Remise „the disease associated/related with immunoglobulin IgG4“ provázeného mnohočetnou lymfadenopatií po léčbě rituximabem a dexametazonem: kazuistika

Zdeněk Adam¹, Zita Chovancová², Markéta Nová³, Pavel Fabián⁴, Zdeněk Řehák^{5,6}, Renata Koukalová⁵, Marek Slávik⁷, Luděk Pour¹, Marta Krejčí¹, Aleš Čermák⁸, Zdeněk Král¹, Jiří Mayer¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

²Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU a FN u sv. Anny v Brně

³Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN Hradec Králové

⁴Oddělení patologie MOÚ, Brno

⁵Oddělení nukleární medicíny MOÚ, Brno

⁶Regionální centrum aplikované molekulární onkologie (RECAMO) MOÚ, Brno

⁷Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ, Brno

⁸Urologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

Souhrn

S imunoglobulinem IgG4 asociované onemocnění (the disease associated/related with immunoglobulin IgG4) je vzácná jednotka s velmi různorodými příznaky. Popisujeme průběh a léčbu pacientky, u níž se tato nemoc projevila vícečetnou lymfadenopatií a infiltráty v oblasti retroperitonea a pánve a známkami chronické sklerotizující pankreatitidy. Klinicky se nemoc manifestovala značným úbytkem hmotnosti, ale i ztrátou vnímání chuti a čichu. Diagnóza byla stanovena na základě vysokého počtu IgG4 exprimujících plazmatických buněk v odebrané tkáni a zvýšené koncentrace imunoglobulinů typu IgG a hlavně podtřídy IG4. Pro léčbu byl použit rituximab v dávce 475 mg/m². První 4 dávky rituximabu byly aplikovány ve 14denních intervalech vždy s jednorázovým podáním dexametazonu v dávce 40 mg. Po 4 aplikacích rituximabu a dexametazonu došlo dle FDG-PET/CT jen k parciální remisi nemoci. U pacientky se opět obnovil čich i chuť. V dalších 4 cyklech byl podáván rituximab den 1 v 28denním cyklu. A 1. a 15. den tohoto cyklu byl podáván dexametazonu 40 mg a cyklofosfamid 600 mg v nitrožilní infuzi. Po ukončení 8 cyklů léčby založené na rituximabu a dexametazonu a v druhé polovině léčby doplněné o cyklofosfamid prokázalo kontrolní FDG-PET/CT kompletní remisi nemoci. Před zahájením léčby byla koncentrace podtřídy imunoglobulinu IgG4 51,0 g/l, po ukončení výše popsané léčby poklesla na 3,5 g/l. Pacientka léčbu snášela bez jakýchkoliv nežádoucích účinků. Rituximab, dexametazon a cyklofosfamid indukoval kompletní remisi této nemoci.

Klíčová slova: IgG4 asociované onemocnění (IgG4-associated/related disease) – rituximab

Remission of the disease associated/related with immunoglobulin IgG4 accompanied by multiple lymphadenopathy after treatment with rituximab and dexamethasone: a case report

Summary

A disease associated with immunoglobulin IgG4 is a rare unit with very variable symptoms. We describe the course and treatment of the disease in a patient who presented with multiple lymphadenopathy and infiltrates in the area of the retroperitoneum and pelvis and signs of chronic sclerosing pancreatitis. The disease was clinically manifested by a significant loss of weight, but also by a loss of perception of taste and smell. The diagnosis was made based on a high amount of IgG4 expressing plasma cells in the sampled tissue and an increased concentration of immunoglobulins of type IgG and mainly subclass IG4. Rituximab in 475 mg/m² dose was used in the treatment, the initial four doses of rituximab were administered at 14-day intervals, always with a one-off administration of a 40 mg dose of dexamethasone. According to FDG-PET/CT, only partial remission of the disease was reached after 4 applications of rituximab and dexamethasone. The patient recovered its sense of smell and taste. In another 4 cycles

rituximab was administered on day 1 of a 28-day cycle. On days 1 and 15 of the cycle dexamethasone at 40 mg and cyclophosphamide at 600 mg were administered by intravenous infusion. After the completion of 8 cycles of treatment based on rituximab and dexamethasone and with cyclophosphamide added in the second half of the treatment, the control FDG-PET/CT examination proved the complete remission. Before the treatment commencement the concentration of the subclass of immunoglobulin IgG4 was equal to 51.0 g/l, after the completion of the aforementioned treatment it dropped to 3.5 g/l. The patient tolerated the treatment without any adverse effects. Rituximab, dexamethasone and cyclophosphamide induced the complete remission of this disease.

Key words: IgG4-associated/related disease – rituximab

Úvod

Termín IgG4 asociované onemocnění (IgG4 associated/related disease dle anglické terminologie) představuje novou klinickou jednotku, která byla ustanovena až v roce 2012. IgG4 asociované onemocnění je z hlediska etiologie zatím neobjasněné. Je definováno morfologicky (zánětlivé a fibrotické změny). Při histopatologickém vyšetření je pro toto onemocnění charakteristická lymfocytární, lymfoplazmocytní a plazmocytární infiltrace, přičemž imunohistochemicky je v plazmatických buňkách prokazatelná vysoká exprese podtypu imunoglobulinu IgG4 a v séru těchto pacientů jsou pak zvýšené koncentrace podtypu IgG4 imunoglobulinů. Nemoc asi nejvíce postihuje slinivku břišní a pankreatické a biliární cesty, proto je nejvíce publikací v literatuře z gastroenterologické a patologické oblasti [1–12]. Postižením ale může být kterýkoliv orgán v těle, a tak není překvapující, že i v české a slovenské odborné literatuře zmiňují IgG4 asociovanou chorobu lékaři všech odborností [13–29]. Přehlednutí těchto citovaných prací, či alespoň jejich názvů [1–30], ilustruje pestrost možných manifestací této nemoci. Mimo jiné se může projevit také lymfadenopatií a diagnóza může být stanovena při exstirpaci a histologickém vyšetření odebraných uzlin.

V nejasných případech [1–30] je třeba provést:

- vyšetření podtypu imunoglobulinu IgG4 v séru
- v odebrané tkáni prokázat plazmatické buňky tvořící podtypu imunoglobulinů IgG4
- poslat vzorek krve na flow-cytometrické vyšetření k detekci cirkulujících plazmablastů

V následujícím popisu případu se věnujeme nemocné, u níž se nemoc manifestovala lymfadenopatií.

Popis případu

Pacientka (1955) byla již dlouho sledována a léčena pro revmatoidní artritidu, měla diabetes mellitus kompenzovaný dietou, hypertenzní nemoc, glaukom, před lety prodělala cholecystektomii, hysterektomii a podstoupila operaci ledvin pro litiázu.

V roce 2010 prodělala mastektomii levého prsu bez postižení regionálních lymfatických uzlin a od roku 2010 je tumor prsu v kompletní remisi. V roce 2014 byla pacientka došetřována pro generalizovanou lymfadenopatii, s ascitem a s podezřením na tumor pankreatu. Měla i serózní výpotky.

