

IgG4-assoziierte Erkrankungen: eine relevante Differentialdiagnose

Christoph Gubler, Peter Bauerfeind

Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, UniversitätsSpital, Zürich

Einleitung



In der Abklärung von Bauchschmerzen und Cholestase wird nach einer transabdominellen Ultraschalluntersuchung fast immer eine Schichtbildgebung wie Computertomographie oder Magnetresonanztomographie durchgeführt. Je nach Konstellation und hohem Verdacht wird anschliessend noch eine flexible obere Endosonographie angeschlossen. Wird dabei ein fokaler Befund gefunden, muss bis zur definitiven Klärung mittels Zytologie, Histologie oder gar chirurgischer Resektion von einem malignen Tumor ausgegangen werden. Als Diagnose finden sich dann in absteigender Häufigkeit Adenokarzinome, neuroendokrine Tumoren, Metastasen, Lymphome oder ein solider pseudopapillärer Tumor. Analog erwartet man bei einer symptomatischen oder asymptomatischen intra- oder extrahepatischen Cholestase ein gewisses Spektrum an bekannten Erkrankungen, je nach Kontext oder Begleiterkrankungen. Differentialdiagnostisch werden die Choledocholithiasis, eine primär oder sekundär sklerosierende Cholangitis oder Tumoren der Gallenwege und/oder des Pankreaskopfes vermutet und entsprechend gesucht.

Eine wenig bekannte neuere Entität ist eine autoimmune Erkrankung der Gallenwege und des Pankreas bzw. des Pankreasgangs. In der Literatur werden diese Erkrankungen zurzeit am häufigsten als IgG4-assozii-


ierte Cholangitis bzw. Autoimmunpankreatitis zitiert. Ob es sich um zwei verschiedene Erkrankungen oder um eine jeweilige Variante bzw. Subgruppe einer einzigen Entität handelt, ist noch nicht abschliessend geklärt. Die Diagnosestellung ist von hoher klinischer Relevanz, da es sich um benigne Erkrankungen mit meist eindrucksvollem Therapieansprechen auf systemische Kortikosteroide handelt.

Exemplarisch möchten wir nun je einen Fall aus unserem klinischen Alltag vorstellen, um auf diese Differentialdiagnose zu sensibilisieren.

Fall 1

Ein 67-jähriger Schweizer wurde wegen Fieber und Schüttelfrost zugewiesen. Die Anamnese ergab einen Status nach Cholezystektomie, eine Colitis ulcerosa in klinischer Remission und eine primär sklerosierende Cholangitis (PSC). Wegen Letzterer wurden ambulant wiederholt Antibiotika verordnet und bei Stenose in der Hepatikusgabel eine Ballondilatation mit Drain-Einlage durchgeführt. Die Strikturen lagen am Hilus und seriell im Ductus hepatocholedochus (Abb. 1 ). Die Bürstenzytologie ergab zweimal Kernatypien, so dass ein Malignom aufgrund einer PSC nicht ausgeschlossen werden konnte. Insgesamt musste innert 4 Monaten dreimal eine ERCP mit Drainage durchgeführt werden, da es im Verlauf immer wieder zu Stenosen mit Cholangitis und Bakteriämie kam. Nach der letzten ERCP mit Drain-Einlage wurde ein erhöhtes IgG4 von 1,52 g/l gemessen und in Annahme einer IgG4-assoziierten Cholangitis eine Prednisontherapie 50 mg/d für 4 Wochen verordnet. Innert Tagen war der Patient beschwerdefrei, und bei der endoskopischen Nachkontrolle nach 6 Tagen waren die Strikturen verschwunden und die beiden Drains spontan abgegangen. Die Kortisonmedikation wurde über 6 Monate ausgeschlichen. Die Kontrollen wurden mittels MRCP durchgeführt und zeigten keine Stenosen mehr in den Gallenwegen (Abb. 2 ). Der Patient ist nun seit über 2 Jahren beschwerdefrei.

