

Problém je, že také u karcinomu slinivky břišní je občas zvýšená hodnota IgG4, jak popisuje prof. Dítě a další (133, 134).

V laboratorním obraze IgG4-RD se lze setkat i s pozitivitou ANA a s pozitivitou revmatoidních faktorů, s typicky sníženou hodnotou C3 a C4 složky komplementu, se vzestupem IgE imunoglobulinu a s přítomností tkáňové depozice imunokomplexů (130).

Není ale zanedbatelný ani analytický problém a problém s interpretací výsledků. Existují dvě hlavní nefelometrické metody (Siemens a Binding Site), které se liší a které mají své interpretační problémy. A proto někteří autoři doporučují vyšetření koncentrace IgG4 hmotnostní spektrometrií (135, 136).

### Plazmablasty v periferní krvi, marker aktivity nemoci

Aktivitu nemoci lze hodnotit i s pomocí průtokového cytometrického vyšetření.

Někteří autoři dávají přednost před vyšetřením hladiny IgG4 imunoglobulinu v séru podchycení obvykle dramaticky zvýšeného počtu IgG4+ plazmablastů v periferní krvi. Toto flowcytometrické vyšetření slouží nejen pro diagnostiku aktivní formy IgG4-RD, ale i pro monitoraci vývoje nemoci. Vysoký počet plazmablastů v periferní krvi lze identifikovat s pomocí vícebarevné průtokové cytometrie (CD19low, CD38+, CD20-, CD27+). Plazmablasty bývají zvýšeny i v případě normálních hladin IgG4 v séru. Vyšetření zvýšeného počtu cirkulujících plazmablastů je doporučováno jako potenciální diagnostický biomarker nemoci, využitelný i v hodnocení hloubky léčebné odezvy a odhalení progresu s potřebou zahájení opětovné léčby. Flow-cytometrická detekce plazmablastů v krvi poskytuje více senzitivní modalitu pro diagnostiku IgG4-RD. Uvádí se senzitivita 95 % a specifita 82 % při použití hranice 900/ml (137). Tento typ flowcytometrického vyšetření vyžaduje již ale hodně výkonný mnohobarevný flowcytometr a zkušené pracovníky (137–141).

### Histopatologie

Histologie se bere za základ pro stanovení diagnózy s výjimkou pro případy s typickými změnami na pankreatu odpovídajícími autoimunitní pankreatitidě. Pokud je obraz postižení pankreatu dostatečně specifický, může být ustoupeno od biopsie (52, 77). Histologický obraz IgG4-RD má tři hlavní charakteristiky:

- denzní polyklonální lymfoplazmocytární infiltrát bohatý na IgG4+ plazmatické buňky,
- storiformní fibrózu,
- obliterativní flebitidu (75).

Diagnostický počet IgG4+ plazmocytů v jednom zorném poli mikroskopu se liší dle tkáně, od hodnoty > 10/zorné pole v případě mening po > 100/zorné pole v případě kůže. Ale nehledě na absolutní počet IgG4+ plazmocytů v zorném poli, za patognomický pro IgG4-RD se bere poměr IgG4+/IgG+ plazmatických buněk > 40 % (52, 77).

Fibróza je také požadovaná pro stanovení diagnózy IgG4-RD, buď v preparátu dominuje, nebo je prokazatelná jen fokálně. Storiformní fibróza však nemusí být zastížena v malých vzorcích, a proto je třeba vždy většího vzorku pro průkaz nemoci, aby mohla být zastížena.

Třetím charakteristickým znakem je obliterativní flebitida, žilní lumen je obliterován inflamatorním lymfoplazmocytárním infiltrátem.

Doporučuje se sledovat v histologickém preparátu průběh arterií a arteriol a pátrat, zda jsou provázeny žilními cestami, protože pokud žíly nejsou jasně zřetelné, tak mohly být nahrazeny zánětlivým infiltrátem. Barvení na elastin pomůže identifikovat kompletně obliterované žilky.

Dalším histologickým znakem je flebitida bez obliterace cévního lumen a zvýšený počet eozinofilů.

Pokud mají tito nemocní archivované vzorky z čtenějších předchozích odběrů histologických vzorků vzhledem k chronickému charakteru této nemoci, tak se doporučuje zpětně v nich doplnit imunohistochemické barvení na IgG4+ pozitivní buňky.

Samotný zvýšený počet IgG4+ plazmatických buněk, který je patrný ve všech vzorcích tkání, postižených IgG4-RD, není dostatečně specifický nále. Četné chronické inflamatorní procesy, jako jsou vaskulitidy, zánětlivé nemoci střeva a lymfomy, mohou vykazovat zvýšený počet IgG4+ plazmatických buněk, ale nejsou přítomné další histologické znaky, jako je storiformní fibróza, obliterující flebitida a absence granulomatózního zánětu.

Postižení kostní dřeni není u IgG4-RD běžné a obliterativní flebitida a storiformní fibróza nejsou typicky přítomné v kostní dřeni a v lymfatických uzlinách pacientů s IgG4-RD. Pro odběr histologie je tedy nutno vždy volit ten orgán a tu tkáň, které na zobrazovacích vyšetřeních vykazují známky postižení.

U pacientů s proteinurií se provádí biopsie ledvin. Postižení ledvin v případě IgG4-RD mívá jeden ze dvou histologických obrazů. V 80 % případů to bývá hypokomplementární tubulointericiální nefritida a ve 20 % případů membranoproliferativní nefritida (142).

U pacientů, u nichž nelze postižený orgán biopsovat, se doporučuje odběr malé slinné žlázy ze rtu. Dokonce v případech bez klinického průkazu postižení velkých slinných žláz nebo sicca syndromu při minimální invazivitě někdy prokáže diagnózu. V jedné studii 66 pacientů se suspektním IgG4-RD prokázala biopsie labiální žlázy senzitivitu 55 % a specifitu 100 % (143).

Z pragmatického pohledu u pacientů, kteří mají klasické laboratorní a zobrazovací známky IgG4-RD, ale jsou křehcí na provedení biopsie nebo biopsie neprokázala jasný závěr, je možné diagnózu uzavřít jako suspektní IgG4-RD a při vyloučení jiných chorob tyto případy léčit jako IgG4-RD.

### Diagnostická kritéria

U všech chorob, u nichž neexistuje jediný jasně definovaný znak, jehož přítomnost potvrzuje přítomnost nemoci a nepřítomnost vylučuje chorobou, byla, jsou a budou publikována diagnostická kritéria, která se vždy v čase vyvíjejí tak jak se vyvíjí poznání této nemoci. První diagnostická kritéria byla definována v roce 2011 a publikována v roce 2012 kolektivem japonských autorů a jsou uvedena v tabulce 8 (144). Tato kritéria pak byla upravena v roce 2020 týmem japonských odborníků a zveřejněna v roce 2021, viz tabulka 9.

Jak je vidět, tato kritéria jsou podstatně jednodušší a v praxi snáze realizovatelná než poměrně komplikovaná kritéria, která byla dohodnuta na sjezdu Evropské a Americké revmatologické společnosti. Specialitou japonských kritérií je, že akceptují mezinárodní kritéria pro jednotlivé orgány, protože obraz nemoci se v jednotlivých orgánech liší. A proto