První FDG-PET/CT vyšetření (srpen 2014) zobrazilo generalizovanou lymfadenopatii s maligním stupněm metabolismu. Byla prokázána zvýšená akumulace FDG v kostní dřeni a ve slezině (SUV_{max} 5,8). FDG-PET/CT obraz odpovídal jak malignímu hematologickému onemocnění, tak systémovému zánětlivému onemocnění. Proto byla provedena probatorní laparotomie s odběrem materiálu pro histologické hodnocení. Byla provedena biopsie pankreatu, exstirpace uzliny z omenta a cytologické vyšetření ascitu. Ve všech odebraných vzorcích byly prokázány chronické zánětlivé změny. Ani v jednom odebraném vzorku nebylo histologicky prokázáno maligní onemocnění. Vyšetření pankreatu bylo uzavřeno popisnou diagnózou „chronická sklerotizující pankreatitida“. Je možné, že se v té době již jednalo o autoimunitní formu pankreatitidy, ale ta nebyla diagnostikována.

Vyšetřování cílené na průkaz systémové autoimunitní nemoci byla uzavřeno jako aktivní séropozitivní revmatoidní artritida. Od října roku 2014 tedy začala léčba salazopyrinem pro séropozitivní revmatoidní artritidu.

Druhé kontrolní FDG-PET/CT vyšetření (prosinec 2014) prokázalo regresí lymfadenopatie co do velikosti i aktivity a téměř vymizela aktivita v kostní dřeni.

Třetí kontrolní FDG-PET/CT (květen 2015) potvrdilo další metabolickou i velikostní regresí lymfadenopatie. Stav pacientky se při léčbě salazopyrinem mírně zlepšil. Zpočátku jasné B symptomy (noční pocení, subfebrilie) se zmírnily, ale nikdy zcela nevymizely, takže od začátku onemocnění i přes zlepšení nálezu na FDG-PET/CT byly stále přítomny symptomy nemoci.

Čtvrté kontrolní FDG-PET/CT (červenec 2016) zobrazilo progresi lymfadenopatie presakrálně, ale regresí lymfadenopatie v oblasti mediastina.

Následovalo **páté FDG-PET/CT** (říjen 2016), na němž byla zřetelná velikostní a početní progresie patologických uzlin na krku, v mediastinu, v plicních hledech, v retroperitoneu a v pánvi. Míra akumulace FDG byla v pásmu malignity. U pacientky dominovaly patologicky zvětšené uzliny v oblasti truncus coeliacus, v hilu jaterním a v oblasti mezenterálních žil. Taktéž v pánvi a v retroperitoneu byly zvětšené a zmožené uzliny. Presakrálně vlevo při ilickém svazku byl infiltrát 35 × 23 mm. Ovaria nebyla zvětšena.

Pacientka v té době znovu udávala zvýšenou únavnost a úbytek hmotnosti, od roku 2014 ztratila na hmot-

nosti celkem 20 kg. Z dalších příznaků, pro které nemáme jasné vysvětlení, byla ztráta chuti a čichu, která trvala asi od roku 2014 až do zahájení léčby IgG4 asociované choroby.

V prosinci roku 2016 byla tedy provedena další exstirpace patologicky zvětšené lymfatické uzliny z třísla vlevo.

Patolog popsal objemnou uzlinu s převážně zachovalou stavbou, patrnými periferními i interfolikulárními sítěmi s aktivací B-lymfocytů a zejména T-lymfocytů a s masivní plazmocytózou, s příměsí nečetných eozinofilů. V parakortexu byly četné blastické buňky bez jasných atypií s brzkou mitotickou aktivitou. Fokálně epitelioidní granulomy byly bez nekrotizace a bez obrovských buněk. Jen ojediněle byla zachycena skupina neutrofilů. Granulomy se částečně vyskytovaly ve vazbě na B germinální centra. Bylo patrné fibrózní zesílení pouzdra bez periadenitidy. Jednoznačná nezralá sinusová histiocytóza nebyla přítomna. Vzorek byl morfologicky hodnocen na Oddělení patologie MOU Brno a následně byl odeslán na speciální imunohistochemické vyšetření do Fingerlandova ústavu patologie LF UK a FN Hradce Králové.

Tam bylo provedeno následující imunohistochemické barvení:

- barvení na CD138 (antigen plazmatických buněk) – ve všech vzorcích bylo vysoké množství pozitivních buněk
- barvení na IgG – lehce nižší zastoupení než antigenu CD138
- barvení na IgG4 – obdobná pozitivita jako IgG, poměr IgG4/IgG byl minimálně 80 %, na zorné pole připadalo až 300 IgG4 pozitivních buněk
- barvení na antigen CD20 – byl přítomen, ale exprese nebyla výrazně patologická
- barvení na antigen CD57 – zastoupení bylo lehce vyšší v parakortexu
- barvení na antigen CD68 – pozitivita v granulomech a makrofázích v parakortexu

Závěr imunohistochemického hodnocení zněl: morfologicky i imunohistochemicky jsou splněna diagnostická kritéria IgG4 systémové choroby. Pacientka byla po stanovení této diagnózy odeslána k léčbě na Interní hematologickou a onkologickou kliniku (IHOK) LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice.

Počátkem ledna roku 2017 byla pacientka poprvé vyšetřena na ambulanci IHOK. V prvním laboratorním vyšetření na našem pracovišti v lednu 2017 byl zjištěn zcela normální krevní obraz. V biochemickém vyšetření měla zcela normální hodnoty urey, kreatininu, iontů. Celkové bílkovina byla 88 g/l (norma 64–83 g/l), albumin 38 g/l (norma 34–48 g/l). Koncentrace imunoglobulinů IgG byla zvýšena na 27 g/l (norma 7–16 g/l), IgM 1,09 g/l (norma 0,4–2,3 g/l), IgA 0,88 g/l (norma 0,7–4,0 g/l). Hodnoty volných lehkých řetězců byly mírně zvýšené, FLC κ 290 mg/l (norma 3,3–19,4 mg/l), FLC λ 74 mg/l (norma 5,7–26,3 mg/l), poměr $\kappa : \lambda$ 3,87 (norma 0,26–1,65). Hodnota CRP byla 8 mg/l (norma do 5 mg/l).

Na Ústavu klinické imunologie a alergologie LF MU a FN u sv. Anny v Brně konstatovali velmi zvýšenou koncentraci podtřídy imunoglobulinu IgG4 před léčbou a pokles následně v průběhu léčby. Koncentrace podtřídy imunoglobulinů IgG1–3 byly bez klinicky významných změn. Výsledky měření podtřídy imunoglobulinů IgG1 až IgG4 uvádí [tab. 1](#).

Imunohistochemické vyšetření exstirpované uzliny (FN Hradec Králové) a zvýšená hladina imunoglobulinu IgG4 jednoznačně prokázaly diagnózu IgG4 asociované nemoci, projevující se mnohočetnou lymfadenopatií a presakrálním infiltrátem.

