

# Fallvorstellung

Dr. med. Marco Sprecher, Oberarzt Rheumatologie

# Fall

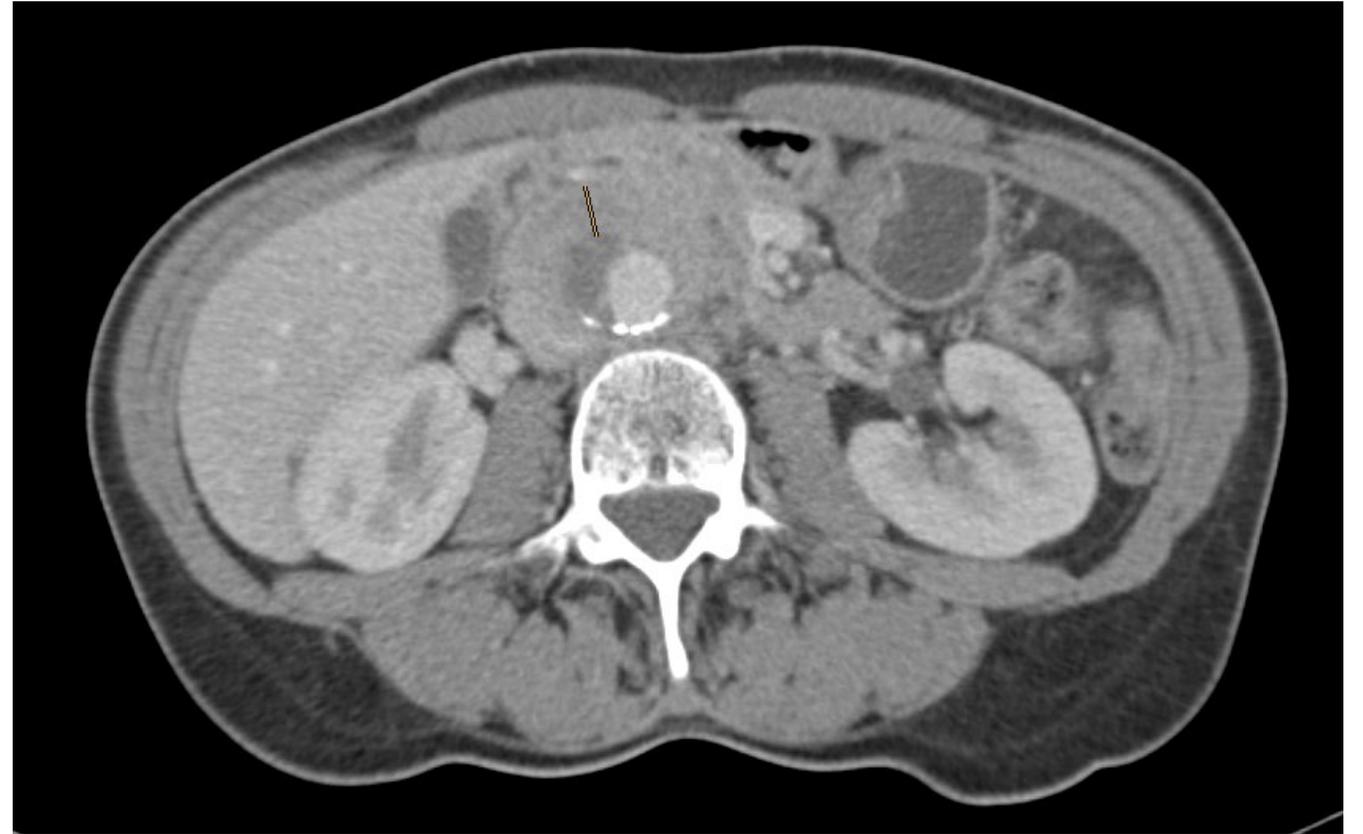
- 65-jährige Frau mit **Schwächegefühl**, Druck im unteren **Bauch**, Aufstossen, Appetitlosigkeit
- Bekannte Sigmadivertikulose, Rhinokonjunktivitis allergica
- Labor: Lk 4.3 G/l, CRP 54.4 mg/l, Hb 9.9 g/dl



Bild abgerufen am 28.11.21 auf <https://www.healthline.com/health/womens-health/pelvic-pain-in-women>

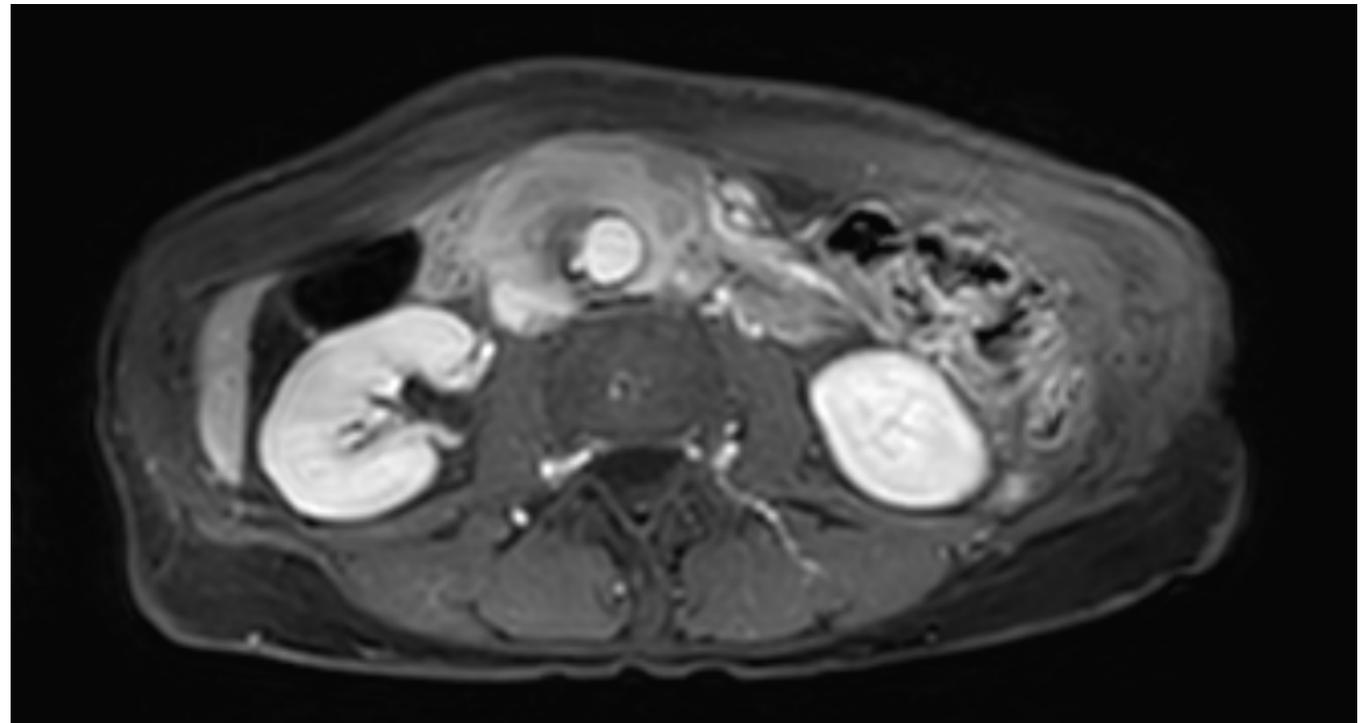
# Fall

- CT Abdomen: **infrarenales Bauchaortenaneurysma** (27 x 29 mm) mit leichtgradiger KM-Aufnahme in umgebendem **Weichteilmantel** DD infektiös



# Fall

- MRI Abdomen: **Vd. a. infiziertes mykotisches Aneurysma** der infrarenalen Bauchaorta mit kleineren Wandabszessen und Ausdehnung auf A. iliaca communis bds.



# Fall

- **Infektiologische Abklärungen**

2x2 Blutkulturen, Urinkultur, Quantiferon, diverse Serologien (Lues, HIV, HBV, HCV, Brucella species, Chlamydomphila pneumoniae, Coxiella burnetii ph., Leptospira interrogans, Bartonella henselae, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila)

