

IgG4-related disease (IgG4-RD) – auch eine Erkrankung des Kindesalters

J. M. L. Strothmann; P. Hennecke; M. Hufnagel

Sektion Pädiatrische Infektiologie und Rheumatologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg

Schlüsselwörter

IgG4-related disease (IgG4-RD), Fibroinflammation, immunsuppressive Therapie

Zusammenfassung

IgG4-related disease (IgG4-RD) ist eine neu beschriebene entzündlich fibrosierende Erkrankung unklarer Ätiologie, die eine Vielzahl von Organen befallen kann. Initial kommt es zur Organvergrößerung im Rahmen einer Entzündungsreaktion, die im Verlauf zu fibrotischen Veränderungen mit Funktionseinschränkung führt. Je nach Organbefall kann die Klinik vielgestaltig sein. In der laborchemischen Analyse können Entzündungsparameter, insbesondere CRP und BSG, erhöht sein. Serumkonzentrationen von IgG4 sind oft, aber nicht immer pathologisch hoch. Die Diagnose wird durch eine histologische und immunohistochemische Untersuchung von Biopsaten der betroffenen Organe gesichert. Diagnostisch wichtig sind dabei dichte lymphoplasmazelluläre Infiltrate, eine obliterative Phlebitis, eine geschichtete/gewirbelte Fibrose, eine Gewebs-Eosinophilie und eine erhöhte Zahl von IgG4-positiven Plasmazellen im Gewebe. Therapiestudien zum IgG4-RD existieren nicht. Im entzündlichen Stadium wird je nach Symptomatik eine Therapie mit Glukokortikoiden empfohlen. Bei schweren Verläufen werden Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil und Azathioprin eingesetzt. Als Reservemedikament steht Rituximab zur Verfügung.

Keywords

IgG4-related disease (IgG4-RD), fibro-inflammation, immunosuppressive therapy

Summary

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a recently described fibro-inflammatory disease of unknown etiology that may affect various organs. The initial clinical finding is organ enlargement caused by inflammation, which may lead to fibrotic changes and organ dysfunction. Clinical symptoms are variable depending on the affected organs. The laboratory analysis may show an increase in inflammatory parameters (CRP, ESR). Serum concentrations of IgG4 are often, but not always, elevated. The diagnosis is based on histopathological and immunohistochemical changes in affected organs. The following pathological signs are required for diagnosis: dense lymphoplasmacytic infiltrates, obliterative phlebitis, storiform fibrosis, tissue eosinophilia, and an elevated number of IgG4-positive plasma cells in the tissue. There are no therapeutic studies on IgG4-RD. During the inflammatory stage, and depending on the symptoms and the extent of organ involvement, glucocorticoids are recommended. In severe cases, methotrexate, mycophenolate mofetil and azathioprine may be used. Rituximab is a second line drug.

Definition

IgG4-related disease (IgG4-RD) ist eine entzündlich fibrosierende Erkrankung, die zum ersten Mal im Jahr 2003 bei Patienten mit Autoimmun-Pankreatitis (AIP) anhand von IgG4-positiven Plasmazellinfiltraten und Fibrose in Pankreas, Gallengängen, Retroperitoneum und Speicheldrüsen beschrieben wurde (1). Um den systemischen Charakter der Erkrankung zu beschreiben, führten die Autoren zunächst den Begriff „IgG4-related autoimmune disease“ ein (1).

Im Verlauf wurde offensichtlich, dass die Erkrankung verschiedene Organe befallen kann, die jeweils eine tumorartige Schwellung sowie histologisch IgG4-positive lymphoplasmazelluläre Infiltrate und eine geschichtete/verwirbelte („storiform“) Fibrose aufweisen (2–4). In ca. 70 Prozent der Fälle finden sich erhöhte Serumkonzentrationen von IgG4 (5).

