

IgG4-СВЪРЗАНА БОЛЕСТ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

В. Бояджиева¹, Ж. Дончева-Дилова², Р. Стоилов¹, В. Миланов², С. Ламбова^{3,4}, Н. Стоилов¹

¹УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, Катедра по ревматология, Медицински университет – София

²УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, Катедра по професионални болести, Медицински университет – София

³Катедра по пропедевтика на вътрешните болести “Проф. д-р Антон Митов”, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

⁴Отделение по ревматология, МБАЛ “Свети Мина” – Пловдив

Резюме. Имунोगлобулин G4-свързаната болест (IgG4-СБ) е системно заболяване, засягащо един или няколко органа. Патоморфологично се откриват плътен инфилтрат от лимфоцити и IgG4 плазмоцити и последваща фиброза. Въпреки множеството хипотези за генетична предиспозиция, молекулярна мимикрия и автоимунен характер на заболяването, етиологията все още остава неясна. Счита се, че както вроденият, така и придобитият имунитет има ключова роля в патогенезата на заболяването. Обсъжда се и участието на професионални рискови фактори. Възможното ангажиране на множество органи и системи (най-често слъзните и слюнчените жлези, бъбреците, белите дробове, аортата, панкреаса, хепатобилиарния канал, лимфните възли, както и ретроперитонеална фиброза) е причина за мултидисциплинарния подход при тази болест. При белодробно ангажиране клиничните прояви са неспецифични (кашлица, задух, болка в гърдите или гърба, хемоптиза, субфебрилитет, отслабване на тегло) или пациентите са асимптоматични и белодробните промени са случайна находка при образно изследване. До 60% от случаите на автоимунен панкреатит представляват панкреатична проява на IgG4-свързано заболяване, като по-голямата част от пациентите са възрастни мъже. Най-честата диференциална диагноза е малигнен процес поради туморовидните изменения на засегнатия орган. Лечението с кортикостероиди, имуносупресори и симптоматични средства в повечето случаи е с добър ефект, макар че се наблюдават и рецидиви на заболяването. Представяме клиничен случай на 72-годишен пациент, чиито първи оплаквания са неспецифични, поради което е проведена компютърна томография на гръден кош с визуализиране на четири солидни нодула в десния бял дроб. След проведена антибиотична терапия, без ефект и влошаване на състоянието, на пациента са проведени видеоасистирана торакоскопия, биопсия, хистология и имунохистохимия. Уточнена е диагнозата IgG4-СБ с ангажиране на плеврата и белия дроб. От лабораторните изследвания се констатира и анемичен синдром, повишени стойности на амилаза, липаза, острофазови показатели. Чрез ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография е диагностициран автоимунен панкреатит в хода на IgG4-СБ. Поставен е пластмасов стент на дуктус холедохус. Започнато е лечение с преднизолон 40 мг дневно с последваща редукция на дозата. Контролната компютърна томография на бял дроб след 9 месеца демонстрира редукция на описаните промени в белите дробове, но с персистираща лимфаденопатия и фиброзни промени. Към терапията с преднизолон е добавен азатиоприн 100 мг дневно. На фона на комбинираното лечение се установи подобрене на клиничното състояние и на лабораторните показатели.

Ключови думи: имунोगлобулин G4-свързана болест, клиничен случай

ВЪВЕДЕНИЕ

Имунोगлобулин G4-свързаната болест (IgG4-СБ) е системно заболяване, представляващо се с туморовидни изменения на един или няколко органа, причинено от тъканна инфилтрация на IgG4 плазматични клетки, серумно ниво на IgG4 над 1,35 g/l и последваща фиброза [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Патоморфологично се открива плътен инфилтрат от лимфоцити и IgG4 плазмоцити,

фиброза и облитериращ флебит [1, 3, 6]. Етиологията остава неясна, въпреки че се свързва с генетичен произход, бактериална инфекция, молекулярна мимикрия и автоимунни нарушения [5]. Идентифицирани са някои фактори на генетична чувствителност (хаплотипове на човешки левкоцитен антиген (HLA), както и не-HLA гени) [3, 6]. Въпреки че както вроденият, така и придобитият имунитет са ключови в патогенезата на заболяването, до голяма степен механизми-