- **Empirische Antibiotika**

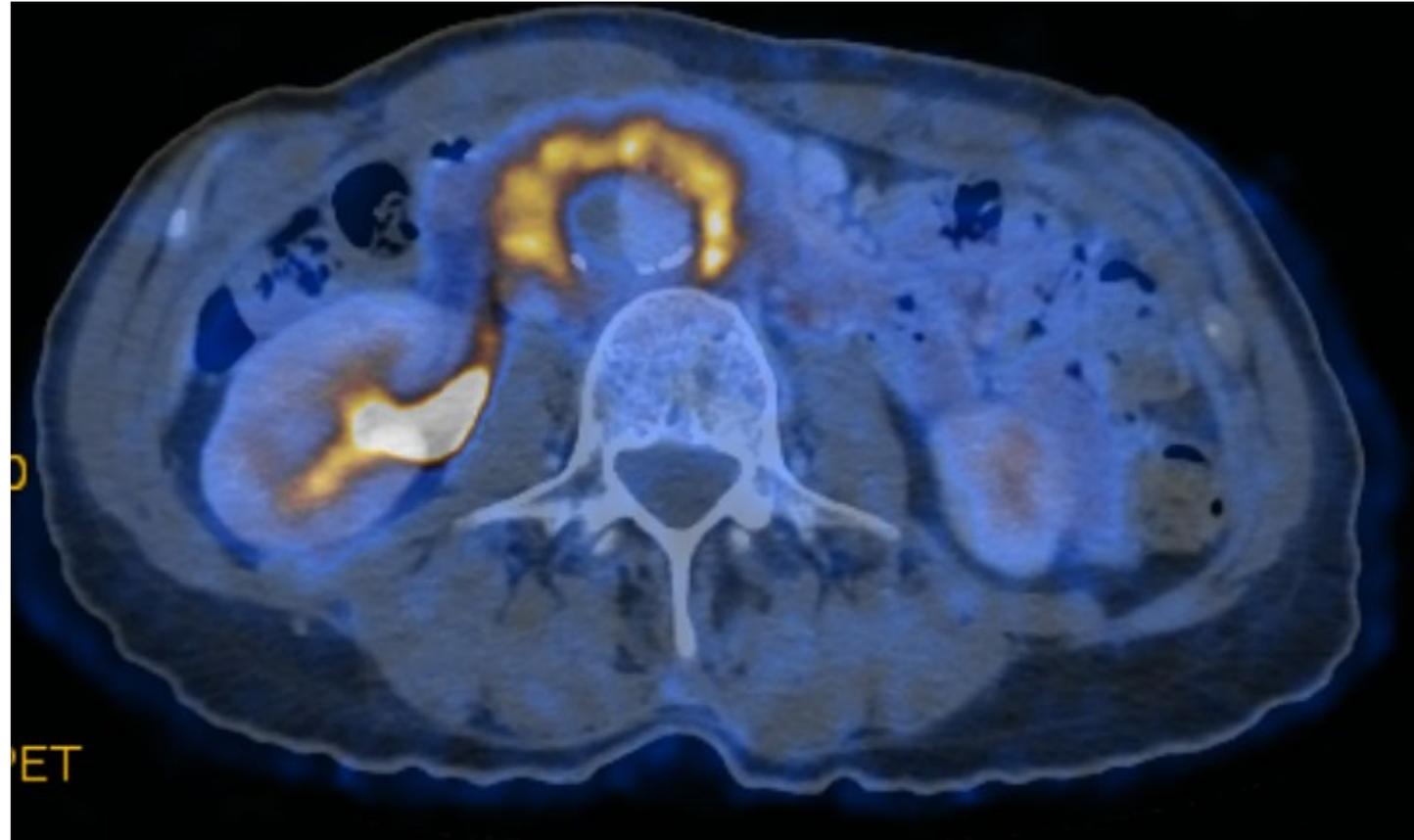
Piperacillin/ Tazobactam + Vancomycin

- **Kein Ansprechen**



# Fall

- **PET CT:** infrarenales BAA mit metabolisch aktiver Weichteilmanschette, a. e. inflammatorisch, weniger mykotisch
- Rheumatologisches Konsil:
  - ANA, ANCA neg.
  - **Vd. a. Aortitis/ Periaortitis DD im Rahmen einer IgG4-assoziierten Erkrankung**



# Fall

- Therapie:
  - **Methylprednisolon** i.v. für 3 Tage
  - Danach **Prednison** 60 mg/d für 2 Wochen, 50 mg/d für 2 Wochen, Reduktion um 10 mg alle 2-3 Wochen bis auf 20 mg/d
  - **Methotrexat**



Klinische Besserung innert Tagen, CRP normalisiert

# Fall

- **Prednison ganz ausgeschlichen**
- Intermittierende gürtelförmige **Bauch- und Rückenschmerzen**
- Duplexsonographie nach 1 Jahr: leichte Zunahme der Weichteilmanschette um Aneurysma
- Labor:
  - **CRP max. 30 mg/l**
  - IgG4 normwertig
  - IgG4-positive Plasmoblasten nicht erhöht
- Wechsel von MTX auf **Azathioprin**, erneuter Stoss mit **Methylprednisolon** mit anschliessender Gabe von **Prednison** à 60 mg ausschleichend



Bild abgerufen am 28.11.21 auf <https://www.healthline.com/health/womens-health/pelvic-pain-in-women>



# Fall

- Stopp von AZA nach 2 Monaten wegen Blutbildveränderungen
- Wechsel auf **Rituximab** 2x 1 g i.v.
- Darunter Krankheitsaktivität kontrolliert, Prednison kann ganz ausgeschlichen werden
- Erhaltungstherapie Rituximab 1x 500 mg i.v. alle 6 Monate



Bild abgerufen am 28.11.21 auf <https://www.perlentaucher.de/karikaturen-und-cartoons/02-07-2009/karikaturen-und-cartoons.html>

# Fall

- Fallanalyse:
  - Kann eine **IgG4-assoziierte Erkrankung** daraus geschlossen werden?



Bildquelle: © Black Eyed Peas

**USZ** Universitäts  
Spital Zürich

# IgG4- assoziierte Erkrankung

Dr. med. Marco Sprecher, Oberarzt  
Rheumatologie

Rheuma-Workshop, 02.12.2021, Zürich



# IgG4-RD: Nomenklatur

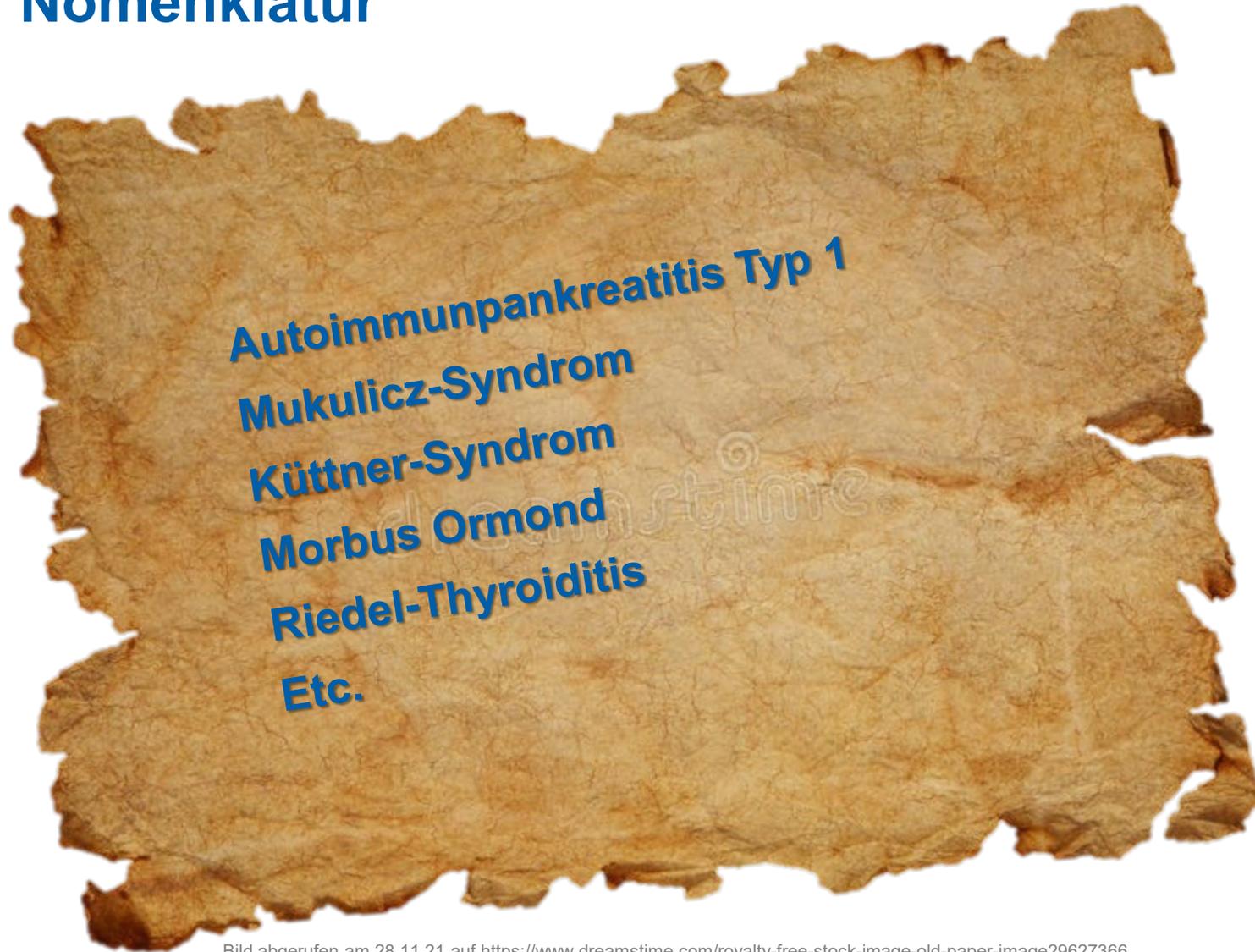


Bild abgerufen am 28.11.21 auf <https://www.dreamstime.com/royalty-free-stock-image-old-paper-image29627366>

