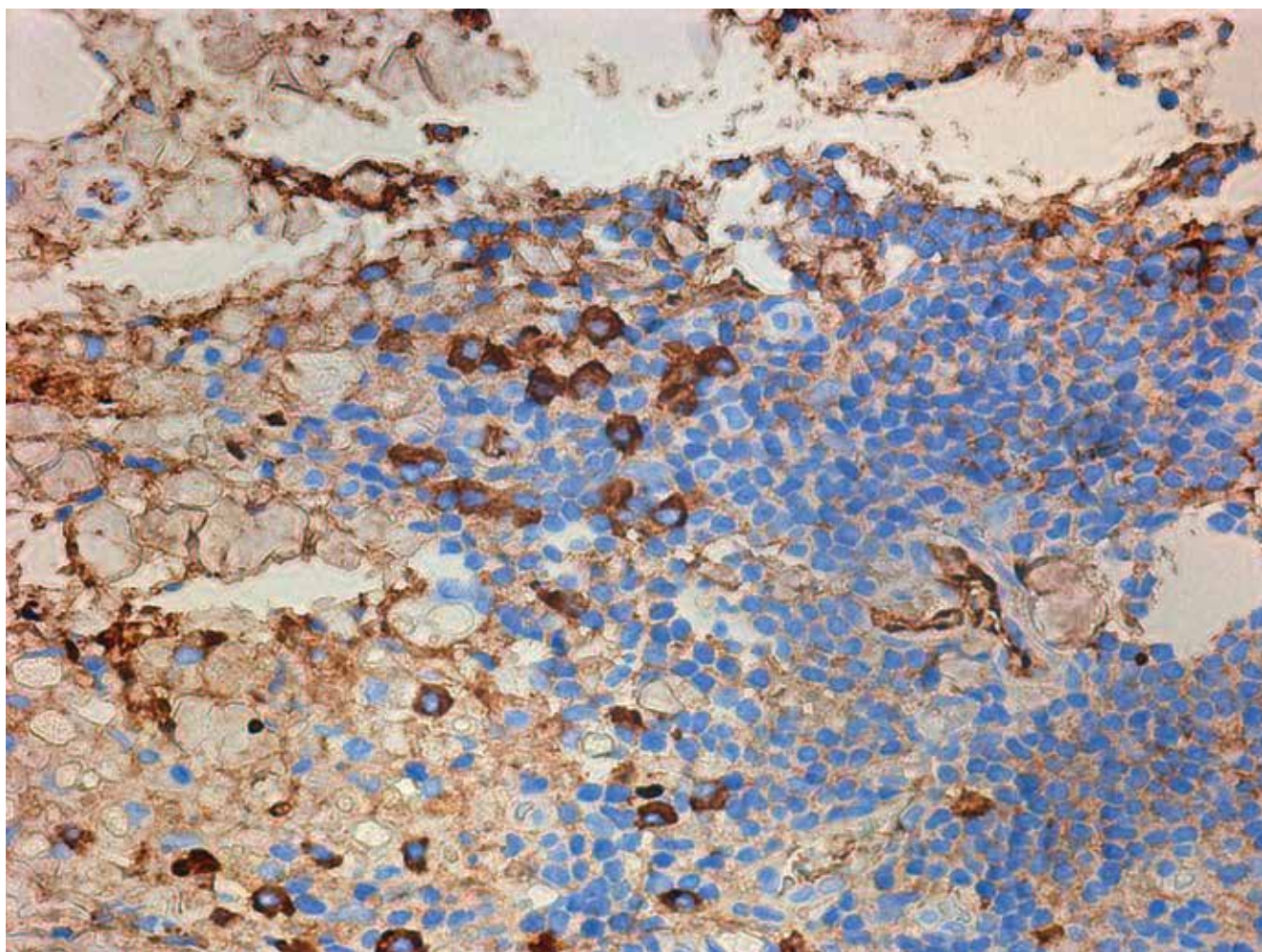


Рис. 1. Иммуногистохимический анализ стенки аневризмы брюшного отдела аорты. Инфильтрация IgG и IgG4+плазматическими клетками адвентиции (x400).

адвентиции) рассчитывали, используя окрашенные по методу ван Гизон срезы с применением микроскопической линейки. Кроме того, проверялось наличие следующих семи гистологических признаков: инфильтрации нейтрофилами (>10 в п/з), инфильтрации эозинофилами (>5 в п/з), инфильтрации плазматическими клетками (>10 в п/з), присутствия лимфатического фолликула с зародышевым центром, облитерирующего флебита, гранулем и инфильтрации периневральными воспалительными клетками.

