



IgG4-assoziierte Erkrankungen – was steckt dahinter?

Erik Deman^a, Stephan Dirnhofer^b, Dorothee Iven^c, Andreas Zeller^d, Thomas Daikeler^e

^a Klinik für Rheumatologie und Physikalische Medizin, Kantonsspital Aarau

^b Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel

^c Innere Medizin, Universitätsspital Basel

^d Praxis Hammer, Basel


^e Klinik für Rheumatologie, Universitätsspital Basel


Quintessenz

- IgG4-assoziierte Erkrankungen werden immer häufiger diagnostiziert. Bei unklaren Raumforderungen oder inflammatorischen Organläsionen sollte an eine solche Erkrankung gedacht werden.
- Die differentialdiagnostische Abgrenzung zu Malignomen oder benignen Erkrankungen (Granulomatose mit Polyangiitis, Infektionen, Autoimmunerkrankungen etc.) ist wegen der therapeutischen Konsequenzen entscheidend.
- Neben organspezifischen Diagnosekriterien gibt es nun umfassende diagnostische Kriterien, die im klinischen Alltag anwendbar sind.

IgG4-assoziierte Erkrankungen werden seit einigen Jahren zunehmend diskutiert und diagnostiziert. Inzwischen ist eine entsprechende Pathologie mit vermehrt IgG4-produzierenden Plasmazellen in nahezu jedem Organ beschrieben. Für den Patienten ist die Abgrenzung zum Malignom von entscheidender Bedeutung. Dabei können die kürzlich entwickelten umfassenden Diagnosekriterien helfen, auf die hier näher eingegangen werden wird.

Fallvorstellung

Eine 79-jährige Patientin präsentierte sich im Jahr 2010 mit seit zwei Jahren bestehenden Schmerzen in der oberen Brustwirbelsäule (BWS) mit Ausstrahlung nach lateral entlang der Rippen. Zwölf Jahre zuvor war aufgrund eines unklaren, der Dura anhängenden Tumors eine Laminektomie BWK8 durchgeführt worden. Im MRT von 2010 zeigte sich ein epiduraler zirkulärer Tumor mit homogener Kontrastaufnahme von BWK2–8 (Abb. 1 ) . Die Laborabklärungen waren unauffällig, einschliesslich der Immunglobuline (Ig) und IgG-Subklassen.

Es wurden eine Laminektomie und eine partielle Resektion der Masse an der Dura im Segment Th 5 durchgeführt. Postoperativ besserten sich die Schmerzen zunächst, nach sechs Wochen traten sie jedoch erneut auf. Die histopathologische Untersuchung ergab einen lympho-plasmazellulären fibro-inflammatorischen Prozess mit signifikantem Anteil von IgG4-positiven Zellen (>50/HPF) (Abb. 2 ) . Die zwölf Jahre zuvor entnommene Histologie wurde reevaluiert, und es zeigte sich ebenso eine Infiltration mit IgG4-positiven Plasmazellen. Daher wurde eine IgG4-assoziierte Erkrankung mit Beteiligung der Dura mater vermutet. In Abwesenheit eines Malignoms oder eines infektiösen Prozesses wurde eine Steroidtherapie in die Wege geleitet, die zu einer raschen Remission führte.

noms oder eines infektiösen Prozesses wurde eine Steroidtherapie in die Wege geleitet, die zu einer raschen Remission führte.

Geschichte und Epidemiologie

Im Jahr 2001 beschrieb eine japanische Arbeitsgruppe erstmals die charakteristische Histologie mit dichten, lympho-plasmazellulären Infiltraten, storiformer (rad-speichenförmiger) Sklerose, obliterativer Phlebitis und exzessiv IgG4-produzierenden Plasmazellen bei einem Patienten mit einer Pankreatitis, die nicht durch Alkohol induziert war [1]. Schliesslich entstand der Begriff der «IgG4-assoziierten Erkrankungen». Die Inzidenz dieser Erkrankungen ist schwierig zu evaluieren, weil einheitliche diagnostische Kriterien noch nicht lange existieren und die Erkrankung wahrscheinlich häufig noch nicht diagnostiziert wird. Am häufigsten sind Männer in der 5. und 6. Lebensdekade betroffen [12]. Es besteht eine Prädisposition für Allergien [13, 14].

Labor und Histologie

Patienten mit IgG4-assoziierten Erkrankungen haben häufig eine Hypergammaglobulinämie mit Erhöhung von IgE, IgG und IgG4. Eine Hypokomplementämie kann vorkommen [2].

