

# IgG4-assoziierte Krankheiten (IgG4-RD)



**Prof. Dr. med. Hans-Hartmut Peter**

Centrum für Chronische Immundefizienz, Uniklinikum Freiburg

**25. März 2023**

# Conflicts of Interest

---

- Data monitoring committee: phase II/III study Rozimab, UCB, Bruxelles
- Arbeitskreis Blut, Robert Koch Institut, Berlin
- Arzneimittelkommission der BÄK, Berlin



# Was ist eine IgG4 assoziierte Erkrankung (IgG4-RD)?

Erstbeschreibung 2003: Kamisawa T et al Gastroenterology 38: 982-4

- fibroinflammatorische Systemerkrankung, die oft initial als raumfordernder entzündlicher, afebriler Prozess in Erscheinung tritt
- hoher Anteil IgG4-positiver Plasmazellen (>40% der IgG+ Plasmazellen) in den betroffenen Geweben/Organen und/oder erhöhte IgG4 Serumspiegel (> 1,4 g/l)
- häufig sind multiplen Organen/Regionen infiltriert

# Phänotyp und Epidemiologie der IgG4-RD

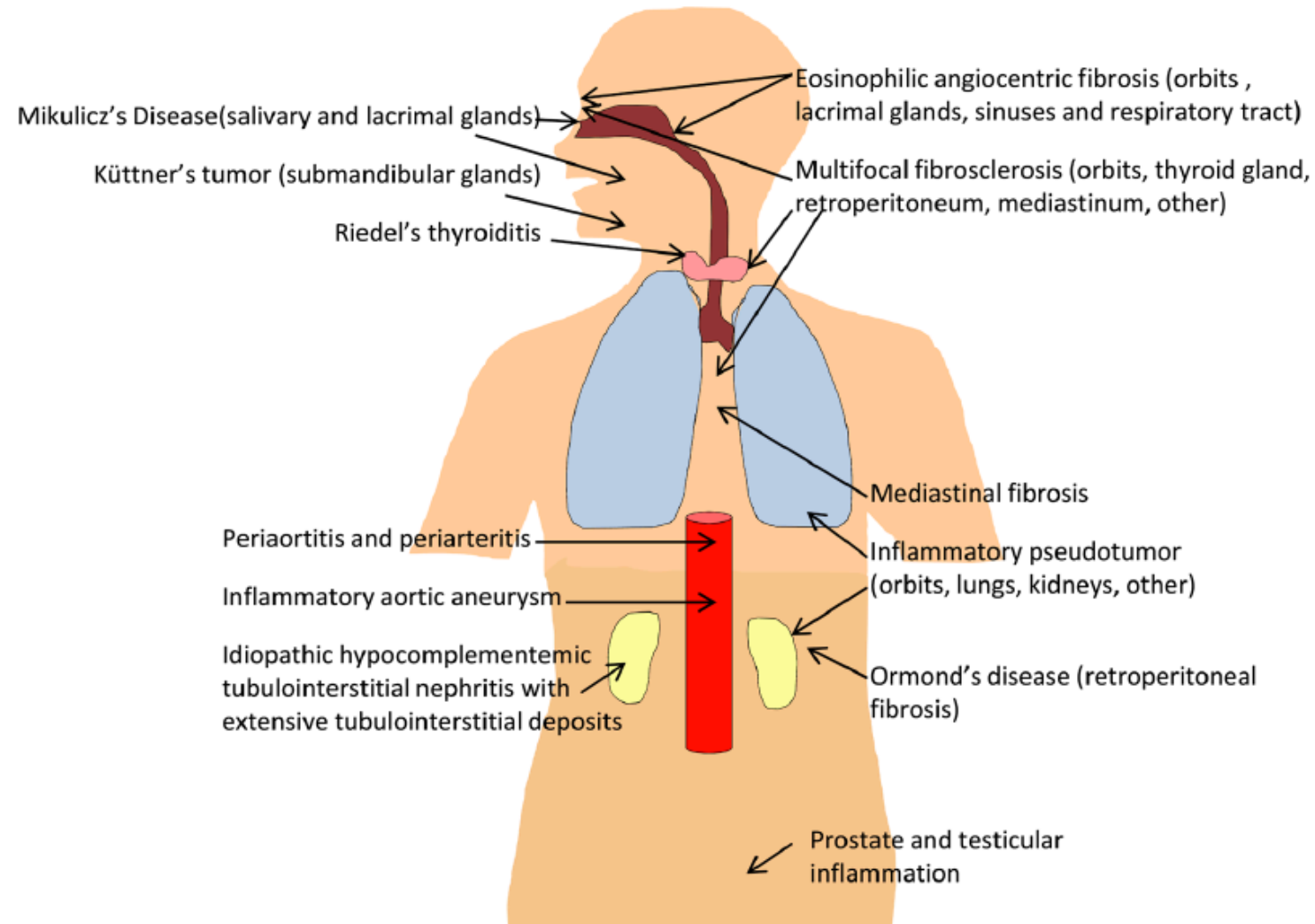
- Betroffen sein können, u.a. Tränen- und Speicheldrüsen, Schilddrüse, Lunge, Pankreas, Gallenwege, Leber, Gastrointestinaltrakt, Niere, Prostata, Retroperitoneum, Lymphknoten und Meningen/ZNS.
- Klinische Symptome sind eher mild und treten als Schwellung und Schädigung der betroffenen Organe in Erscheinung.
- Es besteht eine (leichte) männliche Dominanz
- Inzidenz (Japan): 2,6 – 10,2 Neuerkrankungen/10<sup>6</sup> Einwohner und Jahr
- Altersgipfel bei Erstdiagnose (Japan): 6.-7. Lebensdekade