те при IgG4-СБ остават неясни. Пациентите с IgG4-СБ показват преобладаваща инфилтрация на M2 макрофаги (алтернативно активирани) в множество тъкани, в т.ч. панкреас, плевра, паротидни, слъзни и слюнчени жлези. Тези макрофаги активират T2 хелперните лимфоцити (Th2) и последващата фиброза чрез производството на профибротични цитокини (IL-10, IL-33) и хемокини (сх-хемокин лиганд 18, CCL18). Масните клетки, които показват силно цитоплазмено оцветяване за IgE, са повишени при пациенти с IgG4-СБ. Тези клетки имат ключова роля както при хроничното възпаление, така и при много автоимунни заболявания. Активират се от различни биологични вещества и секретират медиатори, включително Th2 и регулаторни цитокини, което също допринася за фиброзата. Активираните базофили (които при нормални обстоятелства са по-малко от 1% в периферната кръв) могат също да доведат до диференциация на възпалителни моноцити в M2 макрофаги, да повлияят на Th2 имунната среда (произвеждат 10 пъти по-високи нива на Th2 цитокини като IL-4 и IL-13) и на производството на IgG4 клетки [4, 8, 9]. Въпреки че ролята на комплемента е противоречива в патогенезата на IgG4-СБ, съобщава се, че C3 и C4 фракциите на комплемента са намалени (хипокомplementемия) при 36% от пациентите с IgG4-свързан автоимунен панкреатит [4]. В засегнатите тъкани или органи на пациенти с IgG4-СБ Th2 секретираните цитокини като IL-4, IL-5, IL-13 и T-регулаторните цитокини като IL-10 и TGF- β се повишават значително. В сравнение със здрави контроли, в периферната кръв на пациенти с IgG4-СБ В-клетките на паметта са повишени, докато регулаторните В-клетки са намалени; експресията на CD80 и CD86 върху периферните CD19+ В-клетки е повишена [4]. Тези В-клетки достигат възпалените тъкани, диференцират се и пролиферират в IgG4 клетки [8]. Към настоящия момент серумният IgG4 е най-важният биомаркер за диагностика и проследяване на отговора към лечението. В нормалната кръв IgG4 е само 1-7% от IgG, но при пациенти с IgG4-СБ нивото му значително се повишава. Чрез свързване с циркулиращите алергени, IgG4 инхибира свързването на IgE с тях, като по този начин намалява активирането на масните клетки и инхибира имунните отговори, свързани с Th2 клетките. Въпреки това ролята на всички тези клетки в патогенезата на болестта трябва да бъде допълнително проучена [4]. Холандско

проучване съобщава за професионални рискови фактори (експозиция на разтворители, масла, пигментни бои, промишлен и метален прах), свързани с IgG4-СБ [10].

Възможното ангажиране на множество органи и системи е причина за мултидисциплинарния подход при тази болест. Сред най-честите патологични находки са отклоненията във функцията на слъзните и слюнчените жлези, бъбреците, белите дробове, аортата, панкреаса, хепатобилиарния канал, лимфните възли, както и ретроперитонеалната фиброза [1, 2, 4, 5, 6, 7, 11, 12].

В началото клиничните прояви при белодробно ангажиране са неспецифични и включват най-често кашлица, задух, болка в гърдите или гърба, хемоптиза, субфебрилитет, отслабване на телло [2, 3, 8, 12, 13, 14]. Възможно е пациентите да са асимптоматични и при образно изследване на гръдния кош като случайна находка да се установят белодробните промени (нодули, лимфаденопатия, задебеляване на септите и фиброза) [2, 3, 12, 14].

До 60% от случаите на автоимунен панкреатит представляват панкреатична проява на IgG4-свързано склерозиращо заболяване. По-голямата част от пациентите са възрастни (60-65 г.) мъже (70-80%) [3, 15]. Повече от половината диагностицирани с автоимунен панкреатит имат белодробни лезии [14], като хиларната лимфаденопатия е най-честата извънпанкреатична лезия (80,4%) [16]. В диференциалнодиагностично отношение най-честата диагноза е малигнен процес [2, 5, 6, 8, 11, 13].