Von zentraler Bedeutung in der Diagnostik sind die histopathologischen Befunde. Folgende drei sind dabei als charakteristisch zu betrachten.

1. Dichte lympho-plasmazelluläre Entzündungsinfiltrate,
2. Fibrose mit storiformer Anordnung,
3. Obliterative Phlebitis.

Andere Befunde, die bei IgG4-assoziierten Erkrankungen vorkommen können, sind die Phlebitis ohne Obliteration des Lumens und eine erhöhte Zahl von eosinophilen Granulozyten. In Lymphknoten, Lunge, Tränendrüsen und kleinen Speicheldrüsen können die storiforme Fibrose oder die obliterative Phlebitis fehlen. Nicht vereinbar mit IgG4-assoziierten Erkrankungen sind Epitheloidzellgranulome und prominente neutrophile Infiltrate.

Sekundär zur klassischen Histopathologie spielt auch die Immunhistochemie für IgG4 eine Rolle. Die Anzahl der IgG4-positiven Plasmazellen wird – absolut und relativ – bestimmt, mit organspezifischen absoluten Cut-off-Werten, abhängig vom Grad der Fibrose bei Diagnosestellung. So gelten zum Beispiel im Pankreas >50 IgG4



Erik Deman

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



Abbildung 1
T2-gewichtetes MRT der BWS mit Tumor entlang der Dura mater.

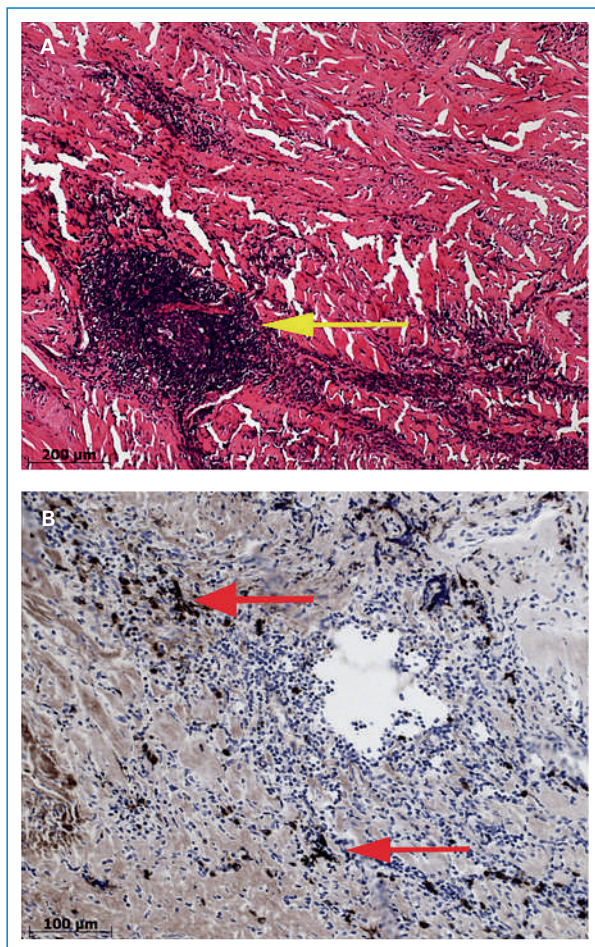


Abbildung 2
A Weichteilgewebe mit dichten lympho-plasmazellulären Entzündungszellinfiltraten und ausgeprägter Sklerose.
B Immunhistochemie für IgG4 mit zahlreichen, überwiegend gruppierten IgG4-exprimierenden Plasmazellen (>50/hpf).

positive Plasmazellen/high power field (hpf) als hoch suggestiv (ein hpf entspricht dem im Mikroskop sichtbaren Ausschnitt bei 400-facher Vergrößerung, es liegt je nach Okular zwischen 0,2 und 0,4 mm²). Im Retroperitoneum dagegen reichen >30 IgG4-positive Plasmazellen. Ein relatives Verhältnis von IgG4/IgG-positiven Zellen >40% wird als Cut-off in allen beteiligten Organen gefordert.

Desphande et al. publizierten das 2011 bei einem internationalen Symposium von Klinikern, Pathologen, Radiologen und Grundlagenforschern in Boston erarbeitete Consensus statement zur histologischen Diagnostik der IgG4-assoziierten Erkrankungen. Von den drei charakteristischen histologischen Befunden müssen mindestens zwei vorliegen, zusammen mit einer Ratio von IgG4/IgG-positiven Zellen >40% und einer organspezifischen Anzahl von IgG4-positiven Plasmazellen/hpf, um von einem «histologisch hoch suggestiven Befund» für eine IgG4-assoziierte Erkrankung reden zu können. Liegt nur ein charakteristischer histologischer Befund vor, ist die histologische Diagnose wahrscheinlich [5].