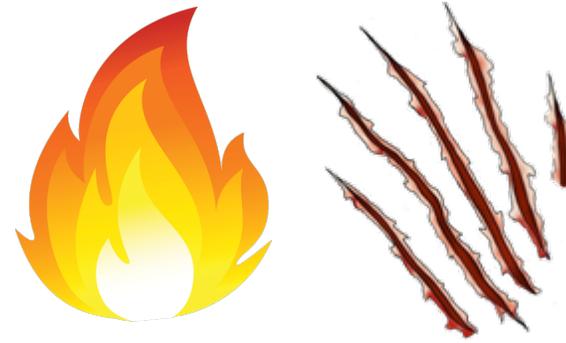


Johann Anton  
Freiherr von  
**Mikulicz-Radecki**  
(1850-1905)

Bildquelle: Gottheil und Sohn (Hofphotograph,  
Königsberg), abgerufen am 22.11.21 auf  
[https://www.bukowina-portal.de/de/ct/135-  
Johann-von-Mikulicz-Radecki](https://www.bukowina-portal.de/de/ct/135-Johann-von-Mikulicz-Radecki)

# Allgemeines

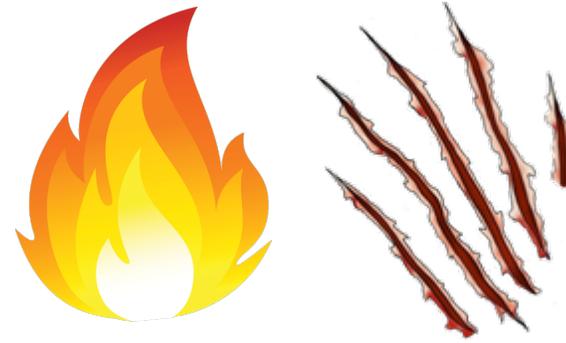
# IgG4-RD: Allgemeines



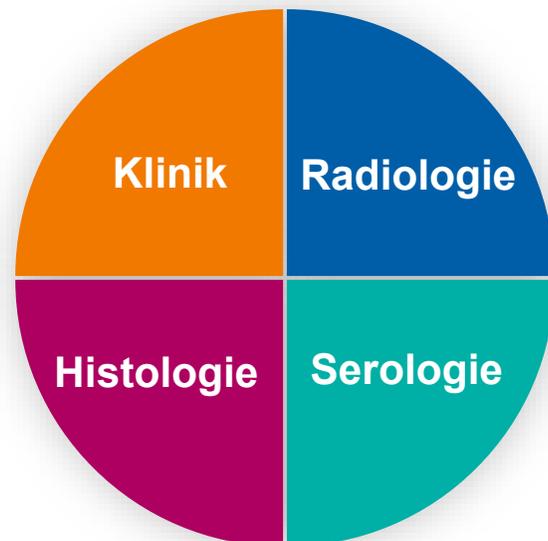
- **Fibro-inflammatorische** Multisystemerkrankung → entzündlichen **Schwellungen** und **Raumforderungen**
- Charakteristische Histologie mit hohem Anteil an **IgG4-exprimierenden Plasmazellen**
- In multiplen Organen und Körperregionen (zeitgleich oder nacheinander)
- Kann zu **Organdysfunktion, Organversagen** bis hin zum **Tod** führen.
- Kann **verwechselt** werden mit Malignom, Infekt oder anderen immunvermittelten Erkrankungen (Sjögren, (ANCA-assoziierte) Vaskulitis etc.)

- Bild Feuer abgerufen am 28.11.2021 auf <http://assets.stickpng.com/images/58469c62cef1014c0b5e47f6.png>  
- Bild Narbe abgerufen am 28.11.2021 auf <https://cdn.picpng.com/scars/small/scars-hd-33384.png>

# IgG4-RD: Allgemeines



- **Alle Organe** möglich, aber es gibt Prädilektionsstellen:  
→ Grosse Speicheldrüsen, Orbita, Tränendrüsen, Pankreas, Gallengänge, Lunge, Nieren, Aorta, Retroperitoneum, Meningen, Schilddrüsen
- Diagnose anhand **klinischer, serologischer, radiologischer** und **histopathologischer** Befunde



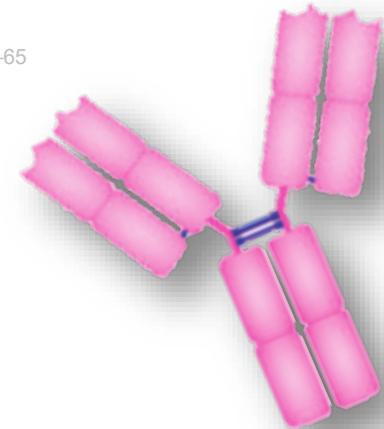
- Bild Feuer abgerufen am 28.11.2021 auf <http://assets.stickpng.com/images/58469c62cef1014c0b5e47f6.png>  
- Bild Narbe abgerufen am 28.11.2021 auf <https://cdn.picpng.com/scars/small/scars-hd-33384.png>

# IgG4 – qu'est-ce que c'est?

# IgG4 – qu'est-ce que c'est?

- IgG-Subklasse mit dem normal **geringsten** Serumspiegel (1-5 % des Gesamt-IgG)
- Immunologische Funktion immer noch nicht völlig geklärt → a. e. immunologische **Toleranzinduktion**
- IgG4 aktiviert **nicht** die klassische Komplementkaskade (keine Bindung an Komplement-Rezeptoren) und bindet auch **nicht** an niedrigaffine Fc-Rezeptoren

- Bindon CI, Hale G, Bruggemann M, Waldmann H (1988) Human monoclonal IgG isotypes differ in complement activating function at the level of C4 as well as C1q. JExpMed168:127–142
- Burton DR, Gregory L, Jefferis L (1986) Aspects of the molecular structure of the IgG subclasses. Monogr Allergy19:7–35
- JefferisR,PoundJ,LundJ,GoodallM(1994)Effector mechanisms activated by human IgG subclass antibodies:clinicalandmolecularaspects.AnnBiol Clin (Paris)52:57–65



# IgG4 – qu'est-ce qu'est-ce?

- IgG4-Schwerketten **haben** nur sehr kurze Hinge-Region, welche **instabil** ist, wodurch IgG4 **spontan** in 2 Hemimoleküle mit je 1 Schwer-/Leichtkette zerfällt
- Hemimoleküle fügen sich mit anderen Hemimolekülen (mit anderer AG-Spezifität) wieder **zusammen**
- Diese bispezifischen IgG4-Moleküle können **nicht** wie IgG1-3 identische AG kreuzvernetzen und grosse Immunkomplexe bilden, welche Immunsystem aktivieren

Witte, T. Immunologische Grundlagen der IgG4-RD. *Z Rheumatol* 75, 660–665 (2016).  
<https://doi.org/10.1007/s00393-016-0123-1>

# Pathogenese

# IgG4-RD: Pathogenese

- IgG4 sind wahrscheinlich **nicht** pathogen
  - eher **Epiphänomen** mit antiinflammatorischer Rolle als Reaktion auf Zytokine wie IL-4
- IgG4-Erhöhung **nicht spezifisch** für IgG-RD
  - auch bei Allergien, EGPA, Sarkoidose, multizentrischer Castlemanerkrankung u.v.m.
- A. e. **autoimmune** Erkrankung mit Beteiligung von B- und T-Zellen (v. a. CD4+ sowie folliculäre T-Helferzellen)
- Verschiedene **postulierte Autoantigene**
  - z. B. Galectin-3, Laminin 111, Annexin A11, welche durch unbekannte Mechanismen Toleranz verlieren

• Della Torre, E., Mattoo, H., Mahajan, V. S., Carruthers, M., Pillai, S., & Stone, J. H. (2014). Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease. *Allergy*, 69(2), 269–272. <https://doi.org/10.1111/all.12320>

• Mattoo, H., Della-Torre, E., Mahajan, V. S., Stone, J. H., & Pillai, S. (2014). Circulating Th2 memory cells in IgG4-related disease are restricted to a defined subset of subjects with atopy. *Allergy*, 69(3), 399–402. <https://doi.org/10.1111/all.12342>

• Haralampos M Moutsopoulos MD. Pathogenesis and clinical manifestations of IgG4-related disease. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021.



# Epidemiologie

# IgG4-RD: Epidemiologie

- Prävalenz 0.28-1.08 pro 100'000

Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, Kawa S, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki Y, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D; Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan G4 team. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol*. 2012 Feb;22(1):1-14. doi: 10.1007/s10165-011-0508-6. Epub 2011 Sep 1. PMID: 21881964; PMCID: PMC3278618

- Meist männliche Prädominanz

Quelle: Wallace, Z. S., Zhang, Y., Perugino, C. A., Naden, R., Choi, H. K., Stone, J. H., & ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Committee (2019). Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Annals of the rheumatic diseases*, 78(3), 406–412. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214603>:

- 6. und 7. Lebensjahrzehnt (>50 %), aber auch im Kindesalter möglich

Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K (2012) Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan Based on Nationwide Survey in 2009. *Int J Rheumatol* 2012:358371