Лечението е основно с кортикостероиди, имunosупресори и симптоматични средства [1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 16, 17, 18]. Възможни са рецидиви на заболяването [2, 5, 6, 7, 12], налагащи своевременно медикаментозно лечение и/или хирургична интервенция [2, 6].

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме клиничен случай на 72-годишен пациент от бяла раса, чиито първи оплаквания са регистрирани през октомври 2022 г. Болният съобщава за обща отпадналост, лесна уморяемост, полиартралгии, полимиалгии, поради което е проведена компютърна томография (КТ) на гръден кош със заключение за наличие на четири солидни нодула в десен бял дроб (фиг. 1). Проведена е антибиотична терапия и е препоръчвано проследяване на находката.

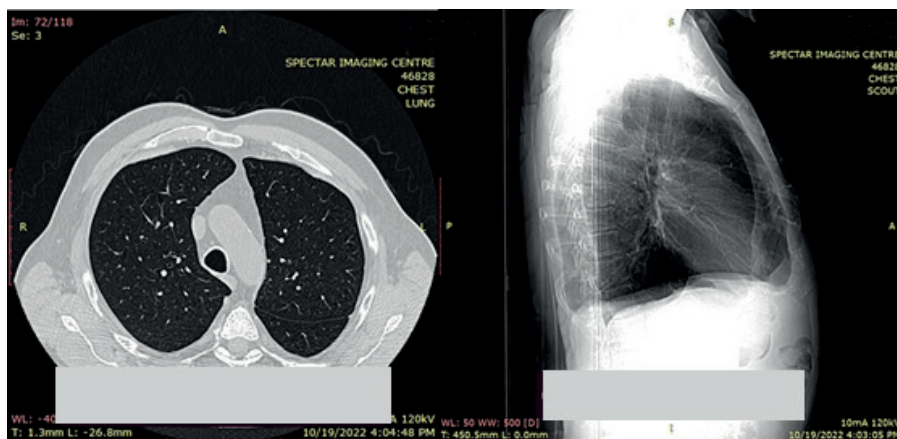
Три месеца по-късно, по повод силна болка в дясната ингвинална гънка, кръста и предната повърхност на дясното бедро, е направен магнитен резонанс на лумбални прешлени и тазобедрена става, който показва дегенеративни промени на множество нива, релативна стеноза на спиналния канал на ниво L3-L4 и коренчева компресия повече вдясно.

През март 2023 г. е проведена контролна КТ на гръден кош и корем (фиг. 2), от които се визуализират медиастинална хилусна лимфаденопатия, малък плеврален излив вдясно, задебелени костални и висцерални плеври двустранно и задебелени интерстициални септи в 3-ти сегмент вдясно и в 1-ви и 6-и сегмент двустранно. Откриват се нови овални нодули в белия дроб (фиг. 2). В опашката на панкреаса се вижда овална хиподензна лезия и едем в околната мастна тъкан. В десния надбъбрек се установява аденом.

