

Možnosti a limitace biologické léčby u IgG4-RD



Miroslav Průcha, CAKI FNMH
Kroměříž 21.5. 2026

Kazuistika

Pacientka r. 1971 s mnohaletou historií plicního postižení nejasné etiologie, posléze histologicky potvrzeno jako IgG4-RD, s multisystémovým postižením(plíce, retroperitoneum, kosti, lymfatický systém). Léčena již v 90. letech na imunologickém pracovišti s nejasnou diagnózou. Ke mně poslána z plicní kliniky s již histologicky potvrzenou diagnózou IgG4-RD. Léčena systémovými KS s azathioprinem, při detrakci aktivita onemocnění opakovaně. Proto nasazen ke KS mycophenolat mofetil, i při této kombinaci stejný výsledek. Poté nasazena biologická léčba rituximabem, při které bylo onemocnění v remisi do poloviny roku 2025.

Kazuistika

- V červnu 2025 oční symptomatologie – ošetřena na klinickém pracovišti ale se špatným odečtem MR s ohledem na oboustranné postižení optiku – zpoždění v nasazení IS terapie
- Posléze nasazeny vysoké dávky KS se špatnou tolerancí, takže detrakce a urychlena následná léčebná dávka rituximabu. Bez detekce protilátek proti rituximabu.
- V listopadu 25 pneumocystová pneumonie – léčena vysokými dávkami cotrimoxazolu v klinicky relativně stabilním stavu
- Postupně rozvoj neurologické symptomatologie – selhání biologické terapie
- Proto požádáno o schválení Uplizny

IgG4-RD

Diagnostika

Arthritis & Rheumatology

Vol. 72, No. 1, January 2020, pp 7–19




DOI 10.1002/art.41120

© 2019, American College of Rheumatology

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

SPECIAL ARTICLE

The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease

Zachary S. Wallace,¹  Ray P. Naden,² Suresh Chari,³ Hyon Choi,¹  Emanuel Della-Torre,⁴ Jean-Francois Dicaire,⁵ Phil A. Hart,⁶ Dai Inoue,⁷ Mitsuhiro Kawano,⁸ Arezou Khosroshahi,⁹ Kensuke Kubota,¹⁰ Marco Lanzillotta,¹¹ Kazuichi Okazaki,¹² Cory A. Perugino,¹ Amita Sharma,¹ Takako Saeki,¹³ Hiroshi Sekiguchi,³ Nicolas Schleinitz,¹⁴ James R. Stone,¹ Naoki Takahashi,³ Hisanori Umehara,¹⁵ George Webster,¹⁶ Yoh Zen,¹⁷ and John H. Stone,¹  for the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism IgG4-Related Disease Classification Criteria Working Group

IgG4-RD - definition

IgG4-related disease is a progressive, immune-mediated fibrotic disease that typically results in **tumor-like masses in many affected organs, such as salivary and lacrimal glands, the pancreas and the kidneys**. Studies have shown that CD4+ cytotoxic T lymphocytes are the predominant immune cell infiltrate in IgG4-related disease, with M2 macrophages, activated B cells and fibroblasts likely also playing a role in the generation of inflammatory masses. **Classic histologic findings seen on biopsies of affected organs include lymphoplasmacytic infiltrate, obliterative phlebitis and storiform fibrosis, with a large proportion of the plasma cells staining positive for IgG4**

Diagnostic Criteria

2019 ACR/European League Against Rheumatism (EULAR)

Step 1: Identify **typical involvement in at least one of the 11 possible organs typically affected by IgG4-related disease** (i.e., pancreas, salivary glands, bile ducts, orbits, lacrimal glands, kidneys, **lungs**, aorta, retroperitoneum, pachymeninges or thyroid gland [Riedel's thyroiditis]). Such involvement can be based on clinical or radiographic assessment, or pathologic evidence of an inflammatory process accompanied by a **lymphoplasmacytic infiltrate of uncertain etiology in one of these organs**.

