

IgG4 asociovaná nemoc/PGS



Tento článek je určen pro postgraduální studium

Prosíme, neprovádějte věcné editace, nemáte-li potřebnou kvalifikaci.
Editujte s rozvahou. Věcné změny nejprve projednejte v diskusi.

IgG4 asociovaná nemoc, (IgG4-RD, angl. *IgG4-related disease*, něm. *IgG4-assozierte Erkrankung*) je zřídka se vyskytující systémové zánětlivé onemocnění, které se obvykle manifestuje tumorózní fibrotizací. I když historicky bylo onemocnění popsáno v pankreatu, postižena může být řada orgánů, souběžné postižení více orgánů není výjimkou. Ukazuje se, že řada dříve popisovaných chorob je nejspíše orgánovou manifestací IgG4-RD. Společnými rysy všech postižení jsou histopatologické změny a zvýšená hladina IgG4 v séru. Na druhou stranu v některých případech je zařazení mezi IgG4 asociované choroby podloženo analýzou jen malého počtu pacientů, protože jde o velmi vzácné stavy. Takže nelze vyloučit, že ve skutečnosti se jedná o IgG4 asociovanou chorobou pouze u části případů.

Historie

První případ onemocnění pankreatu byl zřejmě popsán v roce 1961 Sarlesem a kol. jako pankreatitida s hypergamaglobulinémií. V roce 1991 Kawaguchi a kol. popsali sklerotizující pankreatitidu u pacientů s primární sklerotizující cholangiitidou. Yoshida a kol. v roce 1995 navrhli koncept autoimunitní pankreatitidy. Později bylo řadou autorů demonstrováno, že pacienti s autoimunitní pankreatitidou mívají zvýšenou hladinu IgG4. Dále byly řadou autorů popisovány případy souběžného postižení pankreatu a dalších orgánů, a naopak i postižení bez známek postižení pankreatu. Histologický obraz postižení jednotlivých orgánů sice vykazuje jemné rozdíly, ale v zásadě je podobný. To vše vedlo k postupnému přesvědčení, že jde o jedno systémové onemocnění, které může různou měrou postihovat různé onemocnění. Na mezinárodní konferenci v Bostonu v roce 2011 bylo rozhodnuto, že za IgG4 asociovanou nemoc bude pokládána autoimunitní pankreatitida I. typu a všechny orgánové manifestace.^{[1][2]}

První choroby, které jsou dnes pokládány za orgánové manifestace IgG4 asociované nemoci, byly popsány mnohem dříve. Tak např. Mikuliczův syndrom byl popsán v roce 1892, Riedelova tyreoiditida a Küttnerův tumor byly popsány v roce 1896. Není bez zajímavosti, že např. Mikuliczův syndrom byl v 50. letech chybně spojen se Sjögrenovým syndromem a k rozpoznání této chyby došlo až v roce 2005.^[3]

Nomenklatura

Přes svůj poměrně krátký historický vývoj prodělala nomenklatura IgG4 asociované nemoci poměrně dramatický vývoj. V anglickém písemnictví lze nalézt řadu označení:^[4]

- IgG4-related autoimmune disease
- IgG4-associated multifocal systemic fibrosis
- IgG4-related systemic disease
- IgG4-related sclerosing disease
- Hyper-IgG4 disease
- IgG4-related disease (IgG4-RD)
- Systemic IgG4 plasmacytic syndrome (SIPS)
- IgG4-related multi-organ lymphoproliferative syndrome (IgG4-MOLPS)
- IgG4-associated disease

IgG4 asociovaná nemoc je zastřešujícím pojmem pro řadu dříve popsaných onemocnění. Jde o onemocnění často poměrně vzácná, studie často zahrnují jen několik málo pacientů. U řady zmíněných stavů je IgG4 asociovaná nemoc jen jednou z manifestací (označeno symbolem *), u dalších jde o neobvyklou až mimořádně raritní variantu (označeno symbolem †) Jedná se zejména o následující choroby^{[4][2]}:

