

## **Případ č.1**

### **Anamnéza**

Na Stomatologickou kliniku byla přijata 62letá žena s oboustranným nebolestivým zduřením podčelistních slinných žláz, trvajícím přibližně 3 až 4 roky, a s exoftalmem vpravo doprovázeným diplopií, který trval 9 měsíců. Subjektivně udávala pocit suchosti v ústech a v obou očích. Pacientka byla polymorbidní, dlouhodobě se léčila mj. s diabetes mellitus komplikovaným diabetickou glomerulosklerózou, s následnou sekundární arteriální hypertenzí. Čtyři roky byla symptomaticky léčena pro chronickou pankreatitidu nejasné etiologie (histologicky nevyšetřeno).

Při klinickém vyšetření byly v submandibulární krajině oboustranně hmatné zvětšené tuhé nebolestivé rezistence, volně pohyblivé proti okolí; dále byl patrný výrazný exoftalmus vpravo s otokem obou víček. Zvětšení příušních slinných žláz ani zevní uzlinový syndrom nebyly přítomny. Ultrasonografické vyšetření krku prokázalo nehomogenní strukturu s hypoechogenními okrsky obou podčelistních slinných žláz a uzlovitou strumu; lymfadenopatie krčních uzlin prokázána nebyla. Nález na slinných žlázách byl interpretován jako chronické změny, pravděpodobně při diabetes mellitus. Vyšetření CT a MRI prokázala v obou očních měkkotkáňový expanzivní proces v těsné souvislosti s *nn. maxillares* a s obrůstáním okohybných svalů, avšak bez destrukce kosti. Diferenciálně diagnosticky bylo pomýšleno na oboustranný neurinom, lymfom či atypický meningeom.

Na základě výše uvedených nálezů byla indikována exstirpace pravé podčelistní slinné žlázy a krční lymfatické uzliny vpravo a probatorní biopsie z expanzivního procesu v pravé očníci.

Po stanovení diagnózy byla pacientka odeslána na revmatologické pracoviště k další léčbě. Laboratorní vyšetření prokázalo zvýšenou sedimentaci (za 1 hod 68 mm (norma 3-12 mm); za 2 hod 110 mm (norma 9-28 mm)) a zvýšenou sérovou koncentraci imunoglobulinů (Ig) třídy G (34,4 g/l; norma 7,3-19,5 g/l), způsobenou přibližně čtyřnásobným zvýšením koncentrace IgG4 (3,59 g/l; norma 0,01-0,90 g/l). Ostatní laboratorní nálezy byly v normě. Po zahájení systémové léčby kortikosteroidy došlo k ústupu obtíží; za 5 měsíců vymizel exoftalmus a diplopie. T.č., tedy 10 měsíců po stanovení diagnózy a zahájení farmakologické léčby došlo rovněž k normalizaci sérové koncentrace IgG (10,5 g/l); stále však přetrvává zvýšená koncentrace IgG4 (3,65 g/l).

### **Makroskopie**

K mikroskopickému vyšetření byla zaslána slinná žláza 50x30x20 mm, na řezu bělavé barvy.

### **Mikroskopie**

Mikroskopicky se jednalo o smíšenou slinnou žlázu s obrazem chronického sklerozujícího zánětu, postihujícího v různé intenzitě téměř celou její tkáň. V méně postižených partiích byla patrna převážně periduktální distribuce zánětlivého infiltrátu, v místech s intenzivním zánětlivým infiltrátem (přibližně 70% tkáně) by tento doprovázen atrofii sekreční komponenty slinné žlázy. Zánětlivý infiltrát byl tvořen lymfocyty, místy tvořícími zárodečná centra, a hojnými plazmatickými buňkami. Fokálně byly přítomny nečetné eozinofilní granulocyty. Výraznější příměs neutrofilních granulocytů nebyla přítomna. K tvorbě lymfoepiteliálních ostrůvků nedocházelo. Nápadným nálezem byly buněčné vazivové pruhy variabilní tloušťky, které „rozčleňovaly“ parenchym do menších celků. V některých intralobulárních vývodech, méně často i v interlobulárních vývodech, byl přítomen eozinofilní materiál. V místech s intenzivním zánětlivým infiltrátem byly

intralobulární žíly výrazně deformované, až se známkami obliterující flebitidy. Ojedinele byly přítomny drobné epiteloidní granulomy bez nekróz.