Diagnostic criteria

Step 2: Apply exclusion criteria, which includes a total of 32 clinical, serologic, radiographic and pathologic items. This large array of exclusion criteria is meant to ensure patients with a **wide range of autoimmune, hematologic, infectious and malignant conditions are not misdiagnosed as having IgG4-related disease**. Example: Leukopenia and thrombocytopenia are unusual in IgG4-related disease, but often found in myelodysplastic syndromes, hematopoietic cancers and connective tissue diseases, such as systemic lupus erythematosus. Similarly, certain radiographic findings, such as long-bone abnormalities seen in Erdheim-Chester disease, should not be attributed to IgG4-related disease

IgG4-RD – diagnostic criteria

Step 3: Use eight weighted inclusion criteria domains, which include immunostaining of IgG positive cells, head and neck gland involvement, pancreatic and biliary tree involvement, renal involvement, chest involvement and findings of retroperitoneal fibrosis or periaortitis. In studying these classification criteria in several validation cohorts, a **threshold of 20 points on the criteria scale has a sensitivity of 97–99% and a specificity of 82–85%**

Two broad disease subtypes

Two broadly overlapping subtypes of disease have been described. One is referred to as a **'proliferative' subtype** and the other as a **'fibrotic' subtype**. These designations are imperfect for a variety of reasons, primarily because the biological differences between these subtypes remain uncertain

Overall principles of therapy

The goals of therapy in IgG4-RD are **to reduce inflammation, induce remission, maintain this remission, and preserve organ function**, all while minimizing the unintended consequences of treatment. Patients whose IgG4-RD is both active and symptomatic all require treatment. In addition, patients who demonstrate signs of disease progression also require treatment even if they have few symptoms. **Watchful waiting is appropriate only for a minority of patients.**