# Krankheitsbilder, die jetzt in das IgG4-RD Spektrum fallen

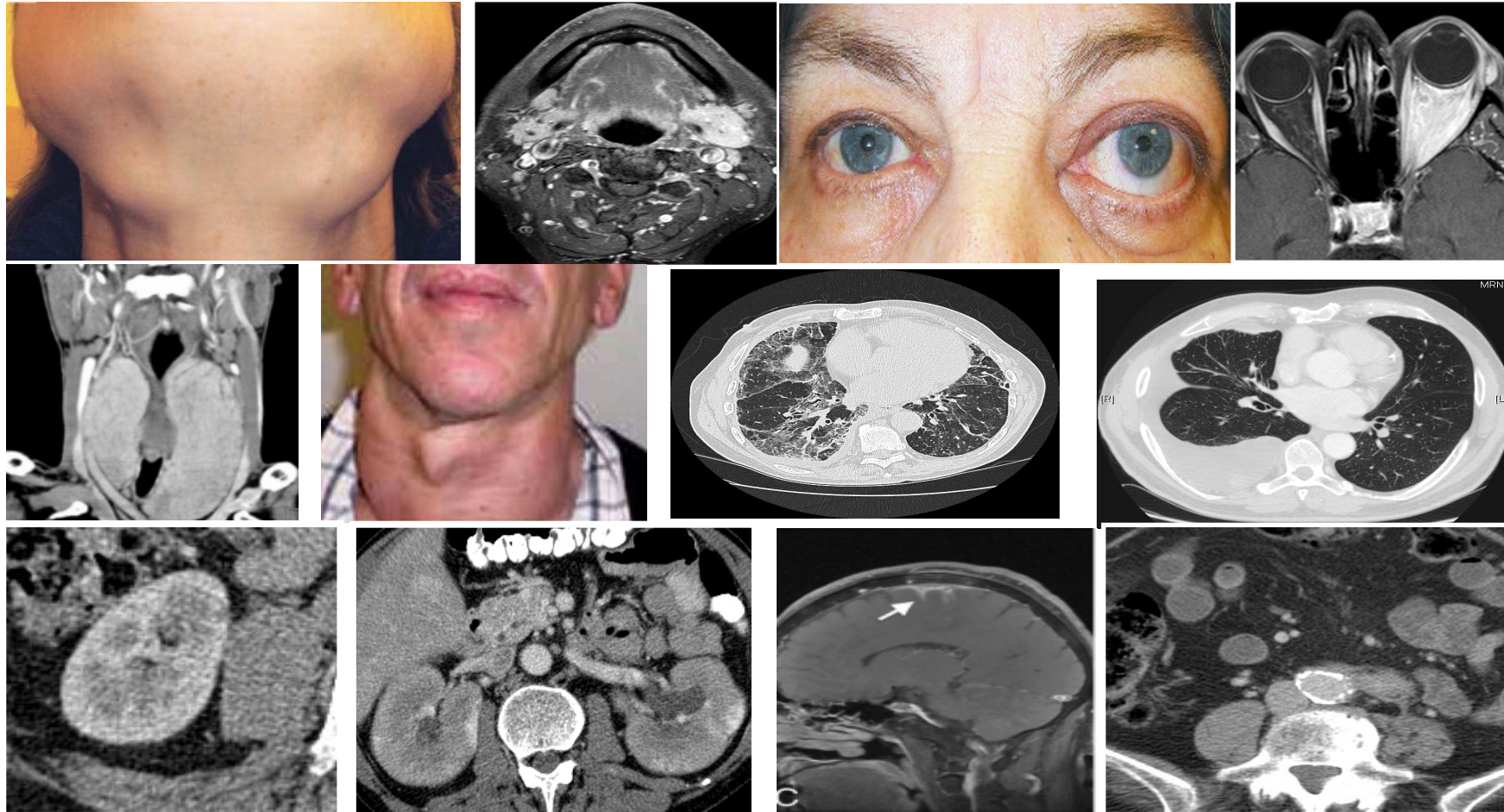
(Stone et al NEJM 2012)