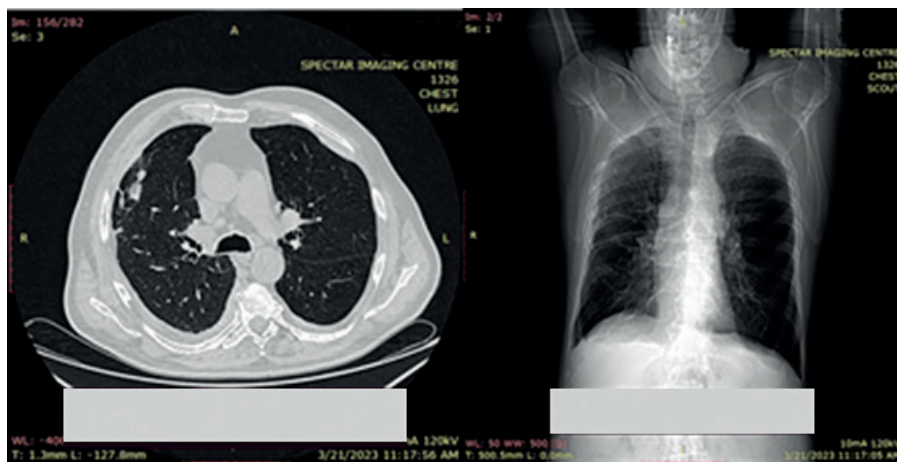
След проведена видеоасистирана торакоскопия (VATS), биопсия, хистология и имунохистохимия е поставена диагноза IgG4-СБ – ангажираща плеврата и белия дроб. Отхвърлени са диагнозите мезотелиом, лимфопролиферативно заболяване и туберкулоза (отрицателен

тест, базиран на отделяне на интерферон-гама – в случая QuantiFERON TB Gold). Поради влошаване в състоянието и изразена болкова симптоматика в областта на епигастриума, ирадираща към лявото и дясното подреброе, назад към кръста, и установени повишени стойности на амилаза, липаза, острофазови показатели е проведена ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография (ЕРХПГ). Диагностициран е автоимунен панкреатит в контекста на IgG4-СБ. Поставена е пластмасова протеза на дуктус холедохус. Започнато е лечение с преднизолон 40 мг дневно с последваща редукция на дозата. При болния се констатира отслабване на тегло – около 10 кг за половин година. От лабораторните изследвания се установява и анемичен синдром (табл. 1 и табл. 2).

След 9 месеца е проведена контролна КТ на гръдния кош, от която се установява редукция на описаните промени спрямо предходното изследване с обратно развитие на плевралните изливи и белодробните нодули, по-слабо изразено задебеляване на плеврата, редуцирани по размери лимфни възли. Въпреки това персистират медиастинална



Фиг. 1. Изходна компютърна томография. Визуализират се четири солидни нодула в десен бял дроб с размер между 5 и 10 мм



Фиг. 2. Контролна компютърна томография след 5 месеца. Вдясно се забелязва малък плеврален излив, лимфаденопатия двустранно, задебеляване на плеврата двустранно, нови овални нодули двустранно. Първоначалното заключение е, че описаните промени вероятно се дължат на дисеминиран малигнен процес, ангажиращ плеврата, белия дроб и опашката на панкреаса

Таблица 1. Лабораторни изследвания от 11 юли 2023 г.

Наименование	Резултат	М. ед.	Долна гр.	Горна гр.
WBC	10.10	$\times 10^9/L$	3.50	10.50
RBC	4.70	$\times 10^{12}/L$	3.70	5.90
HGB	117	g/L	120.00	180.00
HTC	0.365	L/L	0.36	0.53
MCV	77.6	fL	80.00	96.00
MCH	24.9	pg	27.00	33.00
MCHC	321	g/L	300.00	360.00
PLT	200	$\times 10^9/L$	130.00	360.00
LYM%	18.1	%	20.00	48.00
MONO%	5.8	%	1.00	11.00
EO%	0.4	%	0	6.50
BASO%	0.1	%	0	2.00
NEUT%	75.1	%	40.00	70.00
LYM#	1.84	$\times 10^9/L$	1.00	4.00
MONO#	0.58	$\times 10^9/L$	0	0.80
EO#	0.04	$\times 10^9/L$	0	0.50
BASO#	0.01	$\times 10^9/L$	0	0.14
NEUT#	7.62	$\times 10^9/L$	2.00	7.00
RDW	17.30			
MPV	10.8	fL	6.10	12.50
Gluc Глюкоза	7.87	mmol/L	3.50	6.70
Amylase	149.93	U/L	0	90.00
Lipase	147.13	U/L	0	67.00
CRP C- реактивен протеин	7.80			< 6
pH на урина	5.5			
Специфично тегло (Specific Gravity)	1.014			
Белтък в урина (Protein)	Отрицателен (-)			
Глюкоза в урина (Glucose)	Отрицателен (-)			
Кетотела в урина (Ketones)	Граничен (+/-)			
Уробилиноген (Urobilinogen)	Неувеличен			
Билирубин в урина (Bilirubin)	Отрицателен (-)			
Кръв в урина (Blood)	Отрицателен (-)			
Нитрити в урина (Nitrites)	Отрицателен (-)			
Левкоцити в урина (Leucocytes)	Положителен (+)			
Еритроцити	0			
Левкоцити	3.3			До 3
Епителни клетки	0			
Цилиндри	0			
Кристали	0			
Бактерии	0			

