Imonoglobulin G4 asociované onemocnění v gastroenterologii

Peter Mačinga, Jana Jarošová, Julius Špičák, Tomáš Hucl

Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

IgG4 asociované onemocnění je recentně definovaná klinická jednotka, která se může projevit postižením jakéhokoliv orgánu. Z gastrointestinální manifestace je nejčastější onemocnění pankreatu (autoimunitní pankreatitida typ 1) a žlučového stromu (IgG4 asociovaná cholangitida), méně časté je postižení jaterního parenchymu, onemocnění orgánů trávicí trubice je velmi vzácné. IgG4 asociovaná pankreatitida i cholangitida svým klinickým obrazem často napodobují maligní onemocnění, stanovení diagnózy bývá obtížné, vyžaduje pečlivé zhodnocení kombinace symptomů, sérologie a nálezu zobrazovacích metod, a to v adhezenci k zavedeným diagnostickým kritériím. První linií léčby je podávání kortikoidů, remisi dosáhne naprostá většina pacientů. Při kontraindikaci, intoleranci nebo selhání kortikoterapie lze u pacientů podávat depleční léčbu proti B lymfocytům (rituximab). Monoterapie jinými imunosupresivy se na základě dostupných znalostí nejeví být dostatečně účinná. Část pacientů může profitovat z udržovací léčby k prevenci relapsu, který je jinak v případě IgG4 asociované pankreatitidy i cholangitidy častý. Rozpoznané IgG4 asociované onemocnění má dobrou prognózu, u části pacientů ale dochází k přestavbě postiženého orgánu s projevy dysfunkce, možná asociace onemocnění s vyšším rizikem malignity doposud nebyla spolehlivě objasněna.

Klíčová slova: IgG4 asociované onemocnění, IgG4 asociovaná pankreatitida, autoimunitní pankreatitida, IgG4 asociovaná cholangitida.

Immunoglobulin G4-related disease in gastroenterology

IgG4-related disease is a recently defined clinical entity that can manifest itself in any organ. The most common gastrointestinal manifestations are diseases of the pancreas (autoimmune pancreatitis type 1) and biliary tree (IgG4-associated cholangitis); involvement of liver parenchyma is uncommon and the affection of tubular organs is very rare. IgG4-related pancreatitis and cholangitis can mimic malignancies in their clinical presentation. Diagnosis is often difficult and requires careful evaluation of the combination of symptoms, serology and imaging findings, while adhering to the established diagnostic criteria. The first line of treatment is the administration of corticoids and the remission is achieved in the vast majority of patients. In case of contraindication, intolerance or failure of corticotherapy, patients should receive B cell depletion therapy (rituximab). Based on the available knowledge, monotherapy with other immunosuppressants is not considered to be sufficiently effective. Some patients may benefit from maintenance treatment to prevent relapse, which is otherwise common in both IgG4-related pancreatitis and cholangitis. Recognized IgG4-related disease has a good prognosis, but some patients develop irreversible fibrotic changes in the affected organ with consequent dysfunction; the possible association of the disease with a higher risk of malignancy has not yet been reliably elucidated.

Key words: IgG4-related disease, IgG4-related pancreatitis, autoimmune pancreatitis, IgG4-related cholangitis.

Úvod

Imunoglobulin G4 (IgG4) asociované onemocnění (anglicky IgG4-Related Disease; IgG4-RD) je systémový chronický zánětlivý syndrom definovaný

multiorgánovým postižením, relabujícím průběhem, typickým histopatologickým a radiologickým nálezem, elevací sérové hladiny IgG4 a dobrou odpovědí na léčbu kortikoidy a na depleční terapii proti B lymfocytům.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Peter Mačinga, Ph.D., peter.macinga@ikem.cz

Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 9, 140 21 Praha

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(2): 76–83

Článek přijat redakcí: 18. 12. 2020

Článek přijat po recenzích: 14. 1. 2021

Terminologie

IgG4-RD se jako klinická jednotka dostala do povědomí odborné veřejnosti zejména v první dekádě tohoto století, a to pod variabilním pojmenováním. Sjednocující termín IgG4-related disease byl navržen japonskými odborníky v roce 2010 a poté konsenzuálně přijat na mezinárodním sympóziu v roce 2011 (1, 2). Před termínem „IgG4-associated“ bylo upřednostněno označení „IgG4-related“ disease, pro které ale v českém jazyce není analogický ekvivalent, v české odborné literatuře se tudíž obvykle užívá termín IgG4 asociované onemocnění.

Epidemiologie

IgG4-RD se řadí mezi vzácná onemocnění, přesná prevalence a incidence ale není známa. Dostupné epidemiologické údaje pocházejí zejména z asijských zemí a pravděpodobně nejsou platné univerzálně v celosvětovém měřítku. V japonské dotazníkové studii z roku 2009 byla stanovena incidence onemocnění na 0,28 až 1,08 na 100 000 obyvatelů, přičemž počet nemocných v celém Japonsku byl odhadnut na 8 000 případů (62 pacientů na milion obyvatel) (3). Tento údaj je již ale s jistotou překonán, v roce 2016 byl v Japonsku počet pacientů pouze s AIP odhadnut na více než 13 000 (4).

Onemocnění bývá častěji diagnostikováno u mužů (v poměru 1 : 0,77 až 4 : 1 k ženám), obvykle v pátém až sedmém deceniu, může se ale manifestovat i v dětském věku (3, 5).

IgG4-RD může postihnout prakticky kterýkoliv orgán, až v 85 % případů se manifestuje postižením některého z těchto sedmi – pankreas, žlučové cesty, slinné žlázy, slzné žlázy, ledviny, retroperitoneum a plíce (6). Recentně byly v mezinárodní studii čítající téměř 800 pacientů metodou analýzy latentních tříd definovány čtyři klinické fenotypy IgG4-RD, každý s charakteristickými klinickými, epidemiologickými a sérologickými rysy (7). Tyto fenotypy jsou (I.) pankreatobiliární postižení (31 %), (II.) retroperitoneální fibróza s/bez aortitidy (24 %), (III.) postižení omezené na oblast hlavy a krku (24 %) a (IV.) klasický Mikuliczův syndrom (IgG4 asociovaná dakryoadenitida a sialoadenitida) se systémovými projevy (22 %). Postižení více orgánů bylo zaznamenáno u více než tří čtvrtin pacientů (75,6 %), onemocnění pankreatu a žlučových cest bylo nejvíce zastoupené v první skupině (87 a 55 %), nebylo ale pro tento fenotyp exkluzivní. V menší míře se pankreatobiliární postižení manifestovalo i u pacientů v II. (12 a 1 %), III. (15 a 1 %) a IV. (46 a 27 %) fenotypu. Využití této klasifikace v klinické praxi bylo následně potvrzeno v italské kohortě pacientů s IgG4-RD (8).

