

Onemocnění asociované s IgG4

IgG4-related disease

Adam Z.¹, Adamová Z.², Řehák Z.³, Koukalová R.³

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU FN Brno

² Chirurgické oddělení, Vsetínská nemocnice a.s.

³ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

Souhrn

Východiska: Onemocnění asociované s IgG4 je nemaligní chronická choroba vyvolaná imunitním systémem. Její pojmenování se ustálilo až v roce 2012 a první diagnostická kritéria byla zveřejněna v roce 2020; jde tedy o jednotku rozpoznanou teprve nedávno. Může se projevit v kterékoliv lokalizaci fibroinflatorními ložisky. Často se jedná o multiorgánové postižení, které může být zaměněno s malignitou, infekcí či autoimunitním postižením. Ačkoliv může být teoreticky postižen kterýkoliv orgán, predilekčními místy výskytu jsou slinné žlázy, orbita a slzné žlázy, pankreas a žlučový strom, plíce, ledviny, aorta a retroperitoneum, meningy a štítná žláza. **Cíl:** Ke stanovení definitivní diagnózy jsou zapotřebí korelace klinických, serologických, radiologických a patologických vyšetření. Předkládáme nejnovější informace nezbytné ke stanovení této diagnózy.

Klíčová slova

IgG4 – Castlemanova choroba – eozinofilie – tumor pankreatu

Summary

Background: IgG4-related disease (IgG4-RD) is a non-malignant, chronic, immune-related disease. It was first recognized as a distinct disease in 2012 and the first classification criteria were published in 2020. This new entity can cause fibroinflammatory lesions in nearly any organ. It often presents as a multi-organ disease and can be confused with malignancy, infection or other immune-mediated conditions. Although the disease could affect virtually any organ, there are strong predilections for certain organs: the major salivary glands, the orbits and lacrimal glands, the pancreas and biliary tree, the lungs, the kidneys, the aorta and retroperitoneum, the meninges and the thyroid gland. **Purpose:** Correlation among clinical, serologic, radiologic and pathologic data is required for establishing IgG4-RD. We sum up the newest information necessary for the diagnosis.

Key words

IgG4 – Castleman disease – eosinophilia – pancreatic tumor

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Zuzana Adamová, Ph.D.
Vsetínská nemocnice a.s.
Nemocniční 955
755 01 Vsetín
e-mail: adamovaz@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 15. 8. 2020
Přijato/Accepted: 23. 12. 2020

doi: 10.48095/ccko202192

Úvod

Počátek poznání choroby asociované s IgG4 (IgG4-related disease – IgG4-RD) se datuje do roku 2000, kdy se japonští vědci snažili najít ukazatele, s jejichž pomocí by odlišili sklerotizující pankreatitidu od karcinomu pankreatu. Při analýze vzorků krve si všimli zvýšené koncentrace subtypu IgG nazvaného IgG4 [1]. Následně prokázali infiltraci polyklonálními plazmatickými buňkami, které obsahovaly tento subtyp imunoglobulinu. K tomu bylo zapotřebí použít speciální imunohistochemické barvení na IgG4 exprimující buňky v histologických vzorcích z patologicky změněné tkáně odebírané pacientům s autoimunitní pankreatitidou z jater a příp. ze žlučníku [2]. Jakmile byla tato jednotka laboratorně definována, ukázalo se, že do ní spadají choroby se zcela jinými, dříve zavedenými popisnými jmény.

První popis pacienta, který měl zřejmě IgG4-RD, zveřejnil již před dávnými lety chirurg Johann Freiherr von Mikulicz-Radecki. Popsal pacienta se systémovým zduřením slinných žláz, které byly infiltrovány mononukleárními buňkami, aniž by ovšem tušil další souvislost. Od jeho popisu se odvíjela popisná diagnóza Mikuliczova choroba.

Jevem podobným Mikuliczově chorobě je izolovaná submandibulární sklerotizující sialoadenitida a Riedlova tyreoiditida. Do této skupiny patří také multifokální fibroskleróza, mediastinální a retroperitoneální fibróza [3]. Nejčastěji postiženým orgánem je pankreas v rámci autoimunitní pankreatitidy, a proto se s tímto onemocněním setkávají gastroenterologové. Autoimunitní pankreatitida byla poprvé předpokládána již v roce 1961 sirem Henrim Sarlesem, ale potvrzena byla až podstatně později.

Povědomí o této nemoci se tedy pomalu rozvíjí od roku 2000, ale název této nemoci byl poprvé dohodnut na setkání odborníků v Bostonu v roce 2011 jako „IgG4-related disease“ [3,4] a závěry této konference byly publikovány v roce 2012, tedy teprve před 8 lety [3,4].

Název „IgG4-related disease“ odráží univerzálnost lokalizací IgG4⁺ plazmocelulárních infiltrátů a také charakteristické zvýšení koncentrací subtypu IgG4 [4].

Běžným projevem je zvětšení hlavních slinných žláz (příušní a submandibulární) a zbytnění slzných žlázek (Mikuliczova choroba), lymfadenopatie, orbitální pseudotumor, pankreatitida, sklerotizující cholangitida, retroperitoneální fibróza a tubulointersticiální nefritida [5].

Epidemiologie

Medián věku výskytu je 6. až 7. životní dekáda, poměr postižených mužů a žen je 2 : 1. Zprávy o epidemiologii se koncentrují na akutní autoimunitní pankreatitidu a pocházejí z hlavně z Japonska a Koreje, údaje o incidenci v Evropě, příp. v ČR nemáme. V Japonsku a v Koreji odhadují prevalenci nemoci na 4,6 a roční incidenci na 1,4 případů na 100 000 obyvatel. Další epidemiologická data jsou také z Japonska, v osmi velkých nemocnicích analyzovali v letech 2005–2013 celkem 235 pacientů. Medián věku při stanovení diagnózy byl 67 let a 90 % pacientů bylo ve věkovém intervalu 50–70 let. Při stanovení diagnózy byly příznaky přítomny u 70 % pacientů, ale 18 % udávalo jen nespecifické bolesti břicha. Celkem 39 % pacientů mělo diabetes mellitus a 30 % mělo buď alergickou rýmu či astma nebo medikamentózní alergii. U mužů byla nejčastěji postiženým orgánem slinivka břišní (63 %), následována slinnými žlázami, zatímco u žen byly v 57 % postiženy slinné žlázy a na druhém místě byla slinivka břišní [1–5]. Počet případů popsaných u dětí je malý, ale v jedné nedávné publikaci bylo popsáno 25 dětí, z nichž 11 mělo orbitální formu nemoci a tři měly autoimunitní pankreatitidu [6].

Patofyziologie

Přítomnost zvýšené koncentrace IgG4 v séru, plazmocelulární infiltráty s expresí IgG4⁺, zvýšený počet plazmoblastů a léčebná odpověď na monoklonální protilátka antiCD20 dává tušit, že na etiologii se podílí aktivace B-buněčné imunitní odpovědi. Ale IgG4 zřejmě nemá patofyziologický podíl na vývoji nemoci, neváže komplement a netvoří imunitní komplexy. Podtřída IgG4 je frakce nejméně zastoupená v imunoglobulinech třídy G. IgG4 tvoří jen 5 % celkového množství IgG. Na rozdíl od jiných imunoglobulinů je schopnost IgG4 akti-

vovat komplement omezená. Redukovaná vazba na antigeny, a tím redukovaná schopnost aktivace komplementu, vede k domněnce, že samotná molekula IgG4 není vlastní hnací silou nemoci, ale pouze jejím markerem. Tvorba podtříd imunoglobulinu typu G4 je následkem dlouhodobé expozice antigenům z potravy a antigenům zevního prostředí vůbec. Alergie dětského věku po zhojení v dospělém věku vykazují přeměnu z tvorby IgE na tvorbu IgG4. Podobný fenomén byl popsán po desenzibilizační léčbě v dospělém věku. Tento dílčí fakt ale nepomáhá k porozumění patofyziologii IgG4-RD.