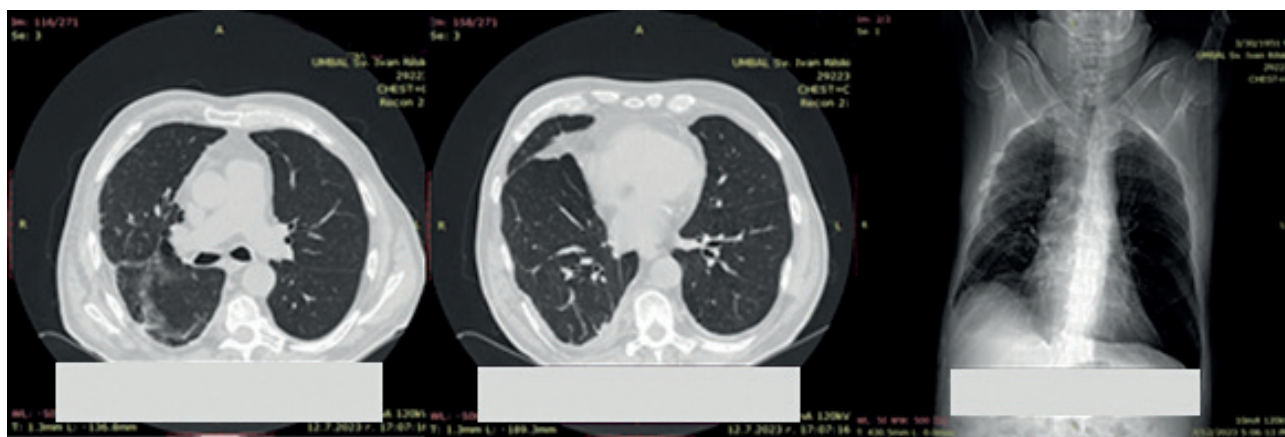
Таблица 2. Имунологични изследвания от 12 юли 2023 г.

Наименование	Резултат
Ревматоиден фактор (RF)	< 30
Anti-nRNP/Sm	1
Anti-Sm	0
Anti-ssA	1
Anti-Ro-52	0
Anti-ssB	0
Anti-Scl-70	1
Anti-PM - Scl	1
Anti-Jo-1	2
Anti-Cent.-B	2
Anti-PCNA	1
Anti-dsDNA	0
Anti-Nucleosomes	0
Anti-Histoni	0
Anti-Rib-P	0
Anti-M 2	2
Anti-DFS70	0
AMA-M2	0
Анти-PR3	2.40
Анти-MPO	0.70
АНА - скрининг ИИФ (HEp-2 клетки)	(-) отр.

и хилусна лимфаденопатия и фиброзни промени в белодробния паренхим, по-изразени вдясно (фиг. 3).

След 9 месеца е проведена контролна КТ на гръдния кош, от която се установява редукция на описаните промени спрямо предходното изследване с обратно развитие на плевралните изливи и белодробните нодули, по-слабо изразено задебеляване на плеврата, редуцирани по размери лимфни възли. Въпреки това персистират медиастинална и хилусна лимфаденопатия и фиброзни промени в белодробния паренхим, по-изразени вдясно (фиг. 3).

Към терапията с преднизолон е назначено лечение с азатиоприн 100 мг дневно. Подобрени лабораторни показатели се наблюдават след едномесечно лечение с азатиоприн (табл. 3).