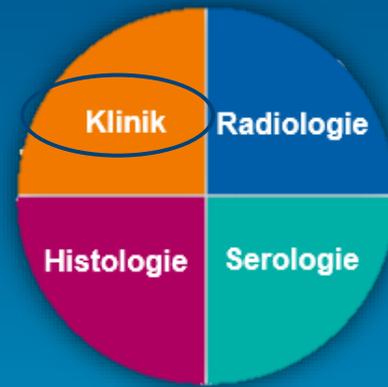


**Table 3**  
Demographics and key covariates according to IgG4-RD phenotype groups (derivation cohort)

Covariate	Group 1 'Pancreato-Hepato-Biliary'	Group 2 'Retroperitoneum and Aorta'	Group 3 'Head and Neck-Limited'	Group 4 'Mikulicz and Systemic'
Female (%)	21%	25%	76%	22%
Asian (%)	37%	25%	67%	52%
Age at diagnosis (year, mean, SD)	63 (13)	58 (16)	55 (13)	63 (13)
Time to diagnosis (year, mean, SD)	0.9 (1.8)	1.8 (4.0)	2.3 (3.4)	2.0 (3.6)
Serum IgG4 concentration (mg/dL, median, IQR)	316 (147–622)	178 (63–322)	445 (183–888)	1170 (520–2178)

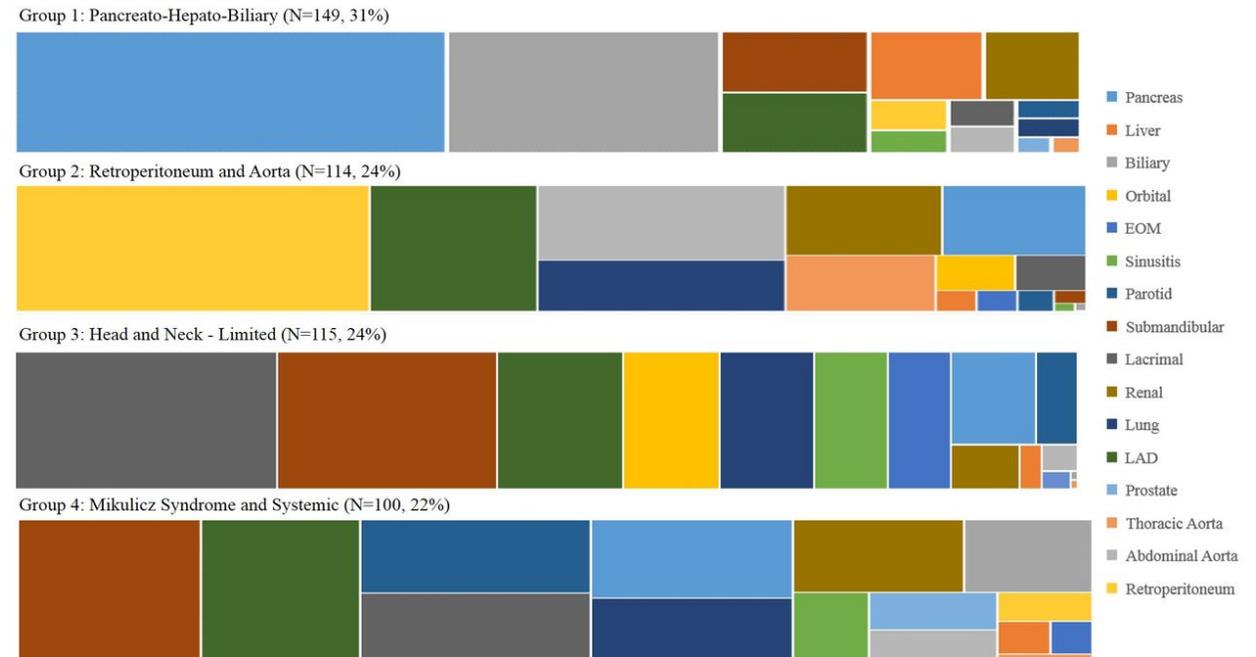
Bild abgerufen am 29.11.21 auf [https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/376/bilder/gruppe\\_c\\_4designersart\\_fotolia\\_53367840\\_m.jpg](https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/376/bilder/gruppe_c_4designersart_fotolia_53367840_m.jpg)

# Klinik



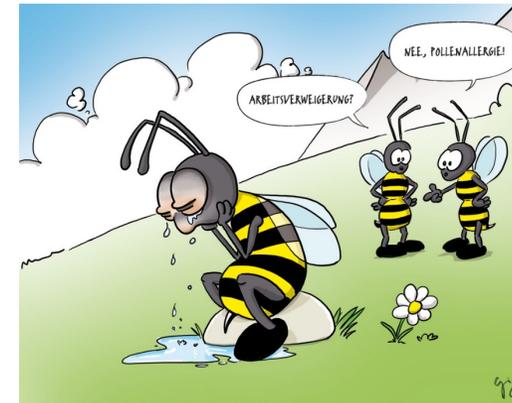
# IgG4-RD: Klinik

- 4 Gruppen nach Organen:
- 1: Pankreato-hepato-biliäre Erkrankung (31 %)
- 2: Retroperitoneale Fibrose/ Aortitis (24 %)
- 3: Kopf-/Hals-limitierte Erkrankung (24 %)
- 4: Klassisches Mikulicz-Syndrom mit systemischem Befall (22 %)



Quelle: Wallace, Z. S., Zhang, Y., Perugino, C. A., Naden, R., Choi, H. K., Stone, J. H., & ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Committee (2019). Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Annals of the rheumatic diseases*, 78(3), 406–412. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214603>;

# IgG4-RD: Klinik



- **Gehäufte Allergien**

- Rhinitis, Sinusitis, atopische Dermatitis, Asthma bronchiale bei >40 % → v. a. bei Typ 3 (Kopf-/Hals)

- **Ggf. Kompression von Gefässen**

- → Beinödeme, Hydrozele, prominente Kollateralvenen oder Kompression der Ureteren → Oligurie, postrenales Nierenversagen

- **Lymphadenopathie** gehäuft

- Meist **guter Allgemeinzustand, kein Fieber**

- **Gewichtsverlust** über Monate

- bei Multiorganbefall und IgG4-assoziiertes Autoimmunpankreatitis

- **Gutes Ansprechen auf Glukokortikoide**

- **CAVE:** auch bei Lymphomen, paraneoplastischen Erscheinungen



• Bild Bienen abgerufen am 29.11.21 auf [https://www.gigergraphics.ch/files/images/cartoon/gigergraphics-cartoon\\_32.jpg](https://www.gigergraphics.ch/files/images/cartoon/gigergraphics-cartoon_32.jpg)  
• Bild Fieber abgerufen am 29.11.21 auf <https://previews.123rf.com/images/tawesit/tawesit1604/tawesit160400069/55743186-health-man-gets-fever-cartoon-drawing.jpg>

# IgG4-RD: Klinik



Vergrößerung von Parotis,  
Tränen- &  
Submandibularisdrüsen bei  
Autoimmunpankreatitis



Dacryoadenitis bei IgG4-RD

© Bildquelle: Vashi, B., & Khosroshahi, A. (2019). IgG4-Related Disease with Emphasis on Its Gastrointestinal Manifestation. *Gastroenterology clinics of North America*, 48(2), 291–305. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2019.02.008>



Kutaner inflammatorischer  
Pseudotumor bei IgG4-RD



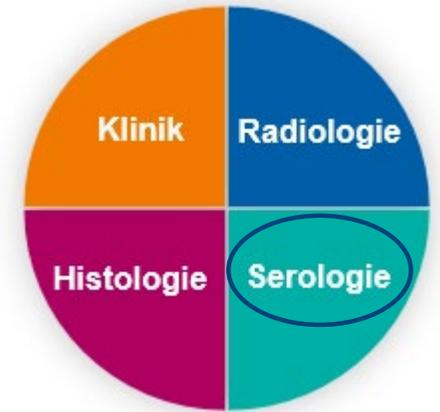
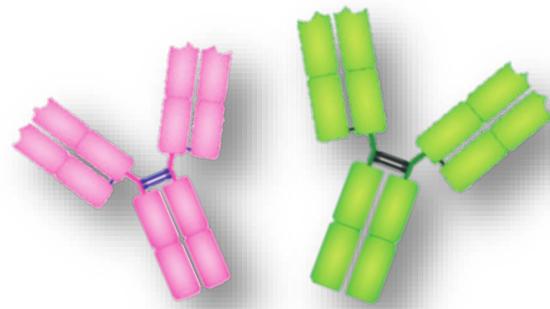
- Bild Haut auf DermNet, abgerufen am 25.11.21 auf <https://dermnetz.org/topics/igg4-related-disease>

- Bild Auge: Stone, John. (2013). Extra-Pancreatic Features of Autoimmune Pancreatitis (IgG4-Related Disease) *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*, DOI: 10.3998/panc.2013.19

# Labor



# IgG4-RD: Labor



- Erhöhtes **Serum-IgG4** ist **kein** Pflichtkriterium zur Diagnose

- Bei ca. **2/3** der Pat. erhöht

- Cheuk W, Chan JK. IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. *Adv Anat Pathol*. 2010 Sep;17(5):303-32. doi: 10.1097/PAP.0b013e3181ee63ce. PMID: 20733352.
- Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):14-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204907. Epub 2014 Mar 20. PMID: 24651618.