Jedna z vysvětlujících hypotéz předpokládá, že neznámý podnět stimuluje iniciální TH1-imunitní odpověď, což způsobuje sekreci proinflatorních cytokinů a aktivaci B-lymfocytů a plazmocyty a také eozinofilních granulocytů. To vysvětluje častou eozinofilii, stejně jako vyšší hladinu IgA protilátek u postižených pacientů. Současně tento neznámý podnět stimuluje TH2-imunitní odpověď, což vede k expanzi a tvorbě IgG4 tvořících plazmatických buněk. Zřejmě dochází také k poruše funkce regulačních T-lymfocytů, která má za následek perzistující TH1- a TH2-imunitní odpověď.

Poškození orgánů však rezultuje z pokračující orgánové fibrózy. Ta se dává do souvislosti s nadprodukcí TH2-typických cytokinů (interleukinů – IL), konkrétně IL-4 a IL-13, a uvolnění IL-10 z autoregulačních T-buněk. Výsledkem je aktivace makrofágů a produkce profibrotických cytokinů, jako jsou transformující růstový faktor β 1 (transforming growth factor β 1 – TGF- β 1) a destičkový růstový faktor (platelet-derived growth factor – PDGF).

V centru etiopatogenetického dění je klonální expanze CD4⁺ cytotoxických T-lymfocytů, vyznačující se zvýšením jejich počtu jak v periferní krvi, tak i ve fibrotických ložiscích v postižených orgánech. Byl prokázán zvýšený počet T-regulačních elementů (T_{regs}) v periferní krvi, provázený zvýšenou hladinou jimi produkovaných cytokinů, vč. IL-1 a TGF- β v postižené tkáni. Naproti tomu pacienti s IgG4 mnohočetným myelomem nemají znaky IgG4-RD [7].

Tab. 1. Možné projevy onemocnění asociovaného s IgG4 [13,14].

Hlava	orbitální pseudotumor postižení slzných a slinných žláz: Mikuliczova choroba a Klittnerův tumor hypofyzitida hypertrofická pachymeningitida postižení horních dýchacích cest typu alergie a atopie, nasální polypy eozinofilní angiocentrická fibróza postižení žláz lze prokázat klinickým vyšetřením a dále pomocí PET/CT či CT
Krk	stenóza trachey, Riedlova tyreoiditida
Hrudník	astma intersticiální pneumonitida zánětlivý pseudotumor pleuritida mediastinální postižení na zobrazovacím vyšetření jsou zřetelná peribronchovaskulární a septální zesílení a dále se popisuje paravertebrální pruhovitá měkká tkáň obvykle na pravé straně, v úrovni Th8–Th11, která není spojená s aortou.
Kardiovaskulární	konstruktivní perikarditida periaortitida
Hepato-gastrointestinální	autoimunitní pankreatitida; projevuje se difúzním zvětšením pankreatu postihujícím více než 2/3 pankreatu. sklerotizující cholangitida jak intrahepatální tak extrahepatální cholecystitida zánět mesenteria gastritida
Nefrogenní	postižení ledvin; tubulointersticiální nefritida, membranózní glomerulonefropatie, obstruktivní uropatie způsobená fibrózou; časté je snížení koncentrace složek komplementu C3 a C4. CT může prokázat zesílení stěny pánviček a dále arey v ledvinovém kortexu se sníženou densitou prokazatelné při CT s aplikací kontrastní látky.
Hemopoetická tkáň	lymfadenopatie eozinofilie polyklonální hypergamaglobulinemie
Retroperitoneum	cirkumferentní zesílení stěny aorty či zesílení anterolaterální části aorty; často je postižena aorta pod odstupem renálních tepen a je přítomna retroperitoneální fibróza.
Jiné	bolestivá neuropatie způsobená retroperitoneální fibrózou nebo perineurální infiltrací

Současné studie prokazují, že centrální roli v patogenezi této nemoci mají CD4⁺SLAMF7⁺ cytotoxické T-lymfocyty [8]. Polyklonální B-lymfocyty tvoří obvykle klastry v okolí těchto CD4⁺ T-lymfocytů, které jsou poměrně četně zastoupeny v postižené tkáni. Oligoklonální expanze CD4⁺ cytotoxických T-lymfocytů v periferní krvi vysvětluje časté průkazy T-klonality při použití polymerázové řetězové reakce [9]. Tyto CD4⁺ buňky produkují profibrotické cytokiny, jako jsou IL-1,

TGF- β a interferon gama (IFN- γ), dále produkují cytolytické molekuly, jako jsou granzym A, B a perforin [10]. Tyto cytotoxické T-lymfocyty jsou pravděpodobně stimulovány kontinuální prezentací antigenu B-buňkami a plazmoblasty. Odpovědný autoantigen zatím nebyl popsán, ale byla prokázána role annexinu A11 a galektinu-3 [11,12]. Protilátková odpověď na galektin-3 je primárně typu IgG4 a IgE izotypů, což koreluje s nálezy imunoglobulinů u IgG4-RD.

Klinické projevy

IgG4-RD může postihovat téměř každý orgán vyjma synoviální tkáň. Fibroinformatorní choroba tvoří zánětlivé infiltráty a fibrotické změny predilekčně ve tkáních různých žláz. Přehled možných manifestací přináší tab. 1 a nejčastější orgánové projevy, tak jak se manifestovaly ve dvou velkých skupinách pacientů z Japonska a z USA [13,14], uvádí tab. 2. Je pravděpodobné, že lépe známé projevy nemoci, jako je autoimunitní pankreati-

Tab. 2. Frekvence diagnostikovaných projevů onemocnění asociovaného s IgG4 [13,14].

Parametr	Analýza z Japonska n = 334	Analýza z USA (Boston) n = 125
průměrný věk v době stanovení diagnózy	63,8 roku	55,2 roku
muži	61,4 %	60,8 %
zvýšená hladina IgG	> 95 %	51 %
průměrný počet postižených orgánů	3,2 (1–11)	2,3 (1–7)
slinné žlázy	72,3 %	28 % submandibulární 16,8 % příušní
slzná žláza v orbitě	57,1 %	22,4 %
lymfatické uzliny	56,5 %	27,2 %
pankreas	25,5 %	19,2 %
retroperitoneum a aorta	24,9 %	18,4 % retroperitoneum 11,2 % aorta
ledviny	23,7 %	12 %
plicí	23,4 %	17,6 %

tida, orbitální postižení a postižení slinných žláz, jsou rozpoznávány častěji než méně známé projevy onemocnění.

K hematologovi se pacienti s IgG4-RD dostávají s lymfadenopatií, eozinofilii a polyklonální hypergamaglobulinemií.

K chirurgovi se dostávají s podezřením na tumor pankreatu.

Zvětšení lymfatických uzlin na podkladě IgG4-RD je nejznámějším projevem manifestace IgG4-RD, postihuje 30–60 % [13,14]. IgG4 lymfadenopatie může být lokalizovaná nebo generalizovaná a může být součástí i dalšího postižení (plic, pankreatu). Může být také přítomno paralelní zvětšení slzných a slinných žláz. Problém je, že postižení uzlin mohou být příčinou dalších chorob [15]. Diferenciálně diagnosticky je vždy nutné myslet na Rosaiovu-Dorfmanovu chorobu, závažnou vaskulitidu či Castlemanovu chorobu [15].

Eozinofilie

Asi 40 % pacientů s IgG4-RD má eozinofilii, často provázenou astmatem [16,17]. IgG4-RD je tedy důležitá a zřejmě podhodnocená příčina sekundární či reaktivní eozinofilie [9].

Jak hypereozinofilní syndrom, tak IgG4-RD obvykle postihují kůži, plíce, zažívací trakt a lymfatické uzliny [9,16]. Idiopatický hypereozinofilní syndrom a hypereozinofilie bez zjevné příčiny jsou diagnózy, které se stanoví jedině vyloučením jiných známých příčin, a dle některých pramenů těchto eozinofilii bez objevené příčiny může být 30–50 % [18]. Proto je u pacientů s eozinofilii nejasné etiologie nutno myslet i na IgG4-RD. Znaky myeloidní klonální proliferace, jako je zvýšený počet blastů, abnormální karyotyp a mutace receptoru pro PDGFR- α/β , receptoru pro růstový faktor fibroblastů 1 (fibroblast growth factor 1–FGF-1) nebo genu PCM1–JAK2 se u pacientů s IgG4-RD nenacházejí. Ale odlišení lymfocytární varianty hypereozinofilního syndromu od IgG4-RD může být obtížnější. Aberantní T-buněčný fenotyp, například v případech lymfocytární varianty hypereozinofilního syndromu, zahrnuje zvýšený počet CD4⁺CD3⁻, CD3⁺/CD4⁻/CD8⁻ a CD4⁺/CD7⁻ T-lymfocytů, s nebo bez T-buněčné klonality [9,18].