Фиг. 3. Контролна компютърна томография 9 месеца след изходната. Установява се редукция на белодробните нодули, по-слабо изразено задебеляване на плеврата, редуцирани по размер лимфни възли. Персистиращ фиброзните промени

Таблица 3. Лабораторни показатели след едномесечно лечение с азатиоприн

Име на теста	Резултат	Единици	Референтни стойности
CYE	33	mm/h	До 37
WBC	9,84	$\times 10^9/L$	3,50-10,50
LYM%	17,8 %		20,0-48,0
MONO%	7,0 %		1,0-11,0
EO%	0,6 %		До 6,5
BASO%	0,7 %		До 2,0
NEUT%	73,9 %		40,0-70,0
LYM#	1,750	$\times 10^9/L$	1,000-4,000
MONO#	0,690	$\times 10^9/L$	До 0,800
EO#	0,060	$\times 10^9/L$	До 0,500
BASO#	0,070	$\times 10^9/L$	До 0,140
NEUT#	7,270	$\times 10^9/L$	2,000-7,000
RBC	4,63	$\times 10^{12}/L$	4,40-5,90
HGB	122	g/L	135-180
HTC	0,387	L/L	0,400-0,530
MCV	83,6	fL	80,0-96,0
MCH	26,3	pg	27,0-33,0
MCHC	315	g/L	300-360
RDW	15,4 %		11,5-14,5
PLT	223	$\times 10^9/L$	130-440
MPV	9,9	fL	6,1-13,5
Pct	2,20	ml/L	1,00-4,80
PDW	11,9	fL	8,0-23,0
Креатинин	111	$\mu\text{mol}/L$	До 104,00
Урея	10,40	mmol/L	3,00-11,90
Пикочна киселина	301,00	$\mu\text{mol}/L$	200,00-420,00
Билирубин общ	3,50	$\mu\text{mol}/L$	До 21,00
Билирубин – директен	1,90	$\mu\text{mol}/L$	До 6,50
АсАТ	11,90	U/L	До 40,00
АлАТ	18,40	U/L	До 41,00
ГамаГТ	47,00	U/L	До 60,00
Алфа-амилаза	111,00	U/L	До 100,00
Липаза	70,00	U/L	До 60,00
Креатин фос. киназа	43,00	U/L	До 190,00

ОБСЪЖДАНЕ

IgG4-СБ е рядко заболяване, за което се установяват лимитиран брой публикации в научната литература [2, 5, 6, 11, 12, 13, 19]. Liu и колектив описват ретроспективно проучване, проведено при 10 пациенти (съотношение мъже:жени = 9:1) на средна възраст 59,7 г. с потвърдена IgG4-СБ. Клиничните прояви са неспецифични, като кашлицата е най-честият симптом (4/10), следвана от болка в гърдите или гърба (2/10), хемоптиза (2/10), субфебрилна температура (1/10) и очни симптоми (1/10). Тримата пациенти са били асимптоматични и са били случайно идентифицирани с белодробни промени при рентгенография на гръдния кош. При по-голямата част от пациентите (80%) са засегнати множество органи, най-често медиастинални лимфни възли (70%), назален синус (30%), слъзни жлези (10%), паротидна жлеза (10%), субмандибуларна слюнчена жлеза (10%) и хипофиза (10%). При пациентите се откриват повишени нива на серумен IgG4 (при 6 пациенти), повишени острофазови показатели. Големи белодробни нодули има при 5 болни, докато при всички са открити множество, дифузно разположени малки нодули [2]. По-голяма част от болните са имали двустранно белодробно ангажиране. При всички се наблюдава обилна лимфоплазмоцитна клетъчна инфилтрация и фиброза. Туморните маркери – карциноембрионален антиген и СА-125, са били в референтни граници. Седем пациенти са били лекувани с глюкокортикоиди: пет на монотерапия с преднизон, а двама са били на комбинирано лечение с преднизон и циклофосфамид. Двама болни са претърпели белодробна операция, а един пациент – с леко протичащ ход на болестта, е получил само симптоматично лечение. При всички болни е настъпило клинично подобрене. При 6 пациенти е настъпила редукция на лезиите в белия дроб, установено чрез КТ, а при двама не е регистрирана промяна в размера на белодробните нодули. Двама пациенти са имали рецидив и нови белодробни възли, но след повторен курс на лечение с преднизон и имunosупресивни медикаменти са се възстановили напълно [2].