- Verdächtig v. a. **>2-fach** der oberen Norm

- **CAVE:**

- V. a. Retroperitoneum häufig ohne Serum-IgG4-Erhöhung

- Auch **EGPA** od. **multizentrisches Castleman-Syndrom** u.v.m. können IgG4-Erhöhung machen

- Vaglio A, Strehl JD, Manger B et al (2012) IgG4 immune response in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* 71:390–393
- Yamamoto M, Tabeya T, Naishiro Y et al (2012) Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic diseases and other diseases. *Mod Rheumatol* 22:419–425

- **10 %** der **Pankreaskarzinome** machen eine IgG4-Erhöhung

- Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC et al (2007) Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 102:1646–1653

- **5 %** der **Normalbevölkerung** hat erhöhte IgG4-Werte

- Sah RP, Chari ST (2011) Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis. *Curr Opin Rheumatol* 23:108–113. doi:10.1097/BOR.0b013e3283413469

- **Hypergammaglobulinämie (ca. 60 %)**

- Stone JH, Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M. Diagnostic Approach to the Complexity of IgG4-Related Disease. *Mayo Clin Proc*. 2015 Jul;90(7):927-39. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.03.020. PMID: 26141331.

# IgG4-RD: Labor



- **IgG4-positive Plasmablasten** (Durchflusszytometrie des peripheren Blutes)
  - Bei IgG4-RD kann IgG4 im Serum normwertig sein, die IgG4-positive Plasmablasten aber deutlich erhöht
  - Erhöhte Werte aber **nicht spezifisch** für IgG4-RD
  - Studie mit 12 RTX-Pat. zeigte einen deutlichen Abfall der Plasmablastenspiegel während Remission (von 6356/ml [1123-41589] auf 1419/ml [386-4150])

• Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, Sekigami Y, Carruthers M, Wallace ZS, Deshpande V, Stone JH, Pillai S. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Sep;134(3):679-87. doi: 10.1016/j.jaci.2014.03.034. Epub 2014 May 6. PMID: 24815737; PMCID: PMC4149918

# IgG4-RD: Labor



- **Eosinophilie (ca. 1/3), mild bis moderat**

- Stone JH, Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M. Diagnostic Approach to the Complexity of IgG4-Related Disease. Mayo Clin Proc. 2015 Jul;90(7):927-39. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.03.020. PMID: 26141331.
- Ming B, Zhong J, Dong L. Role of eosinophilia in IgG4-related disease. Clin Exp Rheumatol. 2021 Jul 30. Epub ahead of print. PMID: 34369362.

- **Serum-IgE erhöht (58 %)**

- Stone JH, Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M. Diagnostic Approach to the Complexity of IgG4-Related Disease. Mayo Clin Proc. 2015 Jul;90(7):927-39. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.03.020. PMID: 26141331.

- **Komplementverbrauch (40 %)**

- **V. a. bei Nierenbeteiligung**

- Stone JH, Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M. Diagnostic Approach to the Complexity of IgG4-Related Disease. Mayo Clin Proc. 2015 Jul;90(7):927-39. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.03.020. PMID: 26141331

# Radiologie



# IgG4-RD: Radiologie



- **CT, MRT, 18-FDG-PET-CT** mit Organvergrößerung oder Pseudotumor
  - Meist T2-gewichtete hypointense Läsionen
  - KM-Enhancement
- Z. T. sehr suggestiv bei passender Klinik
  - Z. B. «sausage-shaped» bei diffusem Pankreasbefall und Periaortitis im Bereich der infrarenalen Aorta

# IgG4-RD: Radiologie

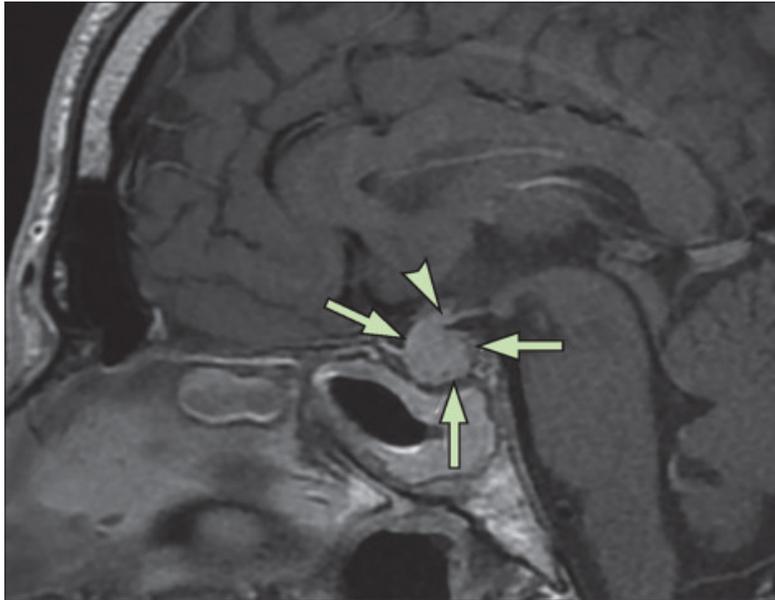


«sausage-like» vergrößertes  
Pankreas mit umgebender  
Weichteilreaktion



Bild: Han, Q., Ganesh, H. & DiSantis, D.J. The "Sausage" pancreas. *Abdom Radiol* 41, 1003 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00261-016-0642-x>

# IgG4-RD: Radiologie



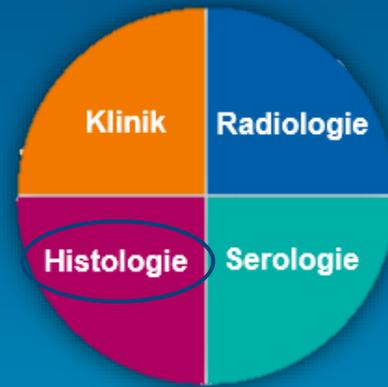
Vergrösserte Hypophyse  
bei IgG4-RD



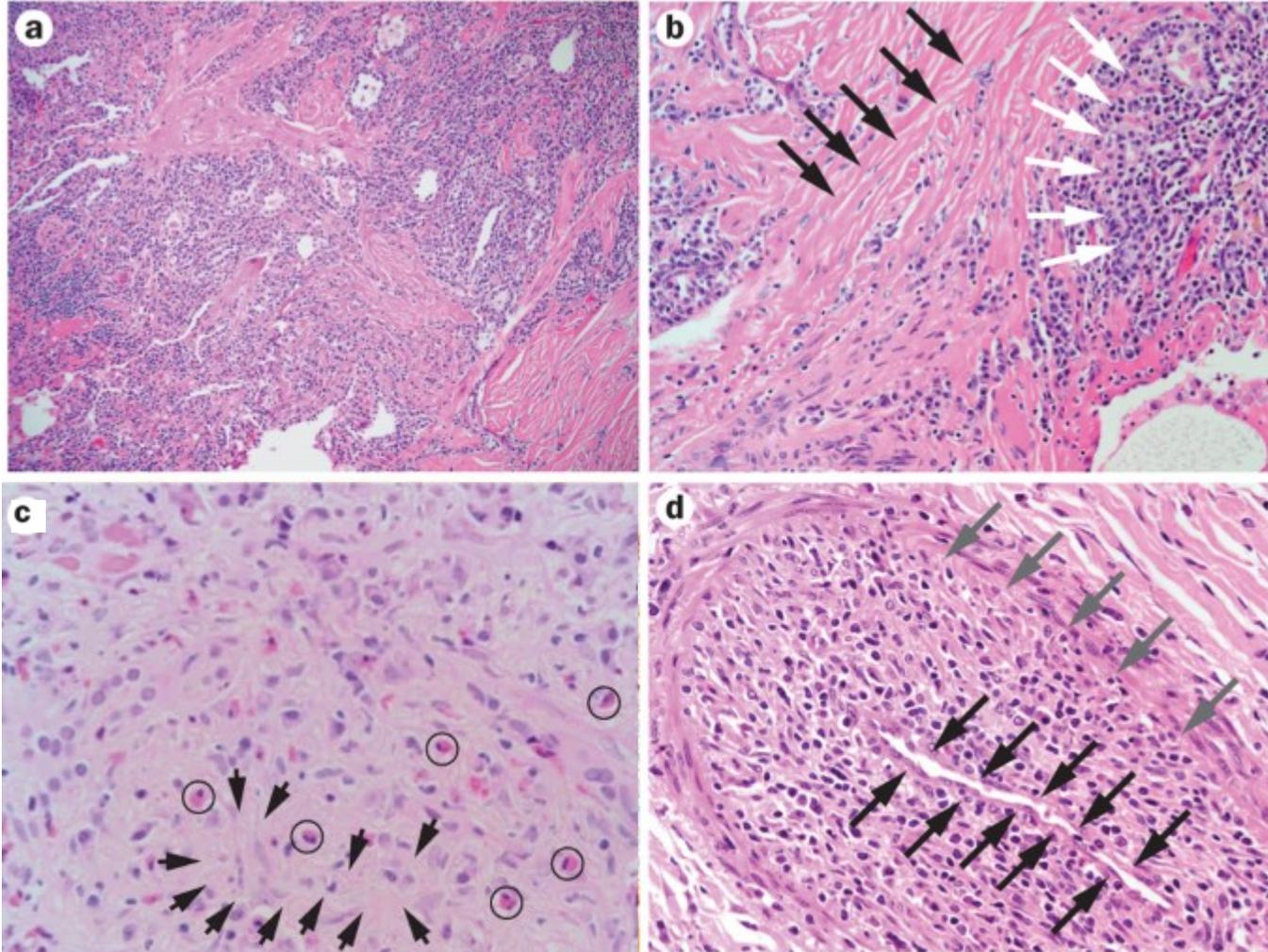
Vergrösserte Submandibularis  
bei IgG4-RD

Bild Hypophyse: AbdelRazek MA, Venna N, Stone JH. IgG4-related disease of the central and peripheral nervous systems. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):183-192. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30471-4. PMID: 29413316.  
Bild Submandibularis: Takano K, Yamamoto M, Takahashi H, Himi T. Recent advances in knowledge regarding the head and neck manifestations of IgG4-related disease. *Auris Nasus Larynx.* 2017 Feb;44(1):7-17. doi: 10.1016/j.anl.2016.10.011. Epub 2016 Dec 10. PMID: 27956101.