Eozinofilie způsobená IgG4-RD je obvykle mírná či střední, jen výjimečně přesahují absolutní hodnoty eozinofilů $5 \times 10^9/l$ a mizí po kortikoidech či rituximabu.

Polyklonální hypergamaglobulinemie

IgG4-RD představuje novou jednotku při diferenciální diagnostice hypergamaglobulinemie.

Zvýšená koncentrace IgG4, často provázená vzestupem IgG1, způsobí polyklonální hypergamaglobulinemii. Zcela výjimečně tato elevace může vést k hyperviskóznímu syndromu. V současnosti není známa příčina vzestupu koncentrace IgG4, a tak je pochopitelná tendence nazývat tento jev epifenomenem. Ale zvyšují se i koncentrace volných lehkých řetězců. Hladina IgE bývá často vyšší, zvláště u pacientů s eozinofilii, zatímco IgA a IgM jsou v normě či jen nepatrně vyšší. Diagnostika IgG4-RD má svá specifika, je nutno vyloučit klonalitu. Co je příčinou hypergamaglobulinemie? Našli jsme jednu analýzu 130 pacientů s polyklonální hypergamaglobulinemií typu IgG nad 30 g/l z období, kdy ještě nebyla definována jednotka IgG4-RD. Nejčastějšími příčinami byly nemoci jater (66 %), autoimunitní nemoci pojiva (22 %), chronické infekce (6 %) a monoklonální gamapatie (5 %) [19]. V novější studii z jednoho centra bylo analyzováno 70 osob s koncentrací polyklonálního IgG ≥ 20 g/l. Bylo zjištěno, že 14 (20 %) pacientů mělo jako příčinu hypergamaglobulinemie IgG4-RD, což by znamenalo, že v diferenciální diagnostice hypergamaglobulinemie bude IgG4-RD hrát nepřehlédnutelnou roli [20]. Objev IgG4-RD vedl také k objevení reakcí subtypů IgG4 na různé stimuly; například asociace hepatitidy C se zvýšením koncentrace subtypu IgG1, asociace hypotyreózy a syndromu dráždivého tračníku se zvýšenou koncentrací subtypu IgG2, asociace revmatoidní artritidy se zvýšenou koncentrací subtypu IgG3 a IgG1 a také asociace celiakie se zvýšenou koncentrací subtypu IgG4 [21]. Zcela výjimečně byl popsán IgG4 myelom [7].

Vyšetření kostní dřeně v případě IgG4-RD nepřináší žádné dodatečné informace, počet plazmocytů nebývá zvýšen ani při vyšší hladině imunoglobulinů typu G.

Diferenciální diagnóza

Pacienti s IgG4-RD svými příznaky připomínají projevy maligních krevních ne-

mocí, např. lymfomu, myelomu či histiocytárních chorob. Multicentrická forma Castlemanovy choroby má s nimi mnohé společné rysy jako lymfadenopatie, infiltráty bohaté na IgG4⁺ plazmatické buňky a zvýšenou hladinu IgG4. IgG4-RD ale postihuje starší pacienty a jen výjimečně má inflamatorní známky odpovídající systémové zánětlivé reakci, v jejímž pozadí je u Castlemanovy choroby zvýšená koncentrace IL-6, a tedy i zvýšená hodnota C-reaktivního proteinu.

Také histiocytární choroba zvaná Rosaiova-Dorfmanova choroba a Erdheimova-Chesterova choroba vytváří závažná ložiska, která mohou imitovat IgG4-RD. Histopatologické vyšetření v případě Rosaiovy-Dorfmanovy choroby také vykazuje vyšší počet IgG4⁺ plazmatických buněk [22], ale obvykle spolu s CD68⁺ a S100⁺ histiocyty. Erdheimova-Chesterova choroba je asociovaná s morfoloogickým jevem zvaným emperipoléza.

Klasifikace histiocytárních neoplazií doporučuje při podezření na Rosaiovu-Dorfmanovu chorobu pátrat po zvýšeném počtu IgG4⁺ plazmatických buněk, ale jinak se Rosaiova-Dorfmanova choroba nepovažuje za součást IgG4-RD [23].

Asi třetina pacientů s Erdheimovou-Chesterovou chorobou má retroperitoneální fibrózu, což může vzbudit podezření na IgG4-RD; ale > 95 % s Erdheimovou-Chesterovou chorobou má postižení skeletu, což ale nebývá u IgG4-RD. Histologie u Erdheimovy-Chesterovy choroby vykazuje CD68⁺S100⁺CD1a⁻ histiocyty, často ve formě pěnitých buněk (foamy histiocytes) [23].

Mimoplicní sarkoidóza může mít také společné rysy s IgG4-RD, vč. polyklonální hypergamaglobulinemie, lymfadenopatie plicních nodulů a sklerotizující mezenteritidy a pachymeningitidy.

Pozornost byla věnována také asociaci IgG4-RD a maligních lymfomů. V asijské populaci byla častější asociace s tzv. MALT lymfomy (mucosal-associated lymphoid tissue lymphoma) lokalizovanými často v očnici, zatímco u bílé rasy byly popisovány divergentní typy lymfomů (difuzní velkobuněčný B-lymfom, folikulární, lymfoplazmocytární a také MALT lymfom) [24]. Také byla popsána IgG4-

-RD současně probíhající s autoimunitním lymfoproliferativním syndromem.

Stanovení diagnózy

V rozhovoru s pacientem je třeba zjistit, zda u něj nedošlo ke zvětšení uzlin, které mohou svoji velikost postupně měnit (v průběhu času se zvětšovat a zmenšovat), zeptat se na otoky a zduření slinných žláz, na příznaky tzv. sicca syndromu, na nevysvětlitelnou pankreatitidu a žloutenku. Zásadní je ale histologický průkaz nemoci. A pokud se nemoc histologicky prokáže, tak je zásadní cílené vyšetření pátrající po známkách poškození orgánů a po retroperitoneální fibróze. Přehled vyšetření a nálezů typických pro IgG4-RD přináší tab. 3.

Vyšetření subtypů IgG (IgG1–IgG4)

Asi 70 % pacientů s IgG4-RD má zvýšené hladiny IgG4. Monoklonální imunoglobulin se musí samozřejmě také vždy vyšetřit. Zvýšená hladina IgG4 má diagnostickou senzitivitu 83–97 % a specifitu 60–85 % s tím, že za hranici se bere horní limit normálních hodnot [25]. Obvykle se za horní hranici normy bere 1,35 g/l, i když tato vždy souvisí s použitou metodou a může se měnit. Mírně zvýšené hodnoty IgG4 je možné prokázat i v jiných případech. Výrazné zvýšení koncentrace IgG4 > 5 g/l je přibližně z 90 % specifické pro IgG4-RD. Kolísání hladiny však není dáno jenom metodami stanovení IgG4, ale také v případě nemoci IgG4-RD závisí na míře orgánového škození. Ve studii z Bostonu mělo jen 53 ze 103 pacientů zvýšené hladiny IgG4 [13]. V Japonsku ve skupině 334 pacientů mělo > 95 % zvýšené IgG4 [14]. Dle multietnické studie bylo prokázáno, že Asiaté měli vyšší sérové IgG4 než ostatní etnika (medián 11,2 vs. 2,9 g/l; $p = 0,0094$). Zvýšená hladina IgG4 měla senzitivitu 96 % u Asiátů a jen 67 % u ostatních etnik [26]. Poměr IgG4/IgG je typicky > 0,2 v případě IgG4-RD, ale tento poměr nezvyšuje specifitu sérové koncentrace IgG4. Proto v Evropě není měření podtypů IgG vhodné pro screening ani pro vyloučení nemoci. V západní Evropě má asi jen 50–59 % osob s onemocněním asociovaným s IgG4 zvýšené hladiny IgG4, zatímco

v Asii jsou tyto hladiny zvýšeny u 100 % osob. Problém je, že u některých chorob může být vyšší koncentrace imunoglobulinů podtypů G4, aniž by se jednalo o onemocnění asociované s IgG4.