Факторы риска и связанные заболевания. Анализировались традиционные для развития АБА факторы риска, как курение, гипертония, диабет и гиперлипидемия, ретроспективно используя предоперационные амбулаторные карты каждого пациента. Также проводилось изучение анамнеза ишемической болезни сердца и аутоиммунных нарушений. Кроме того, проводилась оценка анамнеза пациентов на наличие расстройств, таких как бронхиальная астма или лекарственные аллергии, поскольку недавно была предложена связь между IgG4-ССБ и аллергическими реакциями [2].

Лабораторные исследования. В течение 1 месяца до операции все пациенты проходили стандартное лабораторное обследование с определением количества лейкоцитов в периферической крови, содержания С-реактивного белка (СРБ), общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. Дополнительно выполнена оценка сывороточного уровня IgG4 (BMS2095, Bender MedSystems). У всех пациентов была отрицательная реакция Вассермана.

Диагноз IgG4-ассоциированной патологии аорты ставился на основании выявления повышенного уровня IgG4 в сыворотке крови и диффузной инфильтрации IgG4-положительными плазматическими клетками адвентиции аневризматического расширения аорты [2].

В работе оценивались интраоперационные особенности, информация об осложнениях, имевших место в течение 30 дней после операции, и результаты долгосрочного послеоперационного наблюдения.

Таблица 2

Результаты исследования пациентов с АБА

Показатель	Пациенты с воспалительной АБА, n=8	Пациенты с атеросклеротической АБА, n=12	Значимость различий
Титр IgG4 в сыворотке крови, мг/дл	1632,35±92,3	455,75±20,9	p<0,008
СРБ, мг/л	7,6±1,2	3,4±0,9	p<0,05
Длительность субфебрилитета, количество дней	10±4	6±4	p<0,02
Внутрибольничная пневмония, n (%)	2 (25%)	0	p<0,04
Летальность (30 дней)	0	0	

Статистические данные. Статистический анализ проводился с использованием теста Фишера, теста хи-квадрат, с поправкой Йейтса по необходимости и U-критерием Манна-Уитни для несвязанных непараметрических данных. Значительными считались значения $P<0,05$.

Результаты

Пациенты из группы воспалительной АБА были моложе пациентов с атеросклеротическим генезом заболевания (64 ± 5 и 71 ± 8 лет, соответственно; $p<0,05$) и чаще в предоперационном периоде предъявляли жалобы на боли в животе и пояснице (62% и 8%, соответственно; $p<0,05$). По данным МСКТ аортографии структура аортальной стенки на срезах при воспалительной АБА и атеросклеротической АБА не отличалась. Признаки диссекции выявлены при МСКТ аорты только в группе атеросклеротической АБА у трех пациентов. Диаметры аневризматического мешка были сопоставимы в обеих группах.

У двух пациентов с воспалительной АБА в анамнезе прослеживались указания на лекарственную аллергию. Еще у одного пациента в анамнезе был аутоиммунный тиреоидит. Никто из пациентов не принимал глюкокортикостероиды до операции.

В исследуемой группе у 8 (40%) пациентов в представленных образцах тканей стенки аорты обнаружен повышенный титр IgG4, выявлены утолщение адвентиции, признаки флебита, что подтверждает предположение об аутоиммунной этиологии заболевания аорты (рис. 1). У остальных пациентов по результатам иммуногистохимического и гистологического исследований подтвержден атеросклеротический генез аневризмы, для которого характерна истонченная интима с кальцинированными включениями.

У части пациентов (75%, n=6) из группы воспалительной АБА был обнаружен повышенный титр IgG4 в сыворотке крови и повышенный уровень СРБ (табл. 2). В раннем послеоперационном периоде 2 пациента с воспалительной АБА перенесли внутрибольничную пневмонию. Кроме того, пациенты из группы воспалительной природы аневризмы в послеоперационном периоде имели более длительный период гипертермии.

Группы не различались по 30-дневной летальности.

Обсуждение

В настоящем исследовании проанализированы клинические характеристики IgG4-воспалительной АБА. При оценке ограниченной выборки пациентов АБА, подлежащих хирургическому лечению, установлено, что IgG4-воспалительная АБА встречалась в 40% случаев АБА. У пациентов IgG4-воспалительная АБА протекала на фоне аллергических или аутоиммунных нарушений. Для IgG4-воспалительной АБА характерно утолщение адвентиции с многочисленной инфильтрацией IgG4-положительными плазматическими клетками и облитерирующим флебитом.

Примечательно, что 40% случаев от общего числа АБА, подлежащих хирургическому лечению, оказались именно IgG4-воспалительные АБА. До начала настоящего исследования мы не считали, что IgG4-воспалительная АБА является распространенным заболеванием. К сожалению, до сих пор неизвестна точная распространенность и заболеваемость IgG4-связанной разновидностью АБА, включая и нехирургические случаи. Однако мониторинг концентрации IgG4 в сыворотке крови может быть полезным неинвазивным методом диагностики как IgG4-воспалительной АБА, как и иных IgG4-ССБ.