# Histologie

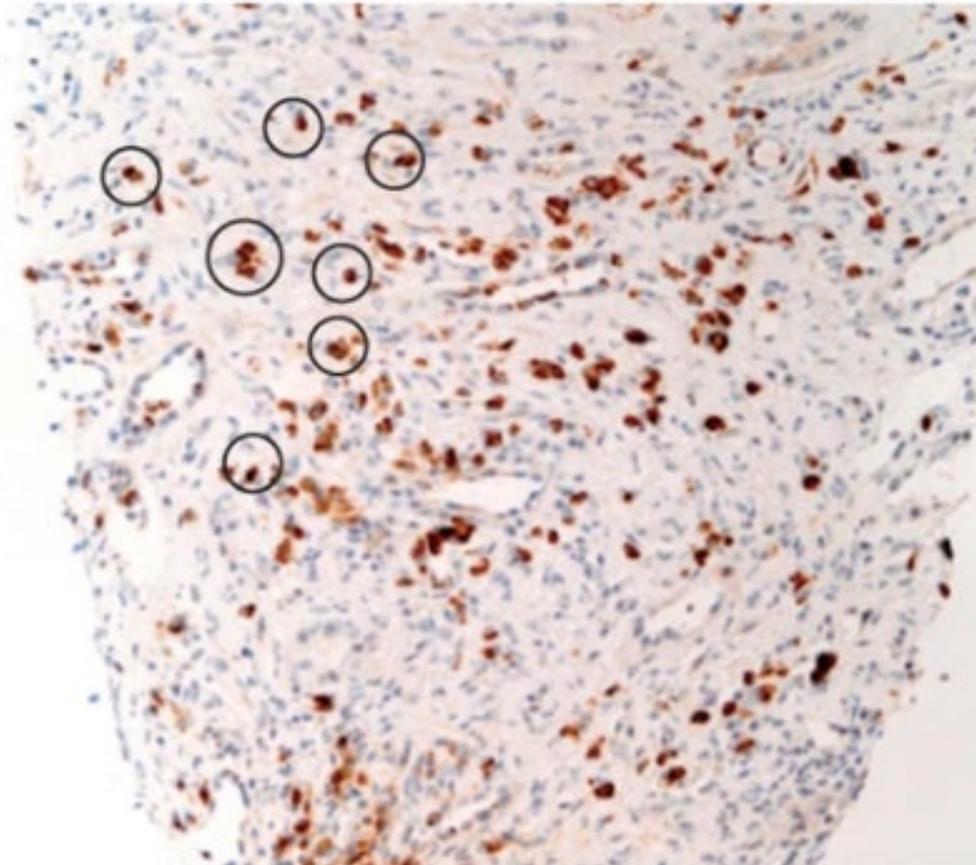


# IgG4-RD: Histologie



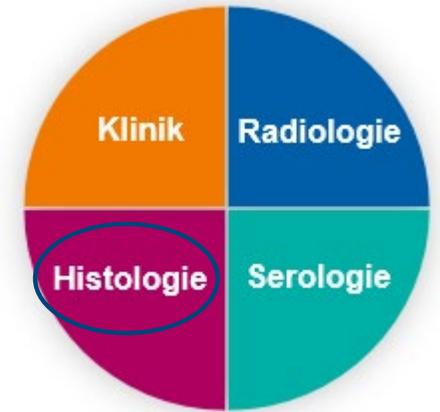
- Definiertes histologisches Muster:
  - a) Gewebeeinfiltration mit **IgG4-positiven Plasmazellen**
  - b) **Storiforme Fibrose** («korbgeflechtartig»)
  - c) **Leichte Eosinophilie** (hier bei IgG4-assoz. tubulointerstitieller Nephritis)
  - d) **Obliterierende Phlebitis** (hier bei fibrosierender Medianstinitis der Lunge)

# IgG4-rD: Histologie



## IgG4-Immunofärbung bei aktiver IgG4-assoziiierter tubulointerstitieller Nephritis

(IgG4-positive Zellen sind umkreist)



# Diagnose

# IgG4-RD: EULAR/ACR-Klassifikationskriterien 2019

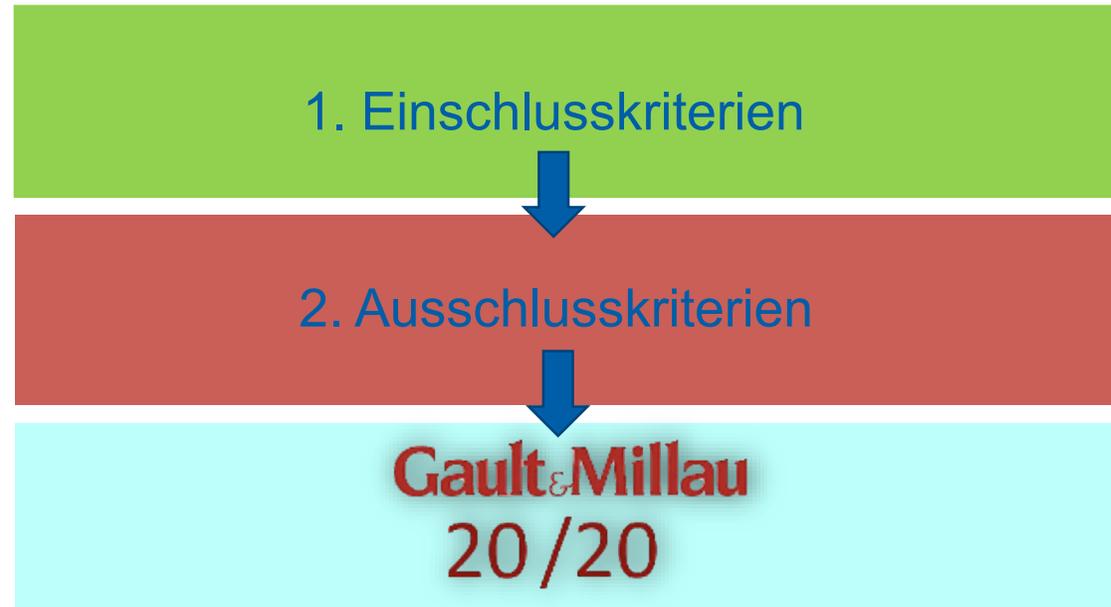


Bild «2019» abgerufen am 30.11.21 auf [http://ods.cern.ch/record/2653790/files/2019\\_4\\_image.jpg](http://ods.cern.ch/record/2653790/files/2019_4_image.jpg)

# IgG4-RD: EULAR/ACR-Klassifikationskriterien 2019

## 1. Einschlusskriterien

Charakteristische **klinische** oder **radiologische**  
Beteiligung eines typischen **Organes**

(z. B. Pankreas, Speicheldrüsen, Gallengänge, Orbita, Niere, Lunge, Aorta, Retroperitoneum, Pachymeningen  
oder Schilddrüse)

ODER

**Histologischer** Nachweis eines  
**Lymphozyteninfiltrates** unklarer Aetiologie im  
betroffenen Organ



# IgG4-rD: EULAR/ACR-Klassifikationskriterien 2019

## 2. Ausschlusskriterien

### • Klinik

- Fieber
- Fehlendes objektives Ansprechen auf Glukokortikoide

### • Serologie

- Leukopenie, Thrombopenie ohne Erklärung
- Periphere Eosinophilie >3000 mm<sup>3</sup>
- ACPA (v. a. gegen PR-3/MPO)
- Anti-SSA/Ro, SSB/La, dsDNS, -RNP, -Sm oder andere Autoantikörper
- Kryoglobulinämie



### • Radiologie

- Verdächtige Befunde für **Malignom** oder **Infektion**
- **Rasche Progression** radiologisch
- Abnormalitäten der **langen Knochen** wie bei M. Erdheim-Chester
- **Splenomegalie**

### • Pathologie

- Zellinfiltrate, die für **Malignom** verdächtig sind, aber nicht ausreichend evaluiert sind
- Marker für **inflammatorische myofibroblastische Tumore**
- Prominente **neutrophile** Entzündung
  - Nekrotisierende Vaskulitis
  - Prominente Nekrose
  - Primäre granulomatöse Entzündung
  - Pathologische Features für Makrophagen-/Histozytenstörung

### • Andere Erkrankungen:

- Multizentrische Castleman-Erkrankung
- M. Crohn/ Colitis ulcerosa (bei pankreatobiliärer Erkrankung).
- Hashimoto-Erkrankung (bei Schilddrüsenbeteiligung)



