

РЕВМАТОЛОГИЧНИ АСПЕКТИ НА IgG4-СВЪРЗАНАТА БОЛЕСТ

Д. Димов

Военномедицинска академия – София

Резюме. Имунोगлобулин G4-свързаната болест (IgG4-СБ) е имуноопосредствено заболяване, характеризиращо се с тъканна инфилтрация от IgG4(+) плазмоцити, водещо до фиброза и деструкция на засегнатия орган. В обсега на IgG4-СБ влизат всички органи и системи, но в обзора са представени актуални диагностични и терапевтични данни само за локализациите в слъзните и слюнчените жлези, бъбреците, ретроперитонеума, белите дробове, аортата и артериите, които са терен и на ревматологична патология (васкулити, синдром на Sjogren, СЛЕ, системна склероза и др.).

Ключови думи: IgG4-свързана болест, диагноза, лечение

Имунोगлобулин G4-свързаната болест (IgG4-СБ) е системно, имуноопосредствено заболяване, представящо се с туморовидни изменения на един или повече органи, причинени от тъканна инфилтрация с IgG4(+) плазматични клетки с последваща фиброза, което се придружава често, но не винаги, от повишени серумни нива на IgG4.

IgG4-СБ се възприема като ново заболяване, тъй като клиничната му характеристика е установена в началото на новото столетие [16, 22], през 2011 г. вече е легализирано с консенсусно приети наименование и диагностични критерии [35], патоморфология [15] и класификационни критерии [61].

IgG4-СБ би могла да се счита и за старо заболяване, понеже понастоящем включва и 13 заболявания, известни от XX, а някои и от XIX век, разглеждани по-рано като отделни болести (табл. 1).

Таблица 1. Заболявания, разглеждани по-рано като отделни болести, а сега – като част от IgG4-СБ

- Автоимунен панкреатит
- Еозинофилна ангиоцентрична фиброза
- Хипертрофичен пахименингит
- Идиопатичен хипокомплементен тубуло-интерстициален нефрит
- Инфламаторен псевдотумор
- Küttner'ов тумор
- Болест на Mikulicz
- Мултифокална фибросклероза
- Периаортит и периаартериит
- Инфламаторна аортна аневризма
- Ретроперитонеална фиброза (болест на Ormond)
- Тиреоидит на Riedel
- Склерозиращ мезентерит

Обединяването на „стари“ и „нови“ форми на болестта се основава на споделянето на аналогични патоморфология, клиника, серология и терапия.

Патоморфология. 1. Плътен инфилтрат от лимфоцити (Т-клетки > В-клетки) и плазмоцити с образуване понякога на герминативни центрове и с евентуално наличие на еозинофили и базофили. 2. Вплетена фиброза – колагенови нишки, излизащи радиално от център, вплетени в инфилтрираният тъкан. 3. Облитериращ флебит – пълна или частична облитерация от лимфоцити и плазмоцити в стените и лумена на среднокалибрени вени. Ключов признак е наличието на IgG4(+) плазмоцити, докато фиброза или флебит може да липсват в ранния етап или в някои органни локализации. Важно: наличието на неутрофилна инфилтрация, некроза или грануломи е несъвместимо с IgG4-СБ [15, 22, 70].

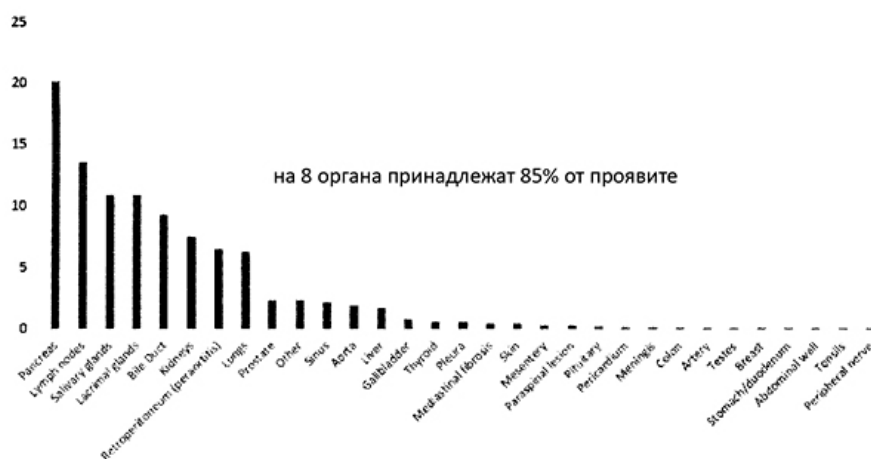
Клиника. Може да бъде засегнат всеки орган (изключение – мозъчният паренхим) поединично или съчетано (едновременно или последователно). Еволюцията е бавна, понякога със задръжки. Засегнатият орган е уголемен и уплътнен, установимо палпаторно или изобразително (СТ, MRT, PET/CT, US). Симптоми – общи (умора, загуба на телло) и специфични за всеки орган, обусловени от развиващата се дисфункция и недостатъчност [8, 23, 60].