Léčba byla zahájena 30. března 2017 aplikací dexametazonu 40 mg infuze a antiCD20 monoklonální protilátky rituximabu (Mabthera) 700 mg ve 14denních intervalech. Vzhledem k diabetes mellitus jsme považovali za nevhodné dlouhodobější podávání prednisonu nebo jiných glukokortikoidů ve vyšších dávkách. Taktéž masivní postižení uzliny a klinické příznaky dle našeho hodnocení vyžadovaly intenzivní léčbu, a proto jsme léčbu zahájili rituximabem a dexametazonem.

Čtvrtá dávka rituximabu byla podána 11. května 2017, a po té následovalo 2. 6. 2017 přešetření kontrolním FDG-PET/CT vyšetřením.

Byla konstatována částečná odezva na léčbu – zmenšení původně patologicky zvětšených lymfatických uzlin a snížená akumulace fluorodeoxyglukózy (FDG). V CT obraze se nejvýrazněji zmenšily příušní a podčelistní žlázy a ve srovnání s vyšetřením před léčbou poklesla jejich metabolická aktivita.

Při low-dose CT zobrazení došlo téměř ve všech minule patrných lokalizacích k částečnému zmenšení velikosti uzlin. V CT obraze přetrvávají rezidua – nově nehomogenní, neostře ohraničený infiltrát v návaznosti na pravý ureter v úrovni dolního okraje renální pánvičky, jeho centrum má asi 29 mm v průměru, byl metabolicky aktivní, v drobné porci zasahoval podél ureteru asi do úrovně 3. bederního obrátle. V souvislosti s ním se lehce zvětšila uzlina uložená kraniálněji, retrokaválně v úrovni renálního svazku, v průměru měla 13 mm a pozitivní korelát v PET.

Částečně ustoupily nenápadné, nepravidelné, neostře ohraničené plošné infiltráty na povrchu obou ledvin (pozitivní PET korelát). Částečně se zmenšil popisovaný presakrální infiltrát – byl neostře ohraničený, jeho jádro mělo asi 30 mm a byl bez korelátu v PET zobrazení.

V PET zobrazení byla patrná jen drobná ložiska zvýšené akumulace, ale ve výrazné početní regresii: ve srovnání s minulým vyšetřením částečná odezva na léčbu, přetrvávala patologická metabolická aktivita pouze v několika uzlinách pánve bilaterálně. Nově byl ale zřetelný infiltrát v retroperitoneu, pravděpodobně metabolicky aktivní fibróza.

Pacientka pozitivně hodnotila návrat čichu a návrat schopnosti rozlišovat chuti.

Vzhledem k tomu, že první 4 aplikace rituximabu a dexametazonu dosáhly jen partiální remise, rozhodli jsme se

v rámci dalších 4 cyklů rituximabu přidat do léčby ještě cyklofosfamid. Další 4 aplikace rituximabu proběhly dle protokolu RCD – rituximab 700 mg i. v. den 1 v 28denním cyklu, dexametazon 40 mg i. v. den 1 a 15 a cyklofosfamid 600 mg i. v. den 1 a 15 v 28denním či měsíčním cyklu. Pacientka tedy dostane celkem 8 infuzí rituximabu.

Po ukončení léčby jsme provedli kontrolní FDG-PET/CT zobrazení, které prokázalo ústup všech patologických akumulací FDG (**obr**). Kontrolní vyšetření imunoglobulinů po ukončení léčby prokázalo výrazný pokles celkové koncentrace imunoglobulinů IgG a hlavně pokles podtřídy imunoglobulinů IgG4, jak ilustruje **tab. 1**. Léčba byla ukončena v září 2017, takže doba sledování po ukončení léčby je pouze 2 měsíce a nelze se tedy vyjadřovat k délce trvání léčebné odpovědi.

Diskuse

Vývoj poznání

První popis pacienta, který měl zřejmě IgG4 asociované onemocnění, zveřejnil již před dávnými lety chi-

rurg Johann Freiherr von Mikulicz-Radecki. Aniž by tušil další souvislost, popsal pacienta se systémovým zduřením slinných žláz, které byly infiltrovány mononukleárními buňkami [30]. Od jeho popisu se odvíjela popisná diagnóza „Mikuliczova choroba“.

Jevem podobným Mikuliczově chorobě je izolovaná submandibulární sklerozující sialoadenitida (Klittnerův tumor) a Riedlova tyreoiditida.

Nejčastěji postiženým orgánem je pankreas (v rámci autoimunitní pankreatitidy), takže nejčastěji se s tímto onemocněním setkávají gastroenterologové [1–12,31]. Autoimunitní pankreatitida byla poprvé předpokládána již v roce 1961 sirem Henry Sarlesem [32], ale potvrzena byla až podstatně později.

Klinická jednotka „IgG4-related disease“ – IgG4 asociované onemocnění byla poprvé definována až v roce 2010 na konferenci v Japonsku a o něco později se objevila definice této klinické jednotky v odborné literatuře [33]. Potvrzena byla na mezinárodní konferenci a závěry byly zveřejněné v roce 2012 [34] a následně vznikala

Tab. 1. Výsledky měření podtříd jednotlivých imunoglobulinů

koncentrace podtříd imunoglobulinů před a v průběhu léčby				
datum	IgG g/l	IgG1 g/l	IgG2 g/l	IgG3 g/l
9. 1. 2017	28,80	10,7	3,91	1,764
30. 3. 2017 byla první aplikace rituximabu (Mabthera)				
21. 4. 2017	21,10	9,46	3,48	0,988
11. 8. 2017	7,39	4,84	2,3	0,376
22. 9. 2017	7,83	4,65	2,16	0,36

Referenční rozmezí: IgG (7,51–15,6 g/l), IgG1 (4,9–11,4 g/l), IgG2 (1,5–6,4 g/l), IgG3 (0,2–1,1 g/l), IgG4 (0,08–1,4 g/l)

Obr. V průběhu léčby ustupovala, až nakonec zcela vymizela zvýšená akumulace fluorodeoxyglukózy v lymfatických uzlinách a velikost lymfatických uzlin se normalizovala

mezinárodní doporučení pro léčbu této klinické jednotky [35].

Histologickými znaky tohoto onemocnění jsou: lymfoplazmocytární infiltrát, dále obliterující flebitida a fibróza. Fibrotické změny určují míru pokročilosti nemoci a způsobují poškození orgánů [36].

O genetické predispozici k této nemoci je málo známo, nejvíce informací plyne ze souboru japonských pacientů s autoimunitní pankreatitidou. Byla prokázána souvislost s určitými HLA typy, ale také s polymorfizmy genů nesouvisejících s HLA systémem, jako např. cytotoxický T lymfocyte-associated antigen-4 (CTLA-4), tumor necrosis factor α (TNF α), Fc receptor-like 3 molecule (FcRL3) [37,38].