- autoimunitní pankreatitida*
- sklerotizující cholangiitida
- Mikuliczův syndrom
- Küttnerův tumor
- Riedelova tyreoiditida
- Ormondova choroba
- mediastinální fibróza
- orbitální pseudotumor
- eosinofilní angiocentrická fibróza
- multifokální fibroskleróza
- tubointersticiální nefritida*
- autoimunitní hypofyzitida
- Hashimotova tyreoiditida†

- lymfoplasmatická aortitida
- chronická sklerozující aortitida
- zánětlivé aneurysma
- zánětlivý pseudotumor
- kožní pseudolymfom
- Rosaiova Dorfmanova nemoc
- hypertrofická pachymeningitida
- prostatitida*

Epidemiologie

IgG4 asociovaná nemoc postihuje častěji muže než ženy, obvykle se vyskytuje v šesté dekádě. Poměr postižení je celkově 3,5:1, ale orgánová distribuce se u jednotlivých pohlaví liší, takže např. postižení hlavy a krku je zhruba stejně časté u mužů i u žen. Incidence je udávána 0,28–1,08/100.000 obyvatel (data z Japonska), ale skutečná incidence není známa. Jde o chorobu nově definovanou, zjišťuje se, že řada původně samostatných chorob představuje formu IgG4 asociované nemoci.^{[2][3]}

Klinický obraz

Klinicky se onemocnění obvykle manifestuje jako zduření postiženého orgánu, obvykle lokalizované. Průběh onemocnění je obvykle subakutní, bez zřetelného dramatického začátku onemocnění. Klinický obraz tedy velmi snadno vzbuzuje podezření na nádorové onemocnění, i když např. noční pocení je zde méně obvyklé. U méně než 10 % pacientů může být klinický průběh dramatický. Pacienti přicházejí s výrazným hubnutím, horečkou, dramatickou elevací reaktantů akutní fáze a s dalšími projevy systémové zánětlivé reakce. Může být postižen jeden orgán, ale je možné současné nebo postupné postižení několika orgánů. Obvykle bývají postiženy následující orgány:^{[2][3]}

- pankreas
- žlučové cesty
- játra
- gastrointestinální trakt
- slinné žlázy
- slzné žlázy
- orbita
- retroperitoneum
- mesenterium
- aorta
- štítná žláza
- plíce
- ledviny
- prs
- kůže
- šišinka a meningy
- prostata
- lymfatické uzliny
- perikard
- dura mater

U části pacientů se symptomy překrývají s alergickými projevy; protože jsou alergie poměrně časté, není jisté, zda nejde o náhodnou koincidenci. Na druhou stranu zřejmě až polovina pacientů má v anamnéze alergie, astma, ekzém, chronickou sinusitidu nebo mírnou eosinofilii.^{[2][3]}

U malého počtu pacientů může dojít ke spontánnímu zlepšení, u většiny pacientů je však průběh onemocnění spíše s pomalým zhoršováním stavu.^[3]

Patologie

Histologický obraz

Klasicky je popisována histopatologická trias lymfoplazmocytární infiltrace, fibróza, obvykle storiformně uspořádaná, a obliterativní venulitida. Eosinofilní infiltrát je obvykle prokazatelný, takže nověji pokládán za další charakteristický rys.^{[2][3]}

Diagnosticky významný je vysoký podíl IgG4 pozitivních plazmatických buněk v infiltrátu, představují více než 40 % všech plazmatických buněk. Diagnostická hodnota imunohistochemického průkazu IgG4 je omezena tím, že zvýšený počet je prokazatelný u řady dalších poruch. B lymfocyty/plazmatické buňky se mohou shlukovat do lymfoidních uzlíků nebo méně často vytvářet struktury zárodečných center. V lymfoplazmocytární infiltraci ovšem obvykle dominují CD4+ T lymfocyty. Příležitostně lze zachytit dvojjaderné plazmatické buňky nebo Mottovy buňky. Lze ukázat, že infiltrující populace plazmatických buněk i T lymfocytů jsou polyklonální.^{[2][3]}