- Mikulicz Syndrome (befällt Tränen – und Speicheldrüsen)
- Küttner's tumor (befällt Submandibulardrüsen)
- Riedel Thyroiditis ("eisenharte Struma")
- Eosinophile angiozentrische Fibrose (befällt Orbita und oberen RT)
- Multifocale Fibrosklerose (befällt Orbita, Thyreoidea, Retroperitoneum, Mediastinum und andere Gewebe bzw. Organe)
- Inflammatorischer Pseudotumor in Orbita, Lunge, Niere u.a. Organen
- Mediastinale and retroperitoneale Fibrose (M.Ormond)
- Periaortitis, inflammatorisches Aortenaneurysma, Periarteriitis.
- Idiopathic hypocomplementemische interstitielle Tubulonephritis mit ausgedehnten tubulointerstitiellen Immunkomplexablagerungen.

# Multipler Organbefall bei IgG4-RD



# Klinische Manifestationen von IgG4-RD



Collection kindly offered by Emma Culver, Oxford

# The 2019 ACR/EULAR Classification Criteria for IgG4-Related Disease

(Wallace ZA et al Arthritis & Rheumatology Jan. 2020, 72: 7-19)

## 3-stufiger Klassifikationsprozess:

- I. Eingangskriterien (mindestens 1 von 11): **Characteristic\* clinical or radiologic involvement of a typical organ** (e.g., pancreas, salivary glands, bile ducts, orbits, kidney, lung, aorta, retroperitoneum, pachymeninges, or thyroid gland [Riedel's thyroiditis]) OR **pathologic evidence of an inflammatory process** accompanied by a lymphoplasmacytic infiltrate of uncertain etiology in one of these same organs.
- II. Ausschluss-Kriterien (32): a total of 32 clinical, serologic, radiologic, and pathologic items must be applied; the presence of any of these criteria eliminates the patient from IgG4-RD classification. **Prominent exclusion criteria: Fever, unresponsiveness to Corticosteroids, IBD, ANAs, Scl70, Ro/La, ANCA, Leukopenia**
- III. Gewichtete Einschlußkriterien (8): 8 weighted inclusion criteria domains (0-16 points) are applied on: *Histopathology, Immunostaining, serum IgG4 concentration, Bilateral lacrimal, parotid, sublingual, and submandibular glands, chest (peribronchial thickening), pancreas/biliary tree, kidney(hypo-complementemia, renal pelvis thickening), retroperitoneum.*

Total inclusion points >20, no exclusion points *ascertains in 2 validation cohorts diagnosis of IgG4-RD : with a specificity of 99.2/97.8% and a sensitivity of 85.5/82.0, respectively.*

