Pathologe 2014 · 35:152–159
DOI 10.1007/s00292-013-1848-0
Online publiziert: 14. März 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

A. Agaimy¹ · S. Ihrler^{2,3}

¹ Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Erlangen

² Labor für Dermatohistologie und Oralpathologie, München

³ Pathologisches Institut, Ludwig-Maximilians-Universität, München

Schwerpunktherausgeber

S. Ihrler, München

A. Agaimy, Erlangen

Immunglobulin-G4(IgG4)-assoziierte Erkrankung

Gesichertes und Kontroverses der häufigsten Kopf-Hals-Manifestationen

Die Entdeckung der sog. Immunglobulin-G4(IgG4)-assoziierten Erkrankung geht auf die Anfang der 90er Jahre erkannte Entstehung einer sklerosierenden Pankreatitis bei Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis zurück [22]. Yoshida et al. [39] postulierten 1995 das Konzept einer Autoimmunpankreatitis. Im Verlauf hat sich gezeigt, dass viele Patienten mit Autoimmunpankreatitis einen erhöhten IgG4-Spiegel im Serum haben [16]. Seitdem wurden zunehmend weitere, histologisch ähnliche Organmanifestationen bei Patienten mit Autoimmunpankreatitis dokumentiert, was schließlich zum Konzept der IgG4-assoziierten Erkrankung geführt hat [6, 23, 27].

Hintergrund

Betroffene Organe weisen histopathologisch meist tumorbildende chronisch-inflammatorische Infiltrate vorwiegend aus Lymphozyten, sehr vielen (zum großen Teil IgG4-positiven) Plasmazellen und einem variablen Anteil eosinophiler Granulozyten auf [6, 10, 23]. Die Entzündung wird meist von einer prominenten, teils feinretikulären, teils kompakten, keloidartigen Fibrosklerose begleitet (■ Abb. 1a). Gehäuft, jedoch nicht zwangsläufig, findet sich eine obliterative Phlebitis kleiner oder mittelgroßer Gefäße (■ Abb. 1b; [27, 36]). Eine variable Anzahl von Lymphfollikeln wird häufig beobachtet. Auch xanthomatoöse Veränderungen wurden beschrieben,

insbesondere bei orbitalen Manifestationen [33].

Die Pathogenese dieser Erkrankung bleibt im Wesentlichen ungeklärt [29]. Diskutiert werden sowohl autoimmunologische Phänomene (Autoantigene als Folge molekularer Mimikry) als auch allergische Mechanismen [26]. Die Beobachtung einer erhöhten Zahl von regulatorischen T-Zellen in den betroffenen Organen spricht für eine primäre T-Zell-Dysregulation als Ursache für die vermehrten sekretorisch aktiven (IgG4-exprimierenden) Plasmazellen. Hierbei scheinen diverse B-Zellen-aktivierende Faktoren der Tumornekrosefaktor(TNF)-Familie eine Rolle zu spielen. Unabhängig von den exakten ursächlichen Pathomechanismen kommt es offensichtlich zu einer charakteristischen Verschiebung des Gleichgewichts verschiedener Zytokine, v. a. die Interleukine betreffend (IL-4, 5, 10, 13; [26]).

Die therapeutische Konsequenz dieser Diagnose ist erheblich, da eine Glukokortikoidtherapie zumindest bei systemischen Formen einen signifikanten therapeutischen Erfolg verspricht [26, 34, 35]. Über diese Erkrankung wurde bisher weitaus am häufigsten in Asien, insbesondere in Japan publiziert [27, 39]. Ob diese Erkrankung in Asien bzw. Japan tatsächlich häufiger auftritt oder hier nur ein stärkerer wissenschaftlicher Fokus besteht, ist ungeklärt.

Infobox 1 Gesicherte und mutmaßliche Organmanifestationen der IgG4-Erkrankung

Gesicherte Manifestationen

- Lymphoplasmazytische sklerosierende Pankreatitis/Autoimmunpankreatitis
- Chronisch-sklerosierende Sialadenitis der Glandula submandibularis (sog. Küttner-Tumor)
- Chronische sklerosierende Dakryozystitis/orbitaler Pseudotumor
- Fibrosierende Mediastinitis
- Sklerosierende Mesenteritis
- Retroperitoneale Fibrose (Morbus Ormond)
- Periaortitis/Periarteritis
- Riedel-Struma
- Multifokale Fibrosklerose
- IgG4-reicher (sog. idiopathischer) inflammatorischer Pseudotumor
- IgG4-assoziierte hypertrophe Pachymeningitis
- IgG4-assoziierte tubulointerstitielle Nephritis
- IgG4-assoziierte (idiopathische) zervikale Fibrose
- Eosinophile angiozentrische Fibrose (EAF)

Mutmaßliche Manifestationen

- Inflammatorisches Aortenaneurysma
- Manche kutane Pseudolymphome
- Morbus Wegener
- Churg-Strauss-Syndrom
- Plasmazytische Lymphadenitis
- Manche sklerodermiforme dermale Veränderungen
- Diverse sklerosierende unifokale Läsionen mit vermehrten IgG4-Plasmazellen.

