

bude asociována retroperitoneální fibróza. Histologie u Erdheimovy-Chesterovy choroby vykazují CD68+S100-CD1a- histiocyty, často ve formě „foamy histiocytes“ neboli pěnitých buněk (127).

Dalším diferenciálně diagnostickým problémem je nově onemocnění, definované až v roce 2018, zvané „Immunoglobulin G4-related chronic rhinosinusitis, český ekvivalent názvu se zatím neustálil (128).

Mimoplicní sarkoidóza má společně rysy s IgG4-RD, včetně polyklonální hypergamaglobulinemie, lymfadenopatie plicních nodulů a sklerotizující mezenteritidu a pachymeningitidu, jak podrobněji rozvádí Doubková (97).

Pozornost byla věnována také asociaci IgG4-RD a maligních lymfomů. V asijské populaci byla častější asociace s takzvanými MALT lymfomy (mucosal-associated lymphoid tissue lymphoma) lokalizovanými často v očnici, zatímco u bílé rasy byly popisovány divergentní typy lymfomů (difúzní velkobuněčný B-lymfom, folikulární, lymfoplazmocytární a také MALT lymfom). Také byla popsána IgG4-RD současně probíhající s autoimunitním lymfoproliferativním syndromem (1, 101, 129). Problémy diferenciální diagnostiky shrnují tabulky 5 a 6.

Stanovení diagnózy

V rozhovoru s pacientem je třeba se zeptat na zjištěné zvětšené uzliny, které mohou svoji velikost postupně měnit (v průběhu času se zvětšovat a zmenšovat), na otoky a zduření slinných žláz, na příznaky sicca syndromu, na nevysvětlitelnou pankreatitidu a žloutenku. Zásadní je ale histologický průkaz nemoci. A pokud se podaří nemoc histologicky prokázat, tak je zásadní cílené vyšetření, pátrající po známkách poškození orgánů a po retroperitoneální fibróze. Přehled vyšetření a nálezů typických pro IgG4-RD přináší tabulka 7 (128).

Vyšetření podtřídy imunoglobulinů typu IgG (IgG1-IgG4)

Asi 70 % pacientů s IgG4-RD má zvýšené hladiny IgG4. Monoklonální imunoglobulin se musí vždy samozřejmě také vyšetřit. Zvýšená hladina IgG4 má diagnostickou senzitivitu 83–97 % a specifitu 60–85 % s tím, že za hranici se bere horní limit normálních hodnot (130). Obvykle se za horní hranici normy pro IgG4 bere 1,35 g/l, i když tato hranice vždy souvisí s použitou metodou a dle metodik se mění. Mírně zvýšené hodnoty IgG4 je možné prokázat i v jiných případech. Výrazné zvýšení koncentrace IgG4 > 5 g/l je přibližně z 90 % specifické pro IgG4-RD. Kolísání hladiny však není dáno jenom metodami stanovení IgG4, ale také v případě nemoci IgG4-RD odvisí od míry orgánového poškození. Ve studii z Bostonu mělo jen 53 ze 103 pacientů zvýšené hladiny IgG4 (28). V Japonsku ve skupině 334 pacientů mělo více než 95 % zvýšené IgG4 (29). V multietnické studii bylo prokázáno, že Asiaté měli vyšší sérové IgG4 než neasijská skupina (medián 11,2 g/l versus 2,9 g/l, $p = 0,0094$). Zvýšená hladina IgG4 měla 96 % senzitivitu u Asiátů a jen 67 % u ne-Asiátů (131, 132).

Poměr IgG4/IgG je typicky > 0,2 v případě IgG4-RD, ale tento poměr nezvyšuje specifitu sérové koncentrace IgG4. Proto v Evropě není měření podtřídy IgG4 vhodné pro screening, ani pro vyloučení nemoci. V západní Evropě má asi jen 50–59 % osob s IgG4-RD zvýšené hladiny IgG4, zatímco v Asii je téměř ve 100 %. Problém je, že u některých chorob je vyšší koncentrace imunoglobulinů podtřídy IgG4, aniž by to byla IgG4-asociovaná choroba.

Zvýšené hodnoty IgG4 v séru jsou nespecifické a tento laboratorní nález se vyskytuje taktéž u multicentrické Castlemanovy choroby, alergických onemocnění včetně eozinofilní granulomatózy s polyangiitidou (syndrom Churga – Straussově), sarkoidózy.

Tab. 7. Vyšetření a typické nálezy u IgG4-RD (130)

Vyšetření	Typické nálezy
Krevní obraz	U 40 % eozinofilie, obvykle mírná
Zánětlivé markery	CRP normální či jen mírně zvýšené do 20 mg/l (při absenci infekce)
Podtřídy IgG imunoglobulinu	Mírné zvýšení IgG4 (1,5–5,0 g/l) je nespecifické a 30 % pacientů s IgG4-RD má normální IgG4 hladiny. Výraznější zvýšený IgG4 nad 5,0 g/l je užitečné pro stanovení diagnózy i sledování léčby. Ostatní podtřídy imunoglobulinů IgG mohou být mírně zvýšené. Poměr IgG4/IgG je typicky vyšší než 0,2
Imunoglobuliny	IgA a IgM mohou být v normě či mírně zvýšené. Snížené koncentrace imunoglobulinů nejsou typické. Nutno vyloučit monoklonální imunoglobulin
Autoprotilátky	Antinukleární protilátky a revmatoidní faktor mohou být slabě pozitivní
Komplement	Často snížen, hlavně při tubulointersticiální nefritidě
Vyšetření moče	Albuminurie je častá a může být i proteinurie, kvantitou se blíží nefrotickému syndromu (při membranoproliferativní glomerulonefritidě)
Vyšetření lipázy, amylázy, glukózy, glykovaného hemoglobinu, jaterních enzymů, TSH, kreatininu urey a vyšetření proteinurie a albuminurie	Subklinické pankreatitidy se zvýšenou lipázou, glukózovou intolerancí, hepatopatií a albuminurií jsou běžné
CT krku, hrudníku, břicha a pánve	Difúzní či segmentální zvětšení pankreatu, často s hypodenzitami. V ledvinách a duktálních orgánech – žlučovém traktu a bronších může být patrné zesílení stěny, zesílení stěny aorty, poškození jater, retroperitoneální fibróza
V případě zvětšení slzné žlázy provést CT orbity	Pacienti s expanzí v orbitě mají typicky zbytnění (zvětšení) slzné žlázy
Histopatologické vyšetření	
Přehodnocení původních histologií, tedy archivních vzorků	V případě dostupnosti archivních biopsií by se v nich mělo doplnit barvení na IgG4/IgG
Plánované nové biopsie při podezření na IgG4-related disease	Pro diagnostiku se preferují biopsie patologické tkáně, v nichž se pátrá po fibrotizaci, obliterativní flebitidě a polyklonálním lymfoplazmocytárním infiltrátu s poměrem IgG4+/IgG+ plazmatických buněk vyšší než 40 %. V případě, že biopsie postiženého orgánu by byla riziková, doporučuje se biopsie malé slinné žlázy třeba ze rtu