

Interleukin-21 stimuluje expanzi B buněk v germinálních centrech a synergisticky s IL-4 stimuluje „IgG4 class switching“ a stimuluje diferenciaci plazmablastů, plazmocytů a Tfh buněk. Na progresi IgG4-RD se dále podílejí tyto cytokiny: IL-13, IL-10, TGF-beta. IL-13 má podobný efekt jako IL-4.

Na patogenezi jak IgG4-RD, tak i iMCD se podílejí určité typy T-lymfocytů. Zatím však patofyziologický mechanismus této nemoci není dopodrobna znám (22).

Přepokládá se, že neznámý podnět stimuluje iniciální TH1-immunitní odpověď, což způsobuje sekreci proinflatorních cytokinů a aktivaci B-buněk a plazmocytů a také eozinofilních granulocytů. To vysvětluje častou eozinofilii, stejně jako vyšší hladinu IgE 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-buněk, 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 IL-4 a IL-13 a uvolnění IL-10 z autoregulačních T-buněk. Výsledkem je aktivace makrofágů a produkce profibrotických cytokinů, jako jsou „transforming growth factor  $\beta$ 1“ (TGF- $\beta$ 1) a „platelet-derived growth factor“ (PDGF).

V centru etiopatogenetického dění je klonální expanze CD8+ cytotoxických T-lymfocytů se zvýšením jejich počtu jak v periferní krvi, tak i ve fibrotických ložiscích v postižených orgánech. Podrobněji patofyziologii této nemoci popisuje Mikulenková a Král (23–25).

Od IgG4-RD se patofyziologicky zřetelně liší rovněž relativně nedávno popsaná skupina IgG4 zprostředkovaných autoimunitních onemocnění „IgG4 – related autoimmune diseases – IgG4-AID“, u kterých bývá normální koncentrace IgG4 v séru, ale jsou nacházeny IgG4 auto-protilátky proti extracelulárním autoantigenům. Tyto auto-protilátky jsou u IgG4-AID přímo patogenní, pravděpodobně blokováním fyziologických interakcí mezi různými bílkovinami. IgG4-AID nejsou provázeny zvětšením orgánů, tumoriformními lézemi ani fibrózou ani tkáňovými infiltráty IgG4+ plazmocytů (26). Mezi IgG4-AID patří myasthenia gravis s anti-MuSK protilátkami, periferní neuropatie s protilátkami proti kontakтину-1 (CNTN1) a neurofascin 155 (NF155), pemfigus foliaceus

(IgG4 protilátky proti desmogleinu 1), pemfigus vulgaris (IgG4 protilátky proti desmogleinu 3) a trombotická trombocytopenická purpura (IgG4 protilátky proti ADAMTS13). U dalších několika onemocnění (převážně neurologických) je patogenita IgG4 auto-protilátek považována za pravděpodobnou. V této monografii není problematika blíže rozebírána, zájemce o podrobnější informace odkazujeme na recentní přehledový článek Koneczny 2020 a Endmayr 2022 (26, 27).

## Klinické projevy

IgG4-RD postihuje téměř každý orgán. Dříve se udávalo, že vyjma synoviální tkáň, ale to již také neplatí. První případ se synovitiidou byl popsán v roce 2015. Fibroinflatorní choroba tvoří zánětlivé infiltráty a fibrotické změny predilekčně ve tkáních různých žláz. Přehled možných manifestací přináší tabulka 2. Nejčastější orgánové projevy, tak jak se manifestovaly ve dvou velkých skupinách pacientů z USA (28) a z Japonska (29), uvádí tabulka 3. Je pravděpodobné, že lépe známé projevy nemoci, jako je autoimunitní pankreatitida, orbitální postižení a postižení slinných žláz, je rozpoznáváno častěji než méně známé projevy nemoci.

K hematologovi se pacienti s IgG4-RD dostávají k diferenciální diagnostice lymfadenopatie, eozinofilie a polyklonální hypergamaglobulinemie. 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 % osob s touto nemocí (28, 29). IgG4 lymfadenopatie, jak lokalizovaná, tak i generalizovaná, je někdy součástí i dalšího postižení (plic, pankreatu). Někdy je také přítomno paralelní zvětšení slzných a slinných žláz. Problém je, že postižení uzlin mohou způsobovat i další choroby (15). V následujících odstavcích stručně charakterizujeme projevy této nemoci v jednotlivých orgánech a popis začneme první rozpoznanou formou této nemoci, IgG4 autoimunitní pankreatitidou.

## Pankreas

Klasickou prezentací této nemoci je autoimunitní pankreatitida typu 1, zatímco autoimunitní pankreatitida typu 2 není součástí spektra IgG4-RD, má odlišné histopatologické znaky (duktální neutrofilní absce-

**Tab. 2.** Možné projevy IgG4-RD (28, 29)

<b>Hlava</b>	Orbitální pseudotumor, postižení slzných a slinných žláz: Mikuliczova choroba a Küttnerův tumor, hypofyzitida, hypertrofická pachymeningitida, postižení horních dýchacích cest typu alergie a atopie, nosní polypy, eozinofilní angiocentrická fibróza. Postižení žláz lze prokázat klinickým vyšetřením, dále metodou PET/CT či CT
<b>Krk</b>	Stenóza trachey, Riedelova tyreoiditida
<b>Hrudník</b>	Astma, intersticiální pneumonitida, zánětlivý pseudotumor, pleuritida, mediastinální postižení Na zobrazovacím vyšetření je zřetelné 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
<b>Kardiovaskulární</b>	Konstriktivní perikarditida, periaortitida
<b>Hepato-gastrointestinální Nefrogenní</b>	Autoimunitní pankreatitida, projevuje se difúzním zvětšením pankreatu postihujícím více než 2/3 pankreatu, sklerotizující cholangitida jak intra, tak i extrahepatální, cholecystitis, zánět mesenteria, gastritida, postižení ledvin: tubulointersticiální nefritida, membranózní glomerulonefropatie, obstruktivní uropatie způsobená fibrózou. Časté je snížení koncentrace C3 a C4. CT může prokázat zesílení stěny pánviček a dále arey v ledvinovém kortexu se sníženou denzitou prokazatelné při CT s aplikací kontrastní látky
<b>Hemopoetická tkáň</b>	Lymfadenopatie, eozinofilie, polyklonální hypergamaglobulinemie
<b>Retroperitoneum</b>	Cirkumferentní zesílení stěny aorty či zesílení anterolaterální části aorty. Často je postižena aorta pod odstupem renálních, tepen a je přítomna retroperitoneální fibróza
<b>Jiné</b>	Bolestivá neuropatie způsobená retroperitoneální fibrózou nebo perineurální infiltrací