Infobox 2 Checkliste Diagnosekriterien der IgG4-Erkrankung

- Typische (definierte) Lokalisation (Organmanifestation, s. [Infobox 1](#))
- Plasmazellreiche chronische Entzündung mit/ohne Tumorbildung
- Variable (meist prominente/storiforme) Sklerose
- Erhöhte Anzahl IgG4-positiver Plasmazellen mit/ohne Clusterbildung
- Erhöhte IgG4:IgG-Ratio (>40%)
- Mit/ohne (obliterative) Phlebitis
- Mit/ohne andere Organmanifestationen
- Mit/ohne erhöhten IgG4-Spiegel im Serum (normal 52–1250 mg/l)
- Keine andere spezifische Ursache für Entzündung nachweisbar

Allgemeines zu IgG4-assoziierten Erkrankungen

Aufgrund ihrer relativen Häufigkeit und der charakteristischen klinisch-pathologischen Erscheinung gelten bestimmte Organmanifestationen als sehr typisch für die IgG4-assoziierte Erkrankung und sie werden als deren prototypische Veränderungen betrachtet ([Infobox 1](#)). Dazu zählen die

- Autoimmunpankreatitis [10, 22, 23, 39],
- chronisch-sklerosierende Cholangitis und Pericholangitis [22, 23, 27],
- chronisch-sklerosierende Sialadenitis der Glandula submandibularis (sog. Küttner-Tumor [12, 17, 18, 23]),

- chronisch-sklerosierende Dakryoadenitis mit Überlappung zum sog. orbitalen Pseudotumor [33] und
- idiopathische retroperitoneale Fibrose (Morbus Ormond [34, 35]).

Ferner sind diverse seltene Organmanifestationen beschrieben worden, bei denen es sich möglicherweise auch um potenzielle Kandidaten dieser Erkrankung handelt, jedoch bleibt die Zuordnung dieser seltenen Manifestationen z. Z. noch unsicher [1, 5, 7, 25].

Betrachtet man die Liste bisher gut charakterisierter Manifestationen der IgG4-assoziierten Erkrankung, wird schnell klar, dass nach der Autoimmunpankreatitis Manifestationen im Kopf-Hals-Bereich dominieren [3, 11, 34, 35]. Im Folgenden werden die Diagnosekriterien der IgG4-assoziierten Erkrankung definiert, die Kopf-Hals-Manifestationen detailliert dargestellt und differenzialdiagnostische Aspekte aufgeführt.

Nomenklatur und Diagnosekriterien

Der Begriff „IgG4-related disease“ wurde von einem Expertenkonsensus für die Erkrankung empfohlen [34]. Für die einzelnen Organmanifestationen soll nach diesem Konsensus der erweiterte Begriff „IgG4-related“ verwendet werden, ergänzt durch die jeweilige Organerkrankung. Es besteht Einigkeit, dass es sowohl Formen mit solitärer Läsion als auch die

klassische multifokale Manifestation gibt [27, 28, 34, 35]. Letztere ist wesentlich leichter zu diagnostizieren [17, 28].

Zur Diagnosestellung obligat ist die histologische Untersuchung mindestens einer Läsion mit den oben genannten typischen histologischen Kriterien und dem obligaten immunhistologischen Nachweis einer deutlichen Vermehrung IgG4-positiver Plasmazellen und einem erhöhten IgG4-IgG-Verhältnis. Der parallele klinische Nachweis eines erhöhten IgG4 im Serum (>135 mg/dl) gilt zwar als Surrogatmarker für die Erkrankung, kann jedoch v. a. bei solitären Läsionen fehlen [14, 33]. Zudem weisen 7% der Patienten mit Pankreaskarzinom ohne Hinweise auf eine Autoimmunpankreatitis einen erhöhten IgG4-Spiegel im Serum auf [30].

Eine Fragestellung primär aus der Klinik nach einer IgG4-assoziierten Läsion ist bislang selten, meist kommt dem Pathologen die Aufgabe zu, die initiale Verdachtsdiagnose zu stellen. In einer Befundkommentierung sollte der Pathologe eine klinische Suche nach anderen typischen Manifestationsorten und eine serologische IgG4-Bestimmung anregen. Eine optimale klinisch-pathologische Zusammenarbeit ist in jedem Fall unabdingbar zur definitiven Diagnosestellung.