Klinické projevy nemoci

Příznaky IgG4 asociovaného onemocnění odpovídají vždy místu lokalizace nemoci. Infiltrace může vést ke zvětšení orgánů (pseudotumor) [39]. Pestrost možných projevů této nemoci ilustruje tab. 2. U naší pacientky byla

při prvním vyšetření taktéž stanovena diagnóza chronické pankreatitidy, nelze ale vyloučit, že šlo o autoimunitní pankreatitidu, a tedy první příznaky nemoci již v roce 2014. Teprve až nemoc progredovala a vytvořila lymfadenopatii a patologický infiltrát v pánvi, bylo přistoupeno k resekci uzliny a k cílenému vyšetření na IgG4 asociované onemocnění. Také není jasná míra souvislosti revmatické séropozitivní artritidy a tohoto onemocnění. Byla to dvě onemocnění či komplexní manifestace jednoho onemocnění?

Epidemiologie

Zprávy o epidemiologii se koncentrují na akutní autoimunitní pankreatitidu a pocházejí z hlavně z Japonska a Koreje. Prevalence nemoci odhadují na 4,6 a roční incidenci na 1,4 případů na 100 000 obyvatel [43]. Retrospektivní analýza resekovaných pankreatů z Mayo Clinic prokázala autoimunitní pankreatitidu u 11 % z nich [44]. Další velká analýza je ale opět z Japonska, v 8 velkých nemocnicích analyzovali v letech 2005–2013 celkem 235 pacientů. Poměr žen a mužů byl 4 : 1, medián věku

Tab. 2. Přehled možných projevů IgG4 asociovaného onemocnění

orgánová manifestace	Chen [40], procenta z 200 případů	Fernandez-Codina [41], procenta z 55 případů	Inoue [42], procenta z 235 případů
lymfadenopatie	56,5 %		
adenopatie		2 %	
slinné žlázy obecně		16 %	34 %
submandibulární			
slinné žlázy	51,0 %		
příušní žláza	24,0 %		
pankreas	38,5 %	16 %	60 %
plice	32,0 %	9 %	13 %
pleura		4 %	
paranazální siný	21,5 %		
maxilární dutina		15 %	
žlučové cesty	19,0 %	4 %	13 %
retroperitoneální fibróza	18,0 %	27 %	4 %
prostata	13,0 %	0 %	
ledviny	10,0 %	7 %	23 %
arterie	7,0 %	0 %	4 %
žlučník	5,5 %	5 %	
kůže	5,5 %	0 %	
zánětlivý pseudotumor	5,0 %		
játra	3,0 %	0 %	
orbity			4 %
orbitální pseudotumor		22 %	
extraokulární svaly		2 %	
slzné žlázy	42,0 %	15 %	23 %
aorta		9 %	20 %

při stanovení diagnózy byl 67 let a 90 % pacientů bylo ve věkovém intervalu 50–70 let. Při stanovení diagnózy byly příznaky přítomny u 70 %, ale 18 % udávalo jen nespecifické bolesti břicha. Celkem 39 % pacientů mělo diabetes mellitus a 30 % mělo buď alergickou rýmu či astma nebo medikamentózní alergii. U mužů byla nejčastěji postiženým orgánem slinivka břišní (63 %), následována slinnými žlázami, zatímco u žen byly v 57 % postiženy slinné žlázy a na druhém místě byla slinivka břišní [42].

Patofyziologie

Podtřída IgG4 je frakce nejméně zastoupená v imunoglobulinech třídy IgG. IgG4 tvoří jen 5 % celkového množství IgG [37,38]. Na rozdíl od jiných imunoglobulinů je schopnost IgG4 aktivovat komplement omezená. Redukovaná vazba na antigeny, a tím redukovaná schopnost aktivace komplementu, vede k domněnce, že samotná molekula IgG4 není tou vlastní hnací silou nemoci, ale pouze jejím markerem [45]. Tvorba podtřídy imunoglobulinu typu IgG4 je následkem dlouhodobé expozice antigenům z potravy a antigenům zevního prostředí vůbec. Alergie dětského věku po zhojení ve věku dospělém vykazují přeměnu z tvorby IgE na tvorbu IgG4 [37,46]. Podobný fenomén byl popsán po desenzibilizační léčbě ve věku dospělém. Tento dílčí fakt ale nepomáhá k porozumění patofyziologie IgG4 asociovaného onemocnění.

Jedna z vysvětlujících hypotéz předpokládá, že neznámý podnět stimuluje iniciační Th1 imunitní odpověď, což způsobuje sekreci proinflammatorních cytokinů a aktivaci B-buněk a plazmocytů a také eozinofilních granulocytů. To vysvětluje častou eozinofilii, stejně jako vyšší hladinu IgA protilátek u postižených pacientů. Současně tento neznámý podnět stimuluje Th2 imunitní odpověď, což vede k expanzi a tvorbě IgG4 tvořících plazmatických buněk. Zřejmě dochází také k poruše funkce regulačních T-buněk, která má za následek perzistující Th1 a Th2 imunitní odpověď.

Poškození orgánů však rezultuje z pokračující orgánové fibrózy. Ta se dává do souvislosti s nadprodukcí Th2 typických cytokinů IL4 a IL13 a uvolnění IL10 z autoregulačních T-buněk. Výsledkem je aktivace makrofágů a produkce profibrotických cytokinů, jako jsou transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) a platelet-derived growth factor (PDGF).

V centru etiopatogenetického dění je klonální expanze CD4⁺ cytotoxických T-lymfocytů, vyznačující se zvýšením jejich počtu jak v periferní krvi, tak i ve fibrotických ložiscích v postižených orgánech. Byl prokázán zvýšený počet T regulačních elementů (T_{regs}) v periferní krvi provázený zvýšenou hladinou jimi produkovaných cytokinů, včetně IL1 a TGF β v postižené tkáni.

Stanovení diagnózy

Stanovení diagnózy:

- anamnéza a klinické vyšetření
- stanovení sérové koncentrace IgG4 imunoglobulinu
- průkaz zvětšení orgánu či otoku orgánu odpovídající zobrazovací metodou

- histologické vyšetření se speciálním barvením na IgG4 obsahující plazmocyty a plazmoblasty
- průkaz zvýšeného počtu cirkulujících plazmoblastů v periferní krvi vícebarevnou průtokovou cytometrií [47–49]

Histologické potvrzení diagnózy je stále zlatým standardem. Pro některé lokalizace této nemoci jsou vytvořena speciální diagnostická kritéria: pro autoimunitní pankreatitidu [50], autoimunitní cholangitidu [51], pro zvětšení slinných žláz [52], pro postižení ledvin [53]. V případě postižení lymfatických uzlin v rámci diferenciální diagnostiky je nutno myslet i na možnosti Castlemanovy nemoci a její plazmocelulární varianty.

Zajímavé je, že IgG4 asociovaná choroba je v Japonsku obligátně spjata se zvýšenou hladinou podtřídy IgG4, ale u evropské populace s prokázanou IgG4 asociovanou chorobou nedochází vždy ke zvýšení sérové hladiny podtřídy IgG4. Proto není v Evropě měření podtřídy IgG4 vhodné pro screening, ani pro vyloučení nemoci. V západní Evropě má asi jen 50–59 % osob s IgG4 asociovanou chorobou zvýšené hladiny IgG4, zatímco v Asii a USA je to téměř ve 100 % [54]. Specifita zvýšení podtřídy IgG4 se udává při hodnotě nad hranici 27 g/l vyšší než 90 %, ale senzitivita jen 35 % [48]. Problém je, že u některých chorob může být vyšší koncentrace imunoglobulinů podtřídy IgG4, aniž by to byla IgG4 asociovaná choroba [48].

Zvýšené hodnoty IgG4 v séru jsou nespecifické a tento laboratorní nález se vyskytuje také u multicentrické Castlemanovy choroby, alergických onemocnění včetně eozinofilní granulomatózy s polyangiitidou (syndrom Churga-Straussově), sarkoidózy, resp. širokého spektra dalších onemocnění. V laboratorním obraze se lze setkat i s pozitivitou ANF a s pozitivitou revmatoidních faktorů, s typicky sníženou hodnotou C3 a C4 složky komplementu, se vzestupem IgE imunoglobulinu a s přítomností tkáňové depozice imunokomplexů.

Aktivitu nemoci lze hodnotit i s pomocí flowcytometrického vyšetření.

Někteří autoři dávají přednost před vyšetřením hladiny IgG4 imunoglobulinu v séru podchycení obvykle dramaticky zvýšeného počtu IgG4⁺ plazmoblastů v periferní krvi. Toto flowcytometrické vyšetření slouží nejen pro diagnostiku aktivní formy „IgG4-related“ onemocnění, ale i pro monitoraci vývoje nemoci.

Vysoký počet plazmoblastů v periferní krvi lze identifikovat s pomocí vícebarevné průtokové cytometrie (CD1910w, CD38⁺, CD20⁺, CD27⁺). Plazmoblasty bývají zvýšeny i v případě normálních hladin IgG4 v séru. Vyšetření zvýšeného počtu cirkulujících plazmoblastů je doporučováno jako potenciální diagnostický biomarker nemoci využitelný i v hodnocení hloubky léčebné odezvy a odhalení progresu s potřebou zahájení opětovné léčby [55].

Pro histopatologický obraz nemoci je typická tato triáda:

- hustý lymfoplazmocytární infiltrát, který obsahuje IgG4 pozitivní plazmatické buňky – častý je zvýšený

počet eozinofilů v postižené tkáni a eozinofilie v obvodové krvi

- výrazná fibróza
- podél cév asociované zánětlivé procesy včetně flebitidy s obliterací lumen [55–57]

Měření celkového imunoglobulinu IgG a jeho podtříd IgG1-IgG4

Protože při prvním pohledu na hodnoty podtříd IgG imunoglobulinů nás překvapilo, že hodnota celkového imunoglobulinu IgG je nižší než součet koncentrací podtypů imunoglobulinu IgG1 až IgG4, tak připojíme stručnou exkurzi do měření kvantity imunoglobulinů, aby bylo jasné, proč součet naměřených koncentrací podtříd imunoglobulinů nemusí souhlasit s naměřeným celkovým množstvím imunoglobulinu IgG.

Měření celkové koncentrace imunoglobulinu typu IgG se dnes rutinně provádí ve většině biochemických laboratoří. Měření podtříd imunoglobulinů IgG nebo IgA se provádí jen ve speciálních imunologických laboratořích.

Koncentrace celkového imunoglobulinu třídy IgG a jeho podtříd se stanovují nefelometricky. Logicky zní, že naměřená koncentrace celkového IgG imunoglobulinu by se měla rovnat součtu naměřených koncentrací imunoglobulinů IgG1 + IgG2 + IgG3 + IgG4. To však při nefelometrickém stanovení celkového IgG a při stanovení koncentrace jednotlivých podtříd imunoglobulinů neplatí.

Princip nefelometrického měření koncentrace celkových IgG imunoglobulinů je reakce firemního činidla (směsi protilátek proti IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 v určitém poměru a koncentraci) se sérem nemocného. Po inkubaci séra pacienta s tímto činidlem se vytvoří vazby mezi IgG1 imunoglobulinu v séru pacienta a anti-IgG1 protilátky obsaženými ve firemním činidlu, IgG2 imunoglobulinu a anti-IgG2 protilátky (atd), a tím vzniknou imunokomplexy, které vytvoří zákal. Nefelometr pak měří rozptýl světla procházejícího zákalem a přepočítá to na koncentraci imunoglobulinů.

Pokud ale sérum vyšetřovaného pacienta obsahuje výrazně vyšší koncentraci některé IgG podtřídy (např. našeho IgG4), která přesahuje koncentraci protilátek proti IgG4, tak po navázání všech protilátek proti IgG4 na imunoglobulin IgG4 zůstane v roztoku ještě mnoho molekul imunoglobulinu IgG4, na které již nezbyly žádné protilátky proti IgG4, které by se na ně navázaly. Molekuly imunoglobulinu IgG4, na které již nezbyla žádná molekula protilátky proti IgG4, nemohou vytvořit zákal, a tak uniknou měření.

Proto je potom výsledná koncentrace celkových IgG imunoglobulinů nižší než součet koncentrací IgG1 až IgG4. V tomto případě je nutné brát tuto koncentraci celkových IgG imunoglobulinů pouze jako orientační a nelze na ni brát zřetel.

Terapie

Léčba se doporučuje u všech pacientů, kteří mají příznaky, a dále pak u pacientů, kteří vykazují následující postižení na zobrazovacích vyšetřeních:

- vaskulitida aorty
- retroperitoneální fibróza
- cholangitida
- tubulointersticiální nefritida
- pachymeningitida
- autoimunitní pankreatitida
- perikarditida

Cílem léčby je zabránit dlouhodobé ztrátě funkce orgánů vlivem excesivní fibrózy. Medikamentózní léčbu je možno doplnit i mechanickou intervencí, např. stentováním [35].

V první linii se používají glukokortikoidy. Prednison se podává zpočátku v dávce 30–40 mg denně po dobu 2–4 týdnů, a pak následuje postupné snižování. Celková doba glukokortikoidní léčby se pohybuje mezi 3–6 měsíci.

Po ukončení této 3–6měsíční léčby se uvádí možnost přejít na udržovací dávku 2,5–5 mg denně. Počet recidiv se pohybuje mezi 23–34%. Agresivnější léčba se doporučuje v případě vysokých hladin IgG4, při multiorganovém postižení při léčbě recidiv a při postižení proximálních žlučových cest [56].

Glukokortikosteroidy jsou účinnou léčbou zejména v iniciální „prefibrotické“ fázi nemoci, přičemž u části nemocných je úspěšná i léčba udržovací.

Z dalších léků se testovaly **imunomodulátory**, které by pomohly zmenšit dávky glukokortikosteroidů: azathioprin, mykofenolát, 6merkaptopurin, metotrexát, ale také takrolimus a cyklofosfamid. Tyto léky se však ukázaly v monoterapii jako minimálně účinné, v současnosti se tedy jejich používání v této indikaci nedoporučuje a za jedinou účinnou léčbu se považuje rituximab [56]. Glukokortikoidy nepůsobí cíleně na B-buňky, které mají mnohem širší spektrum účinku a nemají potenciál totálně přerušit patologickou imunitní reakci. Léčba protilátkou rituximab však způsobuje v této situaci žádoucí B-buněčnou depleci. Povrchový antigen CD20 se nachází pouze na B-lymfocytech, proto rituximab výrazně snižuje jejich počet. Tím se snižuje množství buněk, z něhož se mohou rekrutovat IgG4 secernující plazmocyt. Poklesem počtu B-buněk se také snižuje jejich možné interakce s regulačními T-buňkami, a tím se zastaví profibrotická a proinflamatorní imunitní odpověď [57–60].

Léčba rituximabem je indikována u nemocných s kortikorezistencí, nebo s intolerancí léčby glukokortikosteroidy. Přínosem léčby rituximabem je okolnost, že vedle deplece B-lymfocytů vede i k depleci cirkulujících IgG4 plazmocytů a cirkulujících plazmoblastů.

Klinické zkušenosti s léčbou rituximabem jsou vysoce pozitivní a celková kumulativní dávka může být menší, než je tomu v indikaci u maligních lymfomů, u nichž se obvykle používá 8 aplikací v dávce 375 mg/m². V indikaci IgG4 asociované nemoci je dostačující nižší kumulativní dávka, i když názory na optimální dávku nejsou zatím jednotné.

Na Mayo Clinic podávali 3krát po sobě 375 mg/m² a dosáhli 83 % léčebných odpovědí, stejně jako další klinická studie, v níž byla léčba omezena na 2 aplikace vyšší dávky rituximabu (1 000 mg v jedné dávce) dosáhla 97 % remisí [61].

Použití rituximabu pro léčbu IgG4 asociované nemoci je věnováno hodně publikací a z popsáných zkušeností vyplývá, že tato léčba je celosvětově považována za léčbu volby při jakékoliv orgánové lokalizaci s velmi dobrou účinností již od roku 2012. Dobré účinky jsou popsány i po lokální aplikaci při postižení orbity či mening [62–74]. Recidivy této nemoci se uvádějí až ve 40 % [62–74].

V našem případě jsme podali 4 aplikace rituximabu a dexametazonu a dostáhli jsme jen parciální remise. Proto jsme pokračovali v aplikaci rituximabu do celkové dávky 8 infuzí a k rituximabu a dexametazonu jsme přidali i cyklofosamid k potenciaci jeho účinku, stejně jako používáme ho u lymfoplazmocytárního lymfomu. Tato léčba sice vedla ke kompletní remisi nemoci dokumentované jak FDG-PET/CT vyšetřením, tak poklesem koncentrace poklesem podtypu imunoglobulinu IgG4. Zatím se však nemůžeme vyjádřit k délce trvání léčebné odpovědi, protože pacientka v době hodnocení je teprve dva měsíce od ukončení léčby.

Sledování efektu léčby

IgG4 asociované onemocnění (IgG4 related disease) je zpravidla FDG avidní (akumulující FDG) při PET/CT vyšetření, a naopak ve fázi remise lze dokumentovat pokles akumulace FDG. Pro hodnocení rozsahu a aktivity této nemoci je PET/CT vyšetření přínosné, ale pochopitelně je nelze použít pro diferenciální diagnózu mezi nádorovou infiltrací a zánětlivými změnami při IgG4 asociovaném onemocnění. FDG-PET/CT vyšetření umožní přesnější hodnocení vývoje aktivity nemoci než klasické CT nebo MR zobrazení [75–81].

Pokud je vstupně zvýšená koncentrace podtypu imunoglobulinu IgG4, lze tuto hodnotu použít pro sledování vývoje nemoci v průběhu a po ukončení léčby. Flowcytometrické monitorování počtu plazmoblastů v periferní krvi je taktéž metoda velmi přínosná pro sledování aktivity nemoci, vyžaduje však speciální vícebarevnou průtokovou cytometrii a zavedené hodnocení počtu plazmocytů a plazmoblastů v periferní krvi i v kostní dřeni [55,82–84]. Tato vyšetření jsou dostupná jen na vybraných flowcytometrických pracovištích.

Závěry pro praxi

- termín IgG4 asociované onemocnění popisuje velmi vzácné onemocnění, které může postihnout prakticky kterýkoliv orgán a způsobí v něm makroskopicky induraci a fibrózu
- nemoc může způsobit mimo jiné lymfadenopatii podobnou jako u multicentrické Castlemanově nemoci a diferenciální diagnostika těchto dvou podobných nemocí není jednoduchá
- nemoc se vyskytuje obvykle ve druhé polovině života, nejčastěji postihuje slinivku břišní či slinné žlázy, ale může postihnout člověka od hlavy (pachymeningitida, postižení orbit) až po močový trakt (poškození ledvin a retroperitoneální fibróza) či kůži
- při difúzním zvětšení kteréhokoliv orgánu je nutno myslet i na toto onemocnění

- histologické vyšetření je základem za předpokladu, že vyšetřující patolog má k dispozici speciální barvení na IgG4 v plazmatických buňkách
- zvýšení hladiny podtypu imunoglobulinu typu IgG4 je důležité, ale není specifické, nelze jej použít ke screeningu, ani k vyloučení diagnózy
- onemocnění je léčitelné glukokortikosteroidy a antiCD20 protilátkou – rituximabem, rituximab sice není pro léčbu této nemoci registrován, lze jej ale získat pro léčbu po žádosti na revizního lékaře zdravotních pojišťoven na paragraf 16

Publikace vznikla na podporu těchto grantů: MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705), MOÚ: MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805), RECAMO: projekt LO 1413.