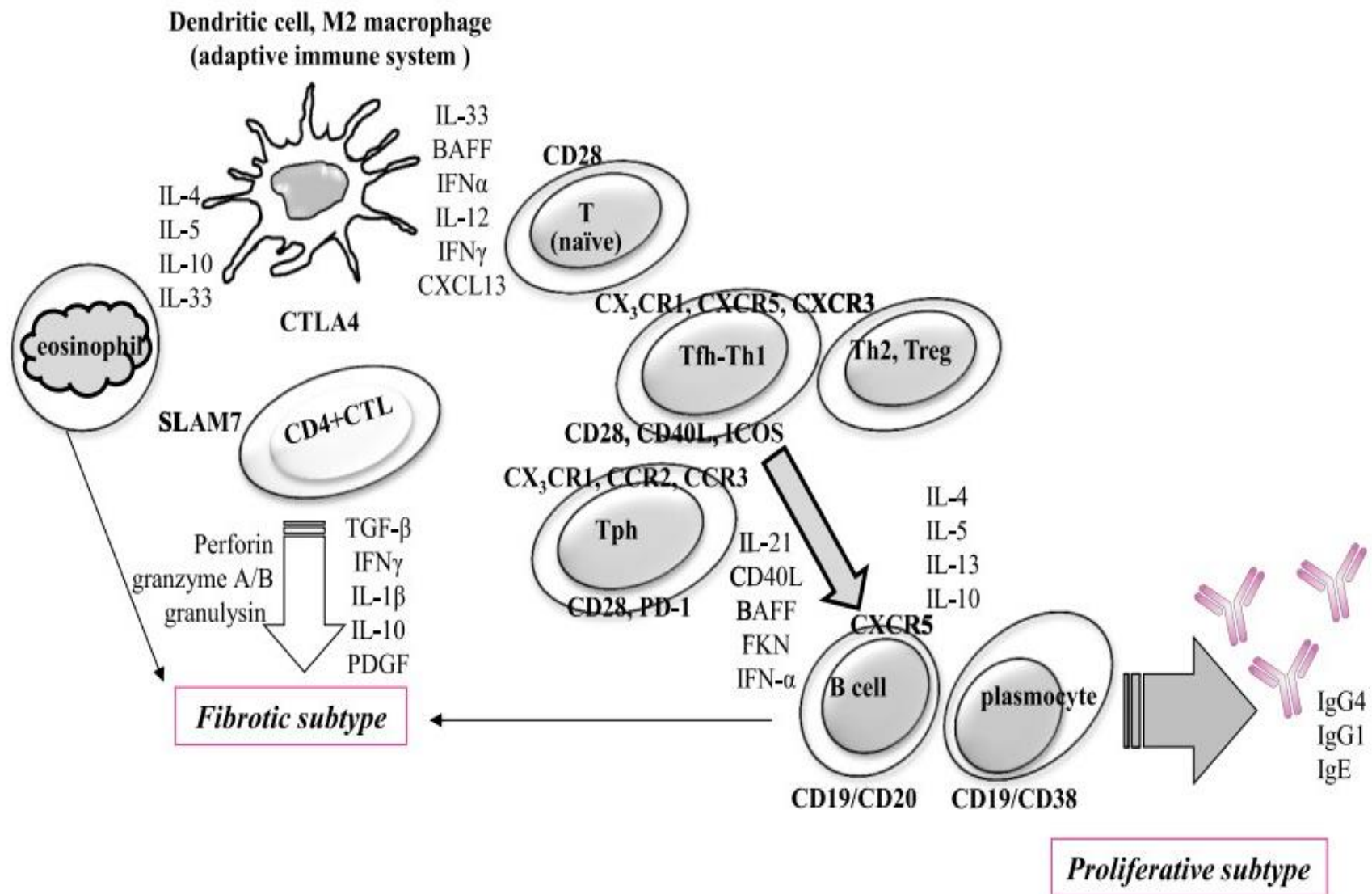


Figure 1. Pathological mechanisms in IgG4-RD.

Adaptive immune system and acquired immune system are differentially involved in fibrotic subtype and proliferative or inflammatory subtype of the IgG4-RD. Systemic cytokines, chemokines, co-stimulatory molecules, and chemokine receptors play roles in induction of the subtypes during the pathological processes.

Souhrn - IgG4-RD

- **Diagnóza se stanovuje na základě klinického obrazu, zobrazovacích metod a histologického vyšetření**
- **V diferenciální diagnostice je nutné vyloučit především nádorové onemocnění**
- **Je možná asociace s jinými autoimunitními chorobami (vaskulitidy velkých cév, systémová onemocnění)**
- **Naprosto zásadní je mezioborová spolupráce (imunolog, cévní chirurg, rentgenolog, (intervenční + specialista na zobrazovací metody, patolog, jiný specialista)**



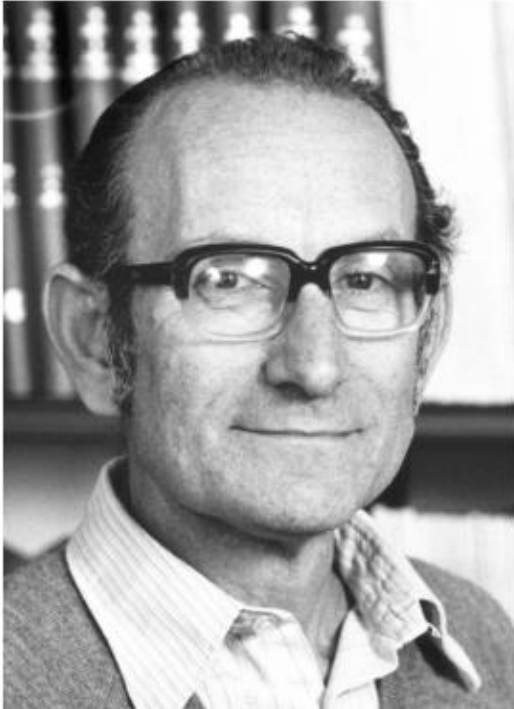
Niels K. Jerne

Nobel Prize in Physiology or Medicine 1984

Born: 23 December 1911, London, United Kingdom

Died: 7 October 1994, Castillon-du-Gard, France

Affiliation at the time of the award: Basel Institute for Immunology, Basel, Switzerland



César Milstein

Nobel Prize in Physiology or Medicine 1984

Born: 8 October 1927, Bahia Blanca, Argentina

Died: 24 March 2002, Cambridge, United Kingdom

Affiliation at the time of the award: MRC Laboratory of
Molecular Biology, Cambridge, United Kingdom