Серология. Повишаването на серумното ниво на IgG4 > 1,35 g/l или на съотношението IgG4(+) плазмоцити/IgG [1, 2, 3, 4] плазмоцити > 40% има сензитивност 85% и специфичност 93% относно IgG4-СБ [65]. Тези прагови стойности обаче не се достигат в 20-45% при сигурна IgG4-СБ, но пък се покриват в 15-20% при други заболявания. Поради това IgG4 не се приема за

самостоятелен диагностичен показател, но е полезен за оценка на активността на болестта и на ефекта от лечението [5, 10, 15].

Терапия. Всички органни форми на IgG4-СБ реагират благоприятно на лечение с кортикостероиди (КС), при условие че фиброзата не е напреднала твърде много.

Засягането от IgG4-СБ на всички органи, системи и тъкани прави заболяването обект на всички клинични специалности [8, 23, 52]. Както е онагледено на фиг. 1, отделните органи и системи се засягат нееднакво често, от което следва различната обвързаност на отделните специалности с IgG4-СБ. Сред най-честите IgG4-СБ-увреди са тези на слюнчените и слъзните жлези, бърбреците, ретроперитонеумът, белите дробове и аортата, които са чест терен и на ревматична патология. Неизбежните диференциалнодиагностични и терапевтични съображения налагат запознаването на ревматолозите с гореспоменатите форми на IgG4-СБ.



Фиг. 1. Честота на органните увреждания при IgG4 СБ (Miyabe et al.)
(1717 органни прояви при 758 болни)

IgG4-СВЪРЗАНИ ДАКРИОАДЕНИТ И СИАЛОАДЕНИТ

Слъзните и слюнчените жлези са основен субстрат на описаната през 1888 г. болест на Mikulicz (MD), както и на формулирания през 1933 г. синдром на Sjogren (SS), обединени от Morgan и Castleman в средата на миналия век [40], след което MD се приема за вариант на SS. През последните десетилетия обаче се натрупа достатъчно данни [1, 3, 17, 23, 33, 41, 55, 62], опиращи се на концепцията за IgG4-СБ, че MD и SS са две различни болестни единици. В по-нататъшното изложение наименованието MD се заменя

с IgG4-дакриoadенит и сиалоаденит (IgG4-ДА/СА), обединяващо две номенклатурни форми на IgG4-СБ, като втората включва субмандибуларните, сублингвалните и околоушните (паротидните) жлези. По-нататък в текста и в таблица са представени характерните черти на IgG4-ДА/СА и SS:

– IgG4-ДА/СА засяга почти еднакво често двата пола, а SS – 15-20 пъти по-често жените.

– При SS ксерофталмията и ксеростомията са водещи симптоми, а при IgG4-ДА/СА те се проявяват само при част от болните, в по-късен стадий и в по-слаба степен. При SS се развива специфичен множествен циркулярен кариес, водещ до ранно обеззъбяване (адентия), а при IgG4-ДА/СА кариесът е по-рядък, от обикновен тип и със значително по-дълго запазване на зъба. Устната лигавица и езикът при IgG4-ДА/СА са с почти нормален изглед, но при SS езикът е сух, с рагади и често с микотична инфекция.

– При IgG4-ДА/СА основен признак е симетричното уголемяване отначало на субмандибуларните жлези, а после и на слъзните, паротидните и сублингвалните, докато при SS се стига до увеличаване само на паротидните, но рядко (в 10-15%) и в по-късен етап.

– IgG4-ДА/СА се придружава по-често от алергичен ринит, бронхиална астма, автоимунен панкреатит, склерозиращ холангит, интерстициален нефрит, а SS – от артралгия.

– Двете заболявания се разминават и по отношение на имунологичните показатели: при SS се установяват

значимо по-често повишени серумни нива на анти-SS-A (Ro) и анти-SS-B (La) антитела, на ревматоиден фактор (RF) и ANA, а при IgG4-ДА/СА – на IgG4 и IgE.