Auch bei anderen entzündlich fibrosierenden Erkrankungen, zum Beispiel der retroperitonealen Fibrose (Morbus Ormond), der chronisch entzündlichen Sialadenitis (Küttner-Tumor) und dem inflammatorischen Pseudotumor der Lunge konnte eine Infiltration von IgG4-positiven Plasmazellen nachgewiesen werden (6–8). Diese Krankheitsbilder werden im neuen ätiopathogenetischen Konzept unter IgG4-RD zusammengefasst.

Epidemiologie

Epidemiologische Daten zu IgG4-RD finden sich nur für das Erwachsenenalter und sind unvollständig, da sie überwiegend auf kleinen Fallserien basieren. Aus einer bevölkerungsbasierten Studie aus Japan ergab

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. Markus Hufnagel
Sektion Pädiatrische Infektiologie und Rheumatologie
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Freiburg
Mathildenstr. 1, 79106 Freiburg
Tel.: 07 61/270 44 800, Fax: 07 61/270 45 890
E-Mail: markus.hufnagel@uniklinik-freiburg.de

IgG4-related disease (IgG4-RD) – also a childhood disease

arthritis + rheuma 2013; 33: 317–322

sich eine geschätzte jährliche Inzidenz von 0,28–1,08/100 000 Einwohner und somit 336–1300 Neuerkrankungen pro Jahr (9). Das mittlere Alter bei Erkrankungsbeginn der Erkrankung liegt zwischen 58 und 64 Jahren (9, 10). Daten zur Geschlechterverteilung sind uneinheitlich. Während die IgG4-assoziierte Pankreatitis häufiger Männer betrifft, sind bei IgG4-assoziiierter Sialadenitis beide Geschlechter gleich häufig betroffen (2, 11).

Daten zur Epidemiologie von IgG4-RD im Kindes- und Jugendalter existieren nicht. Unsere Pubmed-Recherche führte zu neun Patienten, bei denen die aktuell gültigen Diagnosekriterien (s. u.) für IgG4-RD vollständig erfüllt waren. Hierbei handelt es sich um vier weibliche und fünf männliche Patienten zwischen vier und 17 Jahren. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung betrug 12,2 Jahre (12–16). Darüber hinaus finden sich in der Literatur weitere knapp 800 pädiatrische Fälle mit IgG4-RD-kompatiblen Organmanifestationen, die die neuen Diagnosekriterien nicht vollständig erfüllen oder bei denen die Dokumentation nicht ausreicht.

Einen Überblick zu Krankheitsbildern und neuer Terminologie des IgG4-RD-Spektrums im Kindesalter gibt ► Tabelle 1.

Pathogenese

Ätiologie und Pathogenese von IgG4-RD sind weitestgehend unklar. Es wurden Assoziationen zwischen IgG4-RD und dem HLA-System (z. B. DRB1*0405, DQB1*0401) sowie immunologischen Genen (cytotoxic-lymphocyte-associated antigen 4, tumor necrosis factor α) gefunden (17, 18).

Morphologische Charakteristika der IgG4-RD sind ein dichtes lymphoplasmazelluläres Infiltrat aus B- und T-Lymphozyten, eine Fibrose mit einem geschichteten/verwirbelten Muster („storiform“), obliterierende Phlebitis, Gewebe-Eosinophilie und erhöhte Gewebekonzentration von IgE und IgG4 (10, 19). Hypothesen zu pathophysiologischen Mechanismen können aus der histopathologischen Analyse abgeleitet werden: Das lymphoplasmazelluläre Infiltrat besteht aus polyklonalen B-Lymphozyten. Diese sind in Keimzentren organisiert und lassen sich z. T. in der Immunhis-

tochemie für IgG4 anfärben. Der Subklassenwechsel zu IgG4 geschieht bei chronischer Exposition gegenüber verschiedensten Antigenen (9). Die genaue Funktion von IgG4 ist unverstanden (20). IgG4 sind dynamische Moleküle, die Fab-Arme, schwere und assoziierte leichte Ketten, austauschen können. Dadurch entstehen bispezifische Antikörper, die aber funktionell ein monovalentes Molekül darstellen (20–22). Damit kann IgG4 unter physiologischen Bedingungen keine Immunkomplexe bilden oder Antigene vernetzen (22) und die Apoptose von peripheren B- und Plasmazellen wird verhindert (20).

