

## Onemocnění asociované s imunoglobulinem IgG4

J. Novák

S imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba je nemaligní, chronická, imunitním systémem vyvolaná choroba. Může postihnout jakýkoliv orgán, od CNS, přes hemopoetický a pankreatobiliární systém až po prostatu. Z tohoto důvodu se s danou chorobou setkávají lékaři všech odborností. Název této nemoci je ustálen až od roku 2012 po konferenci v Bostonu, kde byl dohodnut mezinárodně akceptovaný název IgG4-RD (imunoglobulin IgG4 related disease) s vytvořením diagnostických kritérií, která byla postupně inovována.

Ačkoliv choroba postihuje snad všechny orgány, její histologická charakteristika, až na některé výjimky, je celkem uniformní. Mezi typické histopatologické nálezy patří: 1. storiformní fibróza, 2. denzní lymfoplazmocytární infiltrace se zvýšeným počtem plazmatických buněk s pozitivním imunohistochemickým průkazem IgG4+ plazmatických buněk (>10/zorné pole mikroskopu při vysokém rozlišení). Poměr IgG4+/IgG+ plazmocytů je >40%, 3. obliterativní flebitida, 4. tkáňová eozinofilie. Odchytky od těchto standardních nálezu vykazují ložiska v ledvinách a uzlinách.

První popis pacienta, který pravděpodobně měl IgG4-RD, zveřejnil v roce 1892 chirurg Johann Freiherr von Mikulicz-Radecki, jež popsal pacienta se zduřením slinných žláz, které byly infiltrovány mononukleárními buňkami, od jeho popisu vznikla popisná diagnóza „Mikuliczova choroba“. O pár let později (1896) popsal chirurg Küttner pacienta s nemaligním nádorem v submandibulární žláze (nazváno jako Küttnerův tumor, v dnešní nomenklatuře se jedná o izolovanou submandibulární sklerotizující sialoadenitidu). Postupem času byly popsány další projevy jako např. (Riedelova thyreoiditida, retroperitoneální fibróza, sklerotizující cholangitida/pankreatitida, orbitální pseudotumor..), aniž by byla zřejmá patofyziologie. Výrazný pokrok směřující k poznání IgG4-RD nastal až v roce 1995, kdy byl popsán pacient s chronickou pankreatitidou reagující na glukokortikoidy s diskuzí, že se mohlo jednat o etiologii na podkladě imunitní dysregulace.

IgG4-RD patří do skupiny chorob způsobených patologickou imunitní reakcí. Za klíčový cytokin pro rozvoj onemocnění je považován IL-4 a IL-21, na progresi onemocnění se podílejí cytokiny IL-13, IL-10 a TGF-beta. Zdrojem IL-4 jsou folikulární pomocné lymfocyty, pomocné lymfocyty typu 2, bazofily a přirozené lymfoidní buňky. IL-4 polarizuje imunitní odpověď do Th2 větve, ale i přímo působí na fibroblasty, zatímco IL21 stimuluje expanzi B buněk v germinálních centrech a synergisticky s IL-4 stimuluje izotypový přesmyk na IgG4. Předpokládá se, že neznámý

podnět stimuluje iniciační Th1 imunitní odpověď, což vede k sekreci proinflamatorních cytokinů s aktivací plazmocytů a eozinofilních granulocytů, současně podnět stimuluje i Th2 imunitní odpověď, což způsobí expanzi a tvorbu IgG4 tvořících plazmatických buněk, zřejmě dochází i k poruše funkce regulačních T-buněk, která je zodpovědná za perzistenci Th1 a Th2 odpovědi. Poškození orgánů rezultuje z orgánové fibrózy z nadprodukce IL-4, IL-13 a IL-10, která vede k aktivaci makrofágů a produkci profibrotických cytokinů TGF-β1 (transforming growth factor β1) a PDGF (platelet-derived growth factor). Od IgG4 RD je nutné odlišit skupinu IgG4 zprostředkovaných autoimunitních onemocnění IgG4-AID (IgG4 related autoimmune disease), u kterých bývá normální koncentrace IgG4 v séru, ale jsou nacházeny IgG4 autoprotilátky proti extracelulárním autoantigenům. Tyto autoprotilátky jsou u IgG4-AID přímo patogenní, pravděpodobně blokovaním fyziologických interakcí mezi různými bílkovinami. IgG4-AID nejsou provázeny zvětšením orgánů, tumoriformními lézemi, fibrózou ani tkáňovými infiltráty IgG4+ plazmocytů. Mezi IgG4-AID řadíme myasthenii gravis s anti-MuSK protilátkami, periferní neuropatii s protilátkami proti kontaktinu-1 a neurofascin, pemfigus foliaceus s pozitivitou autoprotilátek proti desmogleinu 1, pemfigus vulgaris proti desmogleinu 3 a trombotickou trombocytopenicou purpuru (autoAb proti ADAMTS13).

IgG4-RD postihuje každý orgán, nejčastější orgánové projevy jsou pankreatitida, orbitální postižení včetně slinných/slzných žláz. Didakticky lze IgG4-RD rozdělit do čtyř klinických fenotypů i s ohledem na četnost výskytu pro lepší představu co vše se pod označením IgG4-RD skrývá, tj. 1. fenotyp pankreato-biliární (31 %), 2. fenotyp retroperitoneální fibrózy s nebo bez aortitidy (24 %), 3. fenotyp IgG4-RD limitovaný na oblast hlavy a krku (24 %), 4. fenotyp Mikuliczova syndromu se systémovým postižením (22 %).

V laboratorních testech až u cca 40 % pacientů nacházíme eosinofilii, která bývá mírná až střední. Dále lze nalézt zvýšenou hladinu IgE a podtřídy IgG4, nicméně hladina IgG4 může být zcela normální. Zdůrazňuje se, že koncentrace IgG4 mohou být zavádějící, pokud jsou použity jako jediné kritérium pro potvrzení či vyloučení diagnózy. Na druhé straně jiné nemoci jako např. infekce, nádory, autoimunitní choroby, jsou spojené s vyššími hodnotami IgG4. Aktivitu nemoci lze hodnotit i přítomností plazmablastů (CD19low, CD38+, CD20-,CD27+) v periferní krvi pomocí průtokové cytometrie.

V diferenciální diagnostice IgG4-RD imituje četné maligní choroby v závislosti na lokalizaci. K diagnostickým kritériím používáme Japonská kritéria publikovaná 2021, která jsou založena na zobrazovacích vyšetřeních, na vyšetření kvantity imunoglobulinu IgG4 a histopatologickém nálezu, viz. tab. 1

**Tab. 1** Japonská kritéria publikovaná 2021.

<b>Zobrazovací vyšetření</b>
Jeden nebo více orgánů je difúzně zvětšený či je v něm zřetelné zduření anebo zvětšení typické při IgG4-RD.
<b>Laboratorní vyšetření</b>
Koncentrace IgG4 vyšší než 1,4 g/l
<b>Patologická diagnóza vyžaduje splnění dvou z následujících tří kritérií</b>
Denzní lymfocytární a plazmocelulární infiltrát s fibrózou
Poměr IgG4 pozitivních plazmocytů/IgG pozitivních buněk je větší než 40 % a počet IgG4-pozitivních plazmocytů je větší než 10 na zorné pole
Typická fibróza, zvláště storiformní fibróza nebo obliterativní flebitida
<b>Diagnóza je jednoznačná při splnění kritérií 1+2+3, pravděpodobná při splnění kritérií 1 a 3 a možná při splnění kritérií 1 a 2. Pokud je však splněna definice nemoci publikována pro jednotlivé orgány, jde také považovat za diagnózu jednoznačnou.</b>

### Kazuistické sdělení

38-letý pacient vyšetřen v naší imunologické ambulanci koncem roku 2023 pro perzistující oboustranný otok horních víček na doporučení oftalmologa. Před naším vyšetřením podstoupil v roce 2022 MR mozku a následně 2023 MR očních s průkazem opakovaného zvětšení slzných žláz, více vpravo, s homogenním postkontrastním sycením a edémem horních víček; mozková tkáň bez ložiskových signálových změn, oční bulbus, retrobulbární prostor, okohybné svaly a zrakový nerv bez patologických signálových změn. Doposud bez verifikace etiologie. Otok se objevil nejprve jednostranně, a to vlevo (2018), během pár měsíců došlo k postižení i pravé strany. Jednalo se o trvalý otok, měnlivé velikosti, maximum po ránu, bez pruritu. Jiné oblasti těla bez otoku. V klinickém obraze bez přítomnosti autoimunitních fenoménů. Od roku 2020 dechový dyskomfort při sportu, občasné pokašlávání; pro dané potíže podstoupil vyšetření TRN lékařem (2022), kdy charakter potíží a nález na spirometrickém vyšetření svědčil pro asthma bronchiale s průkazem bronchiální hyperreakivity při pozitivním bronchokonstrikčním testu s metacholinem.

Z anamnestických údajů: očkování bez komplikací, ekzémdermatitida nepřítomna, v dětství a dospělosti nebyl/není zvýšený sklon k infekcím či zánětům. Od 17 let celoroční alergická rhinokonjunktivitida se sezónním zhoršením od března do srpna, v kožních testech na inhalační aeroalergeny prokázána časná přecitlivělost (senzibilizace) na roztoče, pylu stromů a trav, dále pollen-food allergy syndrom (PFAS) s projevy orálního alergického syndromu (OAS) po konzumaci kiwi (otok jazyka). Vs eosinofilní alergické asthma bronchiale. Podstoupil oboustranně operaci katarakty (vrozeného původu). Nekuřák, pracující jako seřizovač strojů, žijící v rodinném domě, chovající slepice, psa, hada, pavouka a potkana; při kontaktu se zvířaty bez alergických projevů. V rodinné anamnéze otec zemřel

v 51 letech na infarkt myokardu, matka kolem 49. roku života na krvácení do CNS, sourozenci a děti zdravé.

Při fyzikálním vyšetření fyziologický nález až na významnější otok horních víček se zúžením oční štěrbin.

### Z chronické medikace inhalační kortikoidní terapie (Alvesco)

Provedeno rozsáhlé laboratorní vyšetření s následujícími nálezy- moč chemicky sediment s fyziologickým nálezem, bez albuminurie. Elektroforéza séra bez průkazu paraproteinu, normální obraz, BJ bílkovina v moči neprokázána, na elektroforeogramu moči stopy albuminu. Renální a „jaterní“ funkce bez alterace, mineralogram bez odchylek. V metabolismu železa zásoby Fe při dolní hranici (22 ug/l; 22-322), sérový angiotenzin konvertující enzym (sACE) v referenčním intervalu, euthyreosa, aTPO s diskretní pozitivitou (64 IU/ml; < 60). FLC včetně indexu v séru v referenčních intervalech. FW 5, v hemogramu v prvním vzorku trombocytopenie (58 10<sup>9</sup>/l; 150-400) při přítomnosti shluků PLT s diskretní leukopénií (3,9 10<sup>9</sup>/l; 4-10 ), při kontrole včetně odběru do citrátu s normálními hodnotami PLT, již bez leukopénií; v diferenciálu „chronická“ relativní eosinofilie (v průměru kolem 10 %; 0-5). Anamnestické protilátky proti CMV a EBV. Z markerů atopie zvýšené IgE (670 kIU/l; < 330) při normální hladině ECP, složky komplementu bez konzumpce, hladina C1 inhibitoru včetně funkce fyziologická, CIK nezvýšené, markery zánětu (CRP, SAA) nízké, funkční dráhy komplementu v referenčních intervalech, kryoglobuliny negativní, podtřídy IgG se zvýšenou hladinou IgG4 (5,18g/l; 0,008-1,4). Orgánově specifické a nespecifické autoprottilátky (APLA panel, ANA screening, ENA screening, ANCA, tTG IgA) s negativitou. V buněčné složce v relativních i absolutních počtech snížená CD4+ lymfocytární subpopulace (30,3 %; 34-55, 0,37; 0,5-1,4) a zvýšený subset CD56+16+ (27,5 %; 4-20), zachována polyklonalita T i B lymfocytů. Ze specifických IgE (směs pylů trav/stromů/plísni/domá-