Fall 2

Ein 42-jähriger Schweizer klagte seit 4 Wochen über milde, von der Nahrungsaufnahme unabhängige Mittelbauchschmerzen, mit Gewichtsabnahme von 2 kg. Die Abdomensonographie ergab eine fragliche Raumforderung im Pankreaskopf bei erweitertem D. hepatocholedochus. Die Computertomographie (Abb. 3 ) ergab eine Raumforderung von 4 cm Durchmesser im Pankreaskopf, so dass in Annahme eines Karzinoms eine obere Endosonographie mit Feinnadelpunktion durchgeführt wurde. Die Raumforderung war gut abgrenzbar

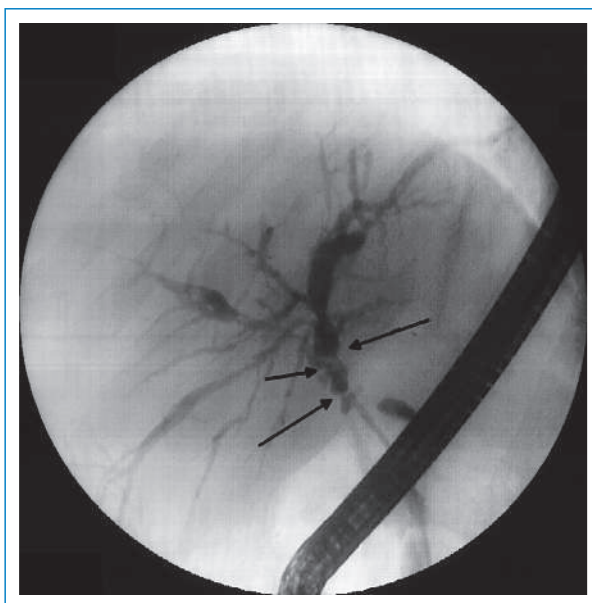


Abbildung 1
Endoskopisch retrograde Cholangiographie vor der Therapie, mit seriellen Stenosen (Pfeile) im Bereich des Ductus hepaticus.

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

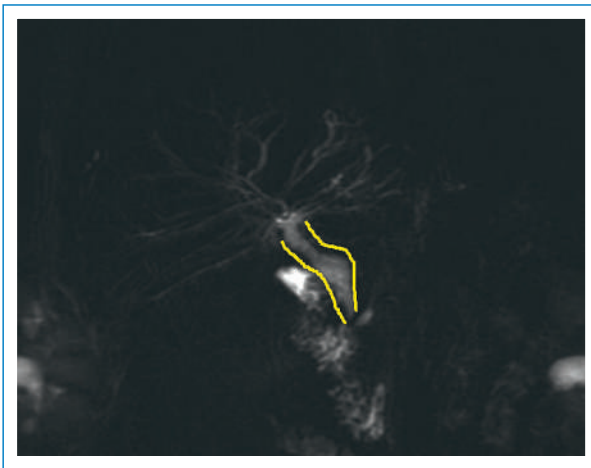


Abbildung 2
MRCP nach Steroidtherapie; die Stenosen sind verschwunden. Die gepunkteten Linien umrahmen den Ductus hepatocholedochus.

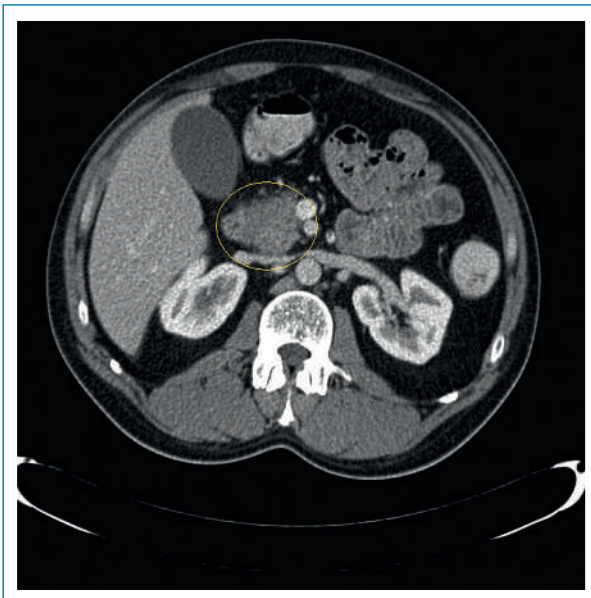


Abbildung 3
Computertomographie mit unscharf begrenzter Auftreibung des Pankreaskopfs (Ellipse).

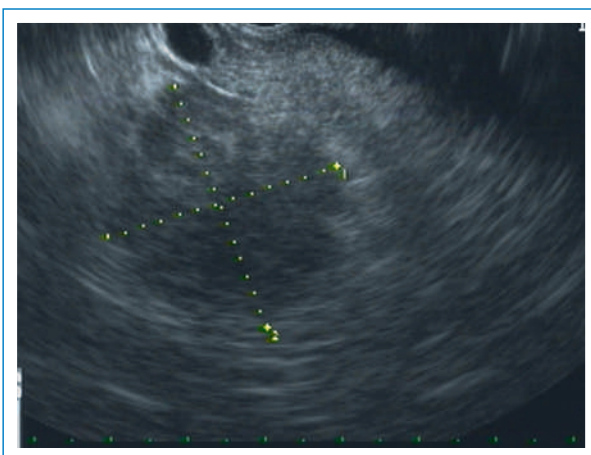



Abbildung 4
Obere flexible Endosonographie mit hypoechoischem Tumor im Pankreaskopfbereich (ausgemessen max. 4 cm).