IgG4-ССБ имеет сходные клинические проявления независимо от органа, в котором происходило формирование заболевания [4]. В недавнем прошлом выдвинуто предположение, что между иммуноглобулином G4 (IgG4) и идиопатическими склерозирующими заболеваниями существует тесная взаимосвязь. IgG4-связанное склерозирующее заболевание, так называемая IgG4-связанная склерозирующая болезнь (IgG4-ССБ) впервые описана применительно к аутоиммунному панкреатиту (склерозирующему панкреатиту) [6]. Впоследствии описание этого заболевания включило в себя поражение других органов, в том числе желчного протока, слюнной железы, забрюшинного пространства и легкого [7]. Вне зависимости от пораженного органа, IgG4-ССБ демонстрирует общие клинико-

патологические признаки. IgG4-ССБ чаще встречается среди мужчин, для нее свойственны повышенный уровень IgG4 в сыворотке крови и высокая чувствительность к глюкокортикостероидам [3]. При данном заболевании описаны диффузная лимфоплазматическая инфильтрация, неоднородный фиброз и облитерирующий флебит. Иммуногистохимическая окраска на IgG4 выявляет диффузную инфильтрацию IgG4-положительными плазматическими клетками [6]. Кроме того, у некоторых пациентов в патологический процесс вовлекаются различные органы как одновременно, так и в процессе динамического наблюдения [4], что указывает на системный характер IgG4-ССБ. Его важнейшей клинической характеристикой по-прежнему остается чувствительность к стероидам. IgG4-ССБ обычно проявляется в виде псевдоопухолового образования пораженного органа и в некоторых случаях получает название воспалительной псевдоопухоли [8-9]. Положительный ответ IgG4-ССБ на стероидную терапию, как правило, развивается в течение 2 или 3 нед. При этом открытым остается вопрос, эффективна ли стероидная терапия в лечении IgG4-воспалительной АБА, и безопасна ли она для других органов и систем. В рамках настоящего исследования ни один пациент не получал стероидную терапию, хотя и предполагалось, что утолщение адвентиции можно уменьшить посредством ее применения. Предоперационная стероидная терапия может оказаться полезной для уменьшения фиброзного сращения в забрюшинном пространстве, что позволит снизить риск хирургического вмешательства. Однако в этом случае может возрасти риск разрыва аневризмы в связи с истончением адвентиции. Поэтому следует соблюдать баланс между уменьшением сращения в забрюшинном пространстве и риском разрыва аневризмы. Полученные данные подчеркивают необходимость проведения дальнейших исследований, чтобы заключить, как именно следует использовать стероиды в медикаментозном лечении IgG4-воспалительной АБА.

При хирургическом вмешательстве из-за присутствия при воспалительной АБА плотного фиброзного сращения со структурами, прилегающими к брюшной аорте, рассечение затруднено, а непреднамеренное прокалывание аневризмы может привести к летальным осложнениям [4]. Коэффициент смертности при атеросклеротической АБА, по данным из литературы, составляет 3-4% [2]. Из трех групп только в подгруппе пациентов с IgG4-воспалительной АБА (2 случая) имели место смерти в течение 30 дней после операции (летальность 15%), вероятно, потому, что более тесное фиброзное сращение при IgG4-воспалительной АБА создает больше трудностей при хирургической операции. Можно предположить, что эндоваскулярный подход в сочетании

со стероидной терапией будет более подходящим в лечении IgG4-воспалительной АБА.

До сих пор интерпретация воспалительной АБА неоднозначна. Некоторые исследователи рассматривают воспалительную АБА как крайний случай атеросклеротической АБА [5, 7], тогда как другие предлагают видеть в воспалительной АБА аутоиммунный или инфекционный процесс [8, 9]. Мы изучили воспалительную АБА с точки зрения IgG4-ССБ и пришли к выводу, что воспалительные АБА можно разделить на два типа: IgG4-связанные и IgG4-несвязанные случаи [9]. Существует мнение, что IgG4-воспалительная АБА является уникальной категорией аневризм, для которой характерна IgG4-связанная иммунная реакция. Такие аневризмы могут быть одним из проявлений IgG4-ССБ. Четко разделять на IgG4-связанные и несвязанные случаи среди воспалительной АБА чрезвычайно важно, поскольку эти два заболевания имеют разные клинико-патологические характеристики. В частности, они различаются в отношении риска развития разрыва аневризмы или чувствительность к стероидам.