Georges J.F. Köhler

Nobel Prize in Physiology or Medicine 1984

Born: 17 April 1946, Munich, Germany


Died: 1 March 1995, Freiburg im Breisgau, Germany

Affiliation at the time of the award: Basel Institute for
Immunology, Basel, Switzerland

Hybridomová technika

- **Nobelovu cenu za fyziologii a lékařství v roce 1984** získali společně tři vědci: [Niels K. Jerne](#) (Dánsko), [Georges J. F. Köhler](#) (Německo) a **César Milstein** (Argentina)
- První monoklonální protilátka schválená k léčbě byla muromonab (OKT3) schválená k léčbě akutní rejekce štěpu
- V současné době je k dispozici více jak 300 monoklonálních protilátek, z nichž většina je již schválena k léčbě

antiCD 19 vs. antiCD 20 Uplizna vs. Rituximab

Vlastnost 	CD19	CD20
Funkce	Koreceptor; zesiluje signál pro aktivaci B-lymfocytu.	Řídí tok iontů vápníku přes buněčnou membránu.
Výskyt na buňce	Od nejranějších fází vývoje B-buněk až po plazmatické buňky.	Pouze na zralých B-buňkách a některých nádorových buňkách (na plazmatických buňkách chybí).
Chování při léčbě	Při napadení protilátkou se rychle "schová" dovnitř buňky (internalizace).	Zůstává stabilně na povrchu buňky.
Využití v medicíně	Terč pro CAR-T terapii (např. u leukémií).	Hlavní cíl pro monoklonální protilátky (např. Rituximab).

Market – biologická léčba

- **V roce 2024... 450 miliard dolarů s dosažením 650 až 900 miliard dolarů v roce 2030-2032**
- **Předpokládá se 8-13% nárůst v každém roce**

Limitace biologické léčby

- **Imunogenicitá (ztráta účinnosti):** Organismus může biologický lék (zejména cizorodé bílkoviny) rozpoznat jako hrozbu a vytvořit proti němu protilátky. To vede k postupnému snížení nebo úplnému vymizení účinku terapie.
- **Potlačení imunity (imunoprese):** Jelikož biologika cíleně zasahují do imunitního systému, zvyšují náchylnost pacienta k infekcím (např. tuberkulóza) a mohou vyžadovat častější laboratorní sledování.
- **Genetické a buněčné mutace:** U onkologických onemocnění mohou nádorové buňky zmutovat a vytvořit si k léčbě rezistenci (odolnost), čímž se lék stane neúčinným

Statistika – NNH – 27 let

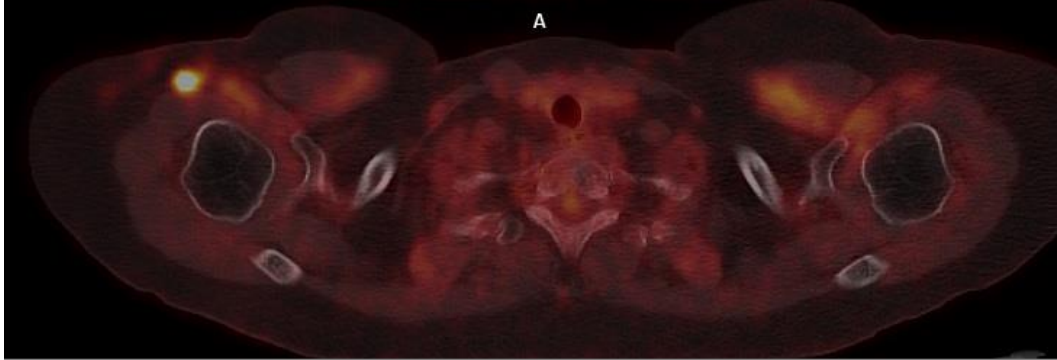
- **Ormondova choroba (včetně periaortitidy) 81**
- **Plíce 5**
- **Orbita 4**
- **AAA ve studii ze 120 vzorků bylo 7 pozitivních**
- **Pankreatitida - 5**
- **Polysystémové postižení 4**