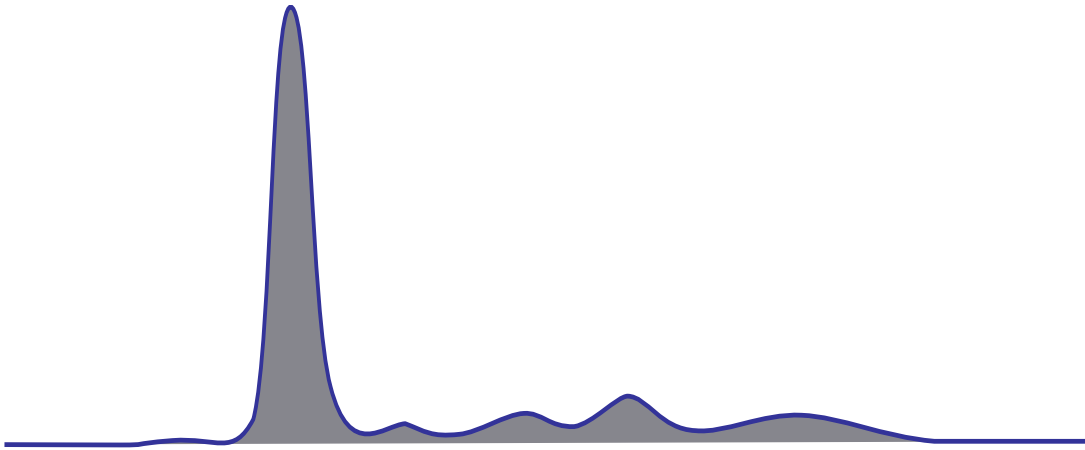


# Physiology and Pathophysiology of IgG4

- 1. Biochemical and biological properties of IgG4**
- 2. Blocking of IgE-mediated allergic reaction**
- 3. Bad role in cancer by blocking tumorspecific IgG1+C**
- 4. Role in IgG4 related disease**

- Davies AM, Sutton BJ. Human IgG4: a structural perspective. *Immunol Rev.* 2015 ;268(1):139-59.
- doi: 10.1111/imr.12349. Review. PubMed PMID: 26497518;

# Serum Immunglobulines



IgG	7.0-16.0 g/l	< 5.0 g/l
IgG1	5.2-8.5 g/l	
IgG2	2.5-4.0 g/l	
IgG3	0.5-1.6 g/l	
IgG4	0.2-1.4 g/l	
IgA	0.7-4.5 g/l	< 0.7 g/l
IgM	0.4-2.3 g/l	< 0.4 g/l
IgE	0.0001g/l (10-100 IU/ml)	
IgD	0.03 g/l	

# Was ist über die klinische Relevanz von IgG4 bekannt?

- IgG4 spielt eine Rolle in der allergischen Immunantwort und bei der Parasitenabwehr.
- Serum IgE und IgG4 steigen bei parasitären Krankheiten (Schistosomiasis) und chronischer Allergen Stimulation an („Bee Keeper paradox“).
- IgG4, spielt in der Allergie eine protektive Rolle in dem es in die Mastzell-Degranulation inhibieren kann.
- Ein kombinierter IgG2 und IgG4 Mangel ist mit vermehrten respiratorischen Infekten (RTI) assoziiert und mit selektiver Antikörper- Defizienz (SAD).
- Ob es eine selective IgG4 Defizienz gibt ist umstritten, wenn ja scheint sie vermehrte RTI zu begünstigen.