Poměrně charakteristickým rysem je storiformní fibróza. Storiformní uspořádání je charakteristické pro některé typy nádorů, ale v případě zánětlivých poruch jde o spíše výjimečně se vyskytující histologický obraz. V aktivní fázi onemocnění jsou ve vazivu rozptýleny fibroblasty a myofibroblasty. V případě déle probíhajícího onemocnění mohou fibroblasty histologickému obrazu dominovat, takže celkově léze může připomínat mezenchymální nádor. Imunohistochemicky jsou tyto buňky obvykle pozitivní při barvení na hladkosvalový aktin a negativní při barvení na desmin. Storiformní uspořádání je patrné až po jistém vývoji, při náhlém vzplanutí je fibrotizace jen málo buněčná až acelulární, není patrné ani nějaké významné uspořádání vaziva.^[3]

Obliterující postižení žil (obliterující venulitida, obliterující flebitida) představuje charakteristický rys IgG4 asociované nemoci. Mikroskopicky je patrné částečná nebo úplná obliterace žil malého a středního kalibru zánětlivým infiltrátem tvořeným plazmatickými buňkami a lymfocyty. Nedochozí ani k depozici fibrinu, ani k nekrotizaci stěny cévy.^[3]

Zejména v plicích lze někdy zachytit podobné postižení tepen. Postiženy jsou obvykle malé a střední tepny, ale bylo popsáno i postižení aorty. Při postižení tepny je rychlé poškození tepny neobvyklé, bylo popsáno jen u tepen většího kalibru včetně aorty.^[3]

Eosinofilní infiltrace je prokazatelná skoro ve všech případech, někdy je dokonce excesivní. V některých lokalitách je eosinofilní infiltrace pravidlem a klinická jednotka má tento popisný název v názvu (eosinofilní cholangitida, eosinofilní angiocentrická fibróza,...).^{[3][1]}

Jednotlivé znaky mohou být přítomny u širokého spektra fibroproduktivních zánětlivých poruch, pro IgG4-RD je charakteristická právě jejich kombinace.^[2]

Makrofágy bývají přítomny jako součást zánětlivého infiltrátu, jsou-li však prokazatelné rozsáhlejší plochy infiltrujících makrofágů, zejména jde-li o pěníte buňky nebo mnohojaderné gigantické buňky, stává se diagnóza IgG4 asociované nemoci značně nepravděpodobnou. Rovněž granulomy do typického obrazu nepatří.^[3]

Molekulární patologie a patofyziologie

IgG4 asociovaná nemoc je zánětlivé onemocnění nejasné etiologie a ne zcela prozkoumané patogeneze. Předpokládá se, že klíčovou roli v patogenezi hrají T lymfocyty. V lézích je prokazatelná vysoká hladina cytokinů stimulujících Th2 odpověď (IL-4, IL-5, IL-13, IFN γ), dále jsou v lézích prokazatelné i regulační T lymfocyty s expresí Fox3, které produkují IL-10 a TGF β . Prostředí v lézi tedy stimuluje Th2 odpověď, tj. odpověď zaměřenou na tvorbu protilátek, a dále izotypový přesmyk směrem k produkci IgE a IgG4.

Produkce vaziva je nejspíš výslednicí několika faktorů:

- Th2 odpověď a díle regulační T lymfocyty produkují cytokiny IL-4, IL-10 a IL-13, které mimo jiné způsobují alternativní stimulaci makrofágů. Takto stimulované makrofágy podporují tvorbu vaziva cestou tvorby pro-fibroproduktivních cytokinů TGF- β a PDGF.
- IL-5 působí chemotakticky na eosinofily. Stimulované eosinofily produkují TGF- β , PDGF a IL-13. Tyto cytokiny aktivují makrofágy, fibroblasty, myofibroblasty. Zdá se, že právě produkce cytokinů eosinofily je zodpovědná za storiformní uspořádání fibrózy.
- Treg Fox3+ lymfocyty tlumí intenzitu probíhajícího zánětu.
- IL-10, který může být produkován poměrně širokým spektrem buněk. Společně s IL-4 vede k tomu, že je místo IgE produkován IgG4.

I když rozvoj onemocnění probíhá pod Th2 odpovědí, je možné, že v počátku onemocnění stojí Th1 odpověď.

IgG4 protilátky že mají jen velmi malou afinitu k receptorům pro Fc fragmenty protilátek i malou afinitu k C1q, tedy prakticky nejsou schopny aktivovat komplement klasickou cestou. Je zajímavé, že např. přesmyk od IgE směrem k IgG4 hraje důležitou roli v toleranci k alergenům.

IgG4 hrají velmi pravděpodobně roli epifenoménu bez přímého vlivu na patogenezi onemocnění. Přesto existuje několik důvodů, proč se nemusí jednat jen o epifenomén:

- U nemocných lze často pozorovat sníženou hladinu C3 a C4, u 50-70 % případů s IgG4 asociované tubointersticiální nefritidy je dokonce klinicky významná hypokomplementémie.
- U autoimunitní pankreatitidy I. typu a u IgG4 asociované tubointersticiální nefritidy lze prokázat společná depozita IgG4 a C3c.
- Existuje korelace mezi hladinou IgG4 a závažností klinické manifestace, byť podle některých zdrojů nejde o příliš silnou korelaci.
- Terapie inhibitorem B lymfocytů rituximabem vede obvykle k velmi rychlému ústupu obtíží.

Z toho důvodu bylo navrženo vedle možných vysvětlení těchto jevů v rámci předpokladu, že produkce IgG4 je skutečně epifenomén, i několik hypotéz o přímé účasti IgG4 v patogenezi:

- Malá část plazmatických buněk může produkovat IgG1, který je schopný indukovat zánět.
- Do značné míry hypotetická tkáňová depozita obsahující IgG4 mohou aktivovat komplement alternativní a lektinovou cestou a tím stimulovat zánět. Vznik depozit IgG4 je podporován zvláštním chováním IgG4. Řetězce nejsou svázány disulfidovými můsty, jak by se na protilátky slušelo, ale jsou spojeny pouze nekovalentně. To umožňuje, aby došlo k tzv. Fab arm exchange (výměně Fab ramének), při kterém se molekula IgG4 stává vzhledem ke konkrétnímu epitopu monovalentní. Takové protilátky by mohly za určitých okolností vést ke vzniku poměrně objemných imunokomplexů.

Vlastní antigenní specifita IgG4 protilátek může být různá, nebylo prokázáno, že by vznikaly protilátky charakteristické pro IgG4 asociovanou nemoc. Tak např. u pacientů s autoimunitní pankreatitidou I. typu byly prokázány protilátky proti řadě autoantigenů. V této souvislosti byla zjištěna i možná souvislost mezi autoimunitní pankreatitidou a infekcí *H. pylori*.^[3]

Diagnostika

Ke stanovení diagnózy IgG4-RD existuje několik diagnostických kritérií. Ta zahrnují klinické chování, laboratorní a histopatologický nálezy. Pro některé orgány jsou k dispozici orgánově specifická diagnostická kritéria.

Nálezy suspektní pro IgG4 asociovanou chorobu

Umehara a kol. publikovali v roce 2012 seznam klinických a laboratorních podmínek, které zvyšují podezření na IgG4 asociovanou chorobu:^[4]

- **klinický obraz vysoce suspektní pro IgG4 asociovanou nemoc**
 - symetrický otok slzných, příušních nebo submandibulárních žláz
 - autoimunitní pankreatitida
 - retroperitoneální fibróza
 - podezření na Castlemanovu chorobu
- **laboratorní nálezy vysoce suspektní pro IgG4 asociovanou nemoc**
 - sérový IgG4 vyšší než 1,35 g/l
 - poměr IgG4+/IgG+ buněk v biopsii je vyšší než 40 %
- **klinický obraz suspektní pro IgG4 asociovanou nemoc**
 - jednostranný otok nejméně jedné slzné, příušní nebo submandibulární žlázy
 - orbitální pseudotumor
 - sklerozující cholangitida
 - prostatitida
 - hypertrofická pachymeningitida
 - intersticiální pneumonie
 - intersticiální nefritida
 - tyroiditida/hypofunkce štítné žlázy
 - hypofyzitida
 - zánětlivé aneurysma
- **laboratorní nálezy suspektní pro IgG4 asociovanou nemoc**
 - hypergamaglobulinémie neznámého původu
 - hypokomplementémie
 - zvýšená hladina IgE nebo eosinofilie
 - pseudotumorózní léze nebo otok lymfatických uzlin zjištěné PET s ¹⁸F-deoxyglukózou