Th1

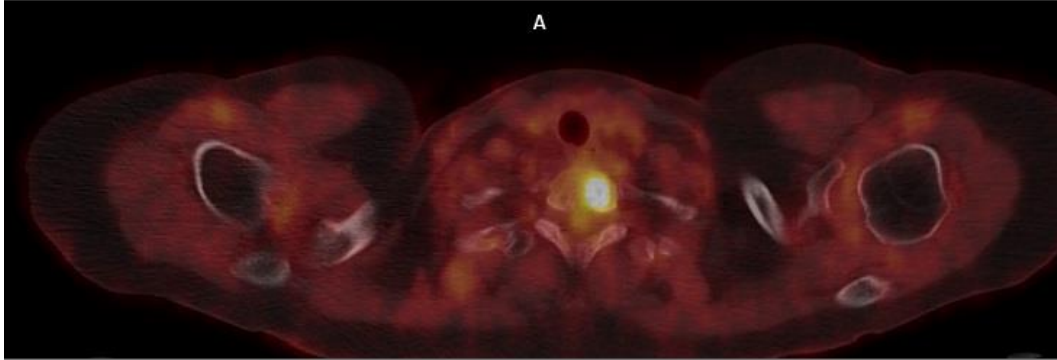
Against Base A: 19.05.2023
237 days elapsed