(Abb. 4 ) , die 5-malige Feinnadelpunktion mit Bed-side-Beurteilung des Ausstriches durch die anwesende Zytologin ergab jedoch keine malignen Zellen. Der definitive Befund der Zytologie ergab lediglich fibrosierte entzündliche Veränderungen des Pankreas. Die IgG4-Bestimmung zeigte einen erhöhten Wert von 5,96 g/l. Innert 24 Stunden war der Patient auf die prompt eingeleitete Steroidmedikation mit 50 mg Prednison beschwerdefrei. Innert Wochen waren die Cholestaseparameter im Serum regredient, und der Patient ist 6 Monate nach Therapieende immer noch beschwerdefrei.

Diskussion

Die beiden vorgestellten Fälle zeigen eindrücklich, dass eine wenig bekannte Erkrankung bei vermeintlich eindeutigen Diagnosen der Gallenwege oder des Pankreas zu Verwirrung führen kann. Die letztendlich dann richtig gestellte Diagnose führt zu Erleichterung beim Patienten und ergibt eine deutlich bessere Prognose betreffend Überleben.

Diese IgG4-assoziierte autoimmunen Erkrankungen werden erst wenige Jahre als Entität wahrgenommen.

Im Jahre 1995 wurde die Autoimmunpankreatitis (AIP) mit erhöhtem IgG4 erstmals beschrieben [1]. Die Pathogenese ist nicht bekannt. Möglicherweise entspricht diese Erkrankung den seit den 1960er Jahren wiederholt beschriebenen idiopathischen chronischen Pankreatitiden mit sklerosierenden Merkmalen, die auch mit retroperitonealer Fibrosierung einhergehen können.

Die diagnostischen Kriterien der AIP wurden von japanischen Autoren 2002 erstmalig formuliert und 2006 wegen extrapankreatischer Kriterien und assoziierter Erkrankungen revidiert [2]. Genaue Angaben zu Inzidenz oder Prävalenz in Europa existieren bis dato noch nicht. Zahlen aus Japan lassen eine Prävalenz von 0,82 pro 100 000 vermuten. Männer sind doppelt sooft von der Krankheit betroffen. Die assoziierten Erkrankungen sind in Tabelle 1  aufgelistet.



Die Diagnose AIP beruht immer auf den drei Pfeilern Autoantikörpernachweis, morphologische Kriterien in den bildgebenden Verfahren und korrelierende Zytologie/Histologie, wie in Tabelle 2  gezeigt. Klinisch ist die Erkrankung nicht zuverlässig von einer akuten Pankreatitis, einer chronischen Pankreatitis oder einem Pankreastumor zu unterscheiden. Die typischen Laborparameter sind in Tabelle 3  aufgelistet, wobei der wichtigste isoliert zu bestimmende Laborparameter das IgG4 darstellt, mit einem Cut-off von >135 mg/dl. Bis

Tabelle 1. AIP-assoziierte extrapankreatische Erkrankungen.

Sklerosierende Cholangitis
Sklerosierende Sialadenitis
Retroperitoneale Fibrose
Interstitielle Nephritis
Chronische Thyreoiditis
Interstitielle Pneumonie
Lymphadenopathie (Mediastinum/Peritoneum)

Tabelle 2. Diagnostische Kriterien einer AIP.

Diagnostische Kriterien	1. Diffuse oder segmentale Einengung des Pankreas-hauptganges mit irregulärer Wand und diffuser oder lokalisierter Vergrößerung des Pankreas (Ultraschall, CT oder MRI)
	2. Erhöhte IgG4, IgG, ANA und RF
	3. Interlobuläre Fibrose mit Infiltration Lymphozyten und Plasmazellen periduktal, vereinzelt lymphoide Fokliel möglich
	Erfüllt: falls 1 und 2 und/oder 3 vorliegt
Mögliche Kriterien	Ansprechen auf Steroidmedikation
	Extrapankreatische Manifestation (Tab. 1)
Im Westen	Gehäufte Assoziation mit Colitis ulcerosa

Tabelle 3. Relevante Laborparameter bei der Diagnose AIP.