Zvýšené hodnoty IgG4 v séru jsou nespecifické a tento laboratorní náález se vyskytuje také u multicentrické Castlemanovy choroby, alergických onemocnění vč. eozinofilní granulomatózy s polyangiitidou (syndrom Churgova-Straussové) a sarkoidózy. V laboratorním obraze se lze setkat i s pozitivitou antinukleárních protilátek a s pozitivitou revmatoidních faktorů, s typicky sníženou hodnotou C3 a C4 složky komplexu, se vzestupem IgE a s přítomností tkáňové depozice imunokomplexů.

Zanedbatelný ovšem není ani analytický problém a problém s interpretací výsledků. Existují dvě hlavní nefelometrické metody (Siemens (Německo) a Binding Site (Velká Británie)), které se liší a které mají své interpretační problémy. A proto někteří autoři doporučují vyšetření koncentrace IgG4 hmotnostní spektrometrií [27].

Při prvním pohledu na hodnoty podtypů IgG nás překvapilo, že hodnota celkového IgG je nižší než součet koncentrací podtypů imunoglobulinu IgG1 až IgG4, a tak připojíme stručný souhrn měření kvantity imunoglobulinů, aby bylo jasné, proč součet naměřených koncentrací podtypů imunoglobulinů nemusí souhlasit s naměřeným celkovým množstvím IgG.

Měření celkové koncentrace imunoglobulinu typu IgG se dnes rutinně provádí ve většině biochemických laboratoří. Měření podtypů IgG nebo IgA se provádí jen ve speciálních imunologických laboratořích.

Koncentrace celkového IgG a jeho podtypů se stanovují nefelometricky. Logicky zní, že naměřená koncentrace celkového IgG by se měla rovnat součtu naměřených koncentrací imunoglobulinů IgG1⁺, IgG2⁺, IgG3⁺ a IgG4⁺. To však při nefelometrickém stanovení celkového IgG a při stanovení koncentrace jednotlivých podtypů imunoglobulinů neplatí.

Princip nefelometrického měření koncentrace celkových IgG je reakce firemního činidla (směsi protilátek proti IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 v určitém poměru a koncentraci) se sérem nemocného. Po inku-

Tab. 3. Vyšetření a typické nálezy u onemocnění asociovaného s IgG4 [16].

Vyšetření	Typické nálezy
krevní obraz	U 40 % eozinofilie, obvykle mírná.
zánětlivé markery	C-reaktivní protein je normální či jen mírně zvýšený do 20 mg/l (při absenci infekce).
subtypy IgG	Mírné zvýšení IgG4 > 1,5–5,0 je nespecifické a 30 % pacientů s onemocněním asociovaným s IgG4 má normální hladiny IgG4. Výrazněji zvýšený IgG4 > 5,0 g/l je užitečný pro stanovení diagnózy i sledování léčby. Ostatní subtypy imunoglobulinů IgG mohou být mírně zvýšené. Poměr IgG4/IgG je typicky > 0,2.
imunoglobuliny	IgA a IgM mohou být v normě či mírně zvýšené. Snížené koncentrace imunoglobulinů nejsou typické. Nutno vyloučit monoklonální imunoglobulin.
autoprotilátky	Antinukleární protilátky a revmatoidní faktor mohou být slabě pozitivní.
komplement	Často snížen, hlavně při tubulointersticiální nefritidě
vyšetření moče	Albuminurie je častá, a může být i proteinurie, kvantitou se blíží nefrotickému syndromu (při membranoproliferativní glomerulonefritidě).
vyšetření lipázy amylázy glukózy, glykovaného hemoglobinu, jaterních enzymů, TSH, kreatininu urey a vyšetření proteinurie a albuminurie	Subklinické pankreatitida se zvýšenou lipázou, glukózovou intolerancí, hepatopatií a albuminurií jsou běžné.
CT krku, hrudníku, břicha a pánve	Difúzní či segmentální zvětšení pankreatu, často s hypodenzitami. V ledvinách a duktálních orgánech – žlučovém traktu a bronších může být patrné zesílení stěny, zesílení stěny aorty, poškození jater, retroperitoneální fibróza.
v případě zvětšení slzné žlázy vhodné provést CT hlavy s cílem průkaz postižení orbity	Pacienti s expanzí v orbitě mají typicky zbytnění slzné žlázy.
histopatologické vyšetření	
hodnocení archivních vzorků	V případě dostupnosti archivních biopsií mělo by se v nich doplnit barvení na IgG4/IgG.
nové biopsie	Pro diagnostiku se preferují biopsie patologické tkáně, v nichž se pátrá po fibrotizaci, obliterativní flebitidě a polyklonálním lymfoplazmocytním infiltrátu s poměrem IgG4+/IgG+ plazmatických buněk > 40 %. V případě že biopsie postiženého orgánu by byla riziková, doporučuje se biopsie malé slinné žlázy třeba ze rtu. Pro diagnostiku se preferuje jiný odběr než uzliny, protože v lymfatické uzlině nebývá fibróza ani obliterativní flebitida. Postižené uzliny jsou obvykle masivně infiltrované plazmatickými buňkami s poměrem IgG4/IgG > 40 %. Postižení kostní dřeně při eozinofilii a zvýšeném počtu IgG4 plazmatických buněk je vzácné a může zcela chybět i při výrazném hypergamaglobulinémii.

baci séra pacienta s tímto činidlem se vytvoří vazby mezi IgG1 v séru pacienta a protilátkami anti-IgG1 obsaženými ve firemním činidlu a mezi IgG2 a protilátkami anti-IgG2 atd., a tím vzniknou imunokomplexy, které vytvoří zákal. Nefelometr pak měří rozptýl světla procházejícího zákal, který následně přepočítá na koncentraci imunoglobulinů.

Pokud ale sérum vyšetřovaného pacienta obsahuje výrazně vyšší koncentraci některé podtřídy IgG (např. IgG4), která přesahuje koncentraci protilátek proti IgG4, tak po navázání všech protilátek proti IgG4 na imunoglobulin IgG4 zůstane v roztoku ještě mnoho molekul imunoglobulinu IgG4, na něž již nezbyly žádné protilátky proti IgG4, které by se na ně navázaly. A molekuly IgG4, na které již nezbyla žádná molekula protilátky proti IgG4, nemohou vytvořit zákal, a tak uniknou měření.

Proto je potom výsledná koncentrace celkových IgG imunoglobulinů nižší než součet koncentrací IgG1 až IgG4. V tomto případě je nutné brát koncentraci celkových IgG pouze jako orientační a nelze na ni brát zřetel.

Vyšetření krve průtokovou cytometrií
Aktivitu nemoci lze hodnotit i pomocí průtokového cytometrického vyšetření.

Vyšetření krve průtokovou cytometrií

Aktivitu nemoci lze hodnotit i pomocí průtokového cytometrického vyšetření.

Někteří autoři dávají před vyšetřením hladiny IgG4 v séru přednost podchyzení obvykle dramaticky zvýšeného počtu IgG4⁺ plazmoblastů v periferní krvi. Toto flow-cytometrické vyšetření slouží nejen pro diagnostiku aktivní formy IgG4-RD, ale i pro monitoraci vývoje nemoci. Vysoký počet plazmoblastů v periferní krvi lze identifikovat pomocí vícebarevné průtokové cytometrie (CD1910w, CD38⁺, CD20⁻, CD27⁺). Plazmoblasty bývají zvýšeny i v případě normálních hladin IgG4 v séru. Vyšetření zvýšeného počtu cirkulujících plazmoblastů je doporučováno jako potenciální diagnostický biomarker nemoci, využitelný i v hodnocení hloubky léčebné odezvy a odhalení progresu s potřebou zahájení opětovné léčby. Flow-cytometrická detekce plazmoblastů v krvi poskytuje modalitu s vyšší senzitivitou pro diagnostiku IgG4-RD. Při použití hranice 900/ml se uvádí senzitivita 95 % a specifita 82 % [28]. Tento typ flow-cytometrického vyšetření ale vyžaduje velmi výkonný mnohobarevný flow-cytopetr a zkušené pracovníky.

