

## Klinický obraz onemocnění ledvin asociovaných s IgG4

Saeki T, Kawano M, Mizushima I, Yamamoto M, Wada Y, Nakashima H, Homma N, Tsubata Y, Takahashi H, Ito T, Yamazaki H, Saito T, Narita I. The clinical course of patients with IgG4-related kidney disease. *Kidney Int* 2013, May 22. doi: 10.1038/ki.2013.191

**O** nemocnění asociované s IgG4 (IgG4-related disease, IgG4-RD) je nově rozpoznané multisystémové fibrotické a zánětlivé onemocnění, vyznačující se denzním lymfoplazmocytárním infiltrátem, bohatým na plazmatické buňky produkující IgG4, fibrotizujícími lézemi a zvýšenými sérovými koncentracemi IgG4 pozitivních buněk (Umehara, 2012; Stone, 2012). K nejčastěji postiženým orgánům a tkáním patří pankreas, žlučové cesty, slinné žlázy a retroperitoneum. Stále častěji je také popisováno postižení ledvin, jehož nejčastější podobou je tubulointericiální nefritida (TIN) se množením IgG4 pozitivních plazmatických buněk (Saeki, 2010). Méně běžnou formou může být postižení glomerulární, nejčastěji v podobě membranózní glomerulonefritidy (MGN) (Saeki, 2009). Na pozadí dalších projevů nemoci IgG4 lze také občas pozorovat léze v renálním parenchymu a v ledvinné pánvičce, které vymizí po léčbě kortikosteroidy (KS). Ledvinné postižení přítomné v kontextu IgG4-asociovaného onemocnění se souhrnně označuje jako onemocnění ledvin asociované s IgG4 (IgG4-kidney related disease, IgG4-RKD). Díky klinickým studiím z posledních let se podařilo získat charakteristiku některých klinických projevů IgG4-TIN. Toto onemocnění bývá přítomno u mužů středního a staršího věku, pozorujeme častou přítomnost dalších orgánových projevů nemoci, hypokomplementémií, vysoké hladiny IgE, eozinofilii, přítomnost charakteristických radiologických změn v ledvinách a příznivou iniciální odpověď na léčbu KS. Dlouhodobá pozorování IgG4-RKD, včetně informací o relapsech onemocnění a odpovědi na léčbu, jsou v současné době vzácná, a proto byla realizována retrospektivní analýza klinického průběhu u relativně velkého souboru nemocných s IgG4-RKD.

**Soubor a metodika:** Ve vybraných japonských zdravotnických zařízeních byli v letech 2004–2014 vytipováni pacienti s podezřením na IgG4-RD a mezi nimi bylo vybráno 43 pacientů, splňujících kritéria na přítomnost IgG4-RKD (Kawano, 2011). U všech pacientů byly sérové koncentrace IgG4 zvýšeny. Patologické údaje byly k dispozici u 30 pacientů a všechny svědčily pro tubulointericiální povahu postižení (lymfoplazmocytární infiltrát s přítomností > 10 IgG4 pozitivních buněk na zorné pole či podílem IgG4/IgG > 40 %, přítomnost fibrózy). U dalších 13 pacientů byla diagnóza IgG4-RKD založena na průkazu charakteristických radiologických změn (mnohočetné léze o nízké denzitě v CT obrazu, difuzní zvětšení ledvin, hypovaskulární solidní útvar v ledvině či hypertrofická léze ve stěně ledvinné pánvičky) a histologických změn v dalších extrarenálních orgánech. Celotělové CT vyšetření bylo provedeno u všech pacientů před zahájením léčby a u 30 pacientů bylo CT vyšetření zopakováno v průběhu sledování. Zvláštní pozornost byla věnována projevům fokální či globální atrofie ledvin. U extrarenálních lézí byly zlepšení či naopak relaps orgánového postižení vyhodnoceny v závislosti na změnách klinických příznaků či změnách rentgenových nebo histologických projevů. U IgG4-RKD se zlepšení či remise onemocnění hodnotily na podkladě změn sérového kreatininu/glomerulární filtrace (po vyloučení jiných příčin funkčních změn v ledvinách).

**Výsledky:** Soubor se skládal z 43 osob japonské národnosti, 33 mužů a 10 žen, průměrného věku  $63,5 \pm 12,3$  (27–83) let v době

stanovení diagnózy renálního onemocnění. Doba sledování po diagnóze byla 3–189 (průměr  $44,0 \pm 40,1$ ) měsíců, přičemž 37 (86 %) pacientů bylo sledováno déle než 12 měsíců. Naprostá většina 42/43 (97,7 %) pacientů měla průvodní extrarenální postižení asociované s IgG4. CT vyšetření prokázalo typické změny svědčící pro IgG4-RKD u 31 (72,1 %) pacientů. Sérová koncentrace kreatininu byla 0,4–7,26 mg/dl a odhadnutá glomerulární filtrace (eGF) se pohybovala v rozmezí 124,4–6,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Histologické nálezy byly k dispozici u 30 pacientů a všechny svědčily pro přítomnost IgG4-TIN. Glomerulární charakter postižení byl přítomen u 10/30 pacientů a měl povahu různých typů glomerulonefritid. U čtyř pacientů bylo prokázáno anamnéza maligního nádorového onemocnění.