– Хистологично при биопсия на сублингвална или на малка лабиална слюнчена жлеза и при двете болести се установява дифузен лимфоиден инфилтрат, който е по-плътен при IgG4-ДА/СА, а по-рехав при SS. При IgG4-ДА/СА се инфилтрира интерстициумът, но ацинусите остават интактни и секретират, а дуктусите, които са само частично инфилтрирани, са увредени от пролиферация на епитела им с резултат – затруднение в оттока на слюнка. При SS инфилтратът засяга ацинуси-

Таблица 2. Клинико-лабораторна съпоставка между IgG4-ДА/СА (n = 64) и SS (n = 31) (Masaki et al., 2009 г.)

Показател	IgG4-СБ n = 64	SS n = 31	P	Показател	IgG4-СБ n = 64	SS n = 31	P
Ксерофталмия	32,8	< 93,5	< 0,001	RF	26,6	< 87,1	< 0,001
Ксеростомия	37,5	< 87,1	< 0,001	ANA	23,4	< 90,3	< 0,001
Артралгия	15,6	< 48,4	0,001	SS-A/Ro	1,6	< 100,0	< 0,001
Алергичен ринит	40,6 >	6,5	0,001	SS-B/La	0	< 100,0	< 0,001
Автоимунен панкреатит	17,2 >	0	0,014	IgG-mg%	2960,1 >	2473,4	0,042
Интерстициален нефрит	17,2 >	6,5	0,210	IgG4-mg%	1155,3 >	23,5	< 0,001
Интерстициален пневмонит	9,4	< 32,3	0,008	IgE-IU/L	307,4 >	15,3	< 0,005

те с последваща атрофия и склероза, дуктусите са агресивно инфилтрирани, епителът им пролиферира, а базалната мембрана е разрушена [2, 3, 33, 41, 60, 67, 70].

– Имунохистологично се намират IgG4(+) плазмоцити в инфилтратите и при двете болести, но при SS те са оскъдни, а при IgG4-ДА/СА – обилни, надвишаващи в повечето случаи диагностичните прагове за слъзните и слюнчените жлези > 100 IgG4(+) плазмоцити на зрително поле при високо увеличение (ЗПВУ) и същевременно коефициентът (съотношението) IgG4(+) плазмоцити/IgG(+) плазмоцити е > 40%. При SS стойностите са много по-ниски [2, 15, 38, 41, 67, 70].

– Принос към диференциалната диагноза дава терапевтичният курс с КС – пълно или частично възстановяване на жлезната секреция настъпва при IgG4-ДА/СА, а никакъв ефект – при SS.

Освен от SS, IgG4-ДА/СА трябва да се отграничава от хронични възпаления на слъзните и слюнчените жлези, сиалолитиаза, лимфом, карцином, грануломатоза с полиангиит (ГПА) (Wegener), амилоидоза, болест на Castleman. През 2012 г. японски автори [55] предлагат диагностични критерии за MD, преименувани през 2017 г. [56] относно IgG4-ДА/СА, включващи клинични, серологични и хистологични показатели, които още не са верифицирани.

Лечението на IgG4-ДА/СА досега е било обект на две проучвания. В първото от тях [33], включващо 38 болни, са използвани КС в доза 10-30 мг/ден при мнозинството болни, а при 1/3 (тези с обхващане и на вътрешни органи) – по 40-60 мг/ден. Отчетено е „подчертано подобрение на субективните и обективните симптоми като уголемяването на жлезите“. В хода на последващото снижаване на дозите възниква рецидив при 39% от болните. В крайна сметка 37 от 38-те са оставени на поддържащи дози 2,5-10 мг/ден. При второто проучване [67] върху 7 болни КС в

стартова доза 40 мг/ден довеждат до измерено увеличение на слюнчената секреция при 80%, респ. до значимо намаление ($p < 0,05$) на IgG4 и на съотношението IgG4/IgG в кръвния серум. Не се съобщава за проследяване.

IgG4-СВЪРЗАНА БЪБРЕЧНА БОЛЕСТ

Честотата на IgG4-свързаната бъбречна болест (IgG4-СББ) се определя между 7,0 и 24,6% от всички болни от IgG4-СБ [4, 24, 46, 60], но най-меродавна изглежда тази от мащабното проучване на Wallace [62] – 15,6% (77 от общо 493 болни от IgG4-СБ). Рядко (0-17%) IgG4-СББ е изолирана находка, обратно – в преобладаващата част от случаите (87-100%) тя се среща в съчетание със засягане на други органи, средно 3,4 (слюнчени жлези > лимфни възли > слъзни жлези > панкреас и т.н.) [49]. Съотношението мъже към жени е средно 3 към 1 [25, 36, 49].