Die absolute Zahl IgG4-positiver Plasmazellen als ein Kriterium für eine zugrundeliegende IgG4-Erkrankung sollte mit Vorsicht verwendet werden, da vergleichbare hohe Zahlen IgG4-positiver Plasmazellen auch in sporadischen un-

Hier steht eine Anzeige.

spezifischen Entzündungen vorkommen können [36]. Auf der anderen Seite verliert eine zu hoch angesetzte Schwelle an Sensitivität für die Diagnosestellung. Daher wird als Konsensus empfohlen, unterschiedliche Schwellenwerte für verschiedene Organe zu verwenden [38]. So variiert die erforderliche Anzahl von >50/HPF (z. B. bei Pankreasresektaten) bis zu >100/HPF bei den Speicheldrüsen/Tränendrüsen bzw. >200/HPF (z. B. bei Haut). In kleinen Biopsien (im typischen klinisch-pathologischen Kontext) reicht der Nachweis >10 IgG4-positiver Plasmazellen/HPF als Kriterium aus [38]. Zunehmend hat sich allerdings die Bestimmung der IgG4:IgG-Ratio als aussagekräftiger und spezifischer herauskristallisiert (>40%= signifikant erhöht [34, 35, 38]).

Die IgG4-assoziierte Erkrankung im Kopf-Hals-Bereich

Die chronisch-sklerosierende Sialadenitis der Glandula submandibularis (sog. Küttner-Tumor) gilt als eine der häufigsten Manifestationen der IgG4-Erkrankung überhaupt, obgleich die relative Häufigkeit an allen Sialadenitiden sehr umstritten ist (■ **Abb. 2**; [12, 18, 19, 24]). Die absolute Anzahl IgG4-positiver Plasmazellen variiert stark von 15 bis zu 608 Zellen/HPF [12, 18, 19, 24]. Es gilt als gesichert, dass die Mehrzahl der gering ausgeprägten Sialadenitiden, insbesondere Formen ohne Sklerosierung, durch die klassische, obstruktive Genese ausgelöst wird, unabhängig davon, ob mit oder ohne Nachweis einer begleitenden Lithiasis. Nach einigen, insbesondere asiatischen Publikationen, soll die Mehrzahl der stark entzündlichen Formen mit Sklerosierung (die klassischen Küttner-Tumoren) IgG4-assoziiert sein [27]. In der bisher größten untersuchten Serie aus Großbritannien mit 129 Fällen (mit sklerosierender und nichtsklerosierender Sialadenitis) wurde dagegen kein einziger Fall gefunden [19]. Es könnten daher erhebliche geographisch bedingte Unterschiede vorliegen.

Möglicherweise gibt es pathogenetisch Überlappungen bzw. Zusammenhänge zwischen dem klassischen, obstruktiven Typ und dem IgG4-assoziierten Typ einer chronisch-sklerosierenden Sialadenitis. Dafür spricht die Beobachtung, dass

Pathologe 2014 · 35:152–159 DOI 10.1007/s00292-013-1848-0
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

A. Agaimy · S. Ihrler

Immunglobulin-G4(IgG4)-assoziierte Erkrankung. Gesichertes und Kontroverses der häufigsten Kopf-Hals-Manifestationen

Zusammenfassung

Die Immunglobulin-G4(IgG4)-assoziierte Erkrankung (Synonym Hyper-IgG4-Erkrankung) ist eine erst kürzlich definierte, häufig multifokale bzw. systemische Autoimmunerkrankung mit sehr variabler klinischer Manifestation. Histologisch finden sich oft tumorbildende, chronische plasmazellreiche Entzündungsinfiltrate mit prominenter Fibrosklerose und zahlreichen IgG4-positiven Plasmazellen. Die Infiltrate und die Sklerose führen oft zu funktioneller Beeinträchtigung betroffener Organe. Die Autoimmunpankreatitis stellt den Prototyp der Erkrankung dar, jedoch können nahezu alle Organe betroffen sein. Pathogenetisch wird eine (auto-)immunologische Ursache diskutiert, die genauen Auslöser und die pathogenetischen Mechanismen sind jedoch größtenteils unbekannt. Die Liste der Manifestationen im Kopf-Hals-Bereich wächst stets. Als Hauptmanifestationen wurden bislang die chronisch-sklerosie-

rende Sialadenitis der Glandula submandibularis (sog. Küttner-Tumor), die Dakryozystitis bzw. der orbitale Pseudotumor, Riedel-Struma, Lymphadenopathien, sinunasale und otologische Manifestationen, eosinophile angiozentrische Fibrose (EAF) und idiopathische zervikale Sklerose beschrieben. Differenzialdiagnostisch wichtig ist das häufige Vorkommen zahlreicher IgG4-positiver Plasmazellen in diversen oralen und extraoralen unspezifischen bzw. infektiösen Läsionen. Dies stellt Fallstricke in der Diagnostik der IgG4-assoziierten Erkrankung dar. Die Diagnose muss durch eine Kombination typischer klinischer, serologischer und histologischer Befunde gesichert werden.

