

typical findings of lymphoplasmocellular inflammation, storiform fibrosis and obliterative phlebitis in IgG4-RD biopsies and the tissue invading plasma cells largely produce IgG4. Elevated serum IgG4 levels are found in many but not all patients. New diagnostic criteria for IgG4-RD have been published recently in 2019 and 2021. This review summarizes current knowledge on pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and differential diagnosis of IgG4-RD from the point of view 2022 and in next article brings overview of the IgG4-RD therapy.

Key words: IgG4 related disease, IgG4 immunoglobulin subclass.

Úvod

S imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba, anglickým termínem „immunoglobulin IgG4 related disease – IgG4-RD“, je nemaligní, chronická, imunitním systémem vyvolaná choroba.

Tato choroba může postihnout kterýkoliv orgán, od mozkových plen a CNS, přes pankreatobiliární systém a hemopoetický systém až po prostatu. A proto se s touto chorobou setkávají lékaři všech medicínských odborností, jak je patrné z citované české a slovenské odborné literatury, ale i ze složení autorského kolektivu tohoto článku. V tomto textu se na tuto chorobu podíváme ze zorného úhlu nejen internistů a hematologů, ale také urologů, plicních specialistů, očních specialistů a chirurgů. K hematologům a internistům přivádí pacienty s IgG4-RD: eozinofilie, lymfadenopatie, zvýšená hodnota celkové bílkoviny a imunoglobulinů, systémová zánětlivá reakce – synonymem B-symptomy (1–3).

K urologům přivádí nemocné tato choroba s důsledky retroperitoneální fibrózy, hydronefróza, k nefrologům pak poškození ledvin, ke gastroenterologům poškození žlučových cest a pankreatu, často s podezřením na neoplazii pankreatu. K plicním lékařům přivede tato nemoc pacienta s projevy intersticiálního poškození plic. A tak bychom mohli pokračovat dále. Proto v textu stručně uvedeme příznaky této nemoci v jednotlivých orgánech tak, jak se s nimi setkávají lékaři všech medicínských odborností.

Pojmenování této nemoci je ustálené teprve od roku 2012, kdy byly publikovány závěry konference v Bostonu, na níž byl dohodnut mezinárodně akceptovaný název IgG4-RD a byla dohodnuta a zveřejněna první kritéria této nemoci. S postupem času se však tato první kritéria ukázala jako málo specifická, a tak byla na mezinárodním sjezdu Evropské a Americké revmatologické společnosti v roce 2019 transformována do podstatně složitějších mezinárodních kritérií. Ale i původní japonská kritéria byla v roce 2021 inovována, což dává tušit, že diagnostika a diferenciální diagnostika této nemoci je podstatně komplikovanější, než to vypadalo v roce 2012.

Ačkoliv choroba postihuje snad všechny orgány, její histologická charakteristika, až na některé výjimky, je docela uniformní a jsou pro ni typické tyto znaky:

- storiformní fibróza,
- denzní lymfoplazmocytární infiltrace se zvýšeným počtem plazmatických buněk s pozitivním imunohistochemickým průkazem IgG4+ plazmatických buněk (> 10/ zorném poli mikroskopu při vysokém rozlišení (per high power field). Četnost kolísá dle postižených orgánů. Poměr IgG4+/IgG+ plazmocytů je obvykle > 40 %,
- obliterativní flebitida,

- tkáňová eozinofilie (granulomy, neutrofilní mikroabscesy a nekrotizující vaskulitida) (1).

Odchyly od této standardní skruktury vykazují ložiska v ledvinách a uzlinách. IgG4-RD se projevuje v kterékoliv lokalizaci tumorózními ložisky, fibrózou a infiltrátem s bohatě zastoupenými polyklonálními plazmatickými buňkami s výraznou expresí podtřídy imunoglobulinu IgG4.

V tomto článku se zaměříme na popis projevů nemoci, s nimiž se setkávají lékaři všech odborností, a na diagnostiku. V následujícím článku se pak budeme kontrovat na léčbu a do něj uvedeme obrazovou dokumentaci našich pacientů, která zároveň dokumentuje účinek popisované léčby.

Historie poznání IgG4-RD

První popis pacienta, který měl zřejmě IgG4-RD, zveřejnil již před dávnými lety v roce 1892 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“.

O pár let později popsal Küttner v roce 1896 pacienta s procesem v submandibulární žláze připomínající tumor, a tento nemaligní nádor byl nazván Küttnerův tumor, dnes jej nazýváme izolovaná submandibulární sklerotizující sialoadenitida. A v tom samém roce popsal Riedel „Eisenharte Struma“, nebo strumu tvrdou jako železo s fibrózní transformací štítné žlázy a přilehlých struktur. V učebnicích interny je tento typ poškození štítnice nazván Riedelova tyreoiditida. Mnoho dalších projevů IgG4-RD (jako je retroperitoneální fibróza, sklerotizující cholangitida, sklerotizující pankreatitida) bylo v průběhu minulých let popsáno, aniž by byla zřejmá patofyziologie. Pozorným lékařům již v šedesátých letech (publikováno 1963) při popisu dvou pacientů s Riedelovou tyreoiditidou, retroperitoneální fibrózou a sklerotizující cholangitidou bylo nápadné současné postižení více tkání podobným procesem a zvažovali systémové postižení, ale ještě neměli možnost je prokázat (4).

Výrazný pokrok směřující k poznání IgG4-RD nastal až v roce 1995, kdy byl popsán pacient s chronickou pankreatitidou reagující na glukokortikoidy a byl vysloven předpoklad, že by tato pankreatitida mohla mít autoimunitní etiologii. Do té doby se netušilo, že pankreas může být postižen autoimunitní chorobou (5).

Počátek poznání této autoimunitní pankreatitidy se datuje do konce devadesátých let. Japonští vědci se snažili najít ukazatele, s jejichž pomocí by odlišili sklerotizující pankreatitidu od karcinomu pankreatu. Při analýze vzorků krve si všimli zvýšené koncentrace podtřídy (anglicky subclass) imunoglobulinu typu IgG nazvané IgG4 (6). A následov-