T-Lymphozyten zeigen eine diffus-infiltrierende Verteilung, wobei überwiegend Th2-Zellen mit entsprechendem Zytokin-Profil (IL-4, IL-5, IL-10 und IL-13) gefunden werden (23). Die Th2-Zytokine aktivieren B-Zellen und regulatorische T-Zellen und führen zur Gewebeeinfiltration von eosinophilen Granulozyten mit erhöhter IgE-Produktion. Regulatorische T-Zellen produzieren IL-10 und Transforming-growth factor β (TGF- β). IL-10 aktiviert Plasmazellen, mit nachfolgender Produktion von IgG4. TGF- β stimuliert Fibroblasten zur Kollagenproduktion und Fibrosebildung. Das entzündliche Zellinfiltrat führt zu einer tumorartigen Schwellung der betroffenen Organe. Im weiteren Verlauf der Erkrankung stehen fibrotische Veränderungen mit Organdysfunktion im Vordergrund (2).

Klinik

Im Kindesalter sind bisher nur Einzelfallberichte bzw. kleinere Fallserien zum IgG4-RD beschrieben. In den wenigsten Fällen sind die geforderten aktuellen diagnostischen Kriterien für ein IgG4-RD erfüllt (12–16).

Am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin betreuen wir einen jetzt 15-jährigen Patienten mit klinisch und histologisch gesicherter IgG4-RD. Im Jahr 2006 stellte er sich erstmals mit einer Mastoiditis links vor, zwei Jahre später mit einer Mastoiditis auf der rechten Seite. Beide Episoden wurden chirurgisch in einer auswärtigen Klinik behandelt. In der histopathologischen Untersuchung wurde initial eine chroni-

sche unspezifische Entzündungsreaktion beschrieben. Weitere zwei Jahre später entwickelte der Patient starke Kopfschmerzen, eine Polyurie und Polydipsie als Symptome eines Diabetes insipidus sowie eine Arthritis des linken oberen Sprunggelenks. In der Kernspinnuntersuchung des Kopfs fand sich das Bild einer Meningitis und Hypophysitis. In der histopathologischen Untersuchung der Meningen zeigte sich eine hypertrophe Pachymeningitis mit einem Mischinfiltrat aus Lymphozyten, Plasmazellen und eosinophilen Granulozyten. Das IgG4-/IgG-Verhältnis war erhöht, mit einer Infiltration von IgG4-positiven Plasmazellen im Gewebe (32 pro Gesichtsfeld). Das gleiche Bild ergab sich in der Synovialbiopsie des linken oberen Sprunggelenks (12). Auch die retrospektive Analyse der beiden Mastoiditis-Präparate war mit einer IgG4-RD vereinbar.

Die initiale Therapie bestand aus intravenösem Dexamethason für zwei Wochen, das später auf orales Prednison als Dauertherapie umgesetzt wurde. Um Steroide einzusparen, wurde im Verlauf Methotrexat hinzugenommen. Unter diesem Regime war die Entzündungsaktivität klinisch wie bildmorphologisch (MRT) rückläufig, ohne jedoch komplett zu verschwinden.

Einen Überblick zu Organmanifestationen und Leitsymptomen des IgG4-RD Spektrums im Kindesalter gibt ► Tabelle 1.

Diagnose

Das Spektrum an Organmanifestationen des IgG4-RD ist auch im Kindesalter sehr breit (► Tab. 1). Die Diagnose des Organbefalls wird klinisch bzw. radiologisch durch den Nachweis von Organvergrößerung mit Entzündung und gegebenenfalls Organfunktionseinschränkung gestellt. Die Labordiagnostik zeigt erhöhte Entzündungsparameter (CRP, BSG). Die Mehrzahl der erwachsenen Patienten mit IgG4-RD weist erhöhte Serumspiegel für IgG4 auf. Allerdings finden sich bei 30 Prozent der Patienten mit IgG4-assoziiierter Pankreatitis normale IgG4-Werte im Serum (5, 24). Auch der von uns betreute Patient, über den wir im vorigen Kapitel berichteten, zeigte zu keinem Zeitpunkt er-