Literatura

1. Blaho M, Dítě P, Bojková M et al. Příspěvek k diferenciální diagnostice sklerozující cholangitidy. *Vnitř Lék* 2017; 63(1): 50–55.
2. Hrnčíř Z, Laco J. Klinický význam IgG-4 asociované nemoci (IgG4 related disease). *Čas Lék Česk* 2011; 150(8): 438–441.
3. Laco J. IgG4-asociovaná systémová skleróza: Přehled. *Česk Patol* 2010; 46(4): 82–85.
4. Honsová E, Lodererová A, Kostolná E et al. Autoimunitní pancreatidass postižením biliárních cest a jater jako součást IgG4-asociované autoimunitní sklerozující choroby (IgG4 related autoimmune sclerosing disease). *Česk Patol* 2010; 46(3): 65–67.
5. Matěj R. Monitor aneb nemělo by vám uniknout, že Wegenerova granulomatóza, co již není Wegenerova granulomatóza, může mít vztah k systémovému onemocnění asociovanému s IgG4. *Česk Patol Soud Lék* 2014; 50–59(4): 60.
6. Matěj R. Monitor aneb nemělo by vám uniknout, že plicní hyalinizující granulom je možná formou systémového sklerozujícího onemocnění asociovaného s IgG4. *Česk Patol Soud Lék* 2012; 57–48(4): 176.
7. Bojková M, Dítě P, Dvořáčková J. Immunoglobulin G4, autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. *Digestive Diseases* 2015; 33(1): 86–90. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000368337>.
8. Danningerová-Molnárová A. Autoimunitní pankreatitida. *Interná medicína* 2012; 12(4): 172–176.
9. Dítě P, Husová L, Lukáš Z et al. Immunoglobulin IG4-asociovaná cholangitida. *Vnitř Lék* 2010; 56(8): 824–826.
10. Dítě P, Novotný I, Kianička P. Imunoglobulin IgG4 asociovaná onemocnění. *Gastroenterológia pre prax* 2011; 10(3): 151–152.
11. Dítě P, Novotný I, Kinkor Z et al. Autoimunní forma chronické pankreatitidy a IgG4 pozitivní mastitida. *Gastroent Hepatol* 2011; 65(1): 22–25.
12. Dítě P, Novotný I, Lata J et al. Autoimunitní pankreatitida a IgG4 pozitivní sklerotizující cholangitida. *Vnitř Lék* 2011; 57(3): 254–257.
13. Drahos J, Vyhňálek P. Imunoglobulin G4 asociovaná sklerozující cholangitida u pacienta s Crohnovou nemocí. *Gastroenterol Hepatol* 2017; 71(1): 49–52.
14. Hrnčíř Z, Laco J, Slezák R et al. Mikuliczova choroba s jednostranným exoftalmem – onemocnění se vztahem k IgG4. *Česká Revmatol* 2011; 19(3): 125–130.
15. Hybášková J, Zeleník K, Urban O. Manifestace IgG4 asociované nemoci v oblasti hlavy a krku. *Otorinolaryng Foniát* 2015; 64(3): 163–167.
16. Laco J, Podhola M, Kamarádová K et al. Idiopathic vs. secondary retroperitoneal fibrosis: a clinicopathological study of 12 cases, with emphasis to possible relationship to IgG4-related disease. *Virchows Archiv* 2013; 463(5): 721–730. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00428–013–1480–7>.
17. Laco J, Őrhalmi J, Bártová J et al. Enterocolic lymphocytic phlebitis as a newly recognized manifestation of IgG4-related disease. *Intern*

- J Surg Pathol 2015; 23(2): 165–169. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1066896914539549>>.
18. Laco J. Monitor aneb nemělo by vám uniknout, že IgG4 choroba se může v oblasti hlavy a krku manifestovat jako tumoriformní slizniční léze. Česk Patol Soud Lék 2013; 49–58(4): 111.
 19. Laco J. Systémová sklerozující choroba spojená s imunoglobuliny IgG4 – současné poznatky. Česk Patol Soud Lék 2010; 46–55(4): 82–85.
 20. Losse S, Žurková M. Plicní projevy nemoci asociované s IgG4. Postgrad Med 2017; 19: 120–128.
 21. Merta M. Klinický obraz onemocnění ledvin asociovaných s IgG4. Postgrad Nefrol 2013; 11(2): 26–27.
 22. Mikulová Š, Jílek D, Richter J. Nemoc asociovaná s IgG4. Úvod, patogeneze, diagnostika. 1. část. Alergie 2015; 17(1): 16–24.
 23. Mikulová Š, Jílek D, Richter J. Nemoc asociovaná s IgG4. Klinický obraz, orgánová postižení a terapie. 2. část. Alergie 2015; 17(2): 91–99.
 24. Novotný I, Dítě P, Trna J. Immunoglobulin G4-related cholangitis: a variant of IgG4-related systemic disease. Dig Dis 2012; 30(2): 216–219. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000336706>>.
 25. Průcha M, Sedláčková L. Onemocnění asociovaná s IgG4 – pacient s mnohočetným orgánovým postižením. Medicína po promoci 2016; 17(1): 70–71.
 26. Dítě P, Novotný I, Kala Z et al. Pozitivita imunoglobulinu IgG4 v krevním séru u osob s karcinomem slinivky břišní. Gastroent Hepatol 2012; 66(3): 187–190.
 27. Průcha M, Czinner R. IgG4-related diseases – a rare polycystic form of Ormond's disease. Prague Med Rep 2016; 117(2–3): 124–128.
 28. Šteiner I, Laco J. IgG4-related disease of the aortic valve. Cardiovasc Pathol 2015; 24(4): 264. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.carpath.2015.04.003>>.
 29. Vaňásek J, Hoffmann P, Laco J et al. IgG4 asociovaná pankreatitida a cholangioitida. Čes Radiol 2014; 68(4): 294–297.
 30. Mikulicz J. Über eine eigenartige symmetrische erkrankung der Tränen und Mundspeicheldrüsen. Beitr Chir Festschr Theodor Billroth 1892: 610–630.
 31. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. N Engl J Med 2001; 344(10): 732–788. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200103083441005>>.
 32. Sarles H, Sarles JC, Muratore R et al. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas – an autonomous pancreatic disease? Am J Dig Dis 1961; 6: 688–698.
 33. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. Mod Rheumatol 2012; 22(1): 1–14. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10165-011-0508-6>>.
 34. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. Arthritis Rheum 2012; 64(10): 3061–3067. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.34593>>.
 35. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. Arthritis Rheumatol 2015; 67(7): 1688–1699. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.39132>>.
 36. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. N Engl J Med 2012; 366(6): 539–551. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1104650>>.
 37. Kleger A, Seufferlein T, Wagner M et al. IgG4-related autoimmune diseases: polymorphous presentation complicates diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int 2015; 112(8): 128–135. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2015.0128>>.
 38. Nirula A, Glaser SM, Kalled SL et al. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. Curr Opin Rheumatol 2011; 23(1): 119–124. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283421fd4>>. Erratum in Curr Opin Rheumatol 2011; 23(2): 227. Taylor R, Frederick R [corrected to Taylor, Frederick R].
 39. Okazaki K, Umehara H. Are classification criteria for IgG4-RD now possible? The concept of IgG4-related disease and proposal of comprehensive diagnostic criteria in Japan. Int J Rheumatol 2012; 2012: 357071. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2012/357071>>.
 40. Chen Y, Zhao J, Feng R et al. Types of Organ Involvement in Patients with Immunoglobulin G4-related Disease. Chin Med J (Engl) 2016; 129(13): 1525–1532. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/0366-6999.184459>>.
 41. Fernández-Codina A, Martínez-Valle F, Pinilla B et al. IgG4-Related Disease: Results From a Multicenter Spanish Registry. Medicine (Baltimore) 2015; 94(32): e1275. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000001275>>.
 42. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. Medicine (Baltimore) 2015; 94(15): e680. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000000680>>.
 43. Kanno A, Masamune A, Okazaki K et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. Pancreas 2015; 44(4): 535–539. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0000000000000325>>.
 44. Yadav D, Notahara K, Smyrk TC et al. Idiopathic tumefactive chronic pancreatitis: clinical profile, histology, and natural history after resection. Clin Gastroenterol Hepatol 2003; 1(2): 129–135. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/cgh.2003.50016>>.
 45. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S et al. IgG4-related disease. Lancet 2015; 385(9976): 1460–1471. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60720-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60720-0)>.
 46. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. N Engl J Med 2012; 366(6): 539–551. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1104650>>.
 47. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T et al. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. Ann Rheum Dis 2015; 74(1): 14–18. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204907>>.
 48. al Zahrani H, Kyoung KT, Khalili K et al. IgG4-related disease in the abdomen: a great mimicker. Semin Ultrasound CT MR 2014; 35(3): 240–254. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.sult.2013.12.002>>.
 49. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the international association of pancreatology. Pancreas 2011; 40(3): 352–358. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e3281242fd2>>.
 50. Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2012; 19(5): 536–542. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00534-012-0521-y>>.
 51. Masaki Y, Sugai S, Umehara H. IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights. J Rheumatol 2010; 37(7): 1380–1385. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.091153>>.
 52. Kawano M, Saeki T, Nakashima H et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. Clin Exp Nephrol 2011 15(5): 615–626. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10157-011-0521-2>>.
 53. Kamisawa T, Chari ST, Giday SA et al. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter survey. Pancreas 2011; 40(6): 809–814. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e3282258a15>>.
 54. Maillette De Buy, Wenniger LJ, Doorenspleet ME et al. Immunoglobulin G4+ clones identified by next-generation sequencing dominate the B cell receptor repertoire in immunoglobulin G4 associated cholangitis. Hepatology 2013; 57(6): 2390–2398. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.26232>>.
 55. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. Ann Rheum Dis 2015; 74(1): 190–195. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205233>>.
 56. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. Gut 2013; 62(11): 1607–1615. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302886>>.
 57. Gu WJ, Zhang Q, Zhu J et al. Rituximab was used to treat recurrent IgG4-related hypophysitis with ophthalmopathy as the initial presentation: A case report and literature review. Medicine (Balti-

