

and immunosuppressive drugs. Only one study compared two immunosuppressive drugs, mycophenolate mofetil and cyclophosphamide. The response rate was similar but remissions were longer after glucocorticoids with cyclophosphamide than glucocorticoids with mycophenolate mofetil. No other comparative study of combination of various immunosuppressive drugs with glucocorticoids was published. Rituximab has high number (90 %) of response rate in monotherapy, but can be used in combination with glucocorticoids and immunosuppressives. Rituximab is now preferred and recommended for maintenance therapy administered in 6-month interval. In case of advanced disease, we prefer therefore combination of rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone for initial therapy followed by maintenance with rituximab in 6 months interval. There are two new drugs under investigation abatacept and dupilimab with promising results. Although we have very intensive therapies for good results of therapy early diagnosis before irreversible fibrotic changes in IgG4-RD involved organs is still needed.

**Key words:** IgG4-related disease; glucocorticoids; immunosuppressive agents; rituximab, sirolimus, takrolimus, dupilimab, abatacept.

## Úvod

S imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba, anglickým termínem immunobulin IgG4 related disease – IgG4-RD) je chronická, nemaligní, imunitním systémem vyvolaná choroba. Kód pro její klasifikaci se obtížně hledá, našli jsme kód mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10) D89.89, které se používá pro: „Other specified disorders involving the immune mechanism, not elsewhere classified“. Další kód, který jsme to tuto diagnózu našli, byl M35. Nemoc je natolik vzácná, že nemá zatím jasně ustálený kód, který by ji charakterizoval. Kód dle MKN-10 klasifikace je přitom vždy vyžadován, když píšeme žádost revizním lékařům o schválení léků na paragraf 16. Takže je důležité zavést kód, pod kterým bude tato nemoc v ČR evidována.

S imunoglobulinem IgG4 asociované choroby (neboli IgG4-RD) může postihnout kterýkoliv orgán, od mozkových plén a CNS, přes pankreatobiliární systém a hemopoetický systém až po prostatu. Příznaky nemoci jsme popsali v předchozím článku. Choroba totiž může postihnout snad všechny orgány těla, ale její histologická charakteristika, až na některé výjimky, je docela uniformní a jsou pro ni typické tyto znaky:

- storiformní fibróza,
- denzní lymfoplazmocytární infiltrace se zvýšeným počtem plazmatických buněk s pozitivním imunohistochemickým průkazem IgG4+ plazmatických buněk,
- obliterativní flebitida,
- tkáňová eozinofilie (granulomy, neutrofilní mikroabscesy a nekrotizující vaskulitida).

Etiologie, klinické projevy nemoci a diagnostická kritéria jak japonská, tak kritéria EULAR jsou uvedeny v předchozím článku časopisu Vnitřní lékařství.

V tomto článku se soustředíme na vývoj názorů na léčebné postupy.

Před rozhodnutím o míře intenzity a délky léčby IgG4-RD je nutné, podobně jako před každou léčbou, stanovit rozsah postižení pomocí zobrazovacích metod. Čím více orgánů je postiženo, tím obtížněji se nemoc léčí a tím intenzivnější musí být léčba.

Základní informace přináší CT anebo MR zobrazení (1). Radionuklidové metody mají však výhodu ve stanovení nejen rozsahu choroby, ale i míry akumulace radiofarmaka v ložiscích neboli ve stanovení míry aktivity nemoci. V roce 2021 se považuje za klasickou vyšetřovací metodu FDG-PET/CT, tedy zobrazení s pomocí radiofarmaka

fluorodeoxyglukózy (FDG) (2–4). V posledních letech začala být pro zobrazení používána speciální látka nazvaná „68Ga-fibroblast activation protein inhibitor –FAPI“. PET/CT zobrazení s použitím tohoto nového radiofarmaka má větší citlivost pro detekci infiltrátů IgG4-RD (5, 6).

Po stanovení rozsahu nemoci je nutno udělat léčebný plán. Standardním postupem je dnes otevřít aktuální platná „doporučení pro léčbu“ vypracovaná na principech medicíny založené na důkazech (evidence based medicine) a orientovat se dle nich. Pokud však nejsou recentní, tak nutno nahlédnout do databáze medicínské literatury na publikace o léčbě nemoci z posledních let a přihlédnout k nim při plánování léčby konkrétního pacienta. Poslední mezinárodní doporučení pro léčbu je z roku 2015 (7) o dva roky později vyšlo doporučení vypracované autory z Atlanty (8). V roce 2020 vyšlo evropské doporučení pro léčbu IgG4-RD postihující trávicí trakt (9).

Z těchto tří doporučení vycházíme a připojujeme některé novější práce z oblasti léčby IgG4-RD. Tato nemoc se prolíná s četnými jinými chorobami, jak již bylo upozorněno v předchozím článku, mimo jiné se stává problémem pro hematology, protože se může překrývat s hyper-eozinofilním syndromem (10). Text o léčbě rozčleníme dle použitého léku.

## Přehled léčby

### Glukokortikoidy

Glukokortikoidy jsou léčbou první linie a absence léčebné odpovědi je důvodem k přezkoumání diagnózy. V rámci klinické studie 44 pacientů s IgG4-RD z Japonska bylo dosaženo 93 % léčebných odpovědí a 66 % kompletních remisí (11). Pacienti dostávali prednison v dávce 0,6 mg/kg/den v iniciální dávce s postupným poklesem o 5 mg každé dva týdny (11). Názory na dávku prednisonu však nejsou jednotné. Některé práce popisují počáteční dávku prednisonu 30–40 mg denně, jiné pro iniciální léčbu používají vyšší dávky prednisonu, 0,6–1,0 mg/kg p. o. dobu 2–4 týdnů, a pak teprve následuje postupné snižování obvykle o 5 mg po 2 týdnech, respektive o 10 % dávky vždy po 2 týdnech. Celková doba glukokortikoidní léčby se pohybuje mezi 3–6 měsíci.

Po ukončení této tří až šestiměsíční iniciální léčby se uvádí možnost přejít na udržovací dávku 2,5–5 mg denně. Počet recidiv při této léčbě se pohybuje mezi 23–34 %. Agresivnější léčba se doporučuje v případě vysokých koncentrací IgG4, při multiorgánovém postižení, při léčbě recidiv a při postižení proximálních žlučových cest (7, 8).