Tab. 1 Übersicht der Krankheitsbilder des IgG4-RD Spektrums: Terminologie und publizierte Fallberichte im Kindesalter im Vergleich zu diagnostisch gesicherten Fällen im Kindesalter; mod. nach (2, 28)

Organmanifestation	Bevorzugter Name nach der IgG4-RD-Terminologie	Anzahl pädiatrischer Fallberichte	Anzahl pädiatrischer Fallberichte mit erfüllten diagnostischen Kriterien (2, 28)	Symptome
Idiopathische hypertrophe Pachymeningitis	IgG4-related pachymeningitis	3	1 (12)	Kompression neuronaler und vaskulärer Strukturen (Nn. trochlearis, trigeminus, abducens und Sinus cavernosus), schwallartiges Erbrechen, Meningismus, Kopfschmerzen, kommunizierender Hydrozephalus, bilaterale Optikusatrophy mit progredientem Visusverlust, Persönlichkeitsveränderungen mit Hyperaktivität, Krampfanfälle, Ataxie
Hypophysitis	IgG4-related hypophysitis	96	1 (12)	Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Gewichtsverlust, erhöhter intrakranieller Druck mit Kopfschmerzen, Sehstörungen, Erbrechen; Diabetes insipidus, GH-Mangel, Hypogonadismus, Hypothyreose, Nebenniereninsuffizienz, Panhypopituitarismus,
Orbitaler Pseudotumor; idiopathische Inflammation der Orbita/extraokulärer Muskeln/der Tränendrüse/des Optikusnervs/des Trigeminusnervs/der Skleren	IgG4-related ophthalmic disease (orbital inflammation/orbital myositis/dacryoadenitis)	72	–	Exophthalmus, palpabler Tumor, Lidschwellung, Bewegungseinschränkung, erhöhter orbitaler Druck, Ptosis, Schmerzen, Iritis, Papillenödem
Chronisch sklerosierende Dakryoadenitis/„Mikulicz-Syndrom“ (chronisch sklerosierende Sialadenitis der Tränen-, Parotis- und Submandibulardrüse)	IgG4-related dacryoadenitis/parotitis/submandibular gland disease	1	–	schmerzlose, uni- oder bilaterale submandibuläre Schwellung
Küttner-Tumor (chronisch sklerosierende Sialadenitis der Submandibulardrüse)	IgG4-related sialadenitis	1	1 (13)	schmerzlose, uni- oder bilaterale submandibuläre Schwellung
Eosinophile angiozentrische Fibrose der Orbita/des oberen Respirationstrakts (Ohr, Nase und Nasennebenhöhlen)		–	–	keine pädiatrische Fallbeschreibung
Idiopathische zervikale Fibrose (Hals/Paraspinalregion)		1	–	Fieber, Kopf- und Bauchschmerzen, Erbrechen, harte Schwellung im anterioren Halsdreieck, Ptosis, periorbitales Ödem
Riedel-Thyreoiditis/chronische fibrosierende Thyreoiditis (fibrosierende Variante der Hashimoto-Thyreoiditis)	IgG4-related thyroid disease	–	–	keine pädiatrische Fallbeschreibung
Inflammatorischer myofibroblastischer Tumor (IMT) des oberen Respirationstrakts		11	–	schmerzlose Schwellung, Stridor, Dyspnoe, Heiserkeit, Husten
Inflammatorischer myofibroblastischer Tumor (IMT) der Lunge/pulmonaler inflammatorischer Pseudotumor	IgG4-related lung disease	>230	1 (14)	Husten, Dyspnoe, Stridor, Hämoptyse, rezidivierende bronchopulmonale Infektionen, Fieber
Interstitielle Pneumonie (IgG4+)	IgG4-related lung disease	–	–	keine pädiatrische Fallbeschreibung
Pulmonale Fibrose (IgG4+)	IgG4-related lung disease	–	–	keine pädiatrische Fallbeschreibung
Pleuritis (IgG4+)	IgG4-related pleuritis	–	–	keine pädiatrische Fallbeschreibung
Fibrosierende Mediastinitis	IgG4-related mediastinitis	1	–	asymptomatisch; persistierend erhöhte Entzündungsparameter