Патоморфологично най-честа и характерна находка е тубулоинтерстициалният нефрит (ТИН) – имунни комплекси в тубулната базална мембрана и IgG4(+) плазмоцитна инфилтрация на интерстициума. По-редки форми са: мембранозен гломеруло-нефрит (МГН), бъбречен капсулит, пиелит, уретерит, артериит и бъбречен псевдотумор, които в повечето случаи се съчетават с ТИН [13, 24, 37, 46, 49, 72].

Клиничното протичане дълго време е асимптомно, а по-късно и то рядко – с нехарактерни болки в гърба или корема, олигурия, загуба на телло. Уринарната находка е нормална, но при наличие на МГН може да бъде патологична (протеинурия > хематурия). От кръвните изследвания: хиперкреатинемия и анемия в късните стадии, но много богата имунологична патология – повишаване на общия серумен IgG (в 80-90%) и особено на IgG4 (90-100%), IgE (60-70%), еозинофилия (30-40%), ANA (30%), обаче снижаване на серумния комплемент (СН50, С3, С4) в 40-60% [24, 25, 37, 46].

От изобразителните методи най-полезна информация дава СТ с контраст – най-често хиподензни зони дифузно или като множествени малки възли в паренхимата или на изолирани места в бъбречната капсула. По-рядко: задебеляване на бъбречната капсула или на стената на бъбречното легенче с гладка интралуминална повърхност, дифузно уголемяване на бъбреците или изолирано хиподензно образуване [8, 25, 46, 64].

Хистологично за характерна черта на IgG4-СББ се счита ТИН с изобилие на IgG4(+) плазмацити, особено ако броят на IgG4(+) плазмацити е $> 10/3\text{ПВУ}$ при пункционна биопсия или $> 30/3\text{ПВУ}$ на хирургичен бъбречен биоптат [15, 25] или съотношението IgG4(+) плазмацити/IgG(+) плазмацити е $> 40\%$ [15, 24, 49]. Успоредното намиране на вплетена фиброза прави находката почти специфична за IgG4-СББ и същевременно улеснява отграничаването от лекарствения ТИН или ТИН при SS. По-рядко намираните облитериращ флебит или еозинофилия също подкрепят диагнозата IgG4-СББ, но липсата им не я отхвърля.

През 2011 г. едновременно и независимо едно от друго са направени две предложения за диагностични критерии за IgG4-СББ: американско [46], обещаващо сензитивност 100% и специфичност 92%, и японско [55] със стойности 92% и 95% на същите показатели. През 2020 г. японското предложение е подложено на верификация върху нов клиничен материал, което му определя сензитивност 90,9% и специфичност 90% [49]. Досега американските критерии не са верифицирани.

Неотдавна Li и сътр. [30] описват 19 собствени болни с оверлап на ANCA-асоцииран гломерулонефрит (ANCA-GN) с IgG4-СББ и съобщават за 28 аналогични случая, издирени в литературата. Интересно е, че при азиатските пациенти IgG4-СББ се припокрива предимно с микроскопски полиангиит (МПА), а при европейските – с ГПА. По-впечатляващо обаче е самото припокриване на ANCA-GN с IgG4-СББ, доколкото според консенсусния постулат [15, 23] наличието на неутрофилна инфилтрация и на гранулом (черти на ANCA-васкулити) е изобщо несъвместимо с IgG4-СББ. Авторите нямат патогенетично обяснение на тази асоциация. Изказват се две хипотези: асоциацията между ANCA-GN и IgG4-СББ би могла да бъде уникална субпопулация/нозологична единица; при известни обстоятелства IgG4-СББ е отключващ фактор за ANCA-GN.

Терапевтични резултати относно IgG4-СББ най-рано съобщава проучване в САЩ [46]. Продължително (средно 14 мес.) лечение с КС (дозите не са

посочени) довежда до снижаване на серумния креатинин при 17 от 19 болни (89%) от IgG4-СББ с бъбречна недостатъчност, при което липсва корелация между лечебния ефект и типа на хистологичната находка. При 2 от 17 болни (11,7%) настъпва рецидив.

По-широкоаспектни са проучванията върху японски материал. При 43 болни от IgG4-СББ с гломерулна филтрация (ГФ) < 60 мл/мин монотерапията с КС в две дози (< 6 мг и > 6 мг/кг/ден) води бързо до значимо повишаване на ГФ при липса на сигнификантна разлика между резултатите в групите. При 74-месечно проследяване с поддържаща доза КС ≈ 5 мг/ден бъбречната функция се запазва без негативна прогресия в 76% от случаите. Извод: ефективна индукция е постижима с умерени дози, а поддържане – и с по-ниски дози КС ≈ 5 мг/ден [48]. При други 23 японски пациенти с IgG4-СББ лечението с КС 20-50 мг/ден (средно 36 мг/ден), а при 5 от тях и с имunosупресори (ИС), води до нормализиране или намаляване на нискодензните СТ зони у всички (100%), но след 24 мес. поддържаща доза 2,5-9,0 мг/ден се установява фокална или дифузна атрофия на бъбречната кора при 11/23 болни (48%). Съпоставката с множество показатели при старта на терапията установява, че ГФ < 71 мл/мин и повишено серумно ниво на IgE са рискови фактори за бъбречна атрофия при КС лечение на IgG4-СББ.