Schlüsselwörter

IgG4-assoziierte Erkrankung · Chronisch-sklerosierende Sialadenitis · Küttner-Tumor · Dakryozystitis · Kopf-Hals

Immunoglobulin G4 (IgG4)-related disease. A review of head and neck manifestations

Abstract

Immunoglobulin G4 (IgG4)-related disease (also known as hyper-IgG4 disease) is a recently defined emerging condition with highly heterogeneous clinicopathological features and variable disease manifestations. This disorder is characterized by unifocal or multifocal (multiorgan) involvement by tumefactive plasma cell-rich inflammatory infiltrates associated with prominent fibrosclerosis. This not uncommonly interferes with organ function resulting in diverse clinical symptoms. The autoimmune pancreatitis represents the prototype of this disease; however, to date almost all organs have been reported to be involved in this disorder. In the head and neck area several presentations of this disease may be encountered in salivary glands, lacrimal

glands, thyroid gland, lymph nodes, soft tissue of the neck, ear and sinonasal tract. However, IgG4 positive plasma cells are occasionally prominent in non-specific chronic inflammatory conditions of the head and neck and the oral cavity unrelated to autoimmune diseases or systemic disorders, thus representing diagnostic pitfalls. The diagnosis of IgG4-related disease should be based on a combination of typical histological, clinical and serological findings.

Keywords

IgG4-related disease · Chronic sclerosing sialadenitis · Küttner tumor · Dacryocystitis · Head and neck

auch bei einigen IgG4-assoziierten Fällen eine Lithiasis nachweisbar war [12, 24]. Eine obliterative Phlebitis wird in etwa der Hälfte der Fälle einer IgG4-assoziierten Sialadenitis der Glandula submandibularis beobachtet [12]. Der seltene bilaterale Befall soll typisch sein für die IgG4-assoziierte Erkrankung [3, 11].

Lokalisationen

Bei limitierter eigener Erfahrung an nur wenigen Fällen kann die oft multifokale IgG4-Erkrankung in *kleinen Kopfspeicheldrüsen* einen hohen Gehalt an eosinophilen Granulozyten und eine geringe bis fehlende Sklerose zeigen [2]. Die IgG4-Erkrankung betrifft die *Ohrspeicheldrüse*

Abb. 1 ◀ **a** Charakteristische feinretikuläre (stori-forme) Sklerose bei IgG4-assoziiierter Erkrankung mit gleichmäßig verteilten, vorwiegend plasmazellulären mononukleären Zellen. **b** Mittelgroße Vene aus der Orbita mit einer obliterativen Angiitis/Phlebitis

Abb. 2 ◀ Eindrucksvolles Beispiel eines sog. Küttner-Tumors bei IgG4-Erkrankung. **a** Exzessive lymphfollikuläre Sialadenitis mit typischer Erhaltung der lobulären Architektur und zahlreichen aktivierten Keimzentren. **b** Die höhere Vergrößerung zeigt die Lymphfollikel und spärliche verbliebene Drüsenzazini. **c** Übergang in prominente Sklerose. **d** Starke Infiltration auch des erhaltenen Parenchyms durch dominant IgG4-positive Plasmazellen (Verhältnis zu IgG ist hier nahezu 1:1)

offenbar nur sehr selten, was die pathogenetischen Unterschiede zur Autoimmunsialadenitis vom Typ Sjögren und zu damit assoziierten MALT-Lymphomen („mucosa-associated lymphoid tissue“, mit Schleimhaut verbundenes lymphatisches Gewebe) verdeutlicht.

Die IgG4-Erkrankung in der *Orbita* kann sich offenbar sowohl als chronisch-sklerosierende Dakryozystitis der Tränendrüse als auch als klassischer „orbitaler Pseudotumor“ unabhängig von der Tränendrüse manifestieren (■ **Abb. 3**). Inwieweit alle Fälle eines sog. idiopathi-

schen orbitalen Pseudotumors heute als eine IgG4-Erkrankung aufzufassen sind, ist noch unklar [6, 11].

Der obsoleter Begriff des sog. Mikulicz-Syndroms ist in den letzten Jahren v. a. in der asiatischen/japanischen Literatur wieder sehr häufig als Synonym für die IgG4-assoziierte Erkrankung von Speicheldrüsen verwendet worden. Der Begriff des Mikulicz-Syndroms war jahrzehntelang mit gravierender Begriffsverwirrung verbunden, da er als Sammeltopf für unklare Speicheldrüsenschwellung, insbesondere Parotisschwellung, ohne oder mit unklarer

histologischer Spezifizierung verwendet worden war. Ihrler u. Harrison [20] konnten belegen, dass es sich bei dem originalen Fallbericht von Johannes v. Mikulicz-Radecki, publiziert 1892, um den – in historischer Hinsicht – ersten Fall eines Marginalzonen(MALT)-Lymphoms der Speicheldrüsen gehandelt hat. In dieser Konstellation ist daher dringend zu empfehlen, den obsoleten Begriff des Mikulicz-Syndroms generell nicht mehr und speziell nicht im Zusammenhang mit der IgG4-assoziierten Erkrankung von Speicheldrüsen zu verwenden [18].