Tab. 1 Fortsetzung

Organmanifestation	Bevorzugter Name nach der IgG4-RD-Terminologie	Anzahl pädiatrischer Fallberichte	Anzahl pädiatrischer Fallberichte mit erfüllten diagnostischen Kriterien (2, 28)	Symptome
Sklerosierende Mastitis	IgG4-related mastitis	–	–	keine pädiatrische Fallbeschreibung
Konstriktive Perikarditis (IgG4+)	IgG4-related pericarditis	–	–	keine pädiatrische Fallbeschreibung
Autoimmun-Pankreatitis (AIP)	IgG4-related pancreatitis	15	6 (15, 16)	Bauchschmerzen, Ikterus, Pruritus, Hepatomegalie, exokrine Pankreasinsuffizienz, Fieber, Gewichtsverlust, Erbrechen, Abgeschlagenheit
Primäre sklerosierende Cholangitis	IgG4-related sclerosing cholangitis	> 214	–	Ikterus, Hepato-/Splenomegalie, Leberzirrhose (im Verlauf)
Lymphoplasmazytäre sklerosierende Cholezystitis	IgG4-related cholecystitis	–	–	keine pädiatrische Fallbeschreibung
Reaktiver nodulärer fibrosierender Pseudotumor des Gastrointestinaltrakts		–	–	keine pädiatrische Fallbeschreibung
Inflammatorischer myofibroblastischer Tumor (IMT) der Leber (IgG4+)	IgG4-related hepatopathy	23	–	Ikterus, Fieber, Gewichtsverlust, Cholelithiasis, Gallengangsstenose, portale Hypertension, Leberzirrhose (im Verlauf)
Sklerosierende angiomatoide noduläre Transformation (SANT) der Milz		3	–	Splenomegalie, chronisch intermittierende Bauchschmerzen, Flankenschmerzen
Sklerosierende Mesenteritis	IgG4-related mesenteritis	17	–	Bauchschmerzen, Erbrechen, palpabler Tumor, Obstipation/Diarrhö, Fieber, Gewichtsverlust
Inflammatorischer myofibroblastischer Tumor (IMT) des Mesenteriums	IgG4-related mesenteritis	15	–	Bauchschmerzen, palpabler Tumor, Fieber, Anämie, Gewichtsverlust, Nachtschweiß
Inflammatorischer myofibroblastischer Tumor (IMT) der Niere/Harnblase	IgG4-related kidney/bladder disease	5/38	–	Hämaturie, Dysurie, Pollakisurie, Bauchschmerzen, Flankenschmerzen, Fieber, sekundäre Enuresis, rezidivierende Harnwegsinfektionen
Tubulointerstitielle Nephritis (IgG4+)/membranöse Nephropathie (IgG4+)	IgG4-related kidney disease	–	–	keine pädiatrische Fallbeschreibung
Chronisch sklerosierende Aortitis	IgG4-related aortitis/peri-aortitis	–	–	keine pädiatrische Fallbeschreibung
Inflammatorische abdominale Aortitis	IgG4-related aortitis/periarteritis	–	–	keine pädiatrische Fallbeschreibung
Retroperitoneale Fibrose (M. Ormond)	IgG4-related retroperitoneal fibrosis	25	–	Hydronephrose, arterielle Hypertonie, akutes Nierenversagen, Rückenschmerzen, Gewichtsverlust, Fieber, Bauchschmerzen
Prostatitis	IgG4-related prostatitis	–	–	keine pädiatrische Fallbeschreibung
Lymphadenopathie (mediastinal, axillär, abdominal) • isoliert • assoziiert mit anderen Organbeteiligungen	IgG4-related lymphadenopathy	–	–	keine pädiatrische Fallbeschreibung
Kutanes Pseudolymphom	IgG4-related skin disease	7	–	rot-bräunliche Plaque, Papulae
Synovialitis	IgG4-related arthritis	1	1 (12)	schmerzhafte Gelenkschwellung mit Funktionseinschränkung