**Léčba KS** byla zahájena u 40/43 pacientů s úvodní dávkou prednisolonu 20–60 mg/den, následnou redukcí dávky o 10 % po jednom měsíci od zahájení léčby a po 12 měsících léčby ponechána udržovací dávka. Výjimečně byly použity i další imunosupresivní látky (azathioprin, cyklosporin, rituximab). Před léčbou poklesla eGF na < 60 ml/min ( $31,8 \pm 16,3$  ml/min) u 24/40 léčených pacientů. Po jednom měsíci léčby došlo k významnému zlepšení eGF (na  $43,5 \pm 14,0$  ml/min;  $p < 0,01$ ). Ve skupině 34 dlouhodobě sledovaných pacientů léčených KS byla eGF před léčbou  $\geq 60$  ml/min u 14 pacientů (skupina A) a < 60 ml/min u 20 pacientů (skupina B). Ve skupině A nedošlo v průběhu dalšího sledování k výraznějším změnám eGF, zatímco ve skupině B došlo k významnému dlouhodobému zlepšení eGF. Během dalšího sledování se renální atrofie vyvinula u 2/9 pacientů ve skupině A a v 9/15 pacientů ve skupině B. Ve skupině 40 pacientů léčených KS byl u osmi (20 %) diagnostikován relaps onemocnění – ve třech případech renální a v pěti případech extrarenální.

**Diskuse:** Celkově lze u pacientů s IgG4-RKD pozorovat relativně rychlou odpověď na léčbu KS, která však není úplná a která přetrvává relativně dlouho při dlouhodobé udržovací dávce KS. Rozsáhlejší studie jsou nezbytné k tomu, aby bylo možno stanovit optimální léčebnou strategii při IgG4-RKD.

### ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

3. interní gerontometabolická klinika LF UK v Hradci Králové a FN HK a ÚBLG 1. LF UK a VFN v Praze

*IgG4-RD patří mezi nově definované nosologické jednotky s autoimunitními a systémovými rysy, mezi jehož typické projevy patří vývoj fibrozánětlivých lézí. K prvním popsáním orgánovým postižením patřila autoimunitní pankreatitida, později však byly typické projevy IgG4-RD popsány u mnoha dalších orgánů včetně ledvin. IgG4-TIN je nejznámější formou ledvinového postižení v rámci IgG4-RD (resp. IgG4-RKD), která se klinicky projevuje především poklesem renálních funkcí či volumovými změnami („mass effect“). Komentovaná studie je jednou z nejrozsáhlejších prací zabývajících se klinickým průběhem IgG4-RKD, zvláště se zaměřením na účinnost léčby. U velké většiny pacientů v této studii byla prokázána TIN (histologicky), u dalších pacientů byly prokázány typické útvary a léze v oblasti ledvin. Ne zcela překvapivě byl pozorován i nezanedbatelný počet glomerulárních projevů, zahrnujících nejen MGN, ale i IgA nefropatii, fokální segmentální glomerulosklerózu a další typy glomerulárních lézí. Prakticky u všech pacientů byly kromě ledvinových projevů rovněž přítomny další extrarenální projevy IgG4-RD, což dobře dokumentuje multiorgánový a systémový charakter tohoto onemocnění. Základní léčbu představovaly u velké většiny pacientů KS v monoterapii, u tří nebyly KS indikovány, naopak u tří pacientů byly pro*

*nedostatečný účinek KS kombinovány s dalšími imunosupresivy. Po úvodní fázi léčby byly KS ponechány v malé udržovací dávce u většiny nemocných zařazených do studie. U 33 z 35 (9,4 %) pacientů sledovaných po dobu delší než 12 měsíců představovala udržovací léčba KS denní dávku  $5,8 \pm 3,5$  mg prednisolonu. Příznivý účinek KS se projevil relativně brzy, neboť již po jednom měsíci léčby KS došlo ke zlepšení eGF v rámci celého souboru. Relativně výraznější účinek léčby bylo možno pozorovat především u těch nemocných, kteří měli významně sníženou eGF před zahájením léčby. Účinnost léčby se projevila také na podkladě CT vyšetření ledvin, při němž bylo možno zaznamenat příznivý vývoj změn prakticky u všech vyšetřených pacientů (vyšetřeno 18 pacientů z 29, u nichž byly prokazatelné radiologické změny). Při léčbě KS se u části pacientů snížily počty IgG4 buněk v séru, došlo k úpravě hypokomplementémie a u několika pacientů se částečně upravily močové nálezy související s průvodními glomerulárními lézemi.*

*Kromě obecně příznivého účinku KS na průběh IgG4-RD je třeba uvést, že k plné úpravě renálních funkcí u řady pacientů nedošlo (1 pacient zůstal trvale ve stadiu CKD), dále že u 20 % pacientů byl pozorován relaps onemocnění a že u značné části pacientů došlo k postupné atrofii ledvin. Je tedy zřejmé, že přes relativně rychlý příznivý účinek má léčba KS u IgG4-RD svá omezení. Hlavní přínos studie spočívá především v tom, že poskytuje určitý reprezentativní přehled o závažnosti ledvinného postižení v rámci IgG4-RD i o možnostech léčby tohoto dosud málo známého onemocnění. Nepochybným limitem této práce je její retrospektivní charakter a také její regionální omezení na oblast Japonska.*

#### **Literatura**

Kawano M, Saeki T, Nakashima H, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2011;25:810–819.

Saeki T, Nishi S, Imai N, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 2010;78:1016–1023.

Saeki T, Imai N, Ito T, et al. Membranous nephropathy associated with IgG4-related systemic disease and without autoimmune pancreatitis. *Clin Nephrol* 2009;71:173–178.

Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366:539–551.  
Umehara H, Okazaki K, Masaki Y et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol* 2012;22:1–14.