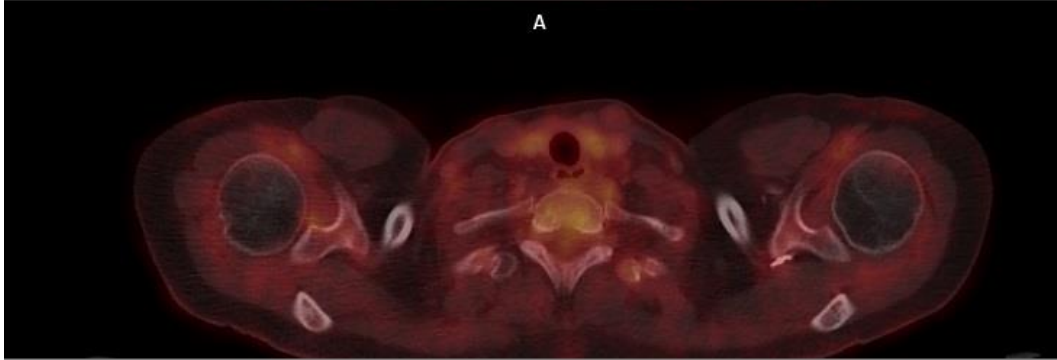
A



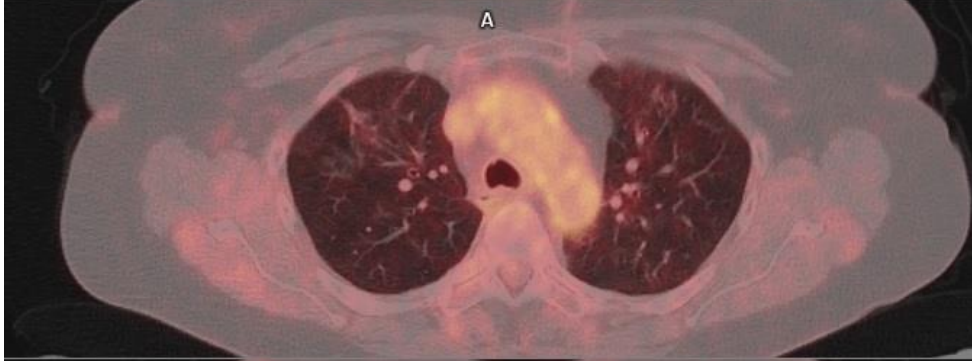
A



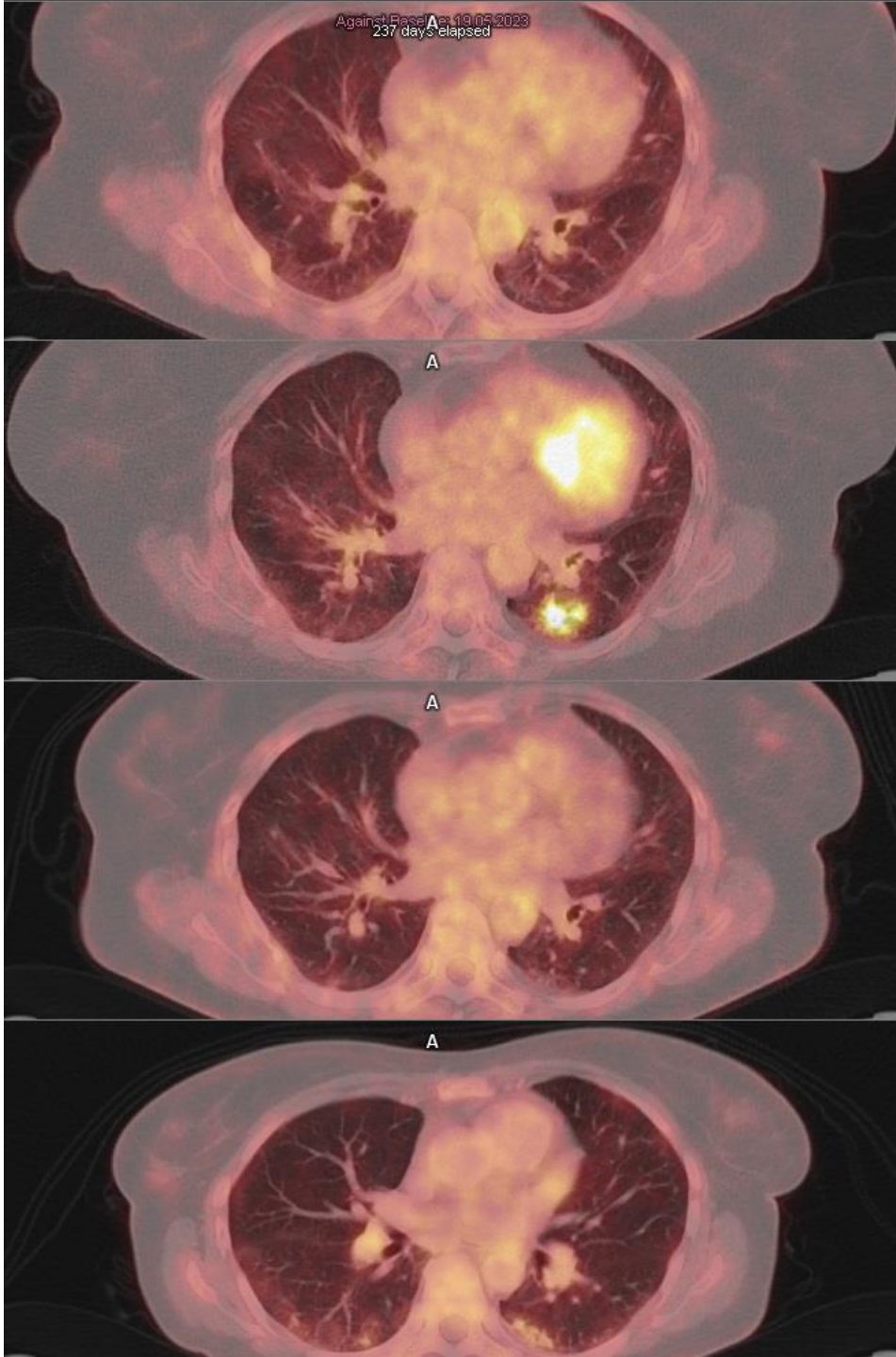
A



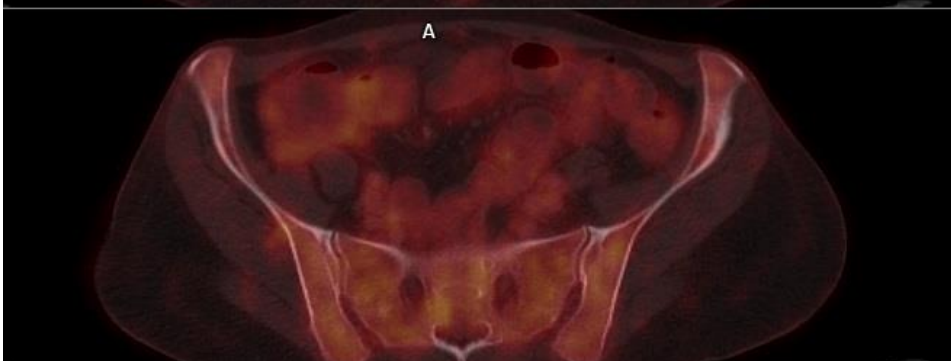
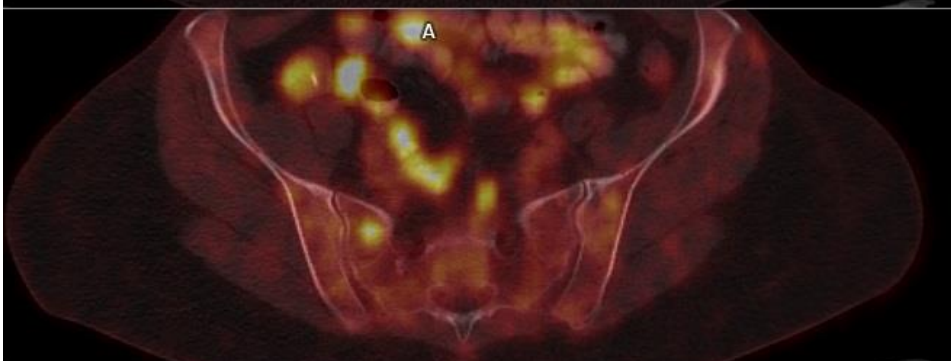
