Choroby asociované s imunoglobulinem IgG4 – editorial

Jan Krejssek

Ústav klinické imunologie a alergologie LF UK a FN Hradec Králové

Komentář k | Editorial on

Adam Z et al. Remise „the disease associated/related with immunoglobulin IgG4“ provázeného mnohočetnou lymfadenopatií po léčbě rituximabem a dexametazonem: kazuistika. *Vnitř Lék* 2017; 63(3): 290–299.

Autoři Adam et al podali lékařské veřejnosti ve své práci „Remise onemocnění asociovaného s imunoglobulinem IgG4 (IgG4 related disease) provázeného mnohočetnou lymfadenopatií po léčbě rituximabem a dexametazonem“ kvalitní informaci, jak diagnostikovat, a především jak účinně léčebně ovlivnit tuto nemoc. V českém odborném písemnictví tím dobře navazují na předchozí práce věnující se tomuto relativně vzácnému onemocnění, které dokládají, že v této oblasti nezaostáváme za rozvinutým světem. Sdělení podněcuje k úvahám ukazujícím na naše současné limity chápání patogeneze některých onemocnění, jejich diagnostiky a na možnosti léčebného ovlivnění.

Zánětlivá onemocnění asociovaná se zvýšenou hladinou protilátek podtřídy IgG4 mohou postihnout prakticky každý orgán v našem těle. Je na ně třeba myslet v diagnostických rozvahách a využít možností histopatologického průkazu plazmatických buněk obsahujících IgG4 v bioptickém vzorku postižené tkáně jako objektivního kritéria. Zvýšenou hladinu protilátek IgG4 v séru lze považovat za biomarker s vysokou senzitivitou, ale s nízkou specifitou. Připomínám, že nárůst protilátek podtřídy IgG4 specifických pro alergen je důkazem účinnosti imunoterapie alergenem. Vysoké hladiny těchto protilátek mají např. včelaři jako důsledek opakovaného včelího bodnutí. Protilátky podtřídy IgG4 mají v porovnání s dalšími třídami a podtřídami imunoglobulinů unikátní imunobiologické charakteristiky. Na jejich základě můžeme uvažovat o možnosti, že tvorba těchto protilátek je pouze epifenomén provázející danou formu poškozujícího zánětu. V jiných situacích je můžeme považovat za integrální součást poškozujícího zánětu. Jejich přítomnost je však možné interpretovat i jako snahu těla o regulaci poškozujícího zánětu. Bohužel, u člověka je obtížné hledat experimentální důkazy o těchto možnostech. Z objektivních důvodů je v této situaci velmi obtížné dělat závěry ze zvířecích modelů.

Je dobré, že na toto onemocnění lékaři různých klinických oborů pamatují. Je to možné doložit i z bohaté literatury v českých pramenech. Po stanovení diagnózy

onemocnění asociovaného s imunoglobulinem IgG4 je třeba tuto skutečnost zapojit do komplexních úvah o léčebné strategii optimální pro daného pacienta. Velmi účinné jsou v tomto ohledu kortikosteroidy. Bohužel, vedle všech běžných obtíží spojených s aplikací kortikoidů je největším problémem skutečnost, že při jejich použití dochází k relapsu onemocnění. Hledají se tedy způsoby, jak účinněji, a především dlouhodobě pozitivně ovlivnit zdravotní stav těchto nemocných. Brněnští autoři úspěšně použili biologikum, které cílí na molekulu CD20, rituximab. Rituximab můžeme právem považovat za jedno z nejpoužívanějších biologik. Jeho původní indikací při schválení v roce 1997 byla léčba lymfoproliferativních onemocnění vycházejících z B-lymfocytární větve. Účinnost je postupně prokázána i u dalších onemocnění, v jejichž patogenезi se uplatňuje B-lymfocytární systém. Jedná se především o imunopatologická onemocnění spojená s tvorbou autoproti látek, např. systémový lupus, kožní onemocnění, např. pemphigus, dále trombotická trombocytopenická purpura, myasthenia gravis a další. Terapie antiCD20 je aplikována u pacientů, kteří nereagují dostatečně na standardní léčbu nebo u nich dochází k relapsu onemocnění. Účinek biologik antiCD20 v těchto stavech nemůžeme vysvětlit pouze jako depleci zralých B-lymfocytů exprimujících membránovou molekulu CD20 mechanismy na protilátce závislé cytotoxicity, aktivací komplementového systému nebo indukci apoptózy. Pozitivně bude nepochybně působit také ovlivnění imunobiologických aktivit B-lymfocytů spočívajících v podpoře T-lymfocytární odpovědi, a to buď ve formě antigen prezentujících buněk, nebo ve formě cytokinové podpory T-lymfocytů. Takto bychom si alespoň z části mohli vysvětlit překvapivé výsledky klinických studií, které prokázaly účinnost biologické terapie antiCD20 humanizovanou monoklonální protilátkou okrelizumabem u nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšní. Tu lze stručně definovat jako zánětlivé neurodegenerativní onemocnění postihující CNS. Roztroušená skleróza patří k nejlépe prozkoumaným imunopatologickým onemocněním člověka. V našem chápání

