- fenotyp Mikuliczova syndromu se systémovým postižením (22 %).

Uvedené fenotypy se liší nejen lokalizací postižení, ale také epidemiologickými a sérologickými nálezy. Pacienti s omezením nemoci na hlavu a krk jsou častěji ženy, ostatní typy jsou mezi ženy a muže rozloženy vyváženě. Pacienti s pankreato-biliárním postižením jsou velmi často přijímáni do nemocnice s akutními komplikacemi. Zánětlivé parametry jsou naproti tomu nejvíce zvýšené ve třetí skupině (107). Toto relativně nové členění na čtyři fenotypy IgG4-RD uvádí tabulka 4.

Typické laboratorní nálezy

Eozinofilie

Asi 40 % pacientů s IgG4-RD má eozinofilii, často provázenou astmatem (108–110). Tedy IgG4-RD je důležitá a asi podhodnocená příčina sekundární či reaktivní eozinofilie.

Jak hypereozinofilní syndrom, tak IgG4-RD obvykle postihují kůži, plíce, zažívací trakt a lymfatické uzliny. Idiopatický hypereozinofilní syndrom a hypereozinofilie bez zjevné příčiny jsou diagnózy, které se stanoví jedině vyloučením jiných známých příčin a dle některých pramenů těchto eozinofilií bez objevené příčiny bývá až 30–50 %. Proto u pacientů s eozinofilií nejasné etiologie je nutno myslet i na IgG4-RD.

Znaky myeloidní klonální proliferace, jako je zvýšený počet blastů, abnormální karyotyp a mutace typu PDGFR-alfa/beta, FGFR-1 anebo PCM1-JAK2 se u pacientů s IgG4-RD nenacházejí. Ale odlišení lymfocytární varianty hypereozinofilního syndromu od IgG4-RD je obtížnější. Aberantní T-buněčný fenotyp nalézaný v případech lymfocytární varianty hypereozinofilního syndromu zahrnuje zvýšený počet CD4+CD3–, CD3+/CD4–/CD8– a CD4+/CD7– T buněk, s nebo bez T-buněčné klonality (110, 111).

Eozinofilie způsobená IgG4-RD je obvykle mírná či střední, jen výjimečně přesahují absolutní hodnoty eozinofilů 5×10^9/l a mizí po kortikoidech či rituximabu (112).

Polyklonální hypergamaglobulinemie a další laboratorní nálezy

Laboratorní známky jsou často nenápadné. Zánětlivé markery, jako je sedimentace erytrocytů a CRP, jsou obvykle jen mírně zvýšené, ale mohou být i normální. Anti-nukleární protilátky, anti-SS-A stejně jako anti-SS-B protilátky jsou u většiny pacientů negativní, častější abnormalitou je snížení C3 a C4.

Snad jedině hypergamaglobulinemie je častější u této diagnózy, proto tuto nemoc uvádíme v rámci diferenciální diagnózy polyklonální hypergamaglobulinemie. Zvýšená sérová koncentrace IgE a alergie jsou přítomny asi u jedné třetiny nemocných. Vyšetření podtříd imunoglobulinů typu IgG prokáže vysoké hodnoty IgG4, ale ne u všech nemocných s IgG4-RD. Zdůrazňuje se, že koncentrace IgG4 mohou být docela zavádějící, pokud jsou použity, jako jediné kritérium pro potvrzení či vyloučení diagnózy. Na druhé straně četné jiné nemoci, jako jsou nádory, infekce a autoimunitní choroby, včetně vaskulitid, jsou spojené s vyššími hodnotami IgG4. Proto práce udávající senzitivitu zvýšené hodnoty IgG4 mají velmi divergentní výsledky od vysokých 90 % až po nízké 10 %. A záleží také na metodice vyšetření (106).

Zvýšená koncentrace IgG4 často provázená vzestupem IgG1 způsobí polyklonální hypergamaglobulinemii. Zcela výjimečně tato elevace vede k hyperviskóznímu syndromu. V současnosti není známa příčina vzestupu koncentrace IgG4, a tak je pochopitelná tendence nazývat tento jev epifenoménem. Ale zvyšují se i koncentrace volných lehkých řetězců. IgE bývá často vyšší, zvláště u pacientů s eozinofilií, zatímco IgA a IgM jsou v normě, či jen nepatrně vyšší. Diagnostika IgG4-RD má svá specifika a je nutno vyloučit klonality.

Co je příčinou hypergamaglobulinemie? V databázi PUBMED Medline jsou pouze dvě analýzy (113, 114).

Objev IgG4-RD vedl také k objevení reakcí podtříd imunoglobulinů IgG4 na různé stimuly. Například asociace hepatitidy C se zvýšením kon-

Tab. 4. *Dělení IgG4-RD na 4 fenotypy publikované poprvé v roce 2019 a stav názorů na léčbu z roku 2019 (107)*

Pankreato-biliární fenotyp IgG4-RD (31 %)	**IgG4-RD s retroperitoneální fibrózou s nebo bez aortitidy (24 %)**	**IgG4-RD limitovaná na oblast hlavy a krku (24 %)**	**IgG4-RD – Mikuliczův syndrom se systémovým postižením (22 %)**
Muži, IgG4 ++ IgE+	**Muži, IgG4+ nebo norm. Vyšší CRP a FW**	**Ženy, historie atopie, IgG4++**	**Starší muži, IgG4+++ IgE +**
Pankreas: diabetes mellitus malabsorpce při exokrinní insuficienci **Játra a žlučové cesty:** infekční cholangitida, biliární stenty, selhání jater	**Srdce:** konstriktivní perikarditida Postižení koronárních tepen, **Aorta:** zánět stěny a vznik hrudních a břišních aneuryzmat **Retroperitoneum:** Hydronefróza a atrofie ledvin, chronický abdominální bolestivý syndrom **Mediastinum:** komprese struktur v mediastinu	**Orbita:** ptóza, poruchy zraku diplopie **Meningy:** ztluštění mening a obrna hlavových nervů **Uši:** ztráta sluchu, destrukce kosti **Lebka a sinusy:** chronický zánět, destrukce struktur ve střední rovině s poruchou čichu, **Endokrinní žlázy:** Hypopituarismus, hypotyreóza	**Slzné žlázy:** sicca sy **Slinné žlázy:** sicca sy **Pankreas:** diabetes mellitus, malabsorpce při exokrinní insuficienci **Plíce:** fibróza, intersticiální plicní proces **Pleura:** výpotky zesílení pleury **Ledviny:** porucha funkce typu intersticiální nefritidy či glomerulonefritidy
Senzitivní na léčbu	Fibrózní forma je poměrně rezistentní na léčbu, proto vyšší kumulativní dávky steroidů	Fibrózní forma je poměrně rezistentní na léčbu, proto vyšší kumulativní dávky steroidů	Systémové postižení Senzitivní na léčbu
Indukce remise: 1) Prednison 0,5–1,0 mg/kg 3 týdny a pak postupné snižování po 3 + 6 měsíců 2) Rituximab 1000 mg v i.v. infuzi ve 14denních intervalech			
Udržovací léčba: ▪ Nízká dávka glukokortikoidů ▪ MARS azathioprin, nebo metotrexát, nebo cyklofosfamid, nebo mykofenolát mofetil, nebo cyklosporin nebo leflunomid ▪ Rituximab první aplikace 1000 mg v 14denních intervalech a pak infuze 1000 mg v 6měsíčních intervalech (23)			