Histopatologie

Histologie se bere za základ pro stanovení diagnózy s výjimkou případů s typickými změnami na pankreatu odpovídajícími autoimunitní pankreatitidě. Pokud je obraz postižení pankreatu dostatečně specifický, může být od biopsie ustoupeno [3,29].

Histologický obraz IgG4-RD má tři hlavní charakteristiky:

- denzní polyklonální lymfoplazmocytární infiltrát bohatý na IgG4⁺ plazmatické buňky;
- storiformní fibrózu;
- obliterativní flebitidu.

Diagnostický počet IgG4⁺ plazmocytů v jednom zorném poli mikroskopu se liší dle tkáně, od hodnoty >10/zorné pole v případě mening po >100/zorné pole v případě kůže. Ale nehledě na absolutní počet IgG4⁺ plazmocytů v zorném poli se za patognomický pro IgG4-RD bere poměr IgG4⁺/IgG⁺ plazmatických buněk > 40 %.

Pro stanovení diagnózy IgG4-RD je také požadována fibróza a může být prokazatelná třeba jen fokálně. Storiformní

fibróza však nemusí být zastížena v malých vzorcích, a pro průkaz nemoci je proto třeba vždy většího vzorku.

Třetím charakteristickým znakem je obliterativní flebitida, žilní lumen je obliterováno inflamatorním lymfoplazmocytárním infiltrátem. Doporučuje se sledovat v histologickém preparátu průběh arterií a arteriol a pátrat, zda jsou provázeny žilními cestami, protože pokud žíly nejsou jasně zřetelné, mohly být nahrazeny zánětlivým infiltrátem. Barvení na elastin může pomoci identifikovat kompletně obliterované žilky.

Dalším histologickým znakem je flebitida bez obliterace cévního lumen a zvýšený počet eozinofilů.

Pokud mají nemocní archivované histologické vzorky z předchozích odběrů, tak se doporučuje zpětně v nich doplnit imunohistochemické barvení na IgG4⁺ pozitivní buňky.

Samotný zvýšený počet IgG4⁺ plazmatických buněk, který je patrný ve všech vzorcích tkání postižených IgG4-RD, není dostatečně specifický nále. Četné chronické inflamatorní procesy, jako jsou vaskulitidy, zánětlivé nemoci střeva a lymfomy, mohou vykazovat zvýšený počet IgG4⁺ plazmatických buněk, ale nejsou přítomny další histologické znaky, jako je storiformní fibróza, obliterující flebitida a absence granulomatózního zánětu.

Postižení kostní dřene není u IgG4-RD běžné a obliterativní flebitida a storiformní fibróza nejsou typicky přítomny v kostní dřeni a v lymfatických uzlinách pacientů s IgG4-RD. Pro odběr histologie je tedy nutno vždy volit orgán a tkáň, které na zobrazovacích vyšetřeních vykazují známky postižení.

U pacientů s proteinurií se provádí biopsie ledvin. Postižení ledvin v případě IgG4-RD může nabýt dvou histologických obrazů. V 80 % případů to bývá hypokomplementární tubulointericiální nefritida a ve 20 % případů membranoproliferativní nefritida [30].

U pacientů, u nichž nelze postižený orgán biopsovat, se doporučuje odběr malé slinné žlázy ze rtu. Dokonce v případech bez klinického průkazu postižení velkých slinných žláz nebo sicca syndromu může při minimální invazivitě tato biopsie někdy pomoci. V jedné stu-

dii 66 pacientů se suspektním IgG4-RD prokázala biopsie labiální žlázy senzitivitu 55 % a specifitu 100 % [31].

Z pragmatického pohledu je u pacientů, kteří mají klasické laboratorní a zobrazovací příznaky IgG4-RD, ale jsou křehcí na provedení biopsie nebo biopsie neprokázala jasný závěr, možné diagnózu uzavřít jako suspektní IgG4-RD a (při vyloučení jiných chorob) tyto případy léčit jako IgG4-RD.

Diagnostická kritéria IgG4-RD publikovaná v roce 2020

Znaky nemoci jsou popsány výše, ale stanovení diagnózy nemusí být v konkrétním případě vždy jednoduché a jednoznačné. Z těchto důvodů vznikají diagnostická kritéria.

Pojmenování nemoci bylo poprvé publikováno v roce 2012 a diagnostická kritéria byla vytvořena a odsouhlasena v roce 2019, zveřejněna v roce 2020 [32,33]. Tato kritéria uvádějí rozdílnou váhu jednotlivých nálezů, hodnotí je body a pro stanovení diagnózy požadují dosažení 20 bodů. Autoři doporučují u pacientů vykazujících typické orgánové změny (postižení pankreatu, slinných žláz, orbit, žlučových cest, ledvin plic, štítné žlázy, aorty retroperitonea či mening ve formě pachymeningitidy či změny štítné žlázy) provést biopsii a vyhodnotit ji dle citovaného doporučení [32,33]. V případě podezření na IgG4-RD pak doporučují provést CT či PET/CT s ¹⁸F-fluorodeoxyglukózou (18F-FDG-PET/CT) hrudníku, břicha a pánve. Ve výjimečných případech postižení slzných očních žláz se doporučuje také CT zobrazení orbit a hlavy. Vyšetření PET vykazuje vyšší senzitivitu pro detekci nemoci v arteriích, slinných žlázách a v lymfatických uzlinách [34]. Pro odhalení postižení ledvin se doporučuje vyšetřit albuminurii a proteinurii za 24 hodin a sérové hladiny C3/C4.

Všechny výsledky by pak měly být zkonfrontovány s publikovanými kritérii. Uvedené mezinárodní doporučení obsahuje také tabulku vylučovacích kritérií, která je také nutno projít. Kritéria nemoci uvádí tab. 4.

IgG4-RD se většinou chová indolentně, ale je třeba zjistit, kde tato nemoc není spojena s postižením životně důležitých orgánů, kam patří retroperito-

Tab. 4. Mezinárodní kritéria pro onemocnění asociované s IgG4 z roku 2020 [32,33].

Histopatologie	
bez průkazu typických změn	0
denzní lymfocytární infiltrát	+4
denzní lymfocytární infiltrát + obliterativní flebitida	6
denzní lymfocytární infiltrát + storiformní fibróza s obliterativní flebitidou nebo bez ní	+13
Imunohistochemické vyšetření s barvením na IgG4⁺ buňky	
IgG4 ⁺ /IgG ⁺ poměr je 0–40 a počet IgG4 ⁺ buněk na zorné pole je 0–9	0
IgG4 ⁺ /IgG ⁺ poměr je > 41 a počet IgG4 ⁺ buněk na zorné pole je 0–9	+7
IgG4 ⁺ /IgG ⁺ poměr je 0–40 a počet IgG4 ⁺ buněk na zorné pole je ≥ 10	
IgG4 ⁺ /IgG ⁺ poměr je >41–70 a počet IgG4 ⁺ buněk na zorné pole je ≥ 10	+14
IgG4 ⁺ /IgG ⁺ poměr je ≥ 71 a počet IgG4 ⁺ buněk na zorné pole je 10–50	
IgG4/IgG poměr ≥ 71 a počet IG4 ⁺ buněk na zorné pole je ≥ 51	+16
Sérová koncentrace IgG4	
normální či nevyšetřená	0
> normální, ale < 2× horní limit normálu	+4
2–5× horní limit normálu	+6
> 5× horní limit normálu	+11
Vyšetření bilaterálního postižení slzných žláz, parotitida sublingválních a submandibulárních slinných žláz	
není postižen žádný pár žláz	0
je postižen jeden pár žláz	+6
je postiženo dva a více párů žláz	+14
Hrudník, zobrazení hrudníku (CT)	
nevyšetřen či vyšetřen bez patologického nálezu	0
peribronchovaskulární a septální zesílení	+4
paravertebrální pruhovitá měkká tkáň v hrudníku	+10
Pankreas a žlučové cesty	
nevyšetřeny či žádné změny	0
difuzní zvětšení pankreatu a ztráta lobulace pankreatu	+8
difuzní zvětšení pankreatu a okraj se snížením enhancementu při CT vyšetření	+11
postižení pankreatu současně s postižením žlučových cest	+19
Ledviny	
nevyšetřeny nebo bez patologického nálezu	0
snížení koncentrace komplementu C3 a C4	+6
zesílení ledvinové pánevky a měkkých tkání	+8
oboustranně arey nízké denzity v kůře ledvin	+10
Retroperitoneum	
nebylo vyšetřeno nebo bez patologického nálezu	0
difuzní zesílené stěny abdominální aorty	+4
cirkumferentní nebo antolaterálně uložená měkká tkáň kolem infrarenální části aorty nebo ilických cév	+8

Pro stanovení diagnózy onemocnění asociovaného s IgG4 je zapotřebí nejméně 20 bodů.

neální fibróza, periaortitida nebo postižení koronárních arterií, což se může vyvinout poměrně rychle. Fibrotické změny jsou obvykle ireverzibilní, proto je třeba včasné léčby.

