

Etiologie

IgG4-RD bylo při detekci zvýšeného titru řady autoprotilátek a dobré odpovědi na terapii kortikoidy historicky definováno jako autoimunitní onemocnění. Současné znalosti o onemocnění ale naznačují existenci vícero antigenů (nejenom auto-), které pravděpodobně indukují obdobnou imunitní reakci v různých orgánech u geneticky predisponovaných jedinců; polymorfismy zvyšující susceptibilitu k nemoci byly identifikovány v několika genech včetně HLA (9).

Jako potenciální autoantigeny byly identifikovány galectin-3, annexin-A11 nebo laminin-511, jejich role v patogenezi onemocnění ale prozatím nebyla potvrzena (10–12). Předpokládaným mechanismem indukce onemocnění by byla ztráta imunologické tolerance, příčina tohoto fenoménu ale zůstává neznámá. IgG4-RD pravděpodobně může být vyvoláno i chronickou expozicí „zevním“ antigenům, jako jsou mikroorganismy nebo chemická agens (rozpouštědla, kovový prach) (6). U pacientů s IgG4 asociovanou cholangitidou bylo výrazně vyšší zastoupení dělnických profesí, než u pacientů s PSC (88 % vs. 14 %)(13).

Postižení gastrointestinálního traktu v rámci IgG4-RD

Nejčastější gastrointestinální manifestací IgG4-RD je IgG4 asociovaná pankreatitida (AIP) a IgG4 asociovaná cholangitida (IAC) - přítomny u 45 % a 20 % pacientů s IgG4-RD, které budou detailně popsány níže (6). V rámci IgG4-RD bylo referováno i postižení žlučníku, jater a orgánů trávicí trubice (2). IgG4 asociovaná cholecystitida byla zaznamenána u 25–32 % pacientů s AIP, klinická relevance tohoto pozorování je ale nejasná (14). V kontextu primární IgG4 asociované hepatopatie (IAH) byly popsány IgG4 asociované pseudotumory, tzn. ložiskové léze m.j. napodobující intrahepatální cholangiocelulární karcinom, obvykle spojené s přítomností IAC. Návrh IgG4 asociované autoimunitní hepatitidy jako primární IAH vznikl na základě analýzy tří malých kohort a prozatím nebyl plně přijat (15). V trávicí trubici se může IgG4-RD manifestovat jako ulcerace, polypoidní a submukózní léze anebo ztlustěním stěny. Koncept IgG4 asociované kolitidy, enteritidy, ezofagitidy nebo pouchitidy je postaven na malých sériích případů nebo dokonce jednotlivých kazuistikách, postižení žaludku (IgG4 asociovaná gastritida a gastrické léze) bylo ale v rámci IgG-RD akceptováno (6, 16).

Histopatologie

Typický histopatologický obraz je pro AIP i IAC patognomický a sdílí stejné rysy s ostatními onemocněními v rámci IgG4-RD syndromu (26), tzn. přítomnost (I.) difúzní nebo fokální lymfoplazmocytární infiltrace, (II.) storiformní fibrózy, (III.) obliterativní flebitidy a (IV.) zvýšené množství IgG4+ plazmocytů. U AIP by měl počet těchto elementů dosáhnout 10/HPF (high power field) v případě hodnocení bioptického vzorku nebo 50/HPF při hodnocení resekátu, pro IAC je diagnostický počet 10/HPF. U obou nemocí mělo být zastoupení IgG4+ plazmocytů na celkovém počtu alespoň 40%.

IgG4-asociovaná pankreatitida

Terminologie

V rámci IgG4-RD je pankreatická orgánová manifestace (rovněž označovaná jako autoimunitní pankreatitida 1. typu) prototypem a pravděpodobně je i nejlépe studovaná. Koncept autoimunitní pankreatitidy (AIP) vytvořil v roce 1995 Yoshida, který popsal AIP jako formu chronické pankreatitidy autoimunitní etiologie (17). V roce 2001 pozoroval Hamano souvislost mezi AIP a elevací sérové hladiny IgG4, načež v roce 2003 navrhl Kamisawa koncept AIP jako součásti spektra IgG4-RD (18, 19). Studie z Evropy a USA ale upozornily na dvojitou histopatologickou morfologii pankreatitidy referované jako AIP. Jednou byla lymfoplazmocytární sklerozující pankreatitida (LPSP), která se shodovala s popisem AIP japonských autorů (tzn. IgG4 asociována), druhou idiopatická duktocentrická pankreatitida (IDCP) (20, 21). V roce 2009 tudíž byly akceptovány dva podtypy: (I.) AIP typ 1 – LPSP a (II.) AIP typ 2 – IDCP. Společný název byl ponechán z důvodu podobné manifestace obou onemocnění, byť se jedná o rozdílné klinické jednotky s unikátním patologickým nálezem a odlišnou patogenezi i klinickým profilem. Někteří experti z výše uvedených důvodů navrhuji používat pojem AIP výhradně pro LPSP a AIP 2. typu označit pouze jako IDCP (22); tento přístup ale nebyl univerzálně přijat. V klinické praxi rozlišujeme ještě AIP-NOS (not otherwise specified), a to u pacientů, které nelze na základě dostupných vyšetření přesně klasifikovat ani do jednoho z podtypů (23).

Za účelem zjednodušení textu bude dále zkratka AIP referovat pouze typ 1 autoimunitní pankreatitidy.

Obr. 1. Klasifikace IgG4 asociované cholangitidy na základě cholangiogramu (převzato z Nakazawa et al. 2006)(66)



Typ 1: izolované postižení nižší (intrapankreatické) etáže choledochu; Typ 2: stenóza extrahepatálních žlučovodů i intrahepatálních žlučovodů s prestenotickou dilatací (a) nebo bez prestenotické dilatace s redukcí větvení intrahepatálních žlučovodů (b); Typ 3: postižení distálního choledochu a junctce; Typ 4: hilová stenóza

* frekvence jednotlivých typů platí pro případy IgG4 asociované cholangitidy s koincencí s autoimunitní pankreatidou