Allgemeine Diagnosekriterien für IgG4-RD (26, 27)

1. Diffuse oder fokale Vergrößerung/Raumforderung in einem oder mehreren Organen
2. Erhöhung des Serum-IgG4 > 135 mg/dl oder > 1,5x der oberen Norm
3. Histologische Veränderungen:
 - a) Organ-Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen mit Fibrose
 - b) Infiltration mit IgG4-positiven Plasmazellen im Gewebe (> 10/Gesichtsfeld)
 - c) und/oder IgG4-/IgG-Verhältnis > 40 %
 - d) geschichtete/gewirbelte Fibrose
 - e) obliterative Phlebitis

Die Diagnose IgG4-RD kann gestellt werden, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: 1 + 2 oder 1 + 3a/b oder 2 + 3a/b oder 3a/b/c/d.

höhte IgG4-Werte im Serum. Einige Patienten weisen trotz Remission der Organstörung weiterhin erhöhte IgG4-Werte im Serum auf. In zehn Prozent der Fälle bleiben die bei Erstmanifestation pathologisch erhöhten IgG4-Werte im Serum trotz Rückgang der Erkrankungsaktivität erhöht (1, 24, 25). Daher ist der IgG4-Serumspiegel kein guter Surrogatmarker für die Krankheitsaktivität.

Die Diagnosesicherung IgG4-RD wird durch die histologische und immunhistochemische Untersuchung von Biopsaten der betroffenen Organe gestellt.

Die für die IgG4-RD im Erwachsenenalter entwickelten Diagnosekriterien zeigt der Kasten „Allgemeine Diagnosekriterien für IgG4-RD“.

Differenzialdiagnostisch müssen Neoplasien (z.B. Lymphome) und Autoimmunerkrankungen anderer Ätiologie (z.B. Sjögren-Syndrom, Castleman's disease) in Betracht gezogen werden. Zusätzlich wurden für IgG4-RD im Erwachsenenalter separate klinische und histologische Kriterien für Studien entwickelt (siehe Kästen

Klinische Kriterien für IgG4-RD (28, 29)

1. Schwellung oder Dysfunktion in einem oder mehreren Organen, charakteristisch für IgG4-RD
2. Typische radiologische Veränderungen für IgG4-RD
3. IgG4-Serumtiter > 1,5x über dem oberen Normwert

„Klinische Kriterien für IgG4-RD“ und „Histologische Kriterien für IgG4-RD“.

Ob diese Kriterien auch im Kindesalter anwendbar sind, ist unklar. Spezifische Kriterien zur Diagnosestellung der IgG4-RD im Kindesalter stehen derzeit nicht zur Verfügung.

Für die Aufnahme neuer Organmanifestationen in das Spektrum der IgG4-RD werden mindestens fünf Fallberichte in der Literatur gefordert (29).

Therapie

Es existieren keine randomisierten kontrollierten klinischen Therapiestudien zu IgG4-RD. Die aktuellen Therapieregime leiten sich aus Einzelfallberichten, Fallserien und monozentrischen Therapieprotokollen ab. Art, Intensität und Dauer der Therapie hängen von Krankheitsaktivität und -stadium in den betroffenen Organen ab. Bei nicht lebensbedrohlichem Organbefall kann eine abwartende Strategie angezeigt sein. Im entzündlichen Stadium der Erkrankung wird eine immunsuppressive

Histologische Kriterien für IgG4-RD (28)

Major-Kriterien

- dichte lymphoplasmazelluläre Infiltrate
- Fibrose, in der Regel geschichtet

Minor-Kriterien

- obliterative Phlebitis
- Gewebs-Eosinophilie

Die Diagnose IgG4-RD kann gestellt werden, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: 2 Major-Kriterien oder 1 Major-Kriterium + 2 Minor-Kriterien und IgG4-/IgG-Verhältnis > 50 % oder > 10 IgG4-Zellen/Gesichtsfeld.