# Biological Properties of IgG-Subclasses

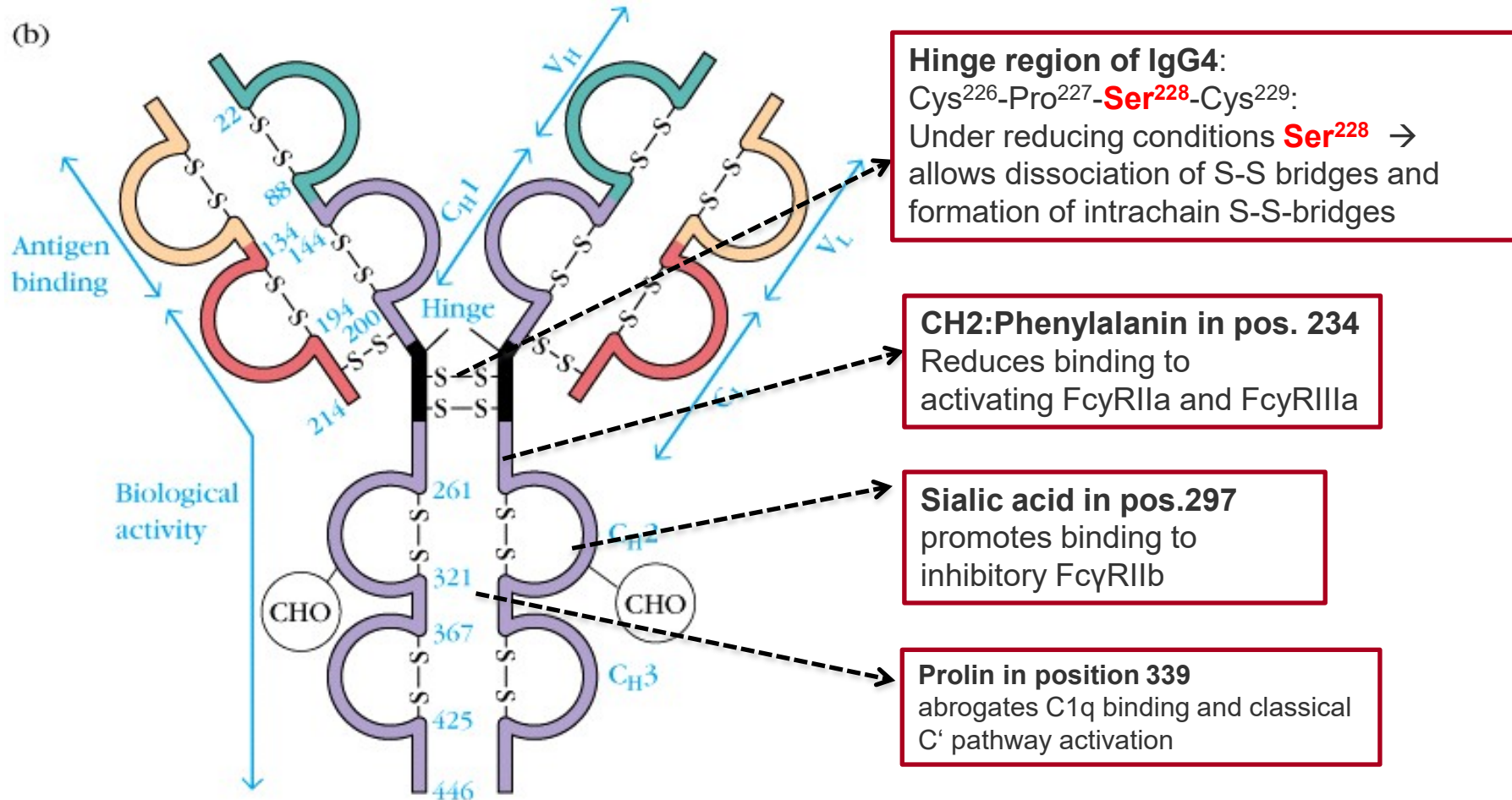
(Freeman Textbook of Immunology 2001; AM Davies & BJ Sutton 2015 )

Properties	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Molecular weight	150.000	150.000	150.000	150.000
Mean serum concentration (mg/ml)	9	3	1	0.5
Heavy chain	$\gamma$ 1	$\gamma$ 2	$\gamma$ 3	$\gamma$ 4
In vivo half live (days)	23	23	8	23
Activation of the classical C' pathway	++	+	++	-
Binding to activating Fc $\gamma$ -Receptors: High affinity RI (CD64)*	++	-/+	++	+
Low affinity RIIA(CD32a), RII (CD16)**	+	+	+	-/+
Binding to inhibitory Fc $\gamma$ RIIB (CD32b)**	-/+	+	+	++
Fab-Arm exchange (FAE)	-	-	-	+