Immunbiologie von IgG4

IgG4 ist im Serum in niedriger Konzentration vorhanden (0,35–0,51 mg/ml), was einem Anteil von 5% am totalen IgG entspricht [3, 4]. IgG4 unterscheidet sich von anderen IgG durch seine schwache Bindung an C1q und den Fc-Rezeptor [6, 7]. Dadurch besteht nur ein geringes Potential für eine Aktivierung des Immunsystems. IgG4 hat die Fähigkeit, sich in zwei halbe Moleküle zu spalten, die jeweils aus einer Schwer- und Leichtkettenkomponente bestehen. Diese «halben» Immunglobuline aggregieren mit anderen «halben» IgG4-Molekülen mit anderer Spezifität zu einem neuen bispezifischen IgG4-Molekül, das nicht in der Lage ist, einen Crosslink zwischen Antigenen herzustellen [8].

Aufgrund experimenteller Daten und Studien an Patienten mit Allergien, die eine Immunotherapie bekamen, wird eine regulatorische Funktion von IgG4 auf das Immunsystem suggeriert [9]. In einem Mausmodell von Myasthenia gravis sind IgG1-Antikörper gegen ACh-Rezeptoren in der Lage, Myasthenia gravis zu induzieren; dies ist nicht der Fall, wenn IgG4-Antikörper gegen ACh-Rezeptoren infundiert werden. Darüber hinaus konnte man mit einer Vorbehandlung mit IgG4-Antikörpern gegen ACh-Rezeptoren die Entstehung einer Myasthenia gravis nach Infusion von IgG1 gegen ACh-Rezeptoren verhindern [8].

Gestützt wird diese Immunregulationsthese durch Befunde aus Speicheldrüsenbiopsien von Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom, verglichen mit der Mikulicz-Erkrankung, die als IgG4-assoziierte Erkrankung gilt. Bei Letzterer wurden mehr IL-4, IL-10 und TGF-beta-mRNA exprimiert, also charakteristische Zytokine von regulatorischen T-Zellen. Tatsächlich wurde bei den Mikulicz-Patienten, aber nicht bei den Sjögren-Patienten, eine FoxP3-Expression von Lymphozyten in der Nachbarschaft von IgG4-produzierenden Plasmazellen gefunden. FoxP3 gilt als Surrogatmarker für regulatorische T-Zellen [10].

Tabelle 1

Auswahl von Fallserien von IgG4-assoziierten Erkrankungen, Behandlung und Outcome.

Organ [Referenz]	n	IgG4 (Serum)	Therapie und IgG4 bei Follow-up
Pankreas [18, 19, 20]	40	Erhöht bei 34/40 untersuchten Personen	Remission und Abfall des IgG4-Levels unter Glukokortikoid-Therapie bei 23 Patienten, keine Therapie erwähnt in 17 Fällen
Nase, Sinus [21]	31	Erhöht in allen Fällen	Abfallender Serum-IgG4-Level unter Glukokortikoid-Therapie
Augenanhangsgebilde [22, 23]	14	Erhöht bei 12/12 untersuchten Personen	Steroidtherapie bei 8 Patienten mit gutem Ansprechen
Schilddrüse [24]	33	Erhöht bei 4/5 untersuchten Personen	14 Fälle mit chirurgischer Therapie
Aorta thoracica [25, 26]	16	Nicht erhöht nach Resektion	Chirurgisch
Idiopathische zervikale Fibrose [27]	4	Erhöht bei 1/1 untersuchten Person	2 Fälle mit Ansprechen auf Glukokortikoide, die anderen Fälle chirurgisch behandelt
Leber [28]	4/60	Erhöht bei 4/60 Patienten mit Autoimmunhepatitis	Normalisierung von IgG4 und klinisches Ansprechen auf Glukokortikoide
Meningen [12]	5	Nicht untersucht	–
Niere [29]	23	Erhöht in allen Fälle	Unter Glukokortikoid-Therapie Ansprechen in 18/21 Fällen
Speicheldrüsen [31]	11	Nicht untersucht	–
Lunge und Pleura [32]	21	Erhöht bei 9/11 untersuchten Personen	6/6 sprachen an auf Glukokortikoid-Therapie
Mamma [33]	4	Erhöht bei 1/1 untersuchten Person	Chirurgisch
Aorta abdominalis [34]	13	Erhöht in allen Fällen	Chirurgisch

Eine Erhöhung von IgG4 und der histologische Nachweis einer Prädominanz von IgG4-positiven Plasmazellen werden bei einer Reihe von entzündlichen Erkrankungen gefunden [5], ohne dass die Kriterien für eine IgG4-assoziierte Erkrankung erfüllt sind. Dies ist möglicherweise als Ausdruck einer Reaktion auf eine Entzündung zu interpretieren. Weshalb bei den IgG4-assoziierten Erkrankungen diese Reaktion zur eigentlichen Erkrankung wird, ist unklar. IgG4-assoziierte Erkrankungen sind deshalb als Folge von regulativen Reaktionen des Immunsystems zu betrachten, die ausser Kontrolle geraten sind.