Tab. 1. a. Mezinárodní konsenzuální diagnostická kritéria (ICDC) pro typ 1 autoimunitní pankreatitidy (IgG4 asociovanou pankreatitidu) – diagnostické parametry

	Kritérium	Úroveň 1	Úroveň 2
P	nález na parenchymu	typický: difúzní zvětšení pankreatu s opožděným sycením (někdy s okrajovým projasněním)	neurčitý (nebo atypický): segmentární/fokální zvětšení s opožděným sycením
D	nález na vývodu	dlouhé zúžení (> 1/3 délky hlavního vývodu) nebo vícečetné stenózy bez prestenotické dilatace	segmentární/fokální zúžení bez zjevné prestenotické dilatace (< 5 mm)
S	sérologie	sérové IgG4 > 2násobek normy	sérové IgG4 v rozsahu 1–2násobku normy
OOI	postižení jiných orgánů (other organ involvement)	A nebo B A. histologický průkaz – nejméně tři z následujících: 1. nápadná lymfoplazmocytární infiltrace a fibrózy a absence granulocytární infiltrace 2. storiformní fibróza 3. obliterativní flebitida 4. četné IgG4-pozitivní buňky (>10/HPF) B. typický radiologický nález – nejméně jeden z následujících: 1. segmentární/vícečetné proximální stenózy (hilové/ intrahepatické) nebo proximální stenózy se stenózou distálního žlučového 2. retroperitoneální fibróza	A nebo B A. histologický průkaz (včetně biopsií ze žlučovodů) – oba následující: 1. nápadná lymfoplazmocytární infiltrace a fibrózy a absence granulocytární infiltrace 2. četné IgG4-pozitivní buňky (> 10/HPF) B. typický radiologický nález – nejméně jeden z následujících: 1. symetrické zvětšení slinných nebo slzných žláz 2. radiologický průkaz IgG4 asociovaného onemocnění ledvin
H	histologický nález	core cut biopsie nebo resekát – přítomny nejméně tři z následujících 1. periduktální lymfoplazmocytární infiltrát s absencí granulocytární infiltrace 2. obliterativní flebitida 3. storiformní fibróza 4. četné IgG4-pozitivní buňky (> 10/HPF)	core cut biopsie – přítomny dvě z následujících 1. periduktální lymfoplazmocytární infiltrát s absencí granulocytární infiltrace 2. obliterativní flebitida 3. storiformní fibróza 4. četné IgG4-pozitivní buňky (> 10/HPF)
Rt	odpověď na léčbu (response to therapy)	promptní (≤2 týdny) rezoluce radiologického nálezu nebo významné zlepšení extra/pankreatických příznaků	

Tab. 1. b. Mezinárodní konsenzuální diagnostická kritéria (ICDC) pro typ 1 autoimunitní pankreatitidy (IgG4 asociovanou pankreatitidu) – stanovení diagnózy

Diagnóza AIP typ 1	Primární kritérium	Nález na parenchymu	Doplňková kritéria
definitivní	histologie	úroveň 1/2	histologický průkaz – úroveň 1-H
	zobrazovací metody	úroveň 1 úroveň 2	jákykoliv non-D úroveň 1/2 dva nebo více kritérií na úrovni 1 (+ úroveň 2-D)
	odpověď na kortikoterapii	úroveň 2	úroveň 1-S/OOI + Rt nebo úroveň 1-D + úroveň 2-S/OOI/H + Rt
pravděpodobná		úroveň 2	úroveň 2-S/OOI/H + Rt

Etiologie

IgG4-RD bylo při detekci zvýšeného titru řady autoprotilátů a dobré odpovědi na terapii kortikoidy historicky definováno jako autoimunitní onemocnění. Současné znalosti o onemocnění ale naznačují existenci vícero antigenů (nejenom auto-), které pravděpodobně indukují obdobnou imunitní reakci v různých orgánech u geneticky predisponovaných jedinců; polymorfismy zvyšující susceptibilitu k nemoci byly identifikovány v několika genech včetně HLA (9).

Jako potenciální autoantigeny byly identifikovány galectin-3, annexin-A11 nebo laminin-511, jejich role v patogenezi onemocnění ale prozatím nebyla potvrzena (10–12). Předpokládaným mechanismem indukce onemocnění by byla ztráta imunologické tolerance, příčina tohoto fenoménu ale zůstává neznámá. IgG4-RD pravděpodobně může být vyvoláno i chronickou expozicí „zevním“ antigenům, jako jsou mikroorganismy nebo chemická agens (rozpouštědla, kovový prach) (6). U pacientů s IgG4 asociovanou cholangitidou bylo výrazně vyšší zastoupení dělnických profesí, než u pacientů s PSC (88 % vs. 14 %) (13).

Postižení gastrointestinálního traktu v rámci IgG4-RD

Nejčastější gastrointestinální manifestací IgG4-RD je IgG4 asociovaná pankreatitida (AIP) a IgG4 asociovaná cholangitida (IAC) – přítomny u 45 % a 20 % pacientů s IgG4-RD, které budou detailně popsány níže (6). V rámci IgG4-RD bylo referováno i postižení žlučníku, jater a orgánů trávicí trubice (2). IgG4 asociovaná cholecystitida byla zaznamenána u 25–32 % pacientů s AIP, klinická relevance tohoto pozorování je ale nejasná (14). V kontextu primární IgG4 asociované hepatopatie (IAH) byly popsány IgG4 asociované pseudotumory, tzn. ložiskové léze m.j. napodobující intrahepatální cholangiocelulární karcinom, obvykle spojené s přítomností IAC. Návrh IgG4 asociované autoimunitní hepatitidy jako primární IAH vznikl na základě analýzy tří malých kohort a prozatím nebyl plně přijat (15). V trávicí trubici se může IgG4-RD manifestovat jako ulcerace, polypoidní a submukózní léze anebo ztluštěním stěny. Koncept IgG4 asociované kolitidy, enteritidy, ezofagitidy nebo pouchitidy je postaven na malých sériích případů nebo dokonce jednotlivých kazuistikách, postižení žaludku (IgG4 asociovaná gastritida a gastrické léze) bylo ale v rámci IgG4-RD akceptováno (6, 16).