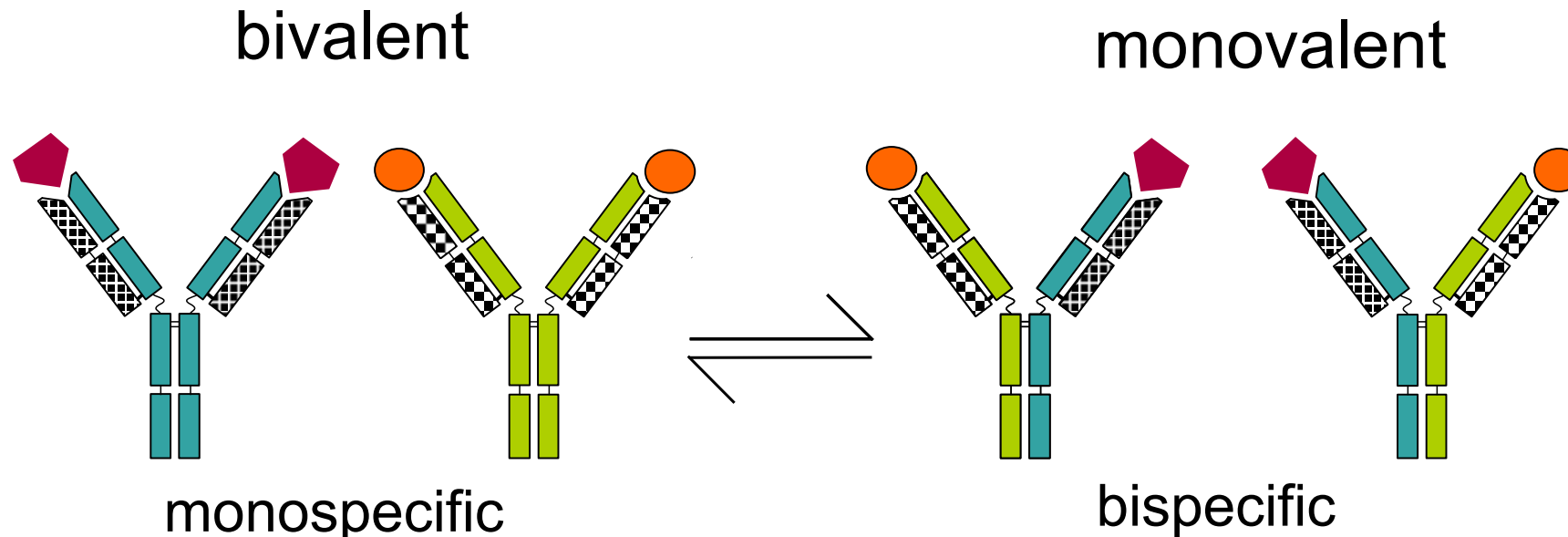
\* High affinity FcRI (CD64) binds monomeric IgG1,3,4  
 12\*\* Low affinity FcRIIA (CD32a) and FcRIII (CD16) bind either immune complexes or IgG-Fc



# Biochemical Properties of IgG4





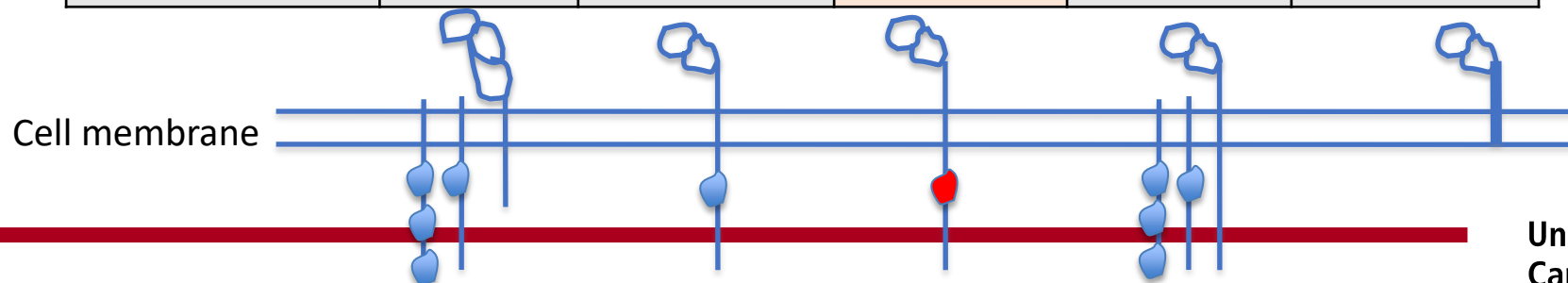
# IgG4 Fab arm exchange (FAE) transforms bivalