

Th-lymfocyty se pod vlivem cytokinů diferencují na pomocné (Th1 a Th2), regulační (Treg) a Th17 T-lymfocyty. IgG4 asociovaná onemocnění jsou charakterizována převahou Th2 imunitní odpovědi s expresí odpovídajících cytokinů (zejména IL4, IL5, IL10 a IL13), viz Obr. 5 (15). Tyto interleukiny (zejména IL5) jsou zodpovědné také za eozinofilii. Na vzniku nemoci mají podíl rovněž Treg lymfocyty, které jsou zdrojem hlavního profibrotického cytokinu transformujícího růstového faktoru β (TGF β), který se zásadně podílí na vzniku fibrózy. Produkce IgG4 je závislá na Th2 cytokinech (IL5, IL13) a Treg cytokinech (IL10) (13, 14). Koncentrace celkových IgG imunoglobulinů v séru je dána součtem koncentrace 4 jeho podtříd (IgG1–IgG4), IgG4 tvoří méně než 5 % celkového IgG u zdravých osob a je zároveň nejméně zastoupenou podtřídou IgG imunoglobulinů. U nemocných s IgG4-RD může být tvorba IgG4 zvýšená. IgG4 je považován za nezářlivý nebo spíše protizánětlivý imunoglobulin, protože prakticky neváže C1q složku komplementu a nespouští klasickou dráhu aktivace komplementu a má nízkou afinitu k Fc receptorům (16). Nicméně u některých onemocnění se na jejich patogenезi podílí (např. pemphigus vulgaris, idiopatická membránová glomerulonefritida nebo myasthenia gravis) (17–19). Původně se myslelo, že přítomnost zvýšené koncentrace IgG4 podtřídy imunoglobulinů v séru je u pacientů s IgG4-RD pouze epifenomenem bez patogenetického významu, nicméně v pokusech na myších se ukázalo, že při podání IgG imunoglobulinů pacientů s IgG4-RD myším, u nich dochází ke stejnému orgánovému poškození jako u pacientů s IgG4-RD (20). To by mohlo ukazovat na možnou úlohu IgG4 v rámci patogenезe tohoto onemocnění (Obr. 4 – imunologická podstata onemocnění s histopatologickými nálezy).

Vzhledem k vzácnému výskytu a heterogenitě této skupiny onemocnění chybí dosud široce používané a obecně akceptované standardy pro diagnostiku a léčbu (1). Zvýšená koncentrace IgG4 podtřídy imunoglobulinů (> 1,35 g/l) není pro IgG4-RD specifická a může se vyskytovat i u jiných onemocnění, např. některých malignit nebo infekcí (6).

IgG4-RD se řadí mezi autoimunitní onemocnění, protože obvykle dobře odpovídají na léčbu systémovými kortikoidy (1). Pacienti s IgG4-RD můžeme dle typu a rozsahu jejich onemocnění buď jen sledovat (tzv. strategie „watch and wait“) nebo léčit imunosupresivní terapií. Pouhé sledování je možné např. u pacientů s asymptomatickou lymfadenopatií nebo mírným zvětšením podčelistních žláz v případě histopatologicky ověřené diagnózy (21). Nicméně musíme mít na paměti, že i subklinické asymptomatické formy onemocnění mohou postupně vést k nevratnému a závažnému poškození postižených orgánů. Naopak fibrotické léze mohou být projevem nevratných fibrotických změn, tzv. „vyhoření“ („burnout“) a nemusí reagovat na terapii. Na druhou stranu nasazení imunosupresivní léčby vyžadují všichni symptomatictí pacienti s aktivní IgG4-RD. Podobně jako u jiných systémových zánětlivých onemocnění i zde dochází k relapsům či recidivám onemocnění. Základním lékem první linie jsou systémové kortikoidy v dávkách 30–40 mg/denně po dobu 2–4 týdnů s postupným snižováním každé 1–2 týdny na co nejmenší účinnou dávku. Délka terapie se různí od 3–6 měsíců až po dobu 3 let (8, 21–24). Dalším lékem v případě kortikorezistence nebo recidiv jsou jiná imunosupresiva (azathioprin, mykofenolát mofetil, methotrexát, takrolimus, cyklofosamid) (21, 25). Slibnou možností léčby je u kortikorezistentních pacientů s IgG4-RD terapie pomocí anti-CD20 monoklonálních protilátek (21, 25, 26). Rituximab je chimérickou myší monoklonální protilátkou namířenou proti molekule CD20 na povr-

Tab. 4. Diagnostická kritéria IgG4 asociovaných respiračních (plicních) onemocnění. Doplnění tabulky 3. Podle (7)

Nálezy na zobrazovacích metodách
(RTG snímek hrudníku, výpočetní tomografie s vysokou rozlišovací schopností) – jsou nespecifické a je třeba vyloučit infekce a malignity
Hilová a mediastinální lymfadenopatie
Ztluštění stěn bronchů a ztluštění bronchovaskulárních svazků
Postižení intersticia interlobulárních sept a pleury
Nodulární zastínění, konsolidace
Klinika/laboratorní testy
Mohou být přítomny alergické projevy (rinitis, astma)
Zvýšené hladiny IgG, IgE; zvýšení hladin IgA a IgM je vzácné
Pozitivita autoprotilátek ANA a RF, snížení hladin komplementu
Většinou nenalézáme známky zánětu (CRP a leukocytóza)
Patologické nálezy
Přítomnost úseků fibrotizace prostoupené lymfoplazmocelulární celulizací ve tkáni, např. v plicním intersticiu, bronchovaskulárních svazcích, interlobulárních septech, pleure a přilehlých interalveolárních septech.
Denzní fibróza se storiformním uspořádáním obsahující proliferující větvenité buňky v lymfocytárním infiltrátu.
Uspořádání fibrotických proliferátů je nepravidelné někdy vírovité. Fibrotické masy místy budí dojem z destrukce alveolárních prostor vzhledem k přítomnosti ložiskovitě akcentace fibrózy prostoupené zánětlivým infiltrátem, ale významnější destrukce plicního parenchymu patrná není.
Do obrazu postižení spadá i přítomnost různého počtu eozinofilních granulocytů, zatímco zvýšené zastoupení neutrofilních granulocytů a granulomatózních formací není pro postižení typické.
Pro histopatologickou diagnózu je zpravidla nutná chirurgická plicní biopsie.
Postižení mimohrudních orgánů
Mimohrudní postižení orgánů je takové, které spolehlivě splňuje definovaná orgánově specifická diagnostická kritéria (pankreas, žlučové cesty nebo ledviny), nebo takové, které jeví charakteristický histopatologický nálezy výrazné fibrotizace prostoupené lymfoplazmocelulárním zánětlivým infiltrátem se zvýšeným zastoupením IgG4+ plazmocytů odpovídající orgánově specifickým nálezům v klinickém vyšetření a ve vyšetření pomocí zobrazovacích metod (slinná a slzná žláza nebo retroperitoneum).

chu B-lymfocytům. Pacienti s IgG4-RD mají zvýšený počet cirkulujících plazmablastů. Marker CD20 není přítomen na povrchu plazmablastů a plazmatických buněk, proto rituximab přímo tyto buňky neovlivňuje, ale přes depleci celkových B-lymfocytů vede k depleci také cirkulujících IgG4 plazmocytů a cirkulujících plazmablastů (25).

V naší kazuistice prezentujeme případ pacienta s autoimunitní hemolytickou anémií a plicním postižením, imitujícím dle zobrazovacích metod metastatický rozsev nádorového onemocnění, které bylo nakonec diagnostikováno jako IgG4-RD. Koincidence tohoto onemocnění s autoimunitní hemolytickou anémií je vzácná (27–29). Patogenetickým podkladem rozvoje AIHA je tvorba autoprotilátek proti povrchovým antigenům červených krvinek. Vzniklý imunokomplex může aktivovat komplement klasickou cestou, což vede k intravaskulární hemolýze. Druhým mechanismem destrukce erytrocytů je vazba Fc receptoru fagocytů na Fc fragmenty autoprotilátek nebo receptoru pro komplement na povrchu fagocytů na opsonizační C3b složku komplementu, což vede k extravaskulární hemolýze ve slezině či játrech. Fc receptory fagocytů rozpoznávají navázané autoprotilátky podtřídy IgG1 a IgG3, které jsou zároveň nejpotentnějšími aktivátory komplementového systému. Patogenезe koincidence AIHA a IgG4-RD zatím zůstává ne-