Imunohistochemicky zánětlivý infiltrát sestával z CD20-pozitivních B-lymfocytů, z CD3-pozitivních T-lymfocytů a z polyklonálních CD138-pozitivních plazmatických buněk, které exprimovaly lehké řetězce kappa a lambda. Naprostá většina plazmatických buněk produkovala IgG, resp. IgG4. Počet IgG-pozitivních plazmatických buněk na 1 pole velkého zvětšení (HPF) byl větší než 300, počet IgG4-pozitivních plazmatických buněk na 1 HPF byl větší než 300; poměr počtu IgG4-pozitivních plazmatických buněk ku počtu IgG-pozitivních plazmatických buněk byl větší než 0,90.

*Mikroskopické vyšetření lymfatické uzliny (18x15x10 mm) prokázalo, kromě lehké folikulární hyperplazie, přítomnost hojných IgG- a IgG4-pozitivních plazmatických buněk v interfolikulárních prostorech, v sinusech, ojed. i ve folikulech. Kromě toho byly v lymfatické uzlině přítomny drobné epiteloidní granulomy bez nekróz, některé s kalcifikacemi. Mikroskopické vyšetření tkáně z očníce (5 fragmentů do celkového průměru 10 mm) prokázalo intenzivní zánětlivý fibroproduktivní infiltrát kolem periferních nervů, v němž převažovaly IgG- a IgG4-pozitivní plazmatické buňky. Tyto preparáty nebyly zaslány, ale příslušné mikroskopické nálezy byly prezentovány na semináři.*

**Diagnóza: Chronická sklerózující sialoadenitida při systémové sklerózující chorobě spojené se zvýšenou produkcí imunoglobulinů třídy IgG4**

### **Komentář**

Systémová sklerózující choroba spojená s imunoglobuliny IgG4 (*angl. IgG4-related systemic sclerosing disease*)(SSCh) je multisystémové onemocnění, které může postihovat téměř kterýkoli orgán a které je charakterizováno zvýšeným množstvím plazmatických buněk produkujících imunoglobuliny třídy IgG4. Vzhledem k tomu, že SSCh v některých případech může klinicky, radiologicky a mikroskopicky napodobovat maligní nádorový proces, je znalost tohoto onemocnění důležitá.

Historie rozpoznání SSCh jako imunopatologického procesu začíná v roce 1995, ve kterém *Yoshida et al.* poprvé popsali zvýšené množství IgG4 produkujících plazmatických buněk u chronické sklerózující/autoimunitní pankreatitidy. Následně se objevilo mnoho studií, které popisovaly přítomnost IgG4 produkujících plazmatických buněk u chronických sklerózujících zánětů v celé řadě orgánů a tkání. Mezi nejznámější příklady patří, kromě již zmíněné chronické sklerózující pankreatitidy, např. retroperitoneální fibróza (Ormondova choroba), mediastinální fibróza, chronická sklerózující sialoadenitida (Küttnerův tumor), chronická sklerózující tyreoiditida (Riedelova struma) a zánětlivé pseudotumory vyskytující se v některých orgánech, zejména v játrech, plicích a v orbitě. Vzhledem k možnému multiorgánovému postižení je v názvu onemocnění zdůrazňován systémový charakter choroby. Etiopatogeneze ještě není ve všech detailech objasněna, ale zdá se, že hlavní úlohu hraje porucha regulačních mechanismů buněk imunitního systému. Co je však spouštěčem této imunopatologické reakce zůstává nejasné.

SSCh se vyskytuje zejména u pacientů středního a staršího věku mezi 50-70 lety, a to 2-3krát častěji u mužů než u žen. Ačkoliv jakousi „klasickou“ manifestací SSCh zůstává chronická sklerózující/autoimunitní pankreatitida, u části pacientů zůstává pankreas nepoškozen a SSCh se projeví postižením jiných orgánů či tkání. Proto mohou být klinické příznaky onemocnění u jednotlivého pacienta mimořádně pestré. Postižení parenchymatózních orgánů se projevuje většinou jejich zduřením, které může být difúzní, ale i ložiskové. Zejména v těchto případech může SSCh klinicky i při vyšetření zobrazovacími metodami napodobovat nádor. U přibližně 75% pacientů se SSCh je zvýšena hladina imunoglobulinu IgG4 v séru. V současné době není jasné, zda se při SSCh plazmatické buňky

produkující IgG4 přímo účastní patogenetického procesu či zda představují pouze diagnosticky cenný marker.

Mikroskopický obraz SSCh zahrnuje zánětlivý infiltrát, fibrózu a změny cév, jejichž intenzita je však dosti variabilní a závislá na době trvání onemocnění a případně rovněž na protizánětlivé léčbě. Zatímco v časném stádiu dominuje přítomnost intenzivního zánětlivého infiltrátu, v pozdějších fázích tento ustupuje a do popředí nálezů se dostává fibróza s již nečetnými zánětlivými buňkami. V této situaci může být stanovení diagnózy SSCh obtížné. Níže uvedený popis mikroskopických změn odpovídá nálezům popisovaným při SSCh v exokrinních žlázách, zejména v pankreatu a ve slinných žlázách.