IgG4	0,08–1,4 g/l
IgG gesamt	7,0–16,0 g/l
Anti-Nukleare Antikörper (ANA)	<1:10
Rheumafaktoren	<10 IE/ml
Anti-Lactoferrin-Antikörper	<10 E/ml
Anti-PBP-Antikörper	Cut-off noch nicht definiert

auf den Anti-plasminogen-binding-protein-(PBP-)Antikörper sind alle aufgelisteten Antikörper in der Schweiz routinemässig bestimmbar.

Über den natürlichen Verlauf der Erkrankung ist kaum etwas bekannt, mutmasslich kann die Erkrankung über Jahre aktiv sein und ohne Therapie spontan bessern oder in Remission kommen [3]. Als Folge dieses «Ausbrennens» können fibrosierende Areale im Pankreas als fokale Befunde persistieren oder bei generalisiertem Befall zu einer exo-/endokrinen Insuffizienz führen; letztere kann sich unter einer Steroidtherapie bessern [4].

Bei Diagnosestellung wird eine systemische Kortikosteroidtherapie empfohlen, die initiale Dosis beträgt 0,6 mg Prednison pro Kilogramm Körpergewicht [5]. Diese Dosis wird für 2 bis 4 Wochen beibehalten, nachher wird über 3 Monate in 5-mg-Schritten (alle 1 bis 2 Wochen) bis zu einer Erhaltungsdosis von 2,5 bis 5 mg/Tag reduziert. Die Dosis wird 2 bis 3 Jahre beibehalten. Eine begleitende steroidsparende Immunsuppression wird aktuell nicht empfohlen. Rezidive der AIP können in 10 bis 20% auftreten, was eine erneute Kortisontherapie notwendig macht. Ob Steroide zur Diagnosefindung eingesetzt werden können, kann nicht abschliessend beantwortet werden. In Einzelfällen ist dies jedoch bei fehlender Kontraindikation zu diskutieren.

Aus unserer Sicht muss vor allem bei Pankreasknoten mit wiederholter endosonographisch gesteuerter Zytologie ohne maligne Zellen, jedoch mit Entzündungs- und Fibrosezellen an die AIP gedacht werden.

Die autoimmune Cholangitis stellt eine noch weniger klar definierte Entität dar. Mutmasslich handelt es sich um eine extrapancreatische Manifestation der AIP, die in bis zu 90% der AIP auftritt [6]. Es gibt allerdings, wie in unserem Fall 1, auch IgG4-assoziierte Cholangitiden ohne Pankreasbeteiligung. In letzterem Fall ist die Diagnosestellung unter Umständen sehr schwierig, was zu einem Steroidtrial führen kann. Bei negativen Antikörpern im Serum kann bei hohem Verdacht eine IgG4-Färbung aus einer Biopsie der Leber oder der Papillenregion weiterhelfen.

Schlussfolgerung

- Nicht jeder Pankreasknoten ist maligne.
- Eine akute oder chronische Pankreatitis kann autoimmun bedingt sein.
- Nicht jede Gallenwegsstenose ist maligne oder entspricht einer klassischen primär oder sekundär sklerosierenden Cholangitis.
- Die IgG4-assoziierte Cholangitis und/oder Pankreatitis ist eine neuere Entität, die in der Differentialdiagnose zu bedenken ist.
- Die Bestimmung von IgG4 und assoziierten Antikörpern im Serum ist sinnvoll.

Korrespondenz:

Dr. med. Christoph Gubler
 UniversitätsSpital Zürich
 Rämistrasse 100
 CH-8091 Zürich
[christoph.gubler\[at\]jusz.ch](mailto:christoph.gubler[at]jusz.ch)

Literatur

- 1 Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by autoimmune abnormality. A proposal of concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 1995;40:1561–8.
- 2 Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol.* 2006;41:626–31.
- 3 Kamisawa T, Anjiki H, Takuma K, Egawa N, Kubota N. The natural course of autoimmune pancreatitis. *Hepatogastroenterology.* 2009;56:866–70.
- 4 Frullini L, Scattolini C, Katsotourchi AM, Amodio A, Gabbriellini A, Zamboni G, et al. Exocrine and endocrine pancreatic function in 21 patients from autoimmune pancreatitis before and after steroid treatment. *Pancreatology.* 2010;10:129–33.
- 5 Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Tanaka M. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol.* 2010;45:471–7.
- 6 Webster GJ, Pereira SP, Chapman RW. Autoimmune pancreatitis/IgG4-associated cholangitis and primary sclerosing cholangitis: overlapping or separate diseases? *J Hepatol.* 2009;51:398–402.