Therapie, initial mit Glukokortikoiden, empfohlen. Hierfür sind zwei Therapie-regime etabliert (► Tab. 2) (30). Die meisten Patienten mit IgG4-RD sprechen gut auf eine Therapie mit Glukokortikoiden an, wobei in 25 Prozent der Fälle entzündliche Schübe unter Therapie auftreten (25). Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil und Azathioprin werden zum Remissionserhalt oder als steroidsparende Medikamente eingesetzt (15).

Bei therapieresistenten Krankheitsverläufen oder häufigen Schüben unter Therapie kommt die selektive Depletion von B-Lymphozyten durch Rituximab zum Einsatz (31–34). Bei einem Patienten mit Lungenbeteiligung und Pseudotumor der Orbita war der Proteasom-Inhibitor Bortezomib erfolgreich (35). Im fibrotischen Sta-

Tab. 2 Empfohlene immunsuppressive Medikamente bei IgG4-RD; adaptiert nach (30)

Induktionsdosis	Dosisreduktion	Erhaltungsdosis
Prednison (0,6 mg/kg/d p. o. für 2–4 Wochen)	über 3–6 Monate	2,5–5 mg/d für bis zu 3 Jahre
Mayo-Clinic-Schema (für Erwachsene): (40 mg/d p. o. für 4 Wochen)	über 12 Wochen	nein
Azathioprin oder Methotrexat oder Mycophenolat-Mofetil	nein	12–18 Monate (bis zu 3 Jahre)
Rituximab (375 mg/m ² KOF wöchentlich, für vier Wochen)	nein	alle 2–3 Monate für 2 Jahre

dium der Erkrankung ist eine immunsuppressive Therapie nicht mehr erfolgreich. Ob dann noch eine immunsuppressive Therapie notwendig ist, um Rezidiven mit entzündlicher Komponente vorzubeugen, ist unklar.

Prognose

Der Variabilität des spontanen Krankheitsverlaufs ist nicht gut verstanden. Manche Patienten zeigen eine Remission ohne Therapie, wobei die meisten Patienten auch unter Therapie Rückfälle erleiden (32, 36). Bei den meisten erwachsenen Patienten wird ein „Ausbrennen“ der inflammatorischen Phase nach zwei bis drei Jahren beobachtet. In der Phase der Fibrose scheint eine immunsuppressive Therapie nicht mehr effektiv zu sein. Antifibrotische Therapieansätze im Kindesalter sind bisher nicht untersucht.