Klinik

Die Klinik der IgG4-assoziierten Erkrankungen wird zum einen durch eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Inflammation bestimmt, zum anderen aber auch durch eine Verdrängung von gesundem Gewebe durch einen tumorösen Prozess [11]. Es kann nur ein Organ, aber auch mehrere Organe synchron oder metachron betroffen sein [15].

Inzwischen sind von nahezu allen Organen entsprechende Erkrankungsmanifestationen beschrieben. Am besten definiert ist die Autoimmunpankreatitis. Die Liste der IgG4-assoziierten Erkrankungen umfasst unter anderem orbitale Pseudotumore, sklerosierende Cholangitis, tubulointerstitielle Nephropathie, Periaortitis/retroperitoneale Fibrose, Autoimmunhypophysitis, Pachymeningitis, Mikulicz-Erkrankung, mediastinale Sklerose und Castleman's disease (Tab. 1 ↻) [16, 17].

An eine IgG4-assoziierte Erkrankung sollte der Kliniker unter anderem denken bei unklarem «Pankreastumor», retroperitonealer Raumforderung oder rezidivierenden Speicheldrüsenanschwellungen, nachdem ein primäres Sjög-

rensyndrom ausgeschlossen wurde. In einem solchen Fall kann die IgG4-Bestimmung im Serum richtungsweisend sein.

Diagnostische Kriterien für IgG4-assoziierte Erkrankungen

Die klinischen Symptome der betroffenen Patienten variieren, primär abhängig von den betroffenen Organen. Es wurden daher für einzelne Organe spezifische diagnostische Kriterien erarbeitet wie zum Beispiel für die Mikulicz-Erkrankung, die Autoimmunpankreatitis und IgG4-assoziierte Nierenerkrankungen [15]. Diese Kriterien sind auf andere betroffene Organe nicht anwendbar und zudem den meisten klinisch tätigen Ärzten nicht geläufig. Zwei japanische Arbeitsgruppen um K. Okazaki und H. Umehara entwickelten daher 2011 umfassendere diagnostische Kriterien für IgG4-assoziierte Erkrankungen (Tab. 2 ↻).

Klinische Untersuchung

Klinische Untersuchung und Bildgebung mittels Sonographie, CT und MRT zeigen eine diffuse, lokalisierte Schwellung, Masse oder Verdickung in einzelnen oder multiplen Organen [15].

Immunologische Untersuchung

Laboruntersuchungen zeigen einen erhöhten Serumlevel von IgG4 (>135 mg/dl). Dabei ist zu beachten, dass es altersabhängige Cut-offs für normale IgG4-Werte gibt. Erhöhte IgG4-Werte kommen auch bei anderen Erkrankungen vor, zum Beispiel bei atopischer Dermatitis, Pemphigus, Asthma, Granulomatose mit Polyangiitis (Morbus Wegener), anderen Vaskulitiden, rheumatoider Arthritis und Tumorerkrankungen (z.B. Pankreaskarzi-

Tabelle 2

Diagnosekriterien für IgG4-assoziierte Erkrankungen 2011 [15].

1. Klinische Untersuchung zeigt diffuse/lokalisierte Schwellung oder Masse in einem oder multiplen Organen
2. Labor zeigt erhöhte Serum-IgG4-Konzentration (135 mg/dl)
3. Histopathologisch: a) markante Lymphozyten- und Plasmazellinfiltration und Fibrose b) Infiltration mit IgG4-positiven Plasmazellen mit IgG4/IgG-positiven Zellen >40% und >10 IgG4-positiven Plasmazellen/hpf
Definitive Diagnose: Alle 3 Kriterien Wahrscheinliche Diagnose: Kriterien 1 und 3 Mögliche Diagnose: Kriterien 1 und 2 plus Ausschluss einer anderen Diagnose

nom) [35, 15]. Eine IgG4-Erhöhung im Serum ist also nicht notwendigerweise spezifisch für IgG4-assoziierte Erkrankungen, allerdings sprechen sehr hohe Werte für eine IgG4-assoziierte Erkrankung und gegen eine andere Ursache. Zu beachten ist dabei, dass IgG4-Messungen für hohe Werte nicht validiert sind. Patienten mit früher oder sehr limitierter Erkrankung können normwertige IgG4-Serumlevel haben. Bei solchen Patienten wurde eine IgG4/IgG-Ratio von >8% als diagnostisches Kriterium vorgeschlagen [36].