Léčba

Glukokortikosteroidy

Mezinárodní doporučení pro léčbu bylo publikováno v roce 2015 a do léta 2020 nevyšla novější verze [35]. Steroidy jsou léčbou 1. linie pro mnoho pacientů. V rámci klinické studie 44 pacientů s IgG4-RD z Japonska bylo dosaženo 93 % léčebných odpovědí a 66 % kompletních remisí [36]. Pacienti dostávali prednison v dávce 0,6 mg/kg/den v iniciační dávce, s postupným poklesem o 5 mg každé 2 týdny [36].

Prednison se podává zpočátku v dávce 30–40 mg denně po dobu 2–4 týdnů, pak následuje postupné snižování. Celková doba léčby glukokortikoidy se pohybuje mezi 3–6 měsíci.

Po ukončení této léčby se uvádí možnost přejít na udržovací dávku 2,5–5 mg denně. Počet recidiv se pohybuje v rozmezí 23–34 %. Agresivnější léčba se doporučuje v případě vysokých hladin IgG4 při multiorgánovém postižení u léčby recidiv a při postižení proximálních žlučových cest.

Glukokortikosteroidy jsou účinnou léčbou zejména v iniciační, „prefibrotické“ fázi onemocnění, přičemž u části nemocných je úspěšná i jako léčba udržovací.

Pacienti s vyšším počtem eozinofilů, s postižením slzných žláz nebo s postižením pěti a více orgánů měli v kohortě 215 čínských pacientů větší riziko selhání glukokortikoidů [37]. Někteří navrhují ponechat udržovací dávku 5 mg prednisonu v případě autoimunitní pankreatitidy, což by mělo snižovat počty relapsů v oblasti pankreatu [38]. Ale toxicita steroidů u pacientů s IgG4-RD není zanedbatelná, u 40 % z nich dochází k manifestaci diabetu mellitu či zhoršení kompenzace stávajícího diabetu. Proto je třeba sledovat hladiny glukózy.

Léky ze skupiny antirevmatik modifikujících průběh nemoci

Dále byla použita tzv. antirevmatika modifikující průběh nemoci, kam se řadí léky ze skupiny cytostatik a imunosupre-

siv, které mají potenciál tlumit aktivitu systémových nemocí pojiva. K dispozici jsou pouze popisy případů či malé skupiny pacientů. Tyto léky mohou snížit nutně dávky glukokortikoidů a napomoci dosažení remise, příp. mohou u některých pacientů pomoci udržet remisi. Pro léčbu této nemoci byly použity obvykle v kombinaci s glukokortikoidy. Jednalo se o následující léky: azathioprin, cyklosporin, mykofenolát mofetil, 6-merkaptopurin, metotrexát, takrolimus a cyklofosfamid [39–42]. Jejich přínos však zatím nebyl testován v prospektivních srovnávacích studiích.

Rituximab

Glukokortikoidy nepůsobí cíleně na B-lymfocyty, mají mnohem širší spektrum nežádoucích účinků než antiCD20 monoklonální protilátka rituximab a nemají potenciál totálně přerušit patologickou imunitní reakci. Léčba protilátkou rituximab způsobuje v této situaci žádoucí B-buněčnou depleci. Povrchový antigen CD20 se nachází pouze na B-lymfocytech, proto rituximab výrazně sníží jejich počet. Tím se sníží množství buněk, z něhož se mohou rekrutovat IgG4 secernující plazmocytů. Poklesem počtu B-lymfocytů se také sníží jejich možné interakce s regulačními T-lymfocyty, a tím se zastaví profibrotická a proinflatorní imunitní odpověď.

S rituximabem je dosahováno vysokého počtu léčebných odpovědí u pacientů s IgG4-RD. V jedné studii bylo dosaženo 97 % léčebných odpovědí (29 z 30 pacientů) [43–46]. U většiny pacientů nebylo třeba současné podání glukokortikosteroidů. Remise po léčbě rituximabem však nemají dlouhé trvání. Ve francouzské studii bylo léčebné odpovědi dosaženo u 33 (93,5 %) pacientů, ale u 13 z 31 (41,9 %) pacientů s léčebnou odpovědí nemoc relabovala při mediánu sledování 24,8 měsíce. Medián intervalu do relapsu po léčbě rituximabem byl 19 měsíců [47]. Proto se někteří autoři snaží po ukončení léčby rituximabem použít udržovací dávku prednisonu.

Pro tzv. steroidrefrakterní IgG4 byly dále s úspěchem používány chemoimunoterapeutické režimy, jinak běžně používané pro pacienty s lymfomy – rituximab s fludarabinem, ritu-

ximab s bendamustinem a rituximab s cyklofosfamidem [45–63].

Léčba rituximabem je indikována u nemocných s kortikorezistencí nebo s intolerancí léčby glukokortikosteroidy. Přínosem léčby rituximabem je okolnost, že vedle deplece B-lymfocytů vede i k depleci cirkulujících IgG4-plazmocytů a cirkulujících plazmoblastů. Klinické zkušenosti s léčbou rituximabem jsou vysoce pozitivní a celková kumulativní dávka může být menší, než je tomu v indikaci u maligních lymfomů, kde se obvykle používá osm aplikací v dávce 375/m². V indikaci IgG4-RD je dostačující nižší kumulativní dávka, i když názory na optimální dávku nejsou zatím jednotné. Na Mayo Clinic podávali 3× po sobě 375 mg/m² a dosáhli 83 % léčebných odpovědí. Další klinická studie, v níž byla léčba omezena na dvě aplikace vyšší dávky rituximabu (1 000 mg v jedné dávce), dosáhla 97 % remisí [45–63].

Použití rituximabu pro léčbu IgG4-RD je věnováno hodně prací a z publikací, které zde citujeme, vyplývá, že tato léčba je celosvětově považována za léčbu volby při jakékoliv orgánové lokalizaci s velmi dobrou účinností. Jsou zprávy o lokální aplikaci při postižení orbity či mening [45–63]. Nicméně léčba protilátkou antiCD20 (rituximab) nezabrání recidivám, které se objevují až ve 40 %.

Další používané léky

V odborné lékařské literatuře jsou popsány i další úspěšné léčebné alternativy, i když zatím zcela výjimečně použité. Jedna publikace popsala úspěšnou léčbu bortezumibem [64], dále pak thalidomidem a monoklonální protilátkou anti-TNF- α [65–66].

Sledování efektu léčby

Při PET/CT vyšetření je IgG4-RD zpravidla FDG-avidní (akumulující FDG) a naopak ve fázi remise lze dokumentovat pokles akumulace FDG. Pro hodnocení rozsahu a aktivity této nemoci je PET/CT vyšetření přínosné, ale pochopitelně je nelze použít pro diferenciální diagnózu mezi nádorovou infiltrací a zánětlivými změnami při IgG4-RD.

FDG-PET/CT vyšetření umožní přesnější hodnocení vývoje aktivity nemoci než klasické CT nebo MR zobrazení [67–74].