Abb. 3 ◀ IgG4-Erkrankung der Orbita. **a** Die Übersicht zeigt eine massive, knotige Sklerose (blasser Areale) mit randständigen Lymphfollikeln; kleiner Anteil der Tränendrüse nur randständig erfasst; obliterative Phlebitis oben rechts (s. ◻ Abb. 1b). **b** Xanthomzellen und mehrkernige Histiocyten (xanthogranulomatöser Typ) werden gelegentlich bei orbitalen Läsionen beobachtet. **c** IgG und **d** IgG4 werden in hoher und nahezu gleicher Anzahl der Plasmazellen exprimiert (Verhältnis IgG4 zu IgG >80%)

Abb. 4 ◀ IgG4-assoziierte Lymphadenopathie mit einer ausgeprägten interfollikulären Plasmazytose. Die meisten Plasmazellen (>70%) sind IgG4-positiv mit Aussparung der Lymphozyten

Andere Kopf-Hals-Organen als mögliche Manifestationen der IgG4-assoziierten Erkrankung sind *Schilddrüse* (Riedel-Thyreoiditis bzw. Riedel-Struma, fraglich manche Hashimoto-Thyreoiditis-Fälle) [3, 6, 11, 34], der *Sinunasaltrakt* [9, 21], das *Ohr* [8] und *Halslymphknoten* [7].

Lymphknotenveränderungen. IgG4-assoziierte Lymphknotenveränderungen präsentieren sich meistens als eine systemische Lymphadenopathie. Neben signifikant vermehrten inter- bzw. intra-

follikulären IgG4-positiven Plasmazellen wurden 5 pathomorphologische Erscheinungsbilder unterschieden [31, 32]:

- Castleman-ähnliche Lymphadenopathie,
- reaktive follikuläre Hyperplasie,
- interfollikuläre Plasmazytose (◻ Abb. 4),
- Veränderung ähnlich der progressiven Transformation der Keimzentren und
- dem entzündlichen Pseudotumor ähnliche Lymphadenopathie.

Die systemische IgG4-assoziierte Lymphadenopathie unterscheidet sich vom multizentrischen plasmazellreichen Morbus Castleman durch ein höheres Alter der Betroffenen und einen deutlich niedrigeren Spiegel von C-reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6 [31, 32]).

Riedel-Struma. Die seltene Riedel-Struma stellt eine sehr seltene Sonderform der IgG4-assoziierten Erkrankung dar, bei der im Regelfall die in die Umgebung ausstrahlende Fibrosklerose im Vordergrund steht. Daher imitiert sie klinisch häufig ein fortgeschrittenes Schilddrüsenmalignom. Im Gegensatz zur ausgebrannten Hashimoto-Thyreoiditis zeigt die Fibrose das typische storiforme bzw. feinretikuläre Muster, infiltriert die Umgebung und enthält ein dominant plasmazelluläres mononukleäres Infiltrat ohne die für Hashimoto-Thyreoiditis charakteristischen Epithelveränderungen.

Eosinophile angiozentrische Fibrose. Die sog. eosinophile angiozentrische Fibrose (EAF) stellt eine sehr seltene Form der Kopf-Hals-Manifestation einer IgG4-assoziierten Erkrankung dar. Dieses Krankheitsbild befällt meistens die Orbi-

Abb. 5 Sinusale Aspergillome (a) können von zahlreichen IgG4-positiven Plasmazellen (b) begleitet sein. c Dieser ältere Patient präsentierte sich mit unklarer orbitaler Raumforderung mit Sklerose und reichlichen Plasmazellen, welche vermehrt IgG4 exprimieren (kleines Bild). d In den für die IgG4-Erkrankung ungewöhnlichen multifokalen Nekroseherden ließen sich invasive Aspergillen nachweisen (aufgrund nekrobiotischer Veränderungen schwer zu erkennen)

ta und den oberen (v. a. Sinusnasaltrakt), seltener den unteren Respirationstrakt. Histologisch findet sich zusätzlich zu typischen IgG4-Befunden eine prominente zwiebelschalenartige Fibrose um die kleinen Arterien. Das begleitende inflammatorische Infiltrat ist sehr eosinophilenreich [9]. Ob es sich bei diesem Krankheitsbild um eine eigenständige Entität oder um ein histomorphologisches Muster handelt, ist noch unklar. Ähnliche Veränderungen wurden auch im Rahmen anderer Autoimmunerkrankungen der Kopf-Hals-Region (z. B. Morbus Wegener) beschrieben.