Diagnostická kritéria

CCD kritéria

V roce 2011 sestavili dva japonské týmy pod vedením M. Umehary a K. Okazaki diagnostická kritéria pro diagnózu IgG4 asociované nemoci. Obecná klinická diagnostická kritéria (Comprehensive Clinical Diagnostic Criteria, zkr. CCD kritéria) jsou následující:

1. Klinické vyšetření ukazuje charakteristický difúzní nebo lokalizovaný otok nebo hmoty, postižen může být jeden nebo několik orgánů.
2. Sérová koncentrace IgG4 přesahuje hodnotu 1,35 g/l.
3. Při histopatologickém vyšetření jsou zachyceny následující histologické vzory:
 - a) Výrazný lymfoplazmocytární infiltrát a fibróza.
 - b) Infiltrace IgG4 pozitivními plazmatickými buňkami, současně platí obě známky:
 - Poměr IgG4/IgG je větší než 40 %.
 - Je více než 10 IgG4 pozitivních plazmatických buněk na jedno zorné pole při největším zvětšení.

Diagnózu lze pokládat za definitivní, pokud jsou plněny všechny tři body. Pokud je splněn jen první a třetí, je diagnóza pravděpodobná. Pokud je splněn první a druhý, je diagnóza možná. Pokud nelze stanovit diagnózu na základě CCD kritérií, lze stanovit diagnózu na základě orgánově specifických diagnostických kritérií.^[5]

Bostonská histopatologická kritéria

V roce 2011 proběhlo v Bostonu sympóziu o IgG4 asociované nemoci. Jedním z jeho výstupů bylo doporučení pro analýzu histopatologického obrazu. Tato kritéria jsou obecná, nenahrazují orgánově specifická kritéria (pokud existují). Podle doporučení by měl být histopatologický nálezy zařazen do jedné z následujících tří skupin:

1. Histologicky výrazně svědčící pro IgG4 asociovanou nemoc (*histologically highly suggestive of IgG4-related disease*).
2. Histologicky je IgG4 asociovaná nemoc pravděpodobná (*probable histological features of IgG4-related disease*).
3. Histologicky nelze IgG4 asociovanou nemoc potvrdit (*insufficient histopathological evidence of IgG4-related*

disease).

Histopatologický náález lze uzavřít **histologicky výrazně svědčící pro IgG4 asociovanou nemoc**, pokud jsou přítomny nejméně dva (v případě dakryoadenitidy jen jeden) z následujících znaků:

- denzní lymfoplazmatický infiltrát,
- fibróza, obvykle storiformně uspořádaná,
- obliterativní flebitida.

Počet IgG4 pozitivních plazmatických buněk ke splnění podmínek je orgánově specifický, pohybuje se od 10 do 200 buněk na HPF. Další nutnou podíl IgG4 pozitivních buněk ze všech IgG pozitivních buněk. Naprostým minimem je 40 %, autoři však doporučují minimální hranici posunout až na 50 %.

Histopatologický náález lze uzavřít **histologicky je IgG4 asociovaná nemoc pravděpodobná**, pokud není vyjádřeno plné spektrum histologických znaků IgG4 asociované nemoci nebo pokud je diagnóza stanovena v orgánu, kde je koncept IgG4 asociované nemoci prozatím nejistý. Obecně může být takto uzavřen náález v následujících případech:

1. IgG4 pozitivní buňky jsou přítomny v dostatečném množství, ale je zachycen pouze jeden histopatologický znak.
2. Vzorek z kůže a z meninx, protože zde jsou publikovaná data o chování IgG4 asociované nemoci limitovaná.
3. Vzorek z tenkojehlové biopsie. Obvykle sice tenkojehlová biopsie poskytne diagnostický obraz, ale je výjimečných případech nemusí být zcela jednoznačný.

V případě tohoto nálezu je třeba k vyslovení diagnózy IgG4 asociované nemoci korelace nálezu s klinickým obrazem, tedy zejména průkaz zvýšené sérové hladiny IgG4 nebo průkaz postižení dalších orgánů.

Histopatologický náález lze uzavřít **histologicky nelze IgG4 asociovanou nemoc potvrdit**, pokud nejsou splněny podmínky ani pro jednu z výše uvedených kategorií. Samo nesplnění podmínek ovšem diagnózu IgG4 asociované nemoci nutně nevylučuje. Může se jednat o důsledek chyby při odběru vzorku, změny způsobené předcházející terapií nebo morfologické změny při progresi do fibrotické fáze.^[6]

Biochemické vyšetřovací metody

Elevace IgG4

Elevaci IgG4 nad 1,4 g/l lze prokázat u 70–80 % pacientů s autoimunitní pankreatitidou I. typu, ovšem ani normální hodnota IgG4 diagnózu nevylučuje. Normální hladina je zřejmě asociována s mírnějším klinickým průběhem. Monitorování IgG4 má nejspíše jen omezený význam, protože remise nemusí být v poměrně velkém počtu případů doprovázena poklesem IgG4 a naopak relaps nemusí být provázen nárůstem IgG4. Pouze velmi omezené údaje naznačují, že citlivějším údajem by mohl být poměr IgG4 ku celkovému IgG, kde jako suspektní je poměr větší než 8 %. V případě manifestace IgG4 asociované nemoci mimo pankreas jsou ve skutečnosti k dispozici jen velmi omezené údaje o chování hladině IgG4, úvahy vycházejí z poznatků u autoimunitní pankreatitidy I. typu.^{[2][3]}

Elevace IgG se ovšem vyskytuje i u přibližně 5 % zdravých lidí, poměrně obvyklá je i elevace u pacientů s pankreatobiliární malignitou, se zánětlivým nebo s infekčním onemocněním.^[2]

Elektroforéza séra

U pacientů se může objevit polyklonální pruh v rychleji migrující γ frakci, který vede až k fenoménu β - γ bridging. Lze prokázat, že tato frakce je tvořena právě IgG4.^[2]

Další změny

Další změny se objevují poměrně často, jsou však jen málo specifické^[2]:

- elevace celkového IgG
- elevace IgE
- elevace markerů zánětu (FW, CRP)
- sérové ANA jsou prokazatelné zhruba u poloviny pacientů
- revmatoidní faktor je prokazatelný zhruba u pětiny pacientů

Byla zachycena i snížená hladina proteinů komplementu a prokázána přítomnost řady protilátek, diagnostický význam těchto náálezů prozatím není jasný.^[2]

Zobrazovací metody

Radiologický obraz může ukazovat různý stupeň postižení, rozlišení od malignity je obvykle obtížné až nemožné.^[2] Výjimkou je např. primární sklerotizující cholangitida, kde je naopak náález při cholangiografickém vyšetření charakteristický.^[7]

Terapie a prognóza

V současné době nejsou k dispozici dostatečně rozsáhlé kontrolované studie s dostatečným follow-up obecně pro IgG4-RD. IgG4-RD dobře reaguje na kortikoterapii v minimálním trvání 3–6 měsíců. Riziko relapsu je vysoké. Během 6 měsíců dojde k relapsu u zhruba třetiny nemocných, během roku u více než poloviny nemocných a po třech letech je bez relapsu již jen méně než desetina nemocných. Ve fázi klinického testování je terapie zacílená na snížení počtu B lymfocytů rituximabem. Spíše jen na úrovni case reportů jsou poznatky o klinickém úspěchu terapií proteasomovým inhibitorem bortezomibem.^[2]

Přehled některých orgánově specifických manifestací

Autoimunitní pankreatitida

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Autoimunitní pankreatitida.*

IgG4 asociovanou nemocí je pouze **autoimunitní pankreatitida I. typu** (adultní typ autoimunitní pankreatitidy, lymfoplazmocytární sklerozující pankreatitida). Histologicky je onemocnění charakterizováno periduktální depozicí CD4 pozitivních T lymfocytů a IgG4 pozitivních plazmatických buněk, storiformní fibrotizací a atrofií acinárních buněk. Další vývoj onemocnění obvykle vede ke stenóze pankreatického vývodu a obliterativní fibróze. Dalším charakteristickým a často patrným znakem je obliterativní flebitida.

Autoimunitní pankreatitida I. typu se vyskytuje především v Asii. Častěji postihuje starší muže. Vedle charakteristického nálezu bývá patrná i sérová elevace IgG4. Souběžně nebo postupně se mohou objevit i další léze v jiných orgánech. Popisován je zejména výskyt lézí v slzných a slinných žlázách, plicích, žlučových cestách, ledvinách a retroperitoneu, méně často pak v hypofýze, štítné žláze a prostatě. Ojedinele bylo popsáno i postižení v dalších lokalitách. Společným znakem lézí je, že všechny obvykle rychle odpovídají na terapii kortikoidy.

Diagnóza je postavena na klinickém nálezu, výsledku biochemického vyšetření a na biopsii. V současnosti existuje několik více či méně komplikovaných diagnostických kritérií, zejm. *International Consensus of Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis* a *Clinical Diagnostic Criteria for type 1 Autoimmune Pancreatitis by Japan Pancreas Society*.

V diferenciální diagnostice je klíčové především rozlišit karcinom pankreatu. Terapeutický pokus s kortikoidy může být užitečný, pokud dojde do dvou týdnů k výraznému zlepšení, je karcinom málo pravděpodobný. Poměrně často dochází k relapsům. Vedle kortikoidů se v terapii rezistentních forem a v terapii relapsů zkoušejí tiopurinol, mykofenolát a rituximab.^{[8][9]}

Primární sklerozující cholangitida

 *Podrobnější informace naleznete na stránkách Primární sklerozující cholangitida, IgG4 asociovaná sklerozující cholangitida.*

IgG4 asociovaná primární sklerozující cholangitida je některými autory pokládána za podtyp primární sklerozující cholangitidy, zatímco jiní autoři poukazují na rozdíly v histologickém obrazu, možné odchylky radiologické, rozdíly v klinickém chování a tedy i v terapii a v prognóze. Ti pak pokládají IgG4 asociovanou sklerozující cholangitidu za zcela samostatnou jednotku, třetí typ sklerozující cholangitidy (vedle tradiční primární a sekundární sklerozující cholangitidy).

Pro IgG4 asociovanou formu je charakteristická sérová elevace IgG4 a rychlá odpověď na glukokortikoidy. Poměrně obvyklé je postižení dalších orgánů, zejména pankreatu, ale může být postižen prakticky jakýkoliv orgán. Cholangiografický nález může být poměrně proměnlivý, může vykazovat známky podobné primární sklerozující cholangitidě, cholangiokarcinomu i karcinomu pankreatu.^{[7][10]}

Postižení štítné žlázy

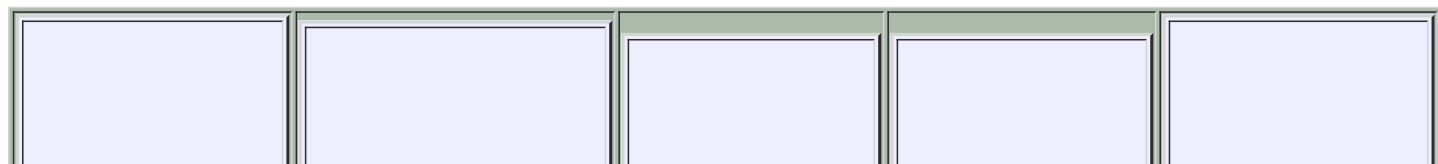
 *Podrobnější informace naleznete na stránkách Riedelova tyreoiditida, Chronická (autoimunitní) tyreoiditida.*






Riedelova struma je pokládána za typickou manifestaci IgG4 asociované nemoci ve štítné žláze. Jedná se o vzácně se vyskytující o chronické fibroproduktivní onemocnění s projevy lokálními z útlaku okolních struktur i systémovými z poruchy endokrinní funkce štítné žlázy. Protože postižení může přesahovat štítnou žlázu, neobvyklý není ani souběžný výskyt několika lézí po celém těle. Onemocnění nejspíše nevede ani ke zkrácení života.^[11]

Jako zcela raritní záležitost byla popsána varianta Hashimotovy tyreoiditidy, která se ukázala být IgG4 asociovanou poruchou. Z pramenů není zřejmé, jak byla tato léze odlišena od Riedelovy strumy, která sama může být histopatologicky hůře odlišitelná právě od Hashimotovy tyreoiditidy.^[3]

Odkazy

Virtuální preparáty



				
multifokální fibroskleróza, H&E, seminář 201, případ 3 (http://www.rosaicollection.org/pdfs/sem0201.pdf)	Riedelova tyreoidita, H&E, seminář 1468, případ 24 (http://www.rosaicollection.org/pdfs/Seminar1468Addendum1_1.pdf)	Mikuliczova choroba, H&E, seminář 45, případ 11 (http://www.rosaicollection.org/pdfs/sem0045.pdf)	Mikuliczova choroba, H&E, seminář 655, případ 11 (http://www.rosaicollection.org/pdfs/sem0655.pdf)	orbitální pseudotumor, H&E, seminář 1451, případ 22 (http://www.rosaicollection.org/pdfs/sem1451.pdf)

zdroj: Juan Rosai's Collection (<http://rosaicollection.org/>)

Související články

- IgG4 asociovaná nemoc

Reference

1. AGAIMY, A. a S. IHLER. Immunoglobulin-G4(IgG4)-asoziierte Erkrankung. *Pathologe*. 2014, vol. 35, no. 2, s. 152-9, ISSN 1432-1963.
2. CULVER, E.L. a A.C. BATEMAN. General principles of IgG4-related disease. *Diag Histopatol*. 2013, vol. 19, no. 4, s. 111-118, ISSN 1756-2317.
3. MAHAJAN, V.S., H. MATTOO a V. DESHPANDE, et al. IgG4-related disease. *Annu Rev Pathol*. 2014, vol. 9, s. 315-47, ISSN 1553-4014.
4. UMEHARA, H., K. OKAZAKI a Y. MASAKI, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol* [online]. 2012, vol. 22, no. 1, s. 1-14, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3278618/?tool=pubmed>>. ISSN 1439-7609.
5. UMEHARA, H., K. OKAZAKI a Y. MASAKI, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012, vol. 22, no. 1, s. 21-30, ISSN 1439-7609.
6. DESHPANDE, V., Y. ZEN a J.K. CHAN, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* [online]. 2012, vol. 25, no. 9, s. 1181-92, dostupné také z <<http://www.nature.com/modpathol/journal/v25/n9/full/modpathol201272a.html>>. ISSN 1530-0285.
7. HIRSCHFELD, G. M., T. H. KARLSEN a K. D. LINDOR, et al. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet*. 2013, vol. 382, no. 9904, s. 1587-99, ISSN 1474-547X.
8. OKAZAKI, K., T. TOMIYAMA a T. MITSUYAMA, et al. Diagnosis and classification of autoimmune pancreatitis. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May, vol. 13, no. 4-5, s. 451-8, ISSN 1873-0183.
9. {Citace | typ = článek | příjmení1 = Dítě | jméno1 = P. | příjmení2 = Nechutová | jméno2 = H. | příjmení3 = Uvírová | jméno3 = M. | kolektiv = ano | článek = Autoimmune pancreatitis | časopis = Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub | rok = 2014 | číslo = 1 | svazek = 158 | strany = 17-22 | url = <http://biomed.papers.upol.cz/pdfs/bio/2014/01/03.pdf> | issn = 1213-8118 }}
10. NAKAZAWA, T., I. NAITOH a K. HAYASHI, et al. Diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*. [online]. 2013, vol. 19, no. 43, s. 7661-70, dostupné také z <<https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v19/i43/7661.htm>>. ISSN 2219-2840.
11. HENNESSEY, J. V.. Clinical review: Riedel's thyroiditis: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab* [online]. 2011, vol. 96, no. 10, s. 3031-41, dostupné také z <<https://academic.oup.com/jcem/article/96/10/3031/2834851>>. ISSN 1945-7197.

Literatura

- MAHAJAN, V.S., H. MATTOO a V. DESHPANDE, et al. IgG4-related disease. *Annu Rev Pathol.* 2014, vol. 9, s. 315-47, ISSN 1553-4014.