její patogeneze až donedávna jasně převládalo, že poškozuující zánět je zprostředkován Th1 a Th17 T-lymfocyty. Pro účast B-lymfocytárního systému v tomto onemocnění v našich úvahách nebylo významnější místo s výjimkou skutečnosti, že u nemocných s roztroušenou sklerózou prokazujeme v jejich likvoru oligoklonální imunoglobuliny, které jsou tvořeny intratékálně. Pro tyto imunoglobuliny nebyl nalezen přímý podíl na poškozuujícím zánětu. Nově však bylo prokázáno, že u nemocných s roztroušenou sklerózou, podobně jako u jiných onemocnění charakterizovaných účastí poškozuujícího zánětu, lze prokázat organizované lymfatické struktury, tzv. terciární lymfatické tkáně přímo v CNS. Tyto a jiné skutečnosti vedly ke klinickým pokusům, které zřetelně prokázaly, že biologikum antiCD20 okrelizumab je účinné v léčbě remitující/rehabující formy i primárně progresivní formy roztroušené sklerózy. Tím se podstatně rozšířily možnosti, jak léčebně ovlivnit průběh onemocnění roztroušenou sklerózou mozkomíšní. Biologikum antiCD20 lze právem pokládat za, do velké míry panaceum, v léčbě onemocnění v jejich patogenезi se uplatňuje poškozuující zánět.

Výše uvedené okolnosti dokládají, že nesmíme ustrnout v stávajícím chápání fungování lidského těla ve zdraví i nemoci. Jsme-li připraveni, mohou se nám otevřít zcela nové obzory. Je to jistě pro prospěch obecného poznání fungování živého. Je to však prospěšné především pro naše pacienty. V některých ohledech nám tyto nové poznatky naznačují i cesty, jak nemocem předcházet. Významnou úlohu v tom sehrává naše

chápaní fungování imunitního systému jako součásti obranného i poškozuujícího zánětu. Fungování imunitního systému můžeme všichni pozitivně ovlivnit svým životním stylem, především stravováním, podporou střevní mikrobioty a pohybovou aktivitou.

Literatura

1. Abraham M, Khosroshahi A. Diagnostic and treatment workup for IgG4-related disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13(9): 867–875. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/17446666X.2017.1354698>>.
2. Frampton JE. Ocrelizumab: First global approval. *Drugs* 2017; 77(9): 1035–1041. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40265-017-0757-6>>.
3. Kawa S, Skold M, Ramsden DB et al. Serum IgG4 concentration in IgG4-related disease. *Clin Lab* 2017; 63(9): 1323–1337. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7754/Clin.Lab.2017.170403>>.
4. Trampert DC, Hubers LM, van de Graaf SFJ et al. On the role of IgG4 in inflammatory conditions: lessons for IgG4-related disease. *Biochim Biophys Acta* 2017. pii: S0925-4439(17)30273-9. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.07.038>>.
5. Yadlapati S, Verheyen E, Efthimiou P. IgG4-related disease: a complex under-diagnosed clinical entity. *Rheumatol Int* 2018; 38(2): 169–177. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00296-017-3765-7>>.
6. Krejsek J, Andrýs C, Krčmová I. *Imunologie člověka*. Garamon: Hradec Králové 2016. ISBN 978–80–86472–74–4.

prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.

✉ jan.krejsek@fnhk.cz

Ústav klinické imunologie a alergologie LF UK a FN Hradec Králové

www.fnhk.cz

Doručeno do redakce 11. 9. 2017