Любопытно, что пациенты с IgG4-воспалительной АБА также часто страдали от осложнений аллергического характера, таких как бронхиальная астма или лекарственная аллергия. Кроме того, концентрация IgE в сыворотке крови значительно повышалась в случаях IgG4-связанного заболевания. Конкретный характер иммунной реакции при IgG4-ССБ по-прежнему остается неоднозначным, и на сегодняшний день механизмы инфильтрации IgG4-положительными плазматическими клетками и повышения концентрации IgG4 в сыворотке до конца не изучены. Тем не менее, внимание большинства исследователей привлекает связь между IgG4-ССБ и аллергическими реакциями [8]. Недавно в Японии завершено исследование, в котором оценивалась продукция цитокинов при IgG4-ССБ. Установлено, что при IgG4-ССБ повышено содержание Th2-клеток с продукцией таких цитокинов, как интерлейкин 4, интерлейкин 5, интерлейкин 13, трансформирующий фактор роста β и интерлейкин 10 (IL-10) [8]. Иммунные реакции с преобладанием Th2-клеток, наблюдаемые при IgG4-ССБ, отличались от таковых при большинстве аутоиммунных заболеваний, для которых характерны реакции с активацией Th1-клеток, и в значительной степени напоминали аллергическую реакцию. Кроме того, существует мнение, что IL-10 может принимать участие в повышении концентрации IgG4 в сыворотке крови и инфильтрации IgG4-положительными плазматическими клетками, поскольку IL-10 потенциально стимулирует выработку IgG4 В-лимфоцитами. Трансформирующий ростовой фактор β , ответственный за процессы фиброза, также может принимать участие в образовании спаечного процесса [9].

Rose DF и Dent TL считают, что воспалительная АБА рассматривалась как крайний случай воспалительного процесса при атеросклеротической АБА из-за отсутствия четких отличий между атеросклеротической и воспалительной АБА [6]. Однако, учитываемая аутоиммунные аспекты не-IgG4-ВАБА, существуют и другие гипотезы, такие как аутоиммунные реакции на местные антигены, среди которых окисленные липопротеины низкой плотности и цероид, присутствующий в атеросклеротической бляшке [9]. Через поврежденную интиму и медию стенки аорты в течение длительного времени происходит проникновение неизвестных антигенов, которые могут играть определенную роль в поддержании хронического воспаления. Другим возможным этиологическим фактором было присутствие инфекционного агента, такого как *Chlamydia pneumonia* и *Cytomegalovirus* [9].

При выделении различных подгрупп ВАБА понадобятся дальнейшие исследования, направленные на изучение патогенеза не-IgG4-ВАБА.

В заключение необходимо отметить, что настоящее исследование, несмотря очевидные ограничения, связанные с анализом небольшой выборки, показывает, что IgG4-воспалительная АБА, вероятно, является нередким заболеванием. Нам представляется важным точно диагностировать IgG4-воспалительную АБА, поскольку клинико-морфологические характеристики пациентов с этим заболеванием отличаются от таковых для пациентов с атеросклеротической АБА и не-IgG4-воспалительной АБА.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Walker DI, Bloor K, Williams G, et al. Inflammatory aneurysms of the abdominal aorta. *Br J Surg.* 1972;59:609-14. doi:10.1002/bjs.1800590807.
2. Menegolo M, Colacchio EC, Piazza M, et al. Current management of inflammatory abdominal aortic aneurysms. *Italian J Vascular Endovascular Surgery.* 2018;25:50-7. doi:10.23736/S1824-47771701319-5.
3. Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2018;67:2-77. doi:10.1016/j.jvs.2017.10.044.
4. Kasashima F, Kawakami K, Matsumoto Y, et al. IgG4-related arterial disease. *Ann Vasc Diss.* 2018;11:72-7. doi:10.3400/avd.ra18-00012.
5. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:2466-75. doi:10.1002/art.39205.
6. Wang L, Chu X, Ma Y, et al. A comparative analysis of serum IgG4 levels in patients with IgG4-related disease and other disorders. *Am J Med Sci.* 2017;354:252-6. doi:10.1016/j.amjms.2017.05.009.
7. Lv X, Gao F, Liu Q, et al. Clinical and pathological characteristics of IgG4-related interstitial lung disease. *Exp Ther Med.* 2018;15:1465-73. doi:10.3892/etm.2017.5554.
8. Kasashima S, Zen Y. IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(1):18-23. doi:10.1097/BOR.0b013e32833ee95f.
9. Hourai R, Kasashima S, Sohmiya K, et al. IgG4-positive cell infiltration in various cardiovascular disorders — results from histopathological analysis of surgical samples. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17:52. doi:10.1186/s12872-017-0488-3.