- more) 2017; 96(24): e6934. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000006934>>.
58. Mochizuki H, Kato M, Higuchi T et al. Overlap of IgG4-related Disease and Multicentric Castleman's Disease in a Patient with Skin Lesions. *Intern Med* 2017; 56(9): 1095–1099. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.56.8013>>.
 59. Aouidad I, Schneider P, Zmuda M et al. IgG4-Related Disease With Orbital Pseudotumors Treated With Rituximab Combined With Palpebral Surgery. *JAMA Dermatol* 2017; 153(3): 355–356. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.4854>>.
 60. Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(6): 1000–1008. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kev438>>.
 61. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6): 1171–1177. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206605>>.
 62. Berta AI, Agaimy A, Braun JM et al. Bilateral Orbital IgG4-Related Disease with Systemic and Corneal Involvement Showing an Excellent Response to Steroid and Rituximab Therapy: Report of a Case with 11 Years Follow-Up. *Orbit* 2015; 34(5): 299–301. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/01676830.2015.1057290>>.
 63. McMahon BA, Novick T, Scheel PJ et al. Rituximab for the Treatment of IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis: Case Report and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(32): e1366. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000001366>>.
 64. Gillispie MC, Thomas RD, Hennon TR. Successful treatment of IgG-4 related sclerosing disease with rituximab: a novel case report. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(4): 549–550.
 65. Yamamoto M, Awakawa T, Takahashi H. Is rituximab effective for IgG4-related disease in the long term? Experience of cases treated with rituximab for 4 years. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(8): e46. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207625>>.
 66. Wu A, Andrew NH, Tsirbas A et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related orbital disease: experience from five cases. *Eye (Lond)* 2015; 29(1): 122–128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/eye.2014.251>>.
 67. Savino G, Battendieri R, Siniscalco A et al. Intraorbital injection of Rituximab in idiopathic orbital inflammatory syndrome: case reports. *Rheumatol Int* 2015; 35(1): 183–188. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00296-014-3054-7>>.
 68. Chen TS, Figueira E, Lau OC et al. Successful “medical” orbital decompression with adjunctive rituximab for severe visual loss in IgG-4-related orbital inflammatory disease with orbital myositis. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 2014; 30(5): e122–e125. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/IOP.0b013e3182a64fa4>>.
 69. Jalilian C, Prince HM, McCormack C et al. IgG4-related disease with cutaneous manifestations treated with rituximab: case report and literature review. *Australas J Dermatol* 2014; 55(2): 132–136. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ajd.12100>>.
 70. Caso F, Fiocco U, Costa L et al. Successful use of rituximab in a young patient with immunoglobulin G4-related disease and refractory scleritis. *Joint Bone Spine* 2014; 81(2): 190–192. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.07.011>>.
 71. Ebbo M, Grados A, Guedj E et al. Usefulness of 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography for staging and evaluation of treatment response in IgG-4-related disease: a retrospective multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66(1): 86–96. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/acr.22058>>.
 72. Shinoda K, Taki H, Sugiyama T et al. Recurrence of IgG4-related disease following treatment with rituximab. *Mod Rheumatol* 2013; 23(6): 1226–1230. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10165-012-0738-2>>.
 73. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91(1): 57–66. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e3182431ef6>>.
 74. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V et al. JH. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum* 2010; 62(6): 1755–1762. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.27435>>.
 75. Kashiwagi N, Enoki E, Hosokawa C et al. 18F-FDG PET/CT Features of Chronic Sclerosing Sialadenitis Presenting as Localized IgG-4-Related Disease. *Clin Nucl Med* 2017; 42(2): 131–132. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0000000000001482>>.
 76. Fu Z, Liu M, Zhang J et al. IgG4-Related Renal Lesions Detected by Delayed 18F-FDG PET/CT Scan. *Clin Nucl Med* 2017; 42(1): 66–67. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0000000000001427>>.
 77. Ichiki A, Hashimoto N, Ueda T et al. IgG4-related Disease with Bone Marrow Involvement. *Intern Med* 2016; 55(16): 2295–2299. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.55.6749>>.
 78. Lee J, Hyun SH, Kim S et al. Utility of FDG PET/CT for Differential Diagnosis of Patients Clinically Suspected of IgG4-Related Disease. *Clin Nucl Med* 2016; 41(5): e237–e243. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0000000000001153>>.
 79. Zhao Z, Wang Y, Guan Z et al. Utility of FDG-PET/CT in the diagnosis of IgG4-related diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(1): 119–125.
 80. Lauwyck J, Piette Y, Van Walleghe L et al. IgG4-related disease: The utility of (18)F-FDG PET/CT in diagnosis and treatment. *Hell J Nucl Med* 2015; 18(Suppl 1): 155–159.
 81. Zhang J, Chen H, Ma Y et al. Characterizing IgG4-related disease with ¹⁸F-FDG PET/CT: a prospective cohort study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(8): 1624–1634. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00259-014-2729-3>>.
 82. Kase S, Ishijima K, Uraki T et al. Usefulness of Flow Cytometry in Diagnosis of IgG4-Related Ophthalmic Disease and Extranodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma of the Ocular Adnexa. *Anticancer Res* 2017; 37(9): 5001–5004. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.21873/anticancer.11913>>.
 83. Lin W, Zhang P, Chen H et al. Circulating plasmablasts/plasma cells: a potential biomarker for IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther* 2017; 19(1): 25. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13075-017-1231-2>>.
 84. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H et al. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(9): 2466–2475. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.39205>>.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSC.

✉ adam.zdenek@fnbrno.cz
pour.luděk@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN v Brně, pracoviště Bohunice

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 30. 8. 2017

Přijato po recenzi 3. 11. 2017