Kontroverses und Differenzialdiagnosen

Es sind immer noch einige Aspekte dieser neu definierten Erkrankung unzureichend geklärt. Dies gilt sowohl für gewisse histopathologische Aspekte als auch für manche klinische Manifestationen und serologische Befunde. Bislang geht man davon aus, dass es sich bei ca. 60–80% der Betroffenen um eine seropositive Erkrankung handelt [34, 35]. Die seropositiven Fälle stellen jedoch möglicherweise nur die Spitze des Eisbergs dar, da sie be-

vorzugt klinisch auffällige Fälle mit typischen Organmanifestationen oder mit Multiorganbefall umfassen [27]. Die Zuordnung seltener und insbesondere solitärer Läsionen wie IgG4-reiche inflammatorische Aortenaneurysmen [1], isolierte IgG4-reiche inflammatorische Pseudotumoren und sonstige Läsionen bei seronegativen Patienten wie auch deren fragliche Beziehung zur IgG4-assoziierten systemischen Erkrankung bleibt oft unklar [5, 7, 29]. Vieles deutet darauf hin, dass eine lokalisierte und seronegative Form der Erkrankung existiert.

Bezogen auf die oben aufgeführten Unsicherheiten insbesondere in Bezug auf seltene, isolierte Läsionen und den sehr häufigen Nachweis zahlreicher IgG4-positiver Plasmazellen in verschiedenen unspezifischen chronischen Entzündungen bedarf die allein histologische Diagnose einer diagnostischen Zurückhaltung und erfordert eine Berücksichtigung zusätzlicher klinischer, serologischer und topographischer Aspekte (■ Infobox 2).

Besonders in der Kopf-Hals-Region kommen lokalisierte Plasmazell- und IgG4-reiche entzündliche Läsionen v. a. in der Mundhöhle gehäuft vor. Dazu zählen z. B. radikuläre Zysten, apikale Gra-

nulome, plasmazellreiche Sinusitiden etc. [35]. Nach eigener Erfahrung der Autoren kommen vermehrte IgG4-Plasmazellen bei diesen Läsionen, wie auch bei infektiösen Läsionen wie invasiven Aspergillosen sehr häufig vor (■ Abb. 5a, b, c, d).

Für die histopathologische Diagnosestellung wurden von verschiedenen Autoren unterschiedliche Schwellenwerte für die Annahme einer signifikanten Anzahl IgG4-positiver Plasmazellen vorgeschlagen [10]. Zunehmend hat sich das einfacher zu bestimmende relative Verhältnis IgG4-positiver zu IgG-positiven Plasmazellen (Wert von >40%) als besser reproduzierbar und aussagekräftiger als die absolute Anzahl IgG4-positiver Plasmazellen pro Flächeneinheit herauskristallisiert [6, 11, 34].

Immunhistologische (kappa/lambda) und/oder molekularpathologische Klonalitätsuntersuchungen ergeben in der Regel polyklonale Ergebnisse und könnten allenfalls als Argument gegen die Differenzialdiagnose eines plasmazellulär differenzierten malignen Lymphoms (z. B. MALT-Typ) herangezogen werden [23]. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass eine variable IgG4-positive Zellpopulation in Marginalzonen-

lymphomen und auch in Plasmazellmyelomen nachgewiesen wurde [4, 13]. Außerdem wurden vermehrte IgG4-positive Plasmazellen in verschiedenen malignen Tumoren als Begleitinfiltrat beobachtet [15, 36]. Dies kann bei zusätzlicher tumorinduzierter Desmoplasie eine IgG4-Erkrankung vortäuschen [37].

Fazit für die Praxis

- Die IgG4-assoziierte Erkrankung stellt ein neu definiertes und noch nicht komplett verstandenes autoimmunologisches Krankheitsbild dar.
- Das sehr breite klinisch-pathologische Erscheinungsspektrum mit sowohl vom Zeitverlauf als auch topographisch sehr variablem Uni- bzw. Multiorganbefall erschwert oft die Diagnosestellung.
- Da es sich klinisch häufig um ein unklares Krankheitsbild handelt, kommt dem Pathologen als erstem Hinweisgeber für die Möglichkeit einer zugrunde liegenden IgG4-assoziierten Erkrankung eine besondere Bedeutung zu.
- Die therapeutische Konsequenz ist erheblich, da Glukokortikoide zumindest bei der systemischen IgG4-assoziierten Erkrankung einen signifikanten therapeutischen Erfolg versprechen.
- Eine intensive pathologisch-klinische Zusammenarbeit ist für die definitive Diagnosestellung unerlässlich.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. A. Agaimy

Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Erlangen
Krankenhausstr. 8–10, 91054 Erlangen
abbas.agaimy@uk-erlangen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Agaimy und S. Ihrler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Agaimy A, Weyand M, Strecker T (2013) Inflammatory thoracic aortic aneurysm (lymphoplasmacytic thoracic aortitis): a 13-year-experience at a German Heart Center with emphasis on possible role of IgG4. *Int J Clin Exp Pathol* 6(9):1713–1722
2. Baer AN, Gourin CG, Westra WH et al (2013) Rare diagnosis of IgG4-related systemic disease by lip biopsy in an international Sjögren syndrome registry. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 115:e34–e39
3. Bhatti RM, Stelow EB (2013) IgG4-related disease of the head and neck. *Adv Anat Pathol* 20:10–16
4. Brenner I, Roth S, Puppe B et al (2013) Primary cutaneous marginal zone lymphomas with plasmacytic differentiation show frequent IgG4 expression. *Mod Pathol* 26:1568–1576. doi:10.1038/modpathol.2013.106
5. Chang SY, Keogh KA, Lewis JE et al (2013) IgG4-positive plasma cells in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): a clinicopathologic and immunohistochemical study on 43 granulomatosis with polyangiitis and 20 control cases. *Hum Pathol*. doi:pii: S0046-8177(13)00240-2. 10.1016/j.humpath.2013.05.023
6. Cheuk W, Chan JK (2010) IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. *Adv Anat Pathol* 17:303–332
7. Cheuk W, Chan JK (2012) Lymphadenopathy of IgG4-related disease: an underdiagnosed and overdiagnosed entity. *Semin Diagn Pathol* 29:226–234
8. Cho HK, Lee YJ, Chung JH, Koo JW (2011) Otolgic manifestation in IgG4-related systemic disease. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 4:52–54
9. Deshpande V, Khosroshahi A, Nielsen GP et al (2011) Eosinophilic angiocentric fibrosis is a form of IgG4-related systemic disease. *Am J Surg Pathol* 35:701–706
10. Dettelsen S, Mohr Drewes A, Vyberg M, Klöppel G (2009) Diagnosis of autoimmune pancreatitis by core needle biopsy: application of six microscopic criteria. *Virchows Arch* 454:531–539
11. Ferry JA, Deshpande V (2012) IgG4-related disease in the head and neck. *Semin Diagn Pathol* 29:235–244
12. Geyer JT, Ferry JA, Harris NL et al (2010) Chronic sclerosing sialadenitis (Küttner tumor) is an IgG4-associated disease. *Am J Surg Pathol* 34:202–210
13. Geyer JT, Niesvizky R, Jayabalan DS et al (2013) IgG4 plasma cell myeloma: new insights into the pathogenesis of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. doi:10.1038/modpathol.2013.159
14. 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
15. Gill J, Angelo N, Yeong ML, McIvor N (2009) Salivary duct carcinoma arising in IgG4-related autoimmune disease of the parotid gland. *Hum Pathol* 40:881–886
16. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A et al (2001) High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 344:732–738
17. Hamed G, Tsushima K, Yasuo M et al (2007) Inflammatory lesions of the lung, submandibular gland, bile duct and prostate in a patient with IgG4-associated multifocal systemic fibrosclerosis. *Respirology* 12:455–457
18. Harrison JD, Rodriguez-Justo M (2011) Commentary on IgG4-related sialadenitis: Mikulicz's disease, Küttner's tumour, and eponymy. *Histopathology* 58:1164–1166
19. Harrison JD, Rodriguez-Justo M (2013) IgG4-related sialadenitis is rare: histopathological investigation of 129 cases of chronic submandibular sialadenitis. *Histopathology* 63:96–102
20. Ihrler S, Harrison JD (2005) Mikulicz's disease and Mikulicz's syndrome: analysis of the original case report of 1892 in the light of current knowledge identifies a MALT lymphoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 100:334–349
21. Ishida M, Hotta M, Kushima R et al (2009) Multiple IgG4-related sclerosing lesions in the maxillary sinus, parotid gland and nasal septum. *Pathol Int* 59:670–675
22. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K et al (1991) Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* 22:387–395
23. Kojima M, Sipos B, Klapper W et al (2007) Autoimmune pancreatitis: frequency, IgG4 expression, and clonality of T and B cells. *Am J Surg Pathol* 31:521–528
24. Laco J, Ryska A, Celakovsky P et al (2011) Chronic sclerosing sialadenitis as one of the immunoglobulin G4-related diseases: a clinicopathological study of six cases from Central Europe. *Histopathology* 58:1157–1163
25. Liu L, Perry AM, Cao W et al (2013) Relationship between Rosai-Dorfman disease and IgG4-related disease: study of 32 cases. *Am J Clin Pathol* 140:395–402
26. Loock J, Manger B (2013) IgG4-assoziierte Erkrankung. *Z Rheumatol* 72:151–160
27. Masaki Y, Dong L, Kurose N et al (2009) Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 68:1310–1315
28. Nowatari T, Kobayashi A, Fukunaga K et al (2012) Recognition of other organ involvement might assist in the differential diagnosis of IgG4-associated sclerosing cholangitis without apparent pancreatic involvement: report of two cases. *Surg Today* 42:1111–1115
29. Perez Alamino R, Espinoza LR, Zea AH (2013) The great mimicker: IgG4-related disease. *Clin Rheumatol* 32:1267–1273
30. Raina N, Krasinskas AM, Greer JB et al (2008) Serum immunoglobulin G fraction 4 levels in pancreatic cancer: elevations not associated with autoimmune pancreatitis. *Arch Pathol Lab Med* 132:48–53
31. Sato Y, Kojima M, Takata K et al (2009) Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease. *Mod Pathol* 22:589–599
32. Sato Y, Notohara K, Kojima M et al (2010) IgG4-related disease: historical overview and pathology of hematological disorders. *Pathol Int* 60:247–258
33. Singh K, Rajan KD, Eberhart C (2010) Orbital necrotic xanthogranuloma associated with systemic IgG4 disease. *Ocul Immunol Inflamm* 18:373–378
34. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V et al (2012) Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 64:3061–3067
35. Stone JH (2012) IgG4-related disease: nomenclature, clinical features, and treatment. *Semin Diagn Pathol* 29:177–190