Zánětlivý infiltrát sestává z lymfocytů a plazmatických buněk. Z lymfocytů převažují disperzně rozptýlené T-lymfocyty, zatímco B-lymfocyty mohou tvořit lymfatické folikly se zárodečnými centry. Vzácněji mohou být přítomny lymfocyty přímo v epitelu malých vývodů (tzv. lymfocytární exocytóza), což může ve slinných žlázách vést k mylné diagnóze lymfoepiteliální sialoadenitidy. Na rozdíl od tohoto onemocnění však u SSCh nedochází k výraznější přeměně takto změněných vývodů v lymfoepiteliální ostrůvky. Z plazmatických buněk převažují buňky produkující IgG, z nichž podstatnou část tvoří buňky produkující IgG4, které je možné prokázat pomocí imunohistochemie. Původně stanovený limit pro diagnózu chronické sklerózující pankreatitidy byl více než 10 IgG4-pozitivních plazmatických buněk na 1 zorné pole velkého zvětšení (HPF). V současné době se uvádí, že - pro diagnózu SSCh - limit více než 50 IgG4-pozitivních plazmatických buněk na 3 HPFs zvyšuje senzitivitu na 70% a specificitu na 100%. V některých případech může být přítomno různé množství eozinofilních granulocytů. Méně často mohou být přítomny i neutrofilní granulocyty, a to převážně v luminu malých vývodů (tzv. granulocytární epiteliální léze). Ojedinele byly pozorovány i periduktální granulomy sestávající z histiocytů.

Fibróza bývá tvořena většinou více buněčnou vazivovou tkání s četnými fibroblasty. V pozdějších stádiích dochází k náhradě funkčního parenchymu postiženého orgánu právě tímto vazivem, což může vést k poruše jeho funkce, např. ve formě snížení sekrece pankreatických šťáv či slin. Vzácněji jsou v rámci SSCh v některých orgánech nalézány drobné konkrementy.

Cévní změny je možné pozorovat převážně v žilách malé a střední velikosti. Dosti charakteristickou změnou pro SSCh je tzv. obliterující flebitida, vznikající jako důsledek perivenulárního zánětu spojeného s destrukcí stěny cévy. Vzhledem k tomu, že tento diagnosticky cenný nález může být překryt okolním zánětem a fibrózou, je s výhodou použít v těchto případech barvení na elastiku.

Pacienty se SSCh je nutné celkově vyšetřit a dlouhodobě dispenzarizovat, protože u nich může dojít ke vzniku víceložiskového postižení, a to jak synchronně, tak i metachronně. Z klinického a léčebného hlediska je velmi důležitý poznatek, že většina pacientů se SSCh reaguje příznivě na léčbu kortikosteroidy, jejichž podání může vést ke zmenšení obtíží a z toho důvodu již nemusí být nutná chirurgická léčba.

## Literatura

1. Bateman, A.C., Deheragoda, M.G.: IgG4-related systemic sclerosing disease – an emerging and under-diagnosed condition. *Histopathology*, 55, 2009, s. 373-383.
2. Deshpande, V., Chicano, S., Finkelberg, D. et al.: Autoimmune pancreatitis: a systemic immune complex disease. *Am. J. Surg. Pathol.*, 30, 2006, s. 1537-1545.
3. Geyer, J.T., Ferry, J.A., Harris, N.L. et al.: Chronic sclerosing sialadenitis (Küttner tumor) is an IgG4-associated disease. *Am. J. Surg. Pathol.*, 34, 2010, s. 202-210.
4. Honsová, E., Lodererová, A., Kostolná et al.: Autoimunní pankreatitida s postižením žlučovodů a jater jako součást IgG4 pozitivního autoimunního onemocnění (IgG4-related autoimmune sclerosing disease). *Cesk. Patol.*, 46, 2010, s. 65-67.

5. Kamisawa, T., Okamoto, A.: IgG4-related sclerosing disease. *World J. Gastroenterol.*, 14, 2008, s. 3948-3955.
6. Kitagawa, S., Zen, Y., Harada, K. et al.: Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (Küttner tumor). *Am. J. Surg. Pathol.*, 29, 2005, s. 783-791.
7. Laco, J.: Systémová sklerozující choroba spojená s imunoglobuliny IgG4 – současné poznatky. *Cesk. Patol.*, 46, 2010, s. 82-85.
8. Yoshida, K., Toki, F., Takeuchi, T. et al.: Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality: proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.*, 40, 1995, s. 1561-1568.