# IgG4-RD: EULAR/ACR-Klassifikationskriterien 2019

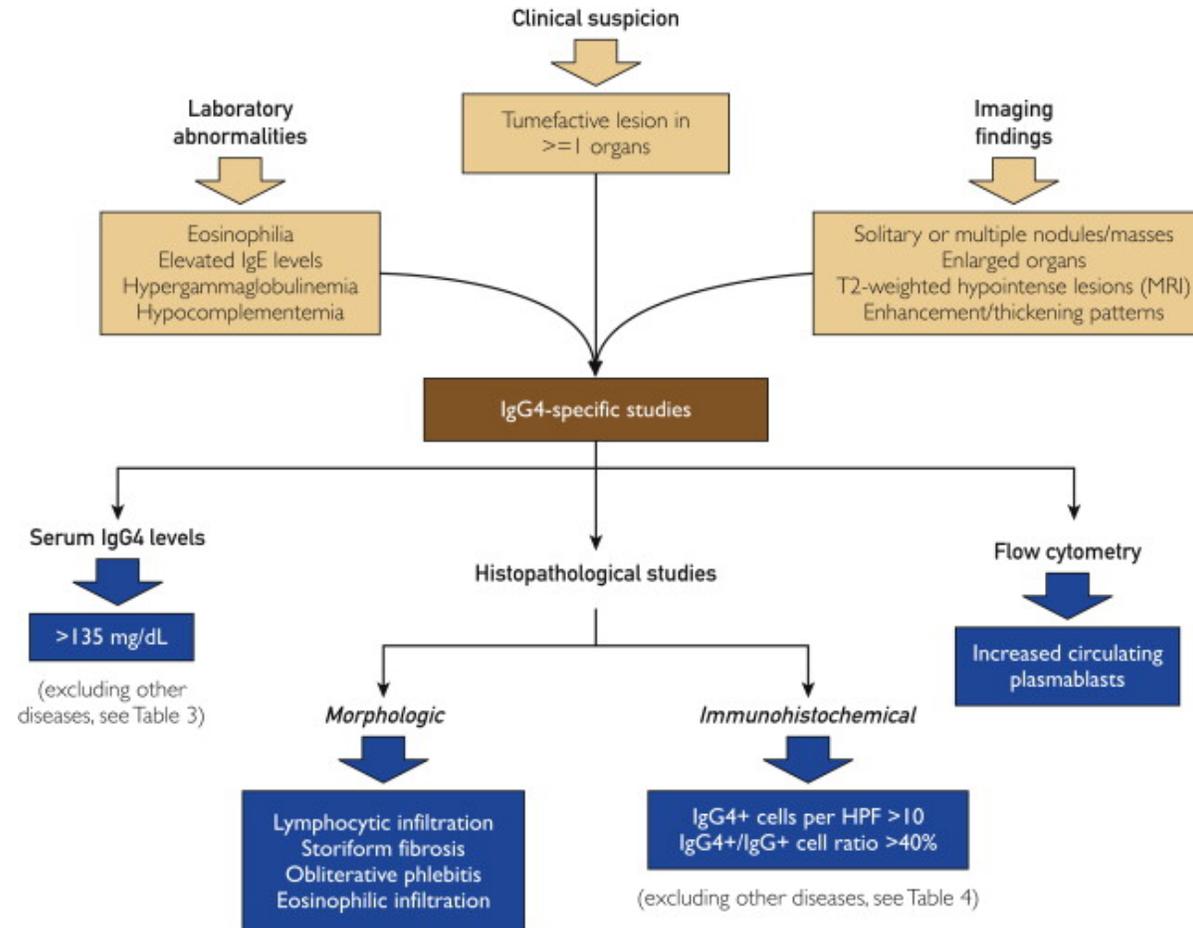
Gault & Millau  
20/20

## 3. Falls Einschlusskriterien erfüllt und keine Ausschlusskriterien bestehen

- **Histopathologie**
  - Inkonklusive Biopsie 0
  - Dichtes Lymphozyteninfiltrat (LI) 4
  - LI + obliterative Phlebitis (OP) 6
  - LI + storiforme Fibrose +/- OP 13
- **Immunhistologie**
  - IgG4+/IgG-Ratio  $\geq 41$  % oder IgG4+  $\geq 10$ /HPF: 7
  - IgG4+/IgG-Ratio  $\geq 41$  % und IgG4+  $\geq 10$ /HPF: 14
  - IgG4+/IgG-Ratio  $\geq 71$  % und IgG4+  $\geq 51$ /HPF: 16
- **Serum-IgG4**
  - Zwischen 1- und 2-fachem oberem Normalwert: 4
  - Zwischen 2- und 5-fachem oberem Normalwert: 6
  - Über 5-fachem oberem Normalwert: 11
- **Tränen- und Speicheldrüsenbeteiligung:**
  - Ein Drüsenpaar beteiligt: 6
  - Mehrere Drüsenpaare beteiligt: 14
- **Thorax**
  - Peribronchovaskuläre und septale Verdickung: 4
  - Paravertebrales bandförmiges Weichteilgewebe: 10
- **Pankreas und Gallenwege**
  - Diffuse Pankreasvergrößerung (Verlust der Lobuli): 8
  - Plus hypodenser kapselartiger Randsaum: 11
- **Nieren**
  - Hypokomplementämie: 6 Punkt
  - Nierenmarkverdickung durch Weichteilgewebe: 8
  - Bilaterale hypodense Läsionen der Nierenrinde: 10
- **Retroperitoneum**
  - Diffuse Verdickung der Aortenwand: 4
  - Weichteilmanschette um Aorta oder Aa. Iliacae: 8

→  $\geq 20$  = Erkrankung kann mit einer Spezifität von 99 % und einer Sensitivität von 86 % klassifiziert werden.

# IgG4-RD: Diagnostische Kriterien



Grafik: Stone JH, Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M. Diagnostic Approach to the Complexity of IgG4-Related Disease. Mayo Clin Proc. 2015 Jul;90(7):927-39. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.03.020. PMID: 26141331.

# IgG4-RD: Differentialdiagnose

**Tab. 1** Übersicht über wichtige Differenzialdiagnosen (Auswahl) der IgG4-RD in Abhängigkeit von speziellen Organmanifestationen

Manifestationsort	Wichtige Differenzialdiagnosen (Auswahl)
Aorta	Riesenzellarteriitis Takayasu-Arteriitis Infektiöse Aortitis [41]
Gallenwege	Primäre sklerosierende Cholangitis Gallenwegskarzinom
Lunge	Sonstige interstitielle Pneumonien Maligne Tumoren (primär/sekundär) Granulomatöse Prozesse ANCA-assoziierte Kleingefäßvaskulitiden
Lymphknoten	Unspezifische/infektiöse Lymphadenitis Lymphom/Metastasen Castleman-Erkrankung
Orbita	Lymphom Granulomatose mit Polyangiitis Erdheim-Chester-Erkrankung (o. a. Histiozytose)
Pankreas	Pankreaskarzinom Lymphom Pankreatitis anderer Genese (z. B. toxisch, biliär, viral)
Retroperitoneum	Lymphom, maligne Infiltration Radiogene Fibrose Erdheim-Chester-Erkrankung
Speicheldrüsen	Sjögren-Syndrom Adenotrope Viruserkrankung Lymphom, primäre Tumoren Sarkoidose
Tränendrüsen	Lymphom, primäre Tumoren Sjögren-Syndrom Sarkoidose

# Therapie

# IgG4-RD: Therapie

- **Prednison**
  - 0.5-1 mg/kg KG mit schrittweiser Reduktion über 4-6 Monate auf 10 mg/d
  - Fehlendes Ansprechen ist **sehr ungewöhnlich** und sollte zur Überprüfung der Diagnose führen
- Glukokortikoid-sparende Basistherapie
  - **Rituximab** (Erstlinientherapie, Evidenzgrad 2C gegenüber DMARDs)
    - Haralamos M Moutsopoulos MD. Treatment and prognosis of IgG4-related disease. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021.
  - **AZA, MMF** (Zweitlinientherapie, v. a. bei Autoimmunpankreatitis und IgG4-assoziiierter sklerosierender Cholangitis)
    - Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, Clain JE, Gleeson FC, Klebig RR, Levy MJ, Pearson RK, Petersen BT, Smyrk TC, Sugumar A, Takahashi N, Vege SS, Chari ST. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. Gut. 2013 Nov;62(11):1607-15. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302886. Epub 2012 Aug 30. PMID: 22936672.
    - Sekiguchi H, Horie R, Kanai M, Suzuki R, Yi ES, Ryu JH. IgG4-Related Disease: Retrospective Analysis of One Hundred Sixty-Six Patients. Arthritis Rheumatol. 2016 Sep;68(9):2290-9. doi: 10.1002/art.39686. PMID: 26990055
    - Huggett MT, Culver EL, Kumar M, Hurst JM, Rodriguez-Justo M, Chapman MH, Johnson GJ, Pereira SP, Chapman RW, Webster GJM, Barnes E. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort. Am J Gastroenterol. 2014 Oct;109(10):1675-1683. doi: 10.1038/ajg.2014.223. Epub 2014 Aug 26. PMID: 25155229; PMCID: PMC4552254.
  - (Evtl. Abatacept bei fehlendem Ansprechen auf Rituximab)
    - Yamamoto M, Takahashi H, Takano K, Shimizu Y, Sakurai N, Suzuki C, Naishiro Y, Yajima H, Awakawa T, Himi T, Nakase H. Efficacy of abatacept for IgG4-related disease over 8 months. Ann Rheum Dis. 2016 Aug;75(8):1576-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209368. Epub 2016 May 4. PMID: 27147710.
  - (MTX, ggf. CYP)

# IgG4-RD: Therapie

- **Rituximab**

- Nur offene, prospektive Studien und retrospektive Kohortenstudien

- Offene prospektive Pilotstudie mit 30 Pat.:

- Ansprechen auf RTX bei 97 %

- 47 % befanden sich in Komplettremission nach 6 Monaten, **40 % nach 12 Monaten**

- Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A et al (2015) Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. Ann Rheum Dis 74:1171–1177. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206605)

# IgG4-RD: Therapie

## Aussicht:

- Die erste randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte internationale Phase-III-Studie bei IgG4-RD startete 2020 und soll die Wirksamkeit des gegen CD19-gerichteten B-Zellantikörpers **Inebilizumab** untersuchen.