36. Strehl JD, Hartmann A, Agaimy A (2011) Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *J Clin Pathol* 64:237–243
37. Tian W, Yakirevich E, Matoso A, Gnepp DR (2012) IgG4(+) plasma cells in sclerosing variant of mucopidermoid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 36:973–979
38. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y et al (2012) Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD). *Mod Rheumatol* 22:21–30
39. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T et al (1995) Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 40:1561–1568

J. Köbberling Diagnoseirrtum, Diagnosefehler, Befunderhebungsfehler Bewertungen und Vermeidungsstrategien

Verlag Versicherungswirtschaft 2013, 1. Auflage, 181 S., (ISBN 3899527704), Taschenbuch, 39.00 EUR

Ärzte müssen sich in Ihrer Berufsausübung zunehmend mit Vorwürfen über tatsächliche oder vermeintliche Fehler bei diagnostischen Maßnahmen und damit zusammenhängenden Haftungsfragen befassen. Dies führt nicht selten zu großer Verunsicherung. Aus verschiedenen Gründen nehmen Verfahren, in denen Ärzten oder Kliniken Behandlungsfehler vorgeworfen werden, deutlich zu. Medienberichte über die moderne Medizin führen zu Fehleinschätzungen über das medizinisch Machbare und zu einer steigenden Erwartungshaltung bei Patienten. Die breiten Darstellungen von Leitlinien, die von jedem Mann im Internet aufrufbar sind, können leicht zu einer Fehleinschätzung der Verbindlichkeit von medizinischen Standards im Einzelfall führen. Komplikationen und Misserfolge werden ohne kritische Hinterfragung auf Behandlungsfehler zurückgeführt. Hinzu kommen steigende Erwartungen an einen möglichen Schadenersatz, eine gegenüber früher deutlich verminderte Hemmschwelle für Klagen und in vielen Fällen ein fehlendes Prozessrisiko durch bestehende Rechtsschutzversicherungen oder Prozessfinanzierungen. Fast ein Viertel aller Vorwürfe über Behandlungsfehler beziehen sich auf Diagnosefehler. Den meisten Ärzten sind die rechtlichen Aspekte, die sich im Zusammenhang mit möglichen Diagnosefehlern ergeben, nur unzureichend bekannt.

Mit dem vorliegenden Buch soll hier eine Lücke geschlossen werden. Die beiden Kapitel über „Diagnoseirrtum“ und „Diagnosefehler“ beginnen jeweils mit den Definitionen und mit den wichtigen Fragen der Abgrenzung voneinander. Während ein „noch verständlicher“ Diagnoseirrtum nicht zu einer Haftung führt, ist ein nicht mehr verständlicher Diagnosefehler haftungsbegründend, wenn er zu einem Schaden bei dem Patienten führt. Diese in der Rechtsprechung entwickelten und in das Patientenrechtegesetz vom Februar 2013 übernommenen Definitionen lassen jeweils breite Deutungs- und Ermessensspielräume zu. Dies war Anlass für die Erstellung der

Fallsammlung aus Gutachten oder Bescheiden der Gutachterkommission für ärztliche Behandlungsfehler und aus gerichtlichen Urteilen. Alle aufgeführten 54 Beispiele sind authentisch und mit Aktenzeichen versehen. Ausführlich wird in einem gesonderten Kapitel auf die dritte Kategorie, den „Befunderhebungsfehler“ eingegangen, der dazu führen kann, dass ein einfacher Diagnosefehler zu einem groben Behandlungsfehler mit Beweislastumkehr wird. Dieses komplizierte Konstrukt mit mehrstufiger Beweiswürdigung ist ebenfalls in das Patientenrechtegesetz aufgenommen worden.

Das sehr kompakte Kompendium ist bei der Abklärung von Behandlungsfehlern für Juristen, Ärzte und Patienten ein unverzichtbarer Ratgeber. Ärzte erhalten wertvolle Empfehlungen für das richtige Verhalten bei Vorliegen eines vermeintlichen Behandlungsfehlers.

M. Broglie (Wiesbaden)