

Hyper-IgG4 syndrom?

Webinář 11.6.2019
Klinické centrum ISCARE
dr.K. Malíčková

muž *1972 (47 let), prodavač, nyní v ID, svobodný, bezdětný

- 1997 dg. **Crohnova nemoc**. Na počátku postižení rekta, sigmatu, transversa a terminálního ilea, histol. intenzivní zánětlivá infiltrace a histiocytární granulomy
- 1997 – 2010 minimální obtíže, th. mesalazin, sledován gastroenterologem v místě bydliště
- **10/2010** CHCE , indikace akalkulózní cholecystitida, histol. **dobře diferencovaný papilární adenokarcinom**
- 10/2010 předán do péče pražské fakultní nemocnice
Koloskopické vyšetření 12/2010: **floridní zánětlivé změny ústí terminálního ilea při M.Crohn**, změny v oblasti c. sigmoideum odpovídají klidovému stadiu onemocnění.
Histopatologie: středně těžká smíšená zánětlivá celulizace tvořená lymfocyty, plazmocyty, eozinofilními a neutrofilními leukocyty. Závěr: Zánětlivé změny střední intenzity se známkami floridity inflamatorního procesu. **K etiologii zánětu se nelze jednoznačně vyjádřit**. Mikroskopický nález nevyklučuje chronický idiopatický zánět střeva, avšak všechny typické morfologické znaky charakteristické pro některou formu tohoto onemocnění nejsou vyjádřeny (kryptitida, kryptové abscesy, histiocytární granulomy, ulcerace).
- Klinika: subj. bez větších obtíží, nadále th. mesalazin

2012 – svědění kůže, subikterus, elevace cholestatických enzymů, zhoršení dolního dyspeptického syndromu

- **MRCP** st.p. CHCE. D. choledochus dosahuje šíře cca 13mm. D. hepaticus dx. dosahuje šíře cca 5mm a d.hepaticus sin. cca 6mm. IH žlučové cesty jsou nekonstatntní šíře, místy zúžené. Nález je diskrétní, nicméně by mohl podpořit PSC.
- **Jaterní biopsie:** hepatopatie, charakterizovaná nenápadnými znaky stázy cholátů (proliferace malých žlučovodů, pozitivita cytokeratinů 7 v hepatocytech, edém portálního prostoru), mírnými rysy cholangiickými, tzv. frustními piece meal nekrózami a dosti četnými zániky intralobulárních hepatocytů. **Fibróza jako znak chronicity jen mírná.** Nález etiologicky necharakteristický, charakteristické znaky klinicky zvažované primární sklerozující cholangitidy nebo autoimunitní hepatitidy nenalezeny. Účast eozinofilních granulocytů v portálních infiltrátech nemá zásadní diagnostický význam, avšak ukazuje na možnost vlivů lékových či alergických.

Klinický závěr: toxické poškození jater po mesalazinu, Pentasa ex, nasazen Ursosan. Od 9/2012 biologická terapie adalimumab.

Květen 2013 subfebrilie, 10-15 vodnatých stolic/d, hubnutí, bolesti břicha
Hospitalizace FN, kde poprvé záchyt významné leukocytózy a eozinofilie:

Výsledky z 16/05/14:

Leukocyty **WBC: 37,03** $10^9/l$ [4,10..10,20]

Eozinofily **EO: 82,0 %** [1,0..5,0], Bazofily BA: 0,1 % [0,0..1,0]

Eozinofily **abs. EO: 30,37** $10^9/l$ [0,00..0,45]

- **RTG hrudníku: bpn**
- **RTG VDN:** obraz chronických zánětlivých změn v obou maxillárních dutinách
- **CT enterografie:** kontinuální cirkulární zesílení stěny (kolitis) colon v rozsahu lien. flexura-rektum.
- **USG břicha:** mírná hepatomegalie, stp. cholecystektomii, s celkem odpovídající lehkou dilatací d. choledochus na 7mm, rozšířená střevní stěna v oblasti c. decendens a sigmoideum na 4-5mm
- **Trepanobiopsie:** Nápádně zmnožené eozinofily a jejich prekurzory, při průkazu CD45 se znázornily v intersticiu disperzně malé lymfocyty a nodulární reaktivní intertrabekulární lymfocytární infiltráty. Závěr: Hypercelulární kostní dřev se zmnoženými eozinofily (asi 60% - dle průtokové cytometrie 49%). Blasty v průtokové cytometrii nezastiženy. ***Nejspíše se jedná o reaktivní eozinofilii.***

Klinický závěr: NÚ adalimumabu, proto EX. Th. AZA, KS, Ursosan.

2013 - dosud

Náhle vznikající stavy se subfebriliemi, navýšením počtu vodnatých stolic na 10-15/den, bolesti břicha, artralgiemi až invalidizujícími a velmi často s výsevem asymetrické palpovatelné purpury, místy splývající v drobné puchýřky a ojed. urtikariální léze a erytematózní plaky. V laboratoři provázeno elevací systémových zánětlivých markerů a počtu eozinofilů. Terapeuticky vždy s efektem navýšení dávky methylprednisolonu na 0,3-0,5 mg/kg/den s rychlou detrakcí na udrž. dávku.



Imunologie FN:

Sedimentace:

Sediment.ery 1: **28** mm [1..12], Sediment.ery 2: 60 mm [4..32]

Imunoglobuliny:

IgG: 24 g/l [7..16], IgA: 2,83 g/l [0,7..4], IgM: 1,69 g/l [0,4..2,3], **IgE: 284** IU/ml [0..100]

Proteiny akutní fáze:

CRP: 3,2 mg/l [0..5], SAA: 11,6 mg/l [0..6,8]

Cirk. imunokomplexy:

CIK PEG: 152 arb.j. [0..90]

Komplement:

C3-komplement: 0,78 g/l [0,9..1,8], C4-komplement: 0,13 g/l [0,1..0,4], **C1q komplement: 23 mg/l** [118..999]

Autoimun.kardiovask:

APLAb IgG screening: 1,9 GPL_U/ml [0..10], APLAb IgM screening: 3,5 MPL_U/ml [0..10]

Autoimunita základ:

Revmatoidní faktor: 858 IU/ml [0..15], **Revmat.faktor IgG: >500** U/ml [0..20], **Revmat.faktor IgA: 111,2** U/ml [0..20], **Revmat.faktor IgM: >500** U/ml [0..20], Anti-CCP: <1,5 U/ml [0..4], ANAb IgG: negat. -, Anti-ENA ELISA: negat index, Anti-ds-DNA: negat. -, Anti-nukleosomy: 31,9 U/ml [0..20] **ANCAb 1:20: sl.pozit -**, Anti-ANCA-MPO: 1,5 U/ml [0..5], **Anti-ANCA-PR3: 6,5** U/ml [0..5], Anti C1q: 7,4 U/ml [0..10]

Gastroskopie

endoskopický nálezn je normální

Koloskopie

digitální vyšetření per rektum: normální

perianální oblast: normální

anus: normální

rektum: setřelá kresba, pevná sliznice

sigma a descendens: setřelá kresba

transversum: setřelá kresba

ascendens: setřelá kresba

cékum: setřelá kresba

ileocékální chlopeň a termin. ileum: normální nálezn

Závěr: Totální koloskopie, difusně setřelá cévní kresba v celém tračnÍku a rektu, obraz **minimálních zánětlivých změn** z hlediska endoskopického nálezu.

Histopatologie: V jejunu, duodenu a žaludeční sliznici nebyly zjištěny žádné podstatné patologické změny. V jícnu mírná eozinofilní infiltrace, nemá charakter eozinofilního zánětu. Ve všech odběrech z tlustého střeva je tato celulizace výrazně zmnožená, v levém tračnÍku a rektu i s mírou strukturální poruchou sliznice (což podporuje i možnost UC dříve diagnostikovanou). Pokud klinický průběh nemá charakter ulceróznÍ kolitidy, lze připustit přítomnost eozinofilů v souvislosti s alergií a hypereozinofilií. Pouze kolická forma eozinofilního zánětu je méně přesvědčivá pro absenci eozinofilní gastroenteritidy.

Podtřídy IgG:

2017

IgG1: 10,50 g/l [4,90..11,40]

IgG2: 3,86 g/l [1,50..6,40]

IgG3: 0,647 g/l [0,200..1,100]

IgG4: **1,760** g/l [0,080..1,400]

5/2019

IgG1: 8,05 g/l [3,82 .. 9,29]

IgG2: 3,32 g/l [2,42 .. 7,00]

IgG3: 0,85 g/l [0,22 .. 1,76]

IgG4: **6,078** g/l [0,04 .. 0,86]

.

IgG4-related disease

- nozologická jednotka ustanovena až v roce 2012
- je definována morfologicky - zánětlivé a fibrotické změny
- při histopatologickém vyšetření je pro toto onemocnění charakteristická lymfocytární, lymfoplazmocytární a plazmocytární infiltrace, přičemž imunohistochemicky je v plazmatických buňkách prokazatelná vysoká exprese podtřídy imunoglobulinu IgG4
- v séru jsou zvýšené koncentrace podtřídy IgG4 imunoglobulinů
- asi nejvíce postihuje slinivku břišní, pankreatické a biliární cesty, ale postižen může být kterýkoliv orgán v těle

Orgánová manifestace	Chen [40] procenta z 200 případů	Fernandez-Codina [41] procenta z 55 případů	Inoue [42] procenta z 235 případů
Lymfatické uzliny	56,5 %	2 %	neuveдено
Slinné žlázy obecně	neuveдено	16 %	34 %
Submandibulární slinné žlázy	51 %	neuveдено	neuveдено
Příušní žláza	24 %	neuveдено	neuveдено
Pankreas	38,5%	16 %	60 %
Plíce	32 %	9 %	13 %
Pleura		4 %	neuveдено
Paranasální siný	21,5 %		neuveдено
Maxilární dutina	neuveдено	15 %	neuveдено
Žlučové cesty	19 %	4 %	13 %
Retroperitoneální fibróza	18 %	27 %	4 %
Prostata	13 %	0 %	neuveдено
Ledviny	10 %	7 %	23 %
Arterie	7 %	0 %	4 %
Žlučník	5,5 %	5 %	neuveдено
Kůže	5,5 %	0 %	neuveдено
Zánětlivý pseudotumor	5 %	neuveдено	neuveдено
Játra	3 %	0 %	neuveдено
Orbity	neuveдено		4 %
Orbitální pseudotumor	neuveдено	22 %	
Extraokulární svaly	neuveдено	2 %	neuveдено
Slzné žlázy	42 %	15 %	23 %
Aorta	neuveдено	9 %	20 %

IgG4-related disease

V nejasných případech je třeba:

- provést vyšetření podtřídy imunoglobulinu IgG4 v séru

IgG4: **6,078** g/l [0,04 .. 0,86]

- poslat krev na vyšetření průtokovou cytometrií k detekci cirkulujících plazmablastů

HP-3	65,5
HP-4	30,9
HP-8	39,2
HP-4+8	2,2
HP-4-8	6,7 %
HP-16+56	16,4
HP-19	14,6
HP-K19	59,1
HP-L19	27,3
HP-14	7,5
HP-15	89,2
HP-34	0
HP-117	0

Nález bez známek lymfoproliferace. Granulocyty a monocyty jsou zralého fenotypu. **Plazmablasty v krvi neprokázány.**

- v odebrané tkáni prokázat plazmatické buňky tvořící podtřídu imunoglobulinů IgG4

Nová biopsie? Čeho?

Poradit se s patologem, zda lze dovyšetřit již existující vzorek (jícen, žaludek, střevo, játra)?

- další nápady?