Оверлапът на ANCA-GN и IgG4-СББ при 19 китайски пациенти, всички с ГФ < 50 мл/мин, а 16 и с повишен серумен креатинин, е третиран с КС (пулсово, после п.о. с 1,0 мг/кг/ден) в комбинация с циклофосфамид (и.в. или п.о.), а при 6 и с плазмафереза. След 16 ± 12 мес. чрез използване на индекса BWAS се отчита при ANCA-GN ремисия (пълна при 6, частична при 9), а с индекса IgG4-RD-RI (Response Index) подобрене също при 78,9% от болните с IgG4-СББ [30].

IgG4-СВЪРЗАНА РЕТРОПЕРИТОНЕАЛНА ФИБРОЗА

Понастоящем се приема, че IgG4-свързаната ретроперитонеална фиброза (IgG4-СРПФ) обхваща $> 75\%$ от пациентите с отдавна познатата болест на Ormond, като IgG4-СРПФ съответства на т.нар. идиопатична форма на тази болест, а останалите $< 25\%$ от случаите представляват вторични форми на други болестни състояния (неоплазми, инфекции, лъчелечение, прием на медикаменти [23, 26, 56, 57, 69].

Проучванията, основаващи се на по-малки контингенти [5, 24, 45], сочат относително широк диапазон (7,6-27,0%) на дела на IgG4-СРПФ

сред всички болни от IgG4-СБ. Отново най-правдоподобен изглежда процентът 15,8 (78 от общо 493), установен в студията на Wallace и сътр. [62]. Спрямо общото население обаче заболяемостта и болестността от IgG4-СРПФ са ниски – съответно 0,1-1,3/100,000 души за 1 год., респ. 1,4/100,000 жители. Според всички проучвания по-често засегнати са мъжете – 2,0-3,9 : 1,0 [7, 31, 45, 62, 69]. IgG4-СРПФ се придружава от IgG4-СБ на лимфните възли (25%), черния дроб, бъбреците и панкреаса (12-15%) [62].

Патологоанатомично IgG4-СРПФ е възпалителен инфилтрат от лимфоцити, плазмоцити и макрофаги, разпръснат между дебели неправилни снопове влакна от колаген I тип. Първоначално инфилтратът доминира над фиброзата, но впоследствие съотношението се преобръща. Разпространявайки се в ретроперитонеума, образуването обхваща уретер/и с последваща хидронефроза (двустранна в 25% и едностранна в 75%) и евентуална бъбречна хипотрофия/атрофия. Образуването обхваща и кръвоносни съдове в ретроперитонеума, което се отразява повече на вените: долна празна (оток на долните крайници, по-рядко – тромбоза на дълбоките вени), отколкото на аортата (периаортит/аортит → аневризма), бъбречните артерии (рядко → реновазална хипертония) и илиачните артерии (твърде рядко → стеноза) [7, 31, 45, 61, 69].

Клинично след дълъг латентен период най-рано се проявява болка – в гърба, хълбока, корема, тестисите или в горната част на бедрата, която по характер е тъпа, постоянна, невлияеща се от движения на тялото, рядко коликовидна. По-късно се съобщава за олигурия, отпадналост, намален апетит, загуба на телесна маса. Физикално със закъснение и невинаги се установяват отоци по краката или на скротума, хидроцеле и/или варикоцеле [24, 31, 57, 58, 69].

Лабораторно при тази органна форма на IgG4-СБ се констатира най-висока честота (75%) и степен на повишаване на CRP и СУЕ и – парадоксално – най-ниска честота на повишаване и концентрация на IgG4 в кръвния серум (средно 176 mg%), както и на IgE. Серумният комплемент е в референтни стойности. Увреждането на бъбречната функция се изяснява с повишаване на креатинемията [29, 31, 59].