Pokud je vstupně zvýšená koncentrace podtřídy imunoglobulinu IgG4, lze tuto hodnotu použít pro sledování vývoje nemoci v průběhu a po ukončení léčby. Flow-cytometrické monitorování počtu plazmoblastů v periferní krvi je taktéž velmi přínosná metoda sledování aktivity nemoci, vyžaduje však speciální vícebarevnou průtokovou cytometrii a zavedené hodnocení počtu plazmocytů a plazmoblastů v periferní krvi i v kostní dřeni [75–76].

Závěr

IgG4-RD je důležitou příčinou eozinofilie, lymfadenopatie a polyklonální hypergamaglobulinemie. Další časté manifestace jsou: autoimunitní pankreatitida, obstruktivní žloutenka, orbitální pseudotumor, zvětšení slzných a slinných žláz, retroperitoneální fibróza a tubulointerstiální nefritida. Projevy nemoci, které v roce 1892 poprvé popsal Mikulicz [77], mohou být pestré, takže pacienty zavedou k lékařům nejrůznějších odborností.

Při podezření na IgG4-RD je třeba vyšetřit subtypy IgG a doplnit to vyšetřením přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu. Zvýšené hladiny IgG4 však nejsou obligátní, u evropské populace provází zvýšení subtypu IgG4 asi 70 % případů IgG4-RD. Mírné zvýšení koncentrace IgG4 (1,5–5 g/l) je nespecifické, ale výrazné zvýšení (> 5 g/l) je z 90 % pro IgG4-RD specifické.

Žádoucí je potvrzení IgG4-RD dle mezinárodních kritérií. To vyžaduje průkaz denzního lymfoplazmocytárního infiltrátu, storiformní fibrózu a obliterativní flebitidu. Požaduje se zvýšený počet plazmatických buněk exprimujících IgG4, poměr buněk IgG4⁺/IgG⁺ musí být > 40 %.

Časná stanovení diagnózy je zásadní, protože počáteční stadia velmi dobře reagují na glukokortikosteroidy nebo rituximab, ale pozdní komplikace se vznikem fibrotických změn v postižených orgánech, jako je chronická pankreatitida, jsou již nevratné.

Literatura

- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344(10): 732–738. doi: 10.1056/NEJM200103083441005.

2. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003; 38(10): 982–984. doi: 10.1007/s00535-003-1175-y.
3. Deshpande V, Zen Y, Chan JK et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012; 25(9): 1181–1192. doi: 10.1038/modpathol.2012.72.
4. 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(10): 3061–3067. doi: 10.1002/art.34593.
5. Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V et al. IgG4-related disease. *Annu Rev Pathol* 2014; 9: 315–347. doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104708.
6. Karim F, Loeffen J, Bramer W et al. IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016; 14(1): 18. doi: 10.1186/s12969-016-0079-3.
7. Geyer JT, Niesvizky R, Jayabalan DS et al. IgG4 plasma cell myeloma: a new entity in the pathogenesis of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2014; 27(3): 375–381. doi: 10.1038/modpathol.2013.159.
8. Mattoo H, Mahajan VS, Maehara T et al. Clonal expansion of CD4(+) cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(3): 825–838. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1330.
9. Carruthers MN, Park S, Slack GW et al. IgG4-related disease and lymphocyte-variant hypereosinophilic syndrome: a comparative case series. *Eur J Haematol* 2017; 98(4): 378–387. doi: 10.1111/ejh.12842.
10. Mattoo H, Stone JH, Pillai S. Clonally expanded cytotoxic CD4(+) T cells and the pathogenesis of IgG4-related disease. *Autoimmunity* 2017; 50(1): 19–24. doi: 10.1080/08916934.2017.1280029.
11. Hubers LM, Vos H, Schuurman AR et al. Annexin A11 is targeted by IgG4 and IgG1 autoantibodies in IgG4-related disease. *Gut* 2018; 67(4): 728–735. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314548.
12. Perugino CA, AlSalem SB, Mattoo H et al. Identification of galectin-3 as an autoantigen in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(2): 736–745. doi: 10.1016/j.jaci.2018.05.011.
13. 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(9): 2466–2475. doi: 10.1002/art.39205.
14. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T et al. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. *Arthritis Res Ther* 2017; 19(1): 262. doi: 10.1186/s13075-017-1467-x.
15. Wick MR, O'Malley DP. Lymphadenopathy associated with IgG4-related disease: diagnosis & differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 2018; 35(1): 61–66. doi: 10.1053/j.semmp.2017.11.006.
16. Grados A, Ebbo M, Boucraat J et al. Serum immunoglobulin free light chain assessment in IgG4 related disease. *Int J Rheumatol* 2013; 2013: 426759. doi: 10.1155/2013/426759.
17. Della Torre E, Mattoo H, Mahajan VS et al. Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease. *Allergy* 2014; 69(2): 269–272. doi: 10.1111/all.12320.
18. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2017; 92(11): 1243–1259. doi: 10.1002/ajh.24880.
19. Dispenzieri A, Gertz MA, Therneau TM et al. Retrospective cohort study of 148 patients with polyclonal gammopathy. *Mayo Clin Proc* 2001; 76(5): 476–487. doi: 10.4065/76.5.476.
20. Chen LY, Mattman A, Seidman M et al. IgG4-related disease: what a hematologist needs to know. *Haematologica* 2019; 104(3): 444–445. doi: 10.3324/haematol.2018.205526.
21. Engelhart S, Glynn RJ, Schur PH. Disease associations with isolated elevations of each of the four IgG subclasses. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 47(2): 276–280. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.021.
22. Zhang X, Hyjek E, Vardiman J. A subset of Rosai-Dorfman disease exhibits features of IgG4-related disease. *Am J Clin Pathol* 2013; 139(5): 622–632. doi: 10.1309/AJCPAR-C3YQ0KLI0A.
23. Abal O, Jacobsen E, Picarsic J et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease. *Blood* 2018; 131(26): 2877–2890. doi: 10.1182/blood-2018-03-839753.
24. Bledsoe JR, Wallace ZS, Stone JH et al. Lymphomas in IgG4-related disease: clinicopathologic features in a Western population. *Virchows Arch* 2017; 472(5): 839–852. doi: 10.1007/s00428-017-2286-9.
25. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T et al. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(1): 14–18. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204907.
26. Qi R, Chen LY, Park S et al. Utility of serum IgG4 levels in a multiethnic population. *Am J Med Sci* 2018; 355(1): 61–66. doi: 10.1016/j.amjms.2017.08.014.
27. van der Gugten G, DeMarco ML, Chen LY et al. Resolution of spurious immunonephelometric IgG subclass measurement discrepancies by LC-MS/MS. *Clin Chem* 2018; 64(4): 735–742. doi: 10.1373/clinchem.2017.282319.
28. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(1): 190–195. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205233.
29. Chari ST, Takahashi N, Levy MJ et al. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(10): 1097–1103. doi: 10.1016/j.cgh.2009.04.020.
30. Mann S, Seidman MA, Barbour SJ et al. Recognizing IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Can J Kidney Health Dis* 2016; 3: 34. doi: 10.1186/s40697-016-0126-5.
31. Moriyama M, Ohta M, Furukawa S et al. The diagnostic utility of labial salivary gland biopsy in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 2016; 26(5): 725–729. doi: 10.3109/14397595.2016.1148225.
32. Wallace ZS, Naden RP, Chari S et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(1): 77–87. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216561.
33. Wallace ZS, Naden RP, Chari S et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72(1): 7–19. doi: 10.1002/art.41120.
34. Ebbo M, Grados A, Guedj E et al. Usefulness of 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography for staging and evaluation of treatment response in IgG4-related disease: a retrospective multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66(1): 86–96. doi: 10.1002/acr.22058.
35. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(7): 1688–1699. doi: 10.1002/art.39132.
36. Masaki Y, Matsui S, Saeki T et al. A multi-center phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 2017; 27(5): 849–854. doi: 10.1080/14397595.2016.1259602.
37. Wang L, Zhang P, Wang M et al. Failure of remission induction by glucocorticoids alone or in combination with immunosuppressive agents in IgG4-related disease: a prospective study of 215 patients. *Arthritis Res Ther* 2018; 20(1): 65. doi: 10.1186/s13075-018-1567-2.
38. Masamune A, Nishimori I, Kikuta K et al. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut* 2017; 66(3): 487–494. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312049.
39. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut* 2013; 62(11): 1607–1615. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302886.
40. Yunyun F, Yu C, Panpan Z et al. Efficacy of cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. *Sci Rep* 2017; 7(1): 6195. doi: 10.1038/s41598-017-06520-5.
41. Yunyun F, Yu P, Panpan Z et al. Efficacy and safety of low dose mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: a randomized clinical trial. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58(1): 52–60. doi: 10.1093/rheumatology/key227.
42. Yunyun F, Yu Ch, Panpan Z et al. Efficacy of cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. *Sci Rep* 2017; 7(1): 6195. doi: 10.1038/s41598-017-06520-5.
43. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6): 1171–1177. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206605.
44. Guo Y, Ansdell D, Brouha S et al. Coronary arteritis in a patient with multi-organ IgG4-related disease. *J Radiol Case Rep* 2015; 9(1): 1–17. doi: 10.3941/jrcr.v9i1.1967.
45. Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S et al. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2019; 26(1): 9–42. doi: 10.1002/jhpb.596.
46. San S, Lin CD, Tsai ST et al. Immunoglobulin G4-related disease presented as recurrent otitis media and mixed hearing loss treated with cyclophosphamide and rituximab: a case report. *Arch Rheumatol* 2018; 34(2): 233–237. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2019.7178.
47. Ebbo M, Grados A, Samson M et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One* 2017; 12(9): e0183844. doi: 10.1371/journal.pone.0183844.
48. Gu WJ, Zhang Q, Zhu J et al. Rituximab was used to treat recurrent IgG4-related hypophysitis with ophthalmopathy as the initial presentation: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(24): e6934. doi: 10.1097/MD.0000000000006934.
49. Mochizuki H, Kato M, Higuchi T et al. Overlap of IgG4-related disease and multicentric Castleman's disease in a patient with skin lesions. *Intern Med* 2017; 56(9): 1095–1099. doi: 10.2169/internalmedicine.56.8013.
50. Aouidai I, Schneider P, Zmuda M et al. IgG4-related disease with orbital pseudotumors treated with rituximab combined with palpebral surgery. *JAMA Dermatol* 2017; 153(3): 355–356. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.4854.
51. Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(6): 1000–1008. doi: 10.1093/rheumatology/kev438.
52. Berta AI, Agaimy A, Braun JM et al. Bilateral orbital IgG4-related disease with systemic and corneal involvement showing an excellent response to steroid and rituximab therapy: report of a case with 11 years follow-up. *Orbit* 2015; 34(5): 299–301. doi: 10.3109/01676830.2015.1057290.
53. McMahon BA, Novick T, Scheel PJ et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related tubulointerstitial nephritis: case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(32): e1366. doi: 10.1097/MD.0000000000001366.
54. Gillispie MC, Thomas RD, Hennon TR. Successful treatment of IgG4 related sclerosing disease with rituximab: a novel case report. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(4): 549–550.