Histopathologische Untersuchung

Die Histopathologie ist von entscheidendem Stellenwert. Typisch sind dichte, lympho-plasmazelluläre Infiltrate. Eine storiforme Fibrose und obliterative Phlebitis sind charakteristisch. Allerdings gibt es organabhängige Besonderheiten, zum Beispiel keine obliterative Phlebitis in Lymphknoten, nur selten in der Tränendrüse. Gefordert wird zusätzlich der Nachweis einer Infiltration durch IgG4-positive Plasmazellen. Dabei sollten eine Ratio von IgG4/IgG-positiven Zellen >40% und >10 IgG4-positive Plasmazellen/hpf vorliegen [15]. Die Grenzwerte können von Organ zu Organ etwas variieren. [5]

In den Fällen mit wahrscheinlicher oder möglicher Diagnose sollten zusätzlich organspezifische Diagnosekriterien angewendet werden (Autoimmunpankreatitis, Mikulicz-Erkrankung, IgG4-assoziierte Nephropathie [2]). In unserem Fallbeispiel ist die Diagnose der IgG4-assoziierten Erkrankung wahrscheinlich, denn die Kriterien 1 und 3 sind erfüllt.

IgG4-assoziierte Erkrankungen sind meist steroidsensibel. Allerdings sprechen auch Lymphome oder paraneoplastische Läsionen auf Glukokortikoide an, weshalb zur besseren Abgrenzung kein Steroidversuch vor Abschluss der Diagnostik (Histologiegewinnung) durchgeführt werden sollte. Differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden sollten ähnliche Erkrankungen wie Sjögren-Syndrom, primär sklerosierende Cholangitis, multizentrische

Castleman's disease, Sarkoidose und granulomatöse Vaskulitiden [15].

Therapie

Ein Charakteristikum der IgG4-assoziierten Erkrankungen ist das rasche und gute Ansprechen auf Glukokortikoide. Gelegentlich kommt es auch zu Spontanremissionen [37]. Bei fortgeschrittener Gewebsfibrose scheinen Glukokortikoide weniger wirksam [38]. Falls es nach einem Therapieversuch mit Glukokortikoiden in ausreichender Dosis (für die Autoimmunpankreatitis wurden 0,5 mg/kg/KG Prednisolon vorgeschlagen) zu keinem Ansprechen kommt, muss die Diagnose neu überdacht werden [15].

Bei echten Glukokortikoid-Nonrespondern wurde erfolgreich Rituximab eingesetzt, eine Zulassung für IgG4-assoziierte Erkrankungen besteht jedoch nicht. Vielversprechend und derzeit in Evaluation sind andere Plasmazell-toxische Substanzen. Eine chirurgische Therapie ist aufgrund der erwähnten medikamentösen Therapiemöglichkeiten keine Option.

Falls bei Diagnosestellung ein erhöhtes Serum-IgG4 besteht, kann dieser Parameter neben der Klinik und Bildgebung als Verlaufswert bzw. Indikator für ein Therapieansprechen, aber auch ein Rezidiv genutzt werden. Typischerweise, aber nicht immer, kommt es unter Therapie zu einem Abfall der IgG4-Serumspiegel (Tab. 1) [37, 39].

Korrespondenz:

Dr. med. Erik Deman
Kantonsspital Aarau AG
Klinik für Rheumatologie und Physikalische Medizin
Tellstrasse 15
CH-5001 Aarau
[erik.deman\[at\]ksa.ch](mailto:erik.deman[at]ksa.ch)

PD Dr. med. Thomas Daikeler
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
[Thomas.Daikeler\[at\]usb.ch](mailto:Thomas.Daikeler[at]usb.ch)

Empfohlene Literatur

- Deshpande V, Zen Y, Chan, K et al. Consensus Statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012;25(9):1181–92.
- Okazaki K, Umehara H. Are classification criteria for IgG4-RD now possible? The concept of IgG4-related disease and proposal of comprehensive diagnostic criteria in Japan. *Int J Rheumatol.* 2012 Article ID 357071; doi.org/10.1155/2012/357071.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.