Histopatologie

Typický histopatologický obraz je pro AIP i IAC patognomický a sdílí stejné rysy s ostatními onemocněními v rámci IgG4-RD syndromu (26), tzn. přítomnost (I.) difúzní nebo fokální lymfoplazmocytní infiltrace, (II.) storiformní fibrózy, (III.) obliterativní flebitidy a (IV.) zvýšené množství IgG4+ plazmocytů. U AIP by měl počet těchto elementů dosáhnout 10/HPF (high power field) v případě hodnocení bioptického vzorku nebo 50/HPF při hodnocení resekátu, pro IAC je diagnostický počet 10/HPF. U obou nemocí mělo být zastoupení IgG4+ plazmocytů na celkovém počtu alespoň 40%.

IgG4-asociovaná pankreatitida

Terminologie

V rámci IgG4-RD je pankreatická orgánová manifestace (rovněž označovaná jako autoimunitní pankreatitida 1. typu) prototypem a pravděpodobně je i nejvíce studovaná. Koncept autoimunitní pankreatitidy (AIP) vytvořil v roce 1995 Yoshida, který popsal AIP jako formu chronické pankreatitidy autoimunitní etiologie (17). V roce 2001 pozoroval Hamano souvislost mezi AIP a elevací sérové hladiny IgG4, načež v roce 2003 navrhl Kamisawa koncept AIP jako součásti spektra IgG4-RD (18, 19). Studie z Evropy a USA ale upozornily na dvojí histopatologickou morfologii pankreatitidy referované jako AIP. Jednou byla lymfoplazmocytní sklerozující pankreatitida (LPSP), která se shodovala s popisem AIP japonských autorů (tzn. IgG4 asociovaná), druhou idiopatická duktocentrická pankreatitida (IDCP) (20, 21). V roce 2009 tudíž byly akceptovány dva podtypy: (I.) AIP typ 1 – LPSP a (II.) AIP typ 2 – IDCP. Společný název byl ponechán z důvodu podobné manifestace obou onemocnění, byť se jedná o rozdílné klinické jednotky s unikátním patologickým nálezem a odlišnou patogenezi i klinickým profilem. Někteří experti z výše uvedených důvodů navrhuji používat pojem AIP výhradně pro LPSP a AIP 2. typu označit pouze jako IDCP (22); tento přístup ale nebyl univerzálně přijat. V klinické praxi rozlišujeme ještě AIP-NOS (not otherwise specified), a to u pacientů, které nelze na základě dostupných vyšetření přesně klasifikovat ani do jednoho z podtypů (23).

Za účelem zjednodušení textu bude dále zkratka AIP referovat pouze typ 1 autoimunitní pankreatitidy.

Obr. 1. Klasifikace IgG4 asociované cholangitidy na základě cholangiogramu (převzato z Nakazawa et al. 2006)(66)

Typ 1: izolované postižení nižší (intrapankreatické) etáže choledochu; Typ 2: stenóza extrahepatálních žlučovodů i intrahepatálních žlučovodů s prestenotickou dilatací (a) nebo bez prestenotické dilatace s redukcí větvení intrahepatálních žlučovodů (b); Typ 3: postižení distálního choledochu a junkce; Typ 4: hilová stenóza

* frekvence jednotlivých typů platí pro případy IgG4 asociované cholangitidy s koincidencí s autoimunitní pankreatitidou

Epidemiologie

Recentně byla stanovena prevalence onemocnění v roce 2016 v Japonsku na 10,1 na 100 000 obyvatel a incidence na 3,1 případů na 100 000 obyvatel ročně; průměrný věk v době diagnózy byl 64,8 let a poměr mužů a žen byl 3 : 1 (4). Ve srovnání s předchozími studiemi z roku 2011 se za pět let počet pacientů více než zdvojnásobil (z 5 745 případů narostl na 13 436) (24). Epidemiologická data z Evropy jsou velice sporá. Roční incidence onemocnění v Rhine-Neckar regionu v jihozápadním Německu byla odhadnuta na 0,29 na 100 000 obyvatelů (25). V regionu jižní Moravy byla AIP zjištěna u 4,7 % pacientů sledovaných s diagnózou idiopatické chronické pankreatitidy (26).

Klinický obraz

Symptomatologie

Klinická manifestace AIP je dána povahou nemoci a anatomii, z příznaků je nejčastější ikterus (35–70 %), který je podmíněn buď fokálním (v hlavě) nebo difúzním zvětšením pankreatu, popřípadě může být manifestací přidruženého postižení žlučového stromu v rámci IgG4-RD, které je přítomno u 40–80 % pacientů s AIP a je nejčastějším extrapancreatickým postižením u pacientů s AIP (24, 27–29). Mezi další symptomy patří bolest břicha nebo bolesti zad, popřípadě váhový úbytek (přítomný až u 25 % pacientů); manifestace onemocnění obrazem akutní pankreatitidy je považována za vzácnou, v některých kohortách ale dosahuje až 22 % (27, 29). Mezi další projevy patří funkční postižení žlázy (diabetes nebo steatorea), až třetina pacientů ale může být asymptomatických (4).

Sérologie

Zvýšení sérové hladiny IgG4 nad 1,35 g/l je přítomno u přibližně dvou třetin pacientů, až 20 % nemocných s AIP ale může mít hodnoty v mezích normy (30). Z dalších laboratorních nálezů byla u pacientů s AIP zaznamenána pozitivita autoprotilátek proti karbanhydráze, laktoferinu, mitochondriím (AMA), hladkému svalu (ASMA), tyreoglobulinu nebo proteinu vázícího plasminogen (PBP) (29, 31). U řady z nich ale následující studie nedokázaly replikovat jejich diagnostický potenciál a v klinické praxi se rutinně nevyužívají (32, 33). U pacientů s AIP mohou být rovněž detekovány antinukleární protilátky (ANA) a revmatoidní faktor (RF) (34).

Zobrazovací metody a endoskopie

Pro stanovení diagnózy AIP je stěžejní zhodnocení morfologie parenchymu i pankreatického vývodu. Sonografie je levná a dostupná metoda, kterou lze zaznamenat zvětšený, difúzně hypoechogenní pankreas, většínou ale neumožňuje řádné zobrazení pankreatického vývodu.

Tomografické metody jako CT a MRI umožňují lepší posouzení přítomnosti parenchymálních změn sugestivních pro AIP, kterými jsou (I.) difúzní nebo (multi)fokální zvětšení pankreatu se ztrátou lobulizace (sausage-like pankreas), (II.) obdelníkový tvar kaudy pankreatu (cut-tail příznak), (III.) přítomnost diskretního peripankreatického lemu nebo sytícího se pouzdra (capsule sign) a nakonec MR obraz (IV.) difúzně snížené intenzity signálu na T1 vážených obrazech, lehce zvýšené na T2 obrazech a postkontrastní nepravidelné tečkované syčení v pozdní arteriální fázi (15).

Změny na pankreatickém vývodu pozorované při MR nebo endoskopické cholangiografii svědčící pro AIP jsou (I.) zúžení dlouhého segmentu ($\geq 1/3$ délky) vývodu bez proximální dilatace, (II.) postižení vícero segmentů pankreatického vývodu s interponovaným normálním vývodem (tzv. skip lesions), (III.) viditelné lumen wirsungu nebo choledochu procházejícího fokální expanzí pankreatu (tzv. duct-penetrating sign) a (IV.) hladké pozvolné zvětšení průsvitu pankreatického vývodu postupující proximálně od léze (icicle sign) (15).

Důležitou roli v diagnostice AIP má i endosonografie (EUS), která umožní zhodnocení jak parenchymálních, tak i duktálních změn a rovněž umožňuje odběr biologického materiálu k histopatologickému vyšetření (35).

Diagnostická kritéria

Výše uvedené typické nálezy na zobrazovacích metodách nejsou přítomny u všech pacientů, stanovení diagnózy AIP je často obtížné a vyžaduje komplexní přístup. Od rozpoznání nemoci byla publikována řada diagnostických kritérií, v západních zemích jsou nejčastěji používána HISORT kritéria (název je v anglickém jazyce mnemonický pro sledované parametry) a mezinárodní konsenzuální diagnostická kritéria (ICDC) (36, 37). Oba systémy hodnotí histologický nálezy (H), morfologii pankreatického parenchymu a vývodu na zobrazovacích metodách (I), serologický nálezy (S), přítomnost postižení jiných orgánů (OO) a odpověď na kortikoterapii (Rt). V ICDC kritériích existují pro každý sledovaný parametr dvě úrovně průkaznosti, jejichž kombinací je možné určit pravděpodobnou či definitivní diagnózu AIP 1. typu (viz Tab. 1. a–b). Doporučený postup pro diagnostiku AIP v České republice byl vypracován v roce 2015 (38).

Tab. 2. Odlišnosti v klinickém obrazu autoimunitní pankreatitidy a karcinomu pankreatu

	Autoimunitní pankreatitida	Karcinom pankreatu
Demografie	starší pacient (M >> Ž)	starší pacient (M > Ž)
Symptomatologie		
■ bolest břicha	méně častá	častá
■ kachexie	vzácná	častá
■ ikterus	častý, undulující	častý, progredující
Sérologie		
■ sIgG4 $\geq 1,35$ g/l	≈ 70 %	≈ 10 %
■ Ca 19–9 ≤ 74 U/ml	≈ 75 %	≈ 25 %
Zobrazovací vyšetření		
■ parenchym	■ difúzní postižení > fokální (70 : 30) ■ capsule sign	■ fokální >>> difúzní ■ hyperdenzní lem na nativním CT s nasycením ve venózní fázi
■ vývod	■ typicky absence proximální dilatace ■ dilatace postranních vývodů ■ penetrating duct sign	■ obvykle proximální dilatace ■ obliterace postranních vývodů tumorem ■ double duct sign
Odpověď na kortikoterapii	≈ 100 %	obvykle žádná

M: muž; Ž: žena; sIgG4: sérová koncentrace IgG4

Diferenciální diagnostika

Klinickým obrazem (starší pacient s bezbolestným ikterem a expanzí pankreatu) AIP sugestivně napodobuje karcinom pankreatu (KP), odlišení těchto onemocnění bývá často velmi obtížné (Tab. 2) (39). Zvýšení sérové hladiny IgG4 není exkluzivní pro AIP, hodnota nad 1,4 g/l byla zaznamenána i u 10 % pacientů s KP, u 1 % i nad dvojnásobek normy (40). Zavedením a levným laboratorním vyšetřením při podezření na KP je stanovení hladiny Ca19-9, která ale může být zvýšená i u (ikterických) pacientů s AIP. Recentně bylo publikováno několik prací s mezní hladinou Ca19-9 od 74 do 306 U/ml, která dokázala odlišit KP od AIP se senzitivitou 73–56 % a specifitou 74–96 % (41, 42), tato zjištění ale nebyla prozatím validována dalšími studiemi.

Důležité je pečlivé zhodnocení nálezů zobrazovacích metod, kde lze pozorovat řadu odlišností, v případě fokální expanze je pravidlem provedení EUS s odběrem biopsie. Nápomocné v odlišení karcinomu a AIP je posouzení odpovědi na kortikoterapii. Pacient, u kterého nelze na základě provedených vyšetření s velkou pravděpodobností vyloučit KP, je indikován k chirurgické léčbě, a to i za cenu „zbytečného výkonu“, prokáže-li se v resekátu AIP.

Prognóza a komplikace onemocnění

V průběhu onemocnění může dojít k rozvoji funkčního postižení žlázy, diabetes mellitus byl v průběhu sledování zaznamenán u 39–57 % pacientů, 34–82 % pacientů vyvinulo exokrinní pankreatickou insuficienci (43). U řady pacientů lze pozorovat morfologické změny pankreatu. Atrofie žlázy, pravděpodobně odpovídající „vyhořelé“ fázi onemocnění, je přítomna přibližně u 30 % z nich, litiáza byla detekována u 5–40 % nemocných a zobrazovací kritéria diagnózy chronické pankreatitidy splní až 22 % pacientů s AIP (44–46).

Aktuálním tématem je výskyt maligních onemocnění u pacientů s IgG4-RD, řada studií totiž ukázala vyšší incidenci zhoubných nádorů ve srovnání s obecnou populací (15). Pro toto pozorování není jasné vysvětlení, jedna z hypotéz přepokládá IgG4-RD jako paraneoplastický fenomén a je založena na nálezů zvýšeného výskytu nádoru zejména v prvním roce od diagnózy IgG4-RD a absenci relapsu onemocnění po úspěšné léčbě malignity (47). Jiným vysvětlením ale může být pečlivé sledování pacientů s diagnózou IgG4-RD a tudíž časnější a četnější záchyt malignity. Obdobné analýzy v kohortách pacientů s AIP mají rozporuplné výsledky, tři z pěti retrospektivních analýz zvýšené riziko nepotvrdily (15). V kontextu AIP je pak studovaným fenoménem výskyt KP, a to i vzhledem k známému zvýšenému riziku této malignity u pacientů s chronickou pankreatitidou (48). V literatuře byla publikována řada případů koincidence AIP a KP (43, 49). V retrospektivní analýze z našeho pracoviště byla AIP zjištěna u 15 (5,1 %) z 295 pacientů po resekci pankreatu pro podezření nádoru, u šesti z nich (40 %) byl v resekátu nalezen synchronní KP (50). V longitudinálních kohortách byla zaznamenána incidence 0–4,8 % (51, 52), zvýšené riziko KP u pacientů s AIP ale prozatím nebylo prokázáno. Zajímavý je nález recentní národní japonské studie, kdy bylo popsáno 18 případů KP v 1370 analyzovaných případech AIP (tzn. 1,3 %) a KP byl příčinou úmrtí u čtvrtiny ze všech zemřelých pacientů (4).

Navzdory výše uvedenému je prognóza onemocnění dobrá a dlouhodobé přežití pacientů s AIP je srovnatelné s obecnou populací (51).

IgG4-asociovaná cholangitida

Terminologie

IgG4-asociovaná cholangitida (IAC) byla rozpoznána jako součást IgG4-RD syndromu teprve v roce 2004 (53, 54). Dle recentních evropských doporučení je vhodné pro onemocnění používat termín „IgG4-related cholangitis“, bez adjektiva „sclerosing“. Tato změna má odrážet obvykle benigní průběh onemocnění a absenci pokročilých změn u léčených pacientů (15).

Epidemiologie

V současnosti není dostupná žádná epidemiologická studie zabývající se cíleně IAC, nicméně extrapolací dat z kohort pacientů s AIP byla prevalence v Japonsku odhadnuta na 2 případy na 100 000 obyvatel (55). IAC je onemocnění výrazně častěji postihující muže (s poměrem 4 : 1 až 8 : 1 k ženám), diagnostikováno pouze u dospělých, nejčastěji v šesté a sedmé dekádě, a je velmi často (90 %) asociováno s AIP 1. typu (56, 57). Pro případy IAC bez AIP bylo zavedeno označení „izolovaná IAC“ (58).

Klinický obraz

Symptomatologie

Onemocnění se nejčastěji manifestuje ikterem, mezi další projevy patří pruritus, bolesti břicha, váhový úbytek nebo bakteriální cholangitida. Frekvence příznaků a symptomů je v publikovaných pracích značně variabilní. V retrospektivní (japonské) kohortě 527 pacientů byl ikterus zaznamenán v 35 % případů, pruritus u 13 % a bolest

Tab. 3. Japonská diagnostická kritéria IgG4 asociované cholangitidy (upraveno dle Ohara et al., 2012)

Diagnostické parametry	
1.	difúzní nebo segmentální zúžení intra- a/nebo extrahepatálních žlučovodů s rozšířením stěny žlučovodů
2.	zvýšení koncentrace sérové IgG4 nad 1,35 g/l
3.	koincidence s autoimunitní pankreatitidou, IgG4 asociovanou dakryoadenitidou/sialoadenitidou a IgG4 asociovanou retroperitoneální fibrózou
4.	histopatologický nález:
■ A	fibróza s nápadnou lymfocytární a plazmocytární infiltrací
■ B	přítomnost infiltrace IgG4+ plazmatickými buňkami (> 10/HPF)
■ C	storiformní fibróza
■ D	obliterativní flebitida
Doplňkový parameter:	efektivita kortikoterapie (podmínkou zahájení je vyloučení nádoru pankreatu nebo žlučovodů na expertním pracovišti)
Diagnóza	
definitivní	1 + 3
	1 + 2 + 4 A, B
	4 A, B, C
	4 A, B, D
pravděpodobná	1 + 2 + odpověď na kortikoterapii
možná	1 + 2

HPF: high-power field

břicha u 11 % pacientů. Onemocnění bylo asymptomatické až u čtvrtiny pacientů – 95 % z nich ale mělo postižení jiného orgánu v rámci IgG4-RD (59). Naproti tomu v recentní studii ze Spojených států bylo z 89 pacientů asymptomatických pouze 6 % a ikterus byl přítomen až u 88 % z nich (60).

Sérologie

Zvýšení sérové hladiny IgG4 je přítomno u 90 % pacientů s IAC (61), z dalších laboratorních parametrů může být detekována hypergammaglobulinemie (50 %), zvýšení celkového IgG (6–70 %), pozitivita ANA (40–50%) nebo RF (20 %) a periferní eozinofilie (15–25 %) (62).

Zobrazovací metody a endoskopie

Sonograficky lze u pacientů s IAC pozorovat koncentrické zesílení stěny žlučovýchodů (intra- a/nebo extrahepatálních), obvykle s průchodným lumen (63). Při časté asociaci onemocnění s AIP je možné touto metodou zaznamenat pankreatopatii, pro zhodnocení nálezu na pankreatu (a k případné detekci jiných intraabdominálních manifestací IgG4-RD) je ale vhodnější počítačová tomografie. Na CT svědčí pro IAC zvýšené sycení v pozdní arteriální fázi, homogenně zvýšené sycení v postkontrastní fázi, multifokální biliární stenózy s nápadným zesílením stěny žlučovýchodů (s hladkými okraji) a zúženým, ale viditelným lumen, a to současně se zesílením stěny žlučníku a absencí vaskulární invaze (64).

Pro diagnózu IAC je stěžejní cholangiografie, od které se odvíjí i klasifikace IAC do čtyř typů (viz Obr. 1) (65).

Diagnostická kritéria

K stanovení diagnózy IAC jsou v současnosti užívány dvě diagnostická kritéria. HISORt kritéria obsahují podobné parametry, jako je tomu u AIP (67). Japonská kritéria (Tab. 3) jsou v hodnocených parametrech podobná, na rozdíl od HISORt ale umožňují kategorizaci pacientů ve smyslu definitivní, pravděpodobné nebo možné diagnózy (68).

Diferenciální diagnostika

Svou manifestací napodobuje IAC jiné sklerozující cholangitidy, u druhého typu je obtížné zejména odlišení od PSC, u sekundárních cholangitid bývá často příčina sklerozujícího postižení známá (iatrogenní, ischemická, HIV-asociovaná etc.). Klinický obraz u typů 3 a 4 často imponuje jako cholangiogenní karcinom (CCC). Diferenciálně diagnostický proces je obtížný, vyžaduje kombinaci vícero metod a měl by tudíž být proveden na pracovištích se zkušeností s IAC, obvykle terciárních.

Obdobně jako je tomu u AIP, je i pro IAC zvýšení sérové hladiny IgG4 typické, ale ne patognomické; elevace sérové IgG4 je přítomna i u 9–22 % pacientů s PSC, 8–14 % pacientů s CCC a 5 % zdravé populace (55, 69). Senzitivita a specifita toho markeru v diagnostice IAC se tudíž odvíjí od zvolené mezní hodnoty. Při hladině 1,4 g/l byla referována senzitivita 90 % a specifita 85 % (70), jako optimální mezní hodnota k odlišení IAC a PSC byla doporučena hladina 2,5 g/l se senzitivitou 67–89 % a specificitou 95%, k odlišení IAC a CCC pak 2 g/l (61). K odlišení IAC od CCC a jiných cholangiopatií může být nápomocné stanovení poměru IgG4 k celkovému IgG nebo IgG1; pro IAC pak svědčí poměr IgG4/IgG > 0,1 a IgG4/IgG1 > 0,24 (70, 71).

Při diferenciaci IAC (typ 2) od PSC může být užitečné stanovení protilátek proti cytoplazmě neutrofilů (ANCA), které bývají pozitivní až u 84 % pacientů s PSC, zatímco u IAC zcela výjimečně (72, 73). Z invazivních výkonů je pak v rámci diagnostiky možné provést necílenou jaterní biopsii, onemocnění mají odlišný histopatologický nálezu, nicméně vzhledem k fokální distribuci změn při IAC bývá ve vzorku zachycen charakteristický nálezu pouze v 25 % (74, 75). Z dalších metod je možné provést koloskopii k eventuálnímu průkazu IBD, typicky asociovanému s PSC.

Při diagnostickém procesu typů IAC napodobujících karcinom (1, 3 a 4) je vyjma obvyklých vyšetřovacích metod (CT, ERCP s biopsií) často prováděna biopsie z Vaterské papily, endosonografie s FNAB, IDUS nebo cholangioskopie (76, 77).

Stručný přehled diferenciální diagnostiky IAC je shrnut v tabulce 4.

Tab. 4. Odlišnosti v klinickém obrazu IgG4 asociované cholangitidy, primární sklerozující cholangitidy a (extrahepatálního) cholangiocelulárního karcinomu

	IgG4 asociovaná cholangitida	Primární sklerozující cholangitida	Cholangiocelulární karcinom
Demografie	starší pacient (M >> Ž)	mladší pacient (M > Ž)	starší pacient (M ≈ Ž)
Symptomatologie			
■ bolest břicha	méně častá	méně častá	méně častá
■ kachexie	vzácná	vzácná	častá
■ ikterus	častý	častý	častý
Komorbidity	AIP (≈ 90 %)	IBD (≈ 75 %)	žádná typická
Sérologie			
■ sIgG4 ≥ 1,35 g/l	≈ 90 %	≈ 15 %	≈ 10 %
■ ANCA pozitivita	výjimečná	≈ 80 %	výjimečná
Zobrazovací vyšetření			
■ stenóza žlučovýchodů	extrahepatální > intrahepatální dlouhé kontinuální	difuzní vícečetné krátké	hilární > extrahepatální > intrahepatální jedna krátká
■ zesílení stěny žlučovýchodů	> 2,5 mm, symetrické, ohraničení hladké, ostré	< 2,5 mm, symetrické, ohraničené hladké, rozmazané	> 5 mm, asymetrické, ohraničení nepravidelné
■ parenchym jater	změny v pozdní fázi onemocnění	změny běžné	změny výjimečné
Odpověď na kortikoterapii	≈ 100%	malá nebo žádná	žádná

M: muž; Ž: žena; AIP: autoimunitní pankreatitida; IBD: idiopatický střevní zánět; ANCA: protilátky proti cytoplazmě neutrofilů; sIgG4: sérová koncentrace IgG4

Prognóza a komplikace onemocnění

Rozpoznaná a léčená IAC má dobrou prognózu, u pacientů s IAC byl v recentní studii z Mayo Clinic ve srovnání s pacienty s PSC prokázán výrazně nižší výskyt hepatobiliárních komplikací (cirhóza, CCC) a rovněž byla zaznamenána tendence k lepšímu desetiletému přežití (79 vs. 68 %, $p = 0,11$) (60). V západních zemích byla pozorována progresse onemocnění do cirhózy u 4,4 až 7,5 % pacientů (60, 78), celoživotní riziko rozvoje CCC se u pacientů s IAC pohybovalo na úrovni 3,4 až 10 %, což v jedné ze studií znamenalo až 130násobně vyšší incidenci této malignity ve srovnání s obecnou populací (59, 60). Navzdory těmto číslům ale prozatím není dostatečná evidence k označení IAC jako rizikového faktoru CCC (55).

Terapie gastrointestinální manifestace IgG4-RD

Léčba pacientů s AIP a IAC je totožná a vzhledem k mládí konceptu IgG4-RD v současnosti stojí na expertních doporučeních (15, 79, 80), obvykle založených na nízké úrovni důkazů a čerpající zejména z retrospektivních analýz. Prospektivní studie stran terapie IgG4-RD, potažmo AIP, jsou nečetné, provedené na malém počtu pacientů a většinou nerandomizované.

Při terapii IgG4-RD je nezbytné zohlednit několik důležitých aspektů, a to: (I.) klinický profil pacientů, tzn. starší, často polymorbidní populace (s diabetem, hypertenzí nebo osteoporózou), u které je vhodné minimalizovat expozici kortikoidům, zároveň (II.) je ale nutno předcházet ireverzibilní změně orgánů s alterací jejich funkce (tzn. nezbytnost dosažení remise a pokud možno prevence relapsu u rizikových pacientů), a to vše v kontextu (III.) načasování léčby, tzn. její zahájení v zánětlivé fázi onemocnění, jelikož ve fibrotické („vyhořelé“) fázi již léčba může být zbytečná při absenci terapeutické odpovědi.

Při výše uvedených omezeních na straně znalostí o onemocnění a řady proměnných na straně pacientů nejsou obvykle tato doporučení rigidní, ale spíše tvoří obecný rámec, který je pak dále upraven dle zkušeností jednotlivých center. To nevyhnutelně dále vede při stále malém počtu pacientů s IgG4-RD a geografických odlišnostech k významné variaci léčebných přístupů a obtížnému srovnání jejich výstupů. Aktuálně probíhající mezinárodní studie (i za účasti českých center) – PrescrAIP, analyzující prozatím největší počet pacientů v evropských podmínkách a jeden z největších vůbec, si klade za cíl popsat právě léčebné režimy v Evropě a srovnat jejich efektivitu v terapii onemocnění (81).

Při hodnocení efektu léčby je nezbytné definovat stěžejní parametry. Remise je klasifikována do pěti kategorií – (I.) symptomatická, (II.) sérologická, (III.) radiologická, (IV.) histologická a (V.) funkční. Ve většině studií se za kompletní remisi považuje kombinace první, druhé a třetí kategorie, za inkompletní pak remisi alespoň v jedné z prvních tří kategorií při absenci odpovědi v (některé ze) zbylých dvou. Relaps je definován jako rekurence symptomů a sérologických, radiologických nebo histologických abnormalit typických pro IgG4-RD, a to po navození kompletní nebo inkompletní remise. Relaps se pak může projevit v původně postiženém orgánu, nebo v některém z jiných systémů (82).

Farmakoterapie

Indukční léčba

U nezanedbatelné části pacientů s IgG4-RD (10–25 %) může dojít k spontánní remisi onemocnění (79). Zahájení systémové terapie je tudíž indikováno pouze u symptomatických pacientů a lze ji ale zvážit u (I.) asymptomatických pacientů s AIP s perzistující fokální expanzí k vyloučení nádoru a (II.) anikterických pacientů s IAC s přetrvávající elevací jaterních testů. Pro preventivní léčbu asymptomatických pacientů s AIP s cílem předcházet funkčnímu postižení žlázy není relevantní evidence (15).

První linií léčby jsou kortikoidy (Prednison) v dáce 0,6–0,8 mg/kg/den (tzn. obvykle 30–40 mg/den) po dobu jednoho měsíce. V případě oligosymptomatických starších (polymorbidních) pacientů lze zvážit indukční léčbu 20 mg/den, nižší dávky již pravděpodobně snižují frekvenci dosažení remise (79). Odpověď na terapii je vhodné posoudit v odstupu dvou až čtyř týdnů, a to kombinací klinického, laboratorního a morfologického nálezu. Doporučeno je pozvolné snižování dávky rychlostí 5 mg/2 týdny. Adekvátní kortikoterapie vede k dosažení remise v 97–100 % případů (15).

Při kontraindikaci (nebo intoleranci) kortikoidů je lékem druhé volby rituximab, jehož efektivita v navození remise byla prokázána v několika studiích na pacientech s IgG4-RD nebo AIP (83, 84). Klinická odpověď obvykle nastává v odstupu čtyř týdnů od zahájení léčby a remise byla zaznamenána u 67–97 % léčených pacientů (15, 85). V terapii IgG4-RD bylo užito celé spektrum imunosupresiv (azathioprin, 6-merkaptopurin, mykofenolát, tacrolimus, metotrexát), současná evidence ale nesvědčí pro jejich účinnost při navození remise onemocnění v monoterapii. Lze ale zvážit jejich přidání do kombinace v případě suboptimální odpovědi na kortikoterapii, dle recentní metaanalýzy byla míra dosažení remise u kombinované léčby vyšší než při monoterapii kortikoidy (86).

Terapie relapsu a udržovací léčba

Relaps onemocnění po ukončení indukční léčby nastává u 26–70 % pacientů s AIP (87) a 35–71 % nemocných s IAP (67, 88). Racionální léčbou relapsu se jeví být u pacientů tolerujících předchozí kortikoterapii znovuzahájení léčby Prednisolem, ve vyšší než původní dávce a s prodloužením detrakce. Při takovém postupu lze dosáhnout remise až u 95 % pacientů (15).

Udržovací léčba Prednisolem v dávce 5–10 mg/den vede ke významnému snížení rizika relapsu, ale signifikantně zvyšuje kumulativní dávku (a toxicitu) kortikoterapie. Z toho důvodu je arbitrárně doporučena pouze japonskými experty (v dávce 5 mg/den po dobu tří let) (55), mezinárodní a evropský konsenzus doporučuje zvážení zahájení udržovací léčby u pacientů s vyšším rizikem relapsu (tzn. vysokou vstupní nebo postindukční hladinou sérového IgG4, multiorgánovým postižením, periferní eozinofilii nebo proximálním typem IAC) (15, 79, 85). K udržení remise lze pokračovat v terapii rituximabem (83), popřípadě v terapii kortikoidy v kombinaci s imunosupresivou, kde lze očekávat menší riziko relapsu ve srovnání s monoterapií kortikoidy (86). Pro doporučení udržovací léčby v monoterapii imunosupresivou není dostatečná evidence, v případě nutnosti takové léčby se pak jako nejvhodnější jeví azathioprin, v dávce ne nižší než 2–2,5 mg/kg/den (15).

Endoskopická léčba

Zavedení biliární drenáže je v současnosti doporučeno u všech ikterických pacientů s IAC (55). Toto doporučení je ale slabé při nízké úrovni důkazů a zohledňuje zejména nutnost provedení diagnostického ERCP u většiny pacientů s IAC. Ve dvou studiích na malém počtu ikterických pacientů s AIP 15 a IAC 19 byla na kortikoterapii pozorována remise onemocnění i bez nutnosti zavedení biliární drenáže u všech pacientů vyjma jednoho nemocného s IAC, přičemž nebyl zaznamenán ani jeden případ bakteriální cholangitidy navzdory imunosupresivní léčbě (89, 90). Zdá se tudíž, že ERCP (a biliární drenáž) nejsou nezbytné u pacientů s definitivní diagnózou IAC, u kterých není nutný odběr biotického vzorku (kupříkladu typ 1 s AIP).