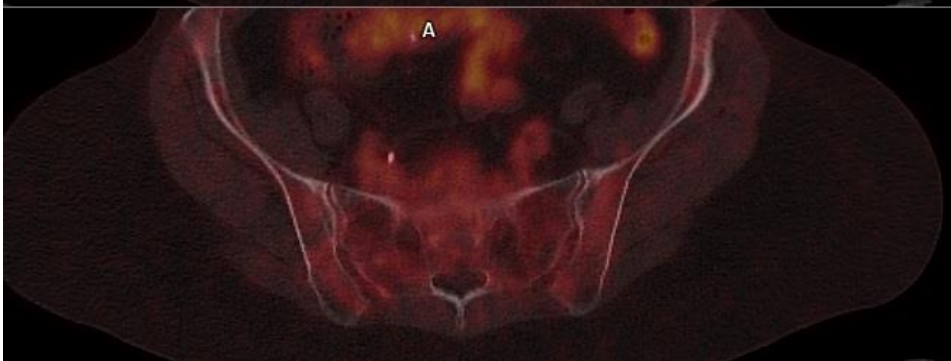
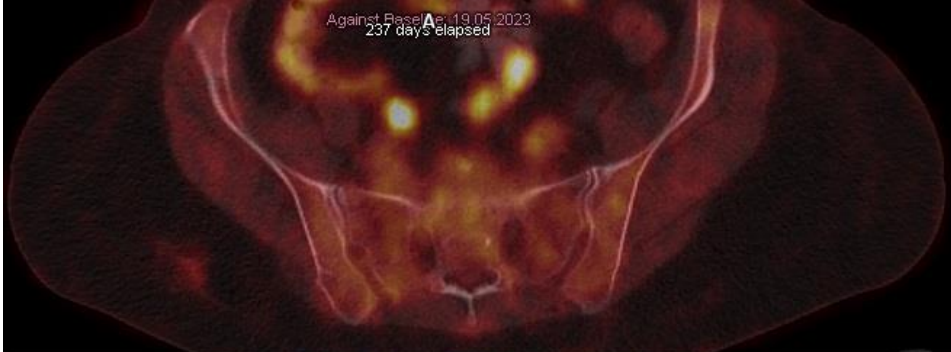
Plíce



Plíce 2



Against Basal Ag 19.05.2023
237 days elapsed



Os sacrum

Děkuji za pozornost