55. Yamamoto M, Awakawa T, Takahashi H. Is rituximab effective for IgG4-related disease in the long term? Experience of cases treated with rituximab for 4 years. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(8): e46. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207625.
56. Wu A, Andrew NH, Tsirbas A et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related orbital disease: experience from five cases. *Eye (Lond)* 2015; 29(1): 122–128. doi: 10.1038/eye.2014.251.
57. Savino G, Battendieri R, Siniscalco A et al. Intraorbital injection of rituximab in idiopathic orbital inflammatory syndrome: case reports. *Rheumatol Int* 2015; 35(1): 183–188. doi: 10.1007/s00296-014-3054-7.
58. Chen TS, Figueira E, Lau OC et al. Successful „medical” orbital decompression with adjunctive rituximab for severe visual loss in IgG4-related orbital inflammatory disease with orbital myositis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2014; 30(5): e122–e125. doi: 10.1097/IOP.0b013e3182a64fa4.
59. Jalilian C, Prince HM, McCormack C et al. IgG4-related disease with cutaneous manifestations treated with rituximab: case report and literature review. *Australas J Dermatol* 2014; 55(2): 132–136. doi: 10.1111/ajd.12100.
60. Caso F, Fiocco U, Costa L et al. Successful use of rituximab in a young patient with immunoglobulin G4-related disease and refractory scleritis. *Joint Bone Spine* 2014; 81(2): 190–192. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.07.011.
61. Murakami J, Matsui S, Ishizawa S et al. Recurrence of IgG4-related disease following treatment with rituximab. *Mod Rheumatol* 2013; 23(6): 1226–1230. doi: 10.1007/s10165-012-0738-2.
62. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91(1): 57–66. doi: 10.1097/MD.0b013e3182431ef6.
63. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V et al. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum* 2010; 62(6): 1755–1762. doi: 10.1002/art.27435.
64. Khan ML, Colby TV, Viggiano RW et al. Treatment with bortezomib of a patient having hyper IgG4 disease. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010; 10(3): 217–219. doi: 10.3816/CLML.2010.n.034.
65. Kottler D, Barète S, Quéreux G et al. Retrospective multicentric study of 25 Kimura disease patients: emphasis on therapeutics and shared features with cutaneous IgG4-related disease. *Dermatology* 2015; 231(4): 367–377. doi: 10.1159/000439346.
66. Kobayashi H, Shimokawaji T, Kanoh S et al. IgG4-positive pulmonary disease. *J Thorac Imaging* 2007; 22(4): 360–362. doi: 10.1097/RTI.0b013e31813fab9f.
67. Jalaj S, Dunbar K, Campbell A et al. Treatment of pediatric IgG4-related orbital disease with TNF- α inhibitor. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2018; 34(1): e10–e12. doi: 10.1097/IOP.0000000000000959.
68. Kashiwagi N, Enoki E, Hosokawa C et al. 18F-FDG PET/CT features of chronic sclerosing sialadenitis presenting as localized IgG4-related disease. *Clin Nucl Med* 2017; 42(2): 131–132. doi: 10.1097/RLU.0000000000001482.
69. Fu Z, Liu M, Zhang J et al. IgG4-related renal lesions detected by delayed 18F-FDG PET/CT scan. *Clin Nucl Med* 2017; 42(1): 66–67. doi: 10.1097/RLU.0000000000001427.
70. Ichiki A, Hashimoto N, Ueda T et al. IgG4-related disease with bone marrow involvement. *Intern Med* 2016; 55(16): 2295–2299. doi: 10.2169/internalmedicine.55.6749.
71. Lee J, Hyun SH, Kim S et al. Utility of FDG PET/CT for differential diagnosis of patients clinically suspected of IgG4-related disease. *Clin Nucl Med* 2016; 41(5): e237–e243. doi: 10.1097/RLU.0000000000001153.
72. Zhao Z, Wang Y, Guan Z et al. Utility of FDG-PET/CT in the diagnosis of IgG4-related diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(1): 119–125.
73. Lauwyck J, Piette Y, Van Walleghem L et al. IgG4-related disease: The utility of (18)F-FDG PET/CT in diagnosis and treatment. *Hell J Nucl Med* 2015; 18 (Suppl 1): 155–159.
74. Zhang J, Chen H, Ma Y et al. Characterizing IgG4-related disease with ¹⁸F-DG PET/CT: a prospective cohort study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(8): 1624–1634. doi: 10.1007/s00259-014-2729-3.
75. Kase S, Ishijima K, Uraki T et al. Usefulness of flow cytometry in diagnosis of IgG4-related ophthalmic disease and extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the ocular adnexa. *Anticancer Res* 2017; 37(9): 5001–5004. doi: 10.21873/anticancer.11913.
76. Lin W, Zhang P, Chen H et al. Circulating plasmablasts/plasma cells: a potential biomarker for IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther* 2017; 19(1): 25. doi: 10.1186/s13075-017-1231-2.
77. Mikulicz J. Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen und Mundspeicheldrüsen. *Stuttgart: Beitr Chir Festschr Theodor Billroth* 1892: 610–630.