3  Recruiting [A Study of Inebilizumab Efficacy and Safety in IgG4- Related Disease](#)

- IgG4 Related Disease
- Drug: Inebilizumab
- Other: Placebo
- Viela Bio Investigative Site Palo Alto, California, United States
- Viela Bio Investigative Site Atlanta, Georgia, United States
- Viela Bio Investigative Site Baltimore, Maryland, United States
- (and 78 more...)

# IgG4-RD: Therapie

- **Chirurgie/ Intervention**

- Hydronephrose mit Uretherobstruktion
  - **Uretherstenting, Nephrostomie, lapar. Uretherolyse**
- Kompression von Gefässen oder Organen durch sklerosierende Mesenteritis
  - **chirurgische Entlastung**
- Obstruktiver Ikterus bei IgG4-assoziierte sklerosierende Cholangitis
  - **Gallengangstenting, Drainage**
- Aortenaneurysma und Aortitis
  - **ggf. Grafts, Stentgrafting, endovaskulärer Repair**



- Quelle: Haralampos M Moutsopoulos MD. Treatment and prognosis of IgG4-related disease. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021.
- Bild abgerufen am 01.12.21 auf <https://cdn5.vectorstock.com/i/1000x1000/34/89/male-surgeon-concept-comics-style-vector-7723489.jpg>

# Prognose

# IgG4-RD: Prognose

- Hoher Anteil an **Rezidiven** möglich (bis zu 1/3 unter Rituximab)

• Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Lu L, Deshpande V, Choi HK, Pillai S, Stone JH. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Jun;55(6):1000-8. doi: 10.1093/rheumatology/kev438. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26888853; PMCID: PMC4900135.

- Normalisierung von Serum-IgG4 ist evtl. prognostisch günstig

• Yamamoto M, Takahashi H, Ishigami K et al (2012) Relapse patterns in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 71:1755

- **Serum-IgG4, -IgE, Komplementverbrauch** und **Eosinophilie** können Relapsemarker sein, sofern sie bei Diagnosestellung erhöht waren

# IgG4-RD: Prognose

- **Malignom-Risiko evtl. erhöht**

- **Nicht erhöht:**

- Hirano et al., 2014:

- **15/113 Pat. hatten Malignom, analog zu Normalbevölkerung**

- Hirano K, Tada M, Sasahira N, Isayama H, Mizuno S, Takagi K, Watanabe T, Saito T, Kawahata S, Uchino R, Hamada T, Miyabayashi K, Mohri D, Sasaki T, Kogure H, Yamamoto N, Nakai Y, Yoshida H, Ito Y, Akiyama D, Toda N, Arizumi T, Yagioka H, Takahara N, Matsubara S, Yashima Y, Koike K. Incidence of malignancies in patients with IgG4-related disease. Intern Med. 2014;53(3):171-6. doi: 10.2169/internalmedicine.53.1342. PMID: 24492683.

- Inoue et al., 2015:

- **13/235 Pat. hatten Malignom, analog zu Normalbevölkerung**

- Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K, Okumura K, Toshima F, Toyama J, Minami T, Matsui O, Gabata T, Zen Y. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. Medicine (Baltimore). 2015 Apr;94(15):e680. doi: 10.1097/MD.0000000000000680. PMID: 25881845; PMCID: PMC4602507.

# IgG4-RD: Prognose

- **Malignom-Risiko evtl. erhöht**

- **Erhöht:**

- Takahashi et al., 2009:

- Erhöhtes Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome (3/111 Patienten, Manifestation 3 bis 5 Jahre nach ED, Risiko **16-fach** erhöht).

- Takahashi N, Ghazale AH, Smyrk TC et al (2009) Possible association between IgG4-associated systemic disease with or without autoimmune pancreatitis and non-Hodgkin lymphoma. *Pancreas* 38:523–526

- Yamamoto et al., 2012:

- Kohorte mit 106 Pat. mit mittlerem Follo-up von 3.1 Jahre und Malignominzidenz von 10.4 % (solide Tumore, Lymphome), **3-5-fach** erhöht zur Normalbevölkerung

- Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya T et al (2012) Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 22:414–418

- Asano et al., 2015:

- 34/158 Pat. (ED 1992-2012, 109 hatten AIP) hatten Malignom (Lunge, Kolon, Prostata, Magen, Pankreas), v. a. **im 1. Jahre** nach ED, meistens **nicht** im IgG4-RD-Organ

- Asano J, Watanabe T, Oguchi T, Kanai K, Maruyama M, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Matsumoto A, Kawa S. Association Between Immunoglobulin G4-related Disease and Malignancy within 12 Years after Diagnosis: An Analysis after Longterm Followup. *J Rheumatol.* 2015 Nov;42(11):2135-42. doi: 10.3899/jrheum.150436. Epub 2015 Oct 15. PMID: 26472416.

- Shiokawa et al., 2013:

- 15/108 Pat. hatten Malignom, v. a. Magen, aber auch Lunge, Prostata, Kolon, NHL, Gallengänge, Schilddrüse

- **Keiner** mit AIP hatte **IgG4-RD-Rezidiv** nach erfolgreicher Malignomtherapie → Paraneoplastisches Syndrom?

- Shiokawa M, Kodama Y, Yoshimura K, Kawanami C, Mimura J, Yamashita Y, Asada M, Kikuyama M, Okabe Y, Inokuma T, Ohana M, Kokuryu H, Takeda K, Tsuji Y, Minami R, Sakuma Y, Kuriyama K, Ota Y, Tanabe W, Maruno T, Kurita A, Sawai Y, Uza N, Watanabe T, Haga H, Chiba T. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013 Apr;108(4):610-7. doi: 10.1038/ajg.2012.465. Epub 2013 Jan 15. PMID: 23318486.

# Zurück zum Fall

# Fall

- Zurück zum Fall:
  - Kann im Fall eine **IgG4-assoziierte Erkrankung** daraus geschlossen werden?
    - IgG4, IgE, IgG4-positive Plasmablasten, Komplement wurden bei Diagnosestellung nicht bestimmt
    - Keine Biopsie
    - Atopie als Hinweis für IgG4-RD
    - Idiopathische Form möglich

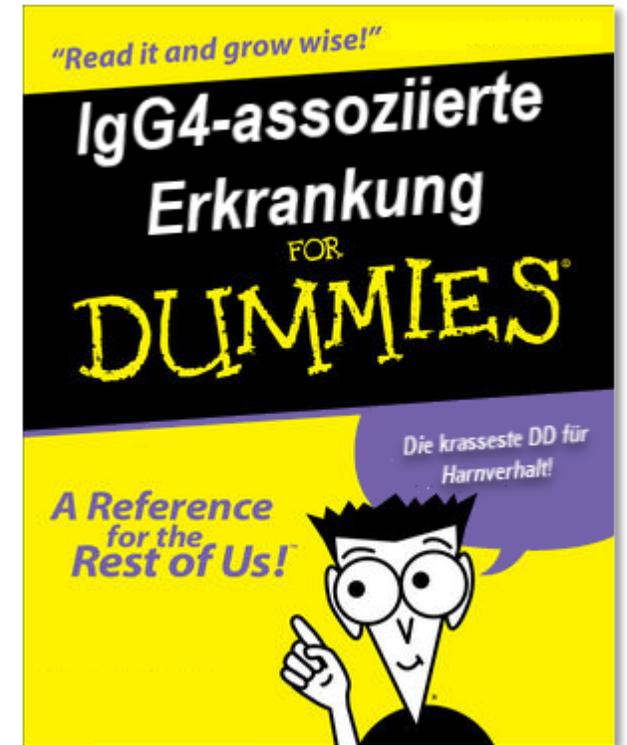


Bildquelle: © Black Eyed Peas

# Quintessenz

# IgG4-RD im Schnelldurchlauf

- Sehr selten
- **Fibroinflammatorische** Systemerkrankung, welche zu Tumor-ähnlichen Raumforderungen führt
- Definiertes **histologisches Muster** mit IgG4-exprimierenden Plasmazellen, storiformer Fibrosierung, obliterierende Phlebitis, leichter Eosinophilie
- Labor: IgG4, IgGE, Hypergammaglobulinämie, IgG4-positive Lymphoblasten, Eosinophilie, Komplement
- Evtl. **allergische** Diathese
- Typischerweise sehr gutes Ansprechen auf **Glukokortikoide**
- **Rituximab** als Erstlinientherapie, ggf. MMF oder AZA
- Evtl. erhöhtes Tumorrisiko





Die 4 Elemente

ERDE

WASSER



FEUER

LUFT



Danke  
Grazie  
Merci  
Grazia



© Hasbro