cí prach a epitelu zvířat + nDer p1/p2/p10/p23, nFel d1, nCan f1, rBet v1/v2, bojínek luční, ambrosie mix, pelyněk černobýl, Der. farinae, nDer f1/f2) pozitivní směr pylů trav, stromů a plísní, dále rBet v1/v2, bojínek luční, ambrosie, pelyněk a Der. farinae. BASO testy (aktivace bazofilů) s alergeny roztočů a psa s negativitou. V cytokininovém mikroprostředí významná produkce IL-4 (15,30 %; 2-6) s polarizací do Th2 větve. V kontrolních a doplňujících odběrech- přetrvávala elevace podtřídy IgG4 (4,680 g/l; 0,08-1,4), hladina plazmablastů v periferní krvi nezvýšena (0,2 %), FW 3, renální a „jaterní“ funkce bez alterace, markery granulomatózního zánětu (SAA, IL2r) nízké. HIV negativní.

Na základě anamnestických a laboratorních nálezů pojava podezření na IgG4-RD, izolovaně Mikuliczův syndrom, v dif.dg. demodikóza.

Doplněno sonografické vyšetření slinných žláz s oboustranně zhrubělou strukturou s drobnými hypoechogenními okrsky a okrajově akcentovanými uzlinami, nález může odpovídat změnám při Mikuliczově syndromu; ultrasonografie štítné žlázy, břicha včetně fibroelastografie jater s fyziologickými nálezy. Indikován k provedení biopsie slzných žláz s následujícím histopatologickým nálezem- tkáň hojně prostoupená lymfoidním infiltrátem s aktivovanými zárodečnými centry, slzná žláza vykazovala výraznou acinární atrofii s perzistencí duktálních struktur v hojném vazivovém stromatu. V imunohistochemickém průkazu byly epiteliální struktury pozitivní na cytokeratin CK7 a AE1/3, z části žlásky vykazovaly buňky pozitivní na SOX10. V intersticiu byla velmi hojná infiltrace IgG4 pozitivními plazmocytami, které difuzně prostupovaly intersticiu slzných žláz. Histologický a imunohistochemický nález potvrdil diagnózu chronické sklerozující da-

cryoadenitidy, která je součástí IgG4 pozitivní asociované nemoci; Demodex species ve spojivce nedetekován. K vyloučení systémového postižení provedeno PET/CT vyšetření bez průkazu systémového/ložiskového zánětlivého procesu, bez lymfadenopatie, až na vysoký metabolismus podjazykových slinných žláz.

Pacient splňuje diagnostická Japonská kritéria pro IgG4-RD, izolovaně Mikuliczův syndrom, toho času bez systémového postižení. Nález nám potvrzuje jednoznačný histologický a imunohistochemický nález, symetrické zduření slzných žláz a elevace sérové hladiny IgG4 nad 1,35g/l se zvýšenou hladinou celkového IgE a eozinofilie s významnou produkcí IL-4 s polarizací do Th2 větve, nicméně elevace markerů atopie (IgE, IgG4, eosinofilie) bude i na vrub alergické diatézy, avšak přítomnost alergické diatézy bývá u více než poloviny pacientů s IgG4-RD. V laboratorních testech prokazujeme časnou sensibilizaci na pyly trav, stromů, plísní, ambrosie, pelyňku a hraničně Dermatophagoides farinae, otázkou je podíl polyreakivity!

U pacienta je indikována kortikoterapie i z důvodu, že daný fenotyp má vysoký předpoklad kortikosenzitivity s nižším procentem relapsu. Kortikoterapie v režimu high dose slow taper, počáteční dávka 0,6 mg/kg/t.hm/d., tj. Prednison 50 mg 1-0-0, na 2-4 týdny dle klinické odpovědi s následným snižováním o 5 mg za 2 týdny s cílem dosažení během 3-6 měsíců udržovací dávky 5 mg/den. Při parciálním klinickém efektu diskuze o kombinované imunosupresivní terapii s DMARDs azathioprin 0,5-2,5 mg/kg/d. V záloze při relapsu/relapsech depleční terapie CD20. Doposud kortikoidní terapie nezapočata, pacient zvažuje nabízenou léčbu, poučen o cost/benefitu dané terapie.