От изобразителните методи най-доказателствена е СТ, показваща нехомогенна мекотъкнна формация, обгръщаща антеролатерално абдоминалната аорта и уретер/ите с медиална девиация (изместване навътре) на последните, както и/или на v.cava и aa.iliasae с евентуалната им компресия. MRT може да добави данни за степента на фиброзата, а PET/CT – за наличие и степен на въз-

паление на формацията. Ехографията (US) може да установи промени в големината на бъбреците и наличие на хидронефроза, като е полезна и за проследяване на терапевтичния ефект [7, 21, 45, 57].

При наличие на биопат хистологичното изследване, установяващо обилие на вплетена фиброза и облитериращ флебит и особено имунохистологичното изследване, намиращо > 30 IgG4(+) плазмоцити на ЗПВУ и още повече – коефициент IgG4(+)плазмоцити/IgG(+)плазмоцити > 40%, силно подкрепят диагнозата на IgG4-СРПФ [15, 26, 69].

Диференциално диагностично трябва да се имат предвид хронични инфекции (ТБК, актиномикоза), неоплзми (лимфом, сарком, карциномни метастази, карциноидоза), употребата на лекарства (ерготамин, метисергид, допаминови агонисти, етанерцепт и др.), състояния след лъчелечение или големи абдоминални операции и др. [59].

Основният опит в лечението на IgG4-СРПФ е получен при болни от идиопатична РПФ, от които са изключени вторичните форми, но не са целенасочено проучени спрямо IgG4-СБ [31, 59], а едва наскоро – и от студия с интерес към IgG4 [73]. Средство на избор са КС – като монотерапия в редките случаи на РПФ без ангажиране на уретерите или в комбинация с хирургични методи – при мнозинството болни. Начална доза 0,75-1,0 mg/kg/ден за няколко седмици при 75-95% [59] или 58% [31] от болните води до ремисия – нормализиране на симптоматиката, на лабораторните показатели за възпаление и бъбречна функция, намаляване плътността на ретроперитонеалното образуване и чрез стентирание на уретера/ите – до ликвидиране на хидронефрозата. Дозата на КС постепенно, за 6-9 мес. се свежда до 5,0-7,5 mg/ден. В някои случаи ИС (МТС, МФМ, ЦФМ) се включват като КС-спестяващи средства. Ефектът от лечението както в индуктивната, така и особено в поддържащата фаза (с оглед рецидив) се контролира чрез US, СТ, MRT, рядко чрез PET [7, 31, 38, 59]. Непостигналите ремисия пациенти остават с бъбречна недостатъчност, достигаща понякога до терминална [37].

IgG4-свързана пулмонална болест

Обединявайки две анатомично свързани номенклатурни форми на IgG4-СБ (IgG4-свързана белодробна болест) и IgG4-свързан плеврит), в литературата конкурентно се използват три наименования с едно и също съдържание: IgG4-related lung disease [39, 69], IgG4-related respiratory disease [9, 34, 35], IgG4-related pulmonary disease [28, 56]. В настоящото изложение се дава предимство на третия термин – IgG4-свързана пулмонална болест (IgG4-СПБ).

Досегашните данни за мястото на белите дробове в честотата на органните увреди на IgG4-СБ – 14,2% [60], 23,0% [63], 23,4% [66], осмо място в диаграмата на Miyabe [36] – я поставят малко по-назад от разгледаните досега. Според повечето автори изолираното засягане на белите дробове от IgG4-СБ е много рядко (< 10%), типично е ангажирането заедно с другите вътрешни органи и лимфните възли. Във всички проучвания мъжкият пол е засегнат по-често от женския, съотношение средно 3 : 1 [9, 18, 51, 53, 69].

Патологоанатомично IgG4-СПБ изпъква с голямо разнообразие на тъканните увреди. Класическата вече студия на Inoue [18] ги обобщава до 4 главни субтипа: солидно възлов; кръглова-ти засенчвания тип „матово стъкло“; алвеоларно интерстициален; бронховаскуларен. Към тях по-късно се добавят IgG4-положителните възпалителен псевдотумор [68], плеврални лезии [42, 51] и хилусна лимфаденопатия [34].

На този богат патологоанатомичен терен протичането е парадоксално асимптомно при 23%, 40%, дори при 75% от болните, като от симптомните най-честа е сухата кашлица (53-67%), следвана от фебрилитет (30-40%), задух при усилие (15-30%), болки в гърдите (20%) [3, 5, 18, 35, 42, 62, 69]. При до 20% от случаите се съобщава за признаци на алергия на ГДП, астма и в 5% – за аутоимунно състояние [18, 53, 62, 69].

Лабораторно във висок процент са повишени показателите за възпаление (СУЕ > CRP), IgG (70%) и IgG4 (88%), RF и ANA (40-60%), IgE (60%), но серумният комплемент е снижен (!) при 50% [9, 34, 53, 69].

От изобразителните методи най-ценна информация дава СТ. Много показателно е низходящото подреждане на отделните СТ-признаци според честота им: засенчване „матово стъкло“ (92%) > задебеляване на бронховаскуларния сноп (69%) > задебеляване на интерлобарните септи (62%) > бронхиектазии (54%) > увеличени хилусни възли (46%) > единичен възел (22%) > възелчета (16%) > „пчелна пита“ (15%) > туморовидно образуване (8%) (18).

Белодробното функционално изследване открива при IgG4-СПБ рестриктивни и обструктивни нарушения съответно в 33% и 22%, както и негативна корелация между белодробния дифузионен капацитет и серумната концентрация на IgG и IgG4 [9].

През 2009 г. Tsushima и сътр. [54] изследват нивото на IgG4 в бронхоалвеоларна течност и намират огромна разлика между концентрациите при IgG4-СПБ и белодробна саркоидоза. Този обещаващ диференциалнодиагностичен подход

обаче не е бил изпробван при други мимикриращи IgG4-СПБ заболявания.

На хистологично ниво зад описаните множество форми на IgG4-СПБ стои инфилтрат от лимфоцити и плазмоцити, често и еозинофили, в различни съчетания с фиброза, облитериращ флебит и облитериращ артериит (!) [18, 35, 51, 53, 62, 69]. Относно фиброзата се изтъква, че не е от вплетен (storiform) тип, а е активна – с превес на фибробластната пролиферация над колагеновите нишки [51]. Важен принос за диагнозата на IgG4-СПБ може да бъде надвишаването на т.нар. прагове (Cutoffs) на тъканно съдържание на IgG4(+) плазмоцити: > 50/ЗПВУ за плеврален биоптат или > 50/ЗПВУ за хирургичен белодробен биоптат или > 20/ЗПВУ за пункционен белодробен биоптат [51, 68], както и съотношението IgG4(+) плазмоцити/IgG(+) плазмоцити > 40% [15]. Уместно е да се отбележи, че тези прагове не се достигат при част от болните от IgG4-СПБ, но пък се надхвърлят в 16-24% от случаите с имитиращи я заболявания [34, 47, 51, 53].

В помощ на разпознаването на IgG4-СПБ Matsui [34, 35] предлага диагностични критерии, включващи 5 диагностични фактора, два от които извънбелодробни – хипокомplementемия и доказано IgG4-СБ-засягане на друг орган. Въз основа на комбинациите от потвърдени фактори се стига до сигурна, вероятна и възможна диагноза на IgG4-СПБ. Изтъква се обаче необходимостта от разграничаване с болестта на Castleman, ANCA-васкулити (ГПА, МПА, ЕГПА), СС, саркоидоза, карцином, интерстициална пневмония, респираторни инфекции, болест на Rosalki-Dorfman и др. Досега критериите не са верифицирани.

При лечението на IgG4-СПБ са използвани няколко подхода. Около 1/3 от пациентите са оставени без лечение и проследяването им не установява промяна в находката. Девет болни с нодуларна и плеврална форми са лекувани хирургично (парциална резекция или лобектомия) без последващо използване на КС, като проследяването не открива рецидив. При болните с изявена симптоматика и параклинични данни за активна болест е проведено индукционно лечение, основно с КС 30-50 мг/ден, по-рядко в комбинация с ИС, с благоприятен ефект върху симптомите и изобразителната находка, отчетен като ремисия при 90-100% от болните. При снижаването или при поддържащата доза (~ 5 мг/ден) възникват с различна честота рецидиви, преодолявани с повишаване дозата на КС в съчетание с различни БПАРС или РТМ. Резидуална находка след терапията са мрежовидни или ивицести уплътнения [35, 39, 47, 53, 68].

IgG4-СВЪРЗАНА ВАСКУЛАРНА БОЛЕСТ

IgG4-свързаната васкуларна болест (IgG4-СВБ) също обединява две родствени номенклатурни форми на IgG4-СБ – IgG аортит/периаортит и IgG4-артериит/периартериит [52]. Данните за честотата им сред болните от IgG4-СБ са противоречиви: 10-30% [37], 22% [45], а в диаграмата на Miyabe [36] аортитът стои на 12 място, докато артериитът – едва на 25. Мъжкият пол се засяга подчертано по-често от женския – 72 : 28% [45], 83 : 17% [20].