Друг авторски колектив – Vargas и сътрудници, представят клиничен случай на 63-годишен мъж, пушач, с оплаквания от кашлица, диспнея и загуба на тегло (13 кг за 1 г.). При физикалния преглед се откриват увеличени ингвинални и цервикални лимфни възли. От проведена КТ

се визуализират цервикална, медиастинална, хилусна, аксиларна, ретроперитонеална и илиачна лимфаденопатия. Генерализирано, гладко и равномерно удебеляване на интерлобуларните септи се наблюдава в целия белодробен паренхим [13]. Кръвните изследвания показват повишаване на имуноглобулините в серума. Извършени са биопсии на белодробна тъкан и цервикални лимфни възли, като хистологичният резултат потвърждава наличието на множество положителни IgG4 плазмени клетки и категорично отхвърля злокачествено заболяване. При пациента е проведена кортикостероидна терапия с преднизон 60 мг/ден с добър терапевтичен ефект. Два месеца след лечението от проведената КТ се регистрира значителна редукция на промените в десния лоб, със значително по-малко интерстициално засягане [13]. Докладван е случай на 63-годишен мъж с автоимунен панкреатит, чиято КТ на гръдния кош установява промени тип „матово стъкло“ и пчелна пита, предимно в долните лобове, а трансбронхиалната белодробна биопсия доказва интерстициална инфилтрация от лимфоцити и IgG4-положителни плазмени клетки [17]. В диференциална диагноза при тези пациенти се обсъждат: злокачествен лимфопролиферативен процес с лимфангитна карциноматоза на белия дроб, болест на Castleman, първично белодробно злокачествено заболяване, саркоидоза.

В потвърждение на литературните данни, Duvic и съавтори описват 38-годишен мъж с автоимунен панкреатит, ретроперитонеална фиброза и множество нодуларни лезии в белия дроб. Серумното ниво на IgG4 е било повишено, а белодробната биопсия показва хистопатологични характеристики на организираща се пневмония [18]. Пациентът е лекуван ефективно с перорален преднизон, като впоследствие е регистрирана значителна редукция на белодробните инфилтрати [17, 18].

В друго ретроспективно проучване, което прави преглед на образни изследвания на 90 пациенти с автоимунен панкреатит, е отбелязано, че 54% от пациентите имат белодробни лезии. Проведена е КТ с контрастиране при 69 пациенти, при която е установено, че 54 (78%) болни са имали хилусна лимфаденопатия [14]. Респираторни симптоми (кашлица, диспнея при усилие и болка в гърдите) са описани при приблизително половината от пациентите, докато останалите са имали абнормни интраторакални

находки при образни изследвания при липса на респираторни симптоми [3, 14]. В проучване на 65 пациенти с автоимунен панкреатит, Намапо и сътр. съобщават, че хилусната лимфаденопатия открита чрез КТ и сцинтиграфия с галий-67 е най-честата извънпанкреатична лезия (80,4%) [16]. Според Campbell и сътр. белодробните прояви при IgG4 са неспецифични и могат да включват кашлица, диспнея, треска и болка в гърдите [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

IgG4-СБ е системно заболяване, ангажиращо множество органи и системи с разнообразна

клинична симптоматика и широка диференциална диагноза. Представеният от нас клиничен случай на мъж с IgG4-СБ, ангажираща плеврата и белия дроб, и автоимунен панкреатит, развил се като проява на болестта, е в съответствие с описаните случаи в научната литература. След проведено лечение с преднизолон и азатиоприн при болния се наблюдава клинично подобрение, нормализиране на лабораторните показатели и обратно развитие на промените в белия дроб. Проследяването и своевременното лечение на рецидивите при пациентите с IgG4-СБ е ключов подход за превенция на усложненията и подобряване на тяхното качество на живот.