Bei pädiatrischen Patienten werden folgende Langzeitfolgen mit hoher Morbidität und auch Mortalität berichtet: Leberzirrhose, Pankreasinsuffizienz und akutes Nierenversagen (15, 16, 37–40). Im Krankheitsverlauf kann eine Ausbreitung auf andere Organsysteme vorkommen. Weitere Studien, insbesondere bei pädiatrischen Patienten, sind notwendig, um verlässliche Aussagen zur Langzeitprognose treffen zu können.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003; 38 (10): 982–984.
- Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366 (6): 539–551.
- Hamano H, Arakura N, Muraki T et al. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006; 41 (12): 1197–1205.
- Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 2006; 41 (7): 613–625.
- Khosroshahi A, Stone JH. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23 (1): 57–66.
- Kamisawa T, Chen PY, Tu Y et al. Autoimmune pancreatitis metachronously associated with retroperitoneal fibrosis with IgG4-positive plasma cell infiltration. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (18): 2955–2957.
- Kitagawa S, Zen Y, Harada K et al. Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (Kuttner's tumor). *Am J Surg Pathol* 2005; 29 (6): 783–791.
- Zen Y, Kitagawa S, Minato H et al. IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. *Hum Pathol* 2005; 36 (7): 710–717.
- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol* 2012; 22 (1): 1–14.
- Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34 (12): 1812–1819.
- Masaki Y, Dong L, Kurose N et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (8): 1310–1315.
- Hufnagel M, Henneke P, Schmitt-Graeff A. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366 (17): 1643–1644; author reply 1646–1647.
- Melo JC, Kitsko D, Reyes-Mugica M. Pediatric chronic sclerosing sialadenitis: Kuttner tumor. *Pediatr Dev Pathol* 2012; 15 (2): 165–169.
- Yamamoto H, Yamaguchi H, Aishima S et al. Inflammatory myofibroblastic tumor versus IgG4-related sclerosing disease and inflammatory pseudotumor: a comparative clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol* 2009; 33 (9): 1330–1340.
- Mannon M, Cron RQ. Successful treatment of pediatric IgG4 related systemic disease with mycophenolate mofetil: case report and a review of the pediatric autoimmune pancreatitis literature. *Pediatr Rheumatol* 2011; 9 (1): 1.
- Friedlander J, Quiros JA, Morgan T et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis vs neoplasms in children with pancreatic mass and biliary obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10 (9): 1051–1055.
- Kawa S, Ota M, Yoshizawa K et al. HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 2002; 122 (5): 1264–1269.
- Chang MC, Chang YT, Tien YW et al. T-cell regulatory gene CTLA-4 polymorphism/haplotype association with autoimmune pancreatitis. *Clin Chem* 2007; 53 (9): 1700–1705.
- Deshpande V, Gupta R, Sainani N et al. Subclassification of autoimmune pancreatitis: a histologic classification with clinical significance. *Am J Surg Pathol* 2011; 35 (1): 26–35.
- Mueller-Hilke B, Seidl M, Peter HH. Die funktionellen Besonderheiten von IgG4 und die IgG4-assoziierten Krankheiten aus Sicht des Immunologen. *Akt Rheumatol* 2012; 37 (5): 288–294.
- Aalberse RC, Schuurman J. IgG4 breaking the rules. *Immunology* 2002; 105 (1): 9–19.
- van der Neut Kolfschoten M, Schuurman J, Losen M et al. Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science* 2007; 317 (5844): 1554–1557.
- Zen Y, Fujii T, Harada K et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007; 45 (6): 1538–1546.
- Sah RP, Chari ST. Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23 (1): 108–113.
- Kamisawa T, Shimosogawa T, Okazaki K et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009; 58 (11): 1504–1507.
- Okazaki K, Uchida K, Koyabu M et al. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J Gastroenterol* 2011; 46 (3): 277–288.
- Okazaki K, Uchida K, Miyoshi H et al. Recent concepts of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 41 (2): 126–138.
- Carruthers MN, Stone JH, Khosroshahi A. The latest on IgG4-RD: a rapidly emerging disease. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24 (1): 60–69.
- Carruthers MN, Miloslavsky EM, Stone JH. Reply. *Arthritis Rheum* 2013; 65 (8): 2217–2218.
- Hart PA, Topazian MD, Witzig TE et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut* 2012 Sep 16. [Epub ahead of print]
- Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S et al. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol* 2010; 45 (5): 471–477.
- Khosroshahi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23 (1): 67–71.
- Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, Stone JH. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (6): 1755–1762.
- Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91 (1): 57–66.
- Khan ML, Colby TV, Viggiano RW, Fonseca R. Treatment with bortezomib of a patient having hyper IgG4 disease. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010; 10 (3): 217–219.
- Cheuk W, Chan JK. IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. *Adv Anat Pathol* 2010; 17 (5): 303–332.
- Kaplan GG, Laupland KB, Butzner D et al. The burden of large and small duct primary sclerosing cholangitis in adults and children: a population-based analysis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102 (5): 1042–1049.
- Portmann B, Zen Y. Inflammatory disease of the bile ducts-cholangiopathies: liver biopsy challenge and clinicopathological correlation. *Histopathology* 2012; 60 (2): 236–248.
- Czauderna P, Schaarschmidt K, Komasa L et al. Abdominal inflammatory masses mimicking neoplasia in children-experience of two centers. *Pediatr Surg Int* 2005; 21 (5): 346–350.
- Miller OF, Smith LJ, Ferrera EX et al. Presentation of idiopathic retroperitoneal fibrosis in the pediatric population. *J Pediatr Surg* 2003; 38 (11): 1685–1688.