Патологоанатомично при IgG4-аортита е налице възпаление предимно на адвентицията и в по-малка степен – на медията, докато при IgG4-периаортита и периартериита има периваскуларна фиброинфламаторна тъкан с минимални изменения на съдовата стена. При около 80% от болните с аортит има и засягане на голямокалибрени (aa.iliasae, a.pulmonalis) и/или на среднокалибрени (каротиди, коронарии) артерии. При част от тях се развиват възпалителни аневризми. Зад всички форми се намира лимфоплазмоцитен инфилтрат на съдовата стена с преобладаване на IgG4(+) плазмоцити, вплетена съдова фиброза и обструктивен флебит [20, 43, 44, 45].

Локалната симптоматика на IgG4-СВБ е осъждана – единични случаи на неясна болка в гърдите, гърба или корема, а приносът на IgG4-СВБ към общите болестни признаци е неотделим от приноса на съпътстващите други органни форми на IgG4-СБ. На лабораторно ниво трябва да се отбележат по-високите абсолютни стойности и по-високата честота на абнормни резултати на IgG, IgG4, CYE, CRP при аортит, отколкото при периаортит, но разликата е значима ($p < 0,02$) единствено относно общия IgG [45].

Решаващи за диагнозата са данните от изобразителните методи (СТ-ангиография, MRT-ангиография и FDG-PET): при аортит или артериит – дифузно хомогенно задебеляване на съдовата стена (> 2 мм) и увеличено фиксиране в нея на 18-FDG (надвишаващо това при типична атеросклероза), докато при периаортит и периартериит – периваскуларна мекотъканна маса с минимално задебеляване на съдовата стена. По-редки находки: при аорта/артерия са локално разширяване на просвета им – при аневризми на същите, а при периаортит/периартериит – стесняване на просвета (стеноза) поради натиск отвън [43, 45].

Хистологичен принос към диагнозата IgG4-СВБ може да се очаква само при реконструктивна операция по повод дисекция/перфорация на аневризма или при каротидна ендартериектомия, ако се установи лимфоплазмоцитен инфилтрат, засягащ повече адвентицията, отколкото

медията, при което IgG4(+) плазмоцити са $> 50/3$ ПВУ и коефициентът IgG4(+) плазмоцити/IgG(+) плазмоцити е $> 50\%$ [43, 45, 52].

IgG4-СВБ трябва да се отграничава от васкулити на големите съдове (гигантоклетъчен артериит, артериит на Takayasu), болест на Behçet, синдром на Cogan, изолиран инфекциозен или неинфекциозен аортит, атеросклероза, лимфом, саркоидоза и др. [43, 66].

Относно лечението на IgG4-СВБ Oyama-Manabe [43], обобщавайки собствения си и на други японски автори опит, съобщава, че с доза КС 0,5-0,6 мг/кг/ден постигат ефект след 2-4 седмици, което позволява снижаване в рамките на 2 мес. При по-обширно засягане се допуска добавяне на РТМ [10]. За оценка на ефекта и за евентуално разпознаване на рецидив се препоръчват мултидетекторна СТ и PET/СТ, а последната, в количествен вариант, и за оценка на съдовото възпаление [43, 71].

Повече данни носи студията на Perugino [45]. При болните от първични IgG4 васкулити, получаващи КС, добавянето на РТМ носи на всички пациенти СТ и MRT подобрене и прекратяване на КС до 6 мес. Подложените на хирургични интервенции (успешни при всички) пред- и постоперативно са получавали РТМ. При вторични васкулити (периаортити) пациентите, провели монотерапия с КС ($n = 7$), са постигнали благоприятен клиничен и изобразителен резултат. При други 13 болни, рефрактерни към или противопоказани за КС, включването на РТМ довело при всички до клинично подобрене и спиране на КС на 6-ия мес., както и подобрене на изобразителната находка при 89% от случаите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стара максима гласи: „Човек вижда това, което знае/познава“. Актуално потвърждение за правотата ѝ дава IgG4-СБ. След създаване на концепцията за нея „проглеждането“ за незабележимото до неотдавна заболяване подтикна създаването на повече от хиляда публикации, „съгледали“ от единични доняколкостотин пациенти, които доведоха до задълбочени научни познания за болестта, а за самите болни – до благоприятни лечебни перспективи.

Досега липсват съобщения за български болни от IgG4-СБ. Косвени данни за съществуването на такива дава публикацията на Н. Стоилов и сътр. [7]. Истинското разпознаване на това многообразно заболяване изисква осведоменост за него както от клиничните специалисти, така и от тези по патологоанатомия, образна диагностика и клинична лаборатория. Диагностирана преди напреднала тъканна фиброза, IgG4-СБ се подава добре на лечение с КС и евентуално с БПАРС, макар че остава проблемът с поддържане на ефекта.