Shrnutí

IgG4 asociované onemocnění a jeho nejčastější manifestace v trávicím traktu – autoimunitní pankreatitida 1. typu a IgG4 asociovaná cholangitida jsou dnes již široce rozeznávanou jednotkou v diferenciální diagnostice onemocnění pankreatu a žlučových cest. Nadále se ale jedná o velmi vzácné onemocnění, s incidencí řádově nižší ve srovnání se zhoubnými

nádory, které svou manifestací často napodobují. Diagnostický proces je obvykle náročný, a tudíž by měl být prováděn v centrech se zkušeností s IgG4-RD. Nezbytná je adherence k některému z etablovaných diagnostických kritérií, primární je nadále vyloučení malignity, důležité je ale také vyvarovat se falešně pozitivní diagnózy u jiných benigních onemocnění („overdiagnosis“), které pak vede k zbytečné zátěži pacientů imunosupresivní léčbou. V terapii onemocnění jsou lékem první volby kortikoidy s výbornou účinností, optimální indukční dávka, délka kortikoterapie nebo indikace (a trvání) udržovací léčby jsou nadále předmětem studia. Účinnost léčby jinými imunosupresivy (kupříkladu azathioprinu) v monoterapii nebyla spolehlivě potvrzena. Naopak byla v posledních letech prokázána efektivita depleční terapie proti B-lymfocytům, rituximab je dnes akceptovaným lékem druhé volby. Podmínkou dobré prognózy pacientů s gastrointestinální manifestací IgG4-RD je pečlivé sledování, které umožní včas rozpoznat a léčit dlouhodobé komplikace onemocnění ve smyslu insuficience postiženého orgánu při jeho fibrotické přestavbě. Dispenzarizace je nezbytná i v kontextu možného vyššího rizika maligních onemocnění u pacientů s IgG4-RD, byť tato asociace nebyla prozatím jasně prokázána a zůstává předmětem studií.

LITERATURA

- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol*. 2012; 22(1): 1–14.
- Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(10): 3061–3067.
- Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K. Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan Based on Nationwide Survey in 2009. *Int J Rheumatol*. 2012; 2012: 358371.
- Masamune A, Kikuta K, Hamada S, Tsuji I, Takeyama Y, Shimosegawa T et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. *J Gastroenterol*. 2020; 55(4): 462–470.
- Karim F, Loeffen J, Bramer W, Westenberg L, Verdijk R, van Hagen M et al. IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016; 14(1): 18.
- Miyabe K, Zen Y, Cornell LD, Rajagopalan G, Chowdhary VR, Roberts LR et al. Gastrointestinal and Extra-Intestinal Manifestations of IgG4-Related Disease. *Gastroenterology*. 2018; 155(4): 990–1003 e1.
- Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(3): 406–412.
- Lanzillotta M, Campochiaro C, Mancuso G, Ramirez GA, Capurso G, Falconi M, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease reflect different prognostic outcomes. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59(9): 2435–2442.
- Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Hamano H, Ochi Y et al. HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology*. 2002; 122(5): 1264–1269.
- Perugino CA, AlSalem SB, Mattoo H, Della-Torre E, Mahajan V, Ganesh G et al. Identification of galectin-3 as an autoantigen in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143(2): 736–745 e6.
- Shiokawa M, Kodama Y, Sekiguchi K, Kuwada T, Tomono T, Kuriyama K et al. Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. *Sci Transl Med*. 2018; 10(453).
- Hubers LM, Vos H, Schuurman AR, Erken R, Oude Elferink RP, Burgering B et al. Annexin A11 is targeted by IgG4 and IgG1 autoantibodies in IgG4-related disease. *Gut*. 2018; 67(4): 728–735.
- de Buy Wenniger LJ, Culver EL, Beuers U. Exposure to occupational antigens might predispose to IgG4-related disease. *Hepatology*. 2014; 60(4): 1453–1454.
- Detlefsen S, Drewes AM. Autoimmune pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2009; 44(12): 1391–407.
- Lohr JM, Beuers U, Vujasinovic M, Alvaro D, Frokjaer JB, Buttgerit F et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J*. 2020; 8(6): 637–666.
- Deshpande V. IgG4-Related Disease of the Gastrointestinal Tract: A 21st Century Challenge. *Arch Pathol Lab Med*. 2015; 139(6): 742–749.
- Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1995; 40(7): 1561–1568.
- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001; 344(10): 732–738.
- Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*. 2003; 38(10): 982–984.
- Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, Chari S, Smyrk TC. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27(8): 1119–1127.
- Zamboni G, Luttges J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch*. 2004; 445(6): 552–563.
- Hart PA, Zen Y, Chari ST. Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2015; 149(1): 39–51.
- de Pretis N, Vieceli F, Brandolese A, Brozzi L, Amodio A, Frulloni L. Autoimmune pancreatitis not otherwise specified (NOS): Clinical features and outcomes of the forgotten type. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2019; 18(6): 576–579.
- Kanno A, Masamune A, Okazaki K, Kamisawa T, Kawa S, Nishimori I et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas*. 2015; 44(4): 535–539.
- Schneider A, Michaely H, Weiss C, Hirth M, Ruckert F, Wilhelm TJ et al. Prevalence and Incidence of Autoimmune Pancreatitis in the Population Living in the Southwest of Germany. *Digestion*. 2017; 96(4): 187–198.
- Dítě P, Ševčíková A, Novotný I et al. Autoimunitní pankreatitida v České republice – region jižní Morava. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2007; 61(2): 82–85.
- Vujasinovic M, Valente R, Maier P, von Beckerath V, Haas SL, Arnelo U et al. Diagnosis, treatment and long-term outcome of autoimmune pancreatitis in Sweden. *Pancreatology*. 2018; 18(8): 900–904.
- Blaho M, Dite P, Kunovsky L, Kianicka B. Autoimmune pancreatitis - An ongoing challenge. *Adv Med Sci*. 2020; 65(2): 403–408.
- Nagpal SJS, Sharma A, Chari ST. Autoimmune Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113(9): 1301.
- Sah RP, Chari ST. Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23(1): 108–113.
- Frulloni L, Lunardi C, Simone R, Dolcino M, Scattolini C, Falconi M, et al. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med*. 2009; 361(22): 2135–2142.

Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz