

ně prokázali infiltraci polyklonálními plazmatickými buňkami, které obsahovaly tuto podtřídou 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 pankreatu, z jater a případně ze žlučníku. V roce 2002 byla popsána infiltrace plazmocyty nesoucími IgG4 na svém povrchu a v roce 2003 byly potvrzeny zvýšené hodnoty IgG4 u pacientů s autoimunitní pankreatitidou a byl navržen název nové klinické jednotky „IgG4-related autoimmune disease“ (7). A také byla popsána retroperitoneální fibróza jako další komplikace sklerotizující autoimunitní pankreatitidy (8). V české literatuře se autoimunitní forma chronické pankreatitidy začíná popisovat až od roku 2010–2011 (9–11).

Jakmile byla tato jednotka laboratorně definována, tak se ukázalo, že do ní spadají choroby se zcela jinými, dříve zavedenými popisnými jmény. Tyto nálezy pak byly potvrzeny v dalších kohortách pacientů z USA a z Koreje (12, 13). A tak se objevily popisy chorob se zánětlivými a fibrotickými znaky, spojenými s vyšší hodnotou imunoglobulinu IgG4 a s infiltrací plazmocyty se zvýšenou expresí IgG4. 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“ a závěry této konference byly publikovány v roce 2012, tedy teprve před 9 lety (14–18). Přijaté názvy nemocí na této konferenci zobrazuje tabulka 1. Bohužel k nim nebyly přiděleny kódy dle MKN-10 klasifikace.

Přijaté jméno „IgG4-related disease“ odráží univerzálnost lokalizací IgG4 + plazmocelulárních infiltrátů a také charakteristické zvýšení koncentrací podtřídy imunoglobulinu IgG4. Běžným projevem je zvětšení hlavních slinných žláz (příušní a submandibulární) a zbytnění slzných žlázek (Mickuliczova choroba), lymfadenopatie, orbitální pseudotumor, pankreatitida, sklerotizující cholangitida, retroperitoneální fibróza a tubulointersticiální nefritida. Nejčastěji postiženým orgánem je pankreas v rámci autoimunitní pankreatitidy, a proto se s tímto onemocněním setkávají gastroenterologové. Ale projevy mohou postihnout kterýkoliv orgán, jak uvádí Průcha (19).

Epidemiologie IgG4-RD

Medián věku výskytu je 6.–7. životní dekáda, poměr postižených mužů a žen je 2:1. Zprávy o epidemiologii se koncentrují na akutní autoimunitní pankreatitidu a pocházejí hlavně z Japonska, kde odhadují prevalenci nemoci na 6/100 000 obyvatel a incidenci 1,4 případů na 100 000 obyvatel (20).

V 8 velkých nemocnicích analyzovali v letech 2005 až 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 %, 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 slinivka břišní nejčastěji postiženým orgánem (63 %), následována slinnými žlázami, zatímco u žen byly v 57 % postiženy slinné žlázy a na druhém místě byla slinivka břišní (20).

Tab. 1. Doporučená nomenklatura IgG4-related disease a jejich projevů v jednotlivých orgánech, dohodnutá na konferenci v Bostonu 2011 a publikovaná 2012 (15)

Pankreas	IgG4-related pancreatitis (Type 1 autoimmune pancreatitis)
Žlučové cesty, žlučník a játra	IgG4-related sclerosing cholangitis
	IgG4-related cholecystitis
	IgG4-related hepatopathy
Štítná žláza	IgG4-related thyroid disease
Slinné a slzné žlázy	IgG4-related sialadenitis
	IgG4-related parotitis
	IgG4-related submandibular gland disease
	IgG4-related dacryoadenitis
Orbity	IgG4-related ophthalmic disease
	IgG4-related orbital inflammatory pseudotumor
	IgG4-related pan-orbital inflammation
	IgG4-related orbital myositis
Retroperitoneální fibróza a arteritidy	IgG4-related retroperitoneal fibrosis
	IgG4-related aortitis/periaortitis
	IgG4-related periarteritis
Pulmonální, mediastinální a pleurální projevy	IgG4-related lung disease
	IgG4-related mediastinitis
	IgG4-related pleuritis
Lymfatické uzliny	IgG4-related lymphadenopathy
Ledviny	IgG4-related kidney disease
	tubulointerstitial nephritis secondary to IgG4-related disease
	membranous glomerulonephritis secondary to IgG4-related disease
	IgG4-related renal pyelitis
Různé	IgG4-related perineural disease
	IgG4-related pachymeningitis
	IgG4-related hypophysitis
	IgG4-related mesenteritis
	IgG4-related mastitis
	IgG4-related prostatitis
	IgG4-related epididymo-orchitis
	IgG4-related paratesticular pseudotumor
	IgG4-related skin disease
	IgG4-related pericarditis

Počet případů popsaných u dětí je málo, ale jedna nedávná publikace popsala 25 dětí, z nichž 11 mělo orbitální formu nemoci a tři měly autoimunitní pankreatitidu (21). Údaje o incidenci či prevalenci v Evropě případně v ČR nemáme.

Patofyziologie

IgG4-RD patří do skupiny chorob způsobených patologickou imunitní reakcí, podobně jako idiopatická multicentrická Castlemanova choroba (iMCD) a jiné. Interleukin-4 (IL-4) je považován za klíčový pro rozvoj IgG4-RD, podobně jako je interleukin-6 (IL-6) klíčový pro rozvoj iMCD.

V případě IgG4-RD se k interleukinu-4 připojuje interleukin-21 (IL-21). IL-4 stimuluje rozvoj imunitní reakce Th2 typu. Četní pacienti s IgG4-RD mají atopický ekzém, alergickou rinitidu a astma. IL-4 mimo jiné také indukuje fibrotizaci přímým působením na fibroblasty. Za zdroj IL-4 jsou považovány buňky zvané „T follicular helper Tfh“, „T-helper typ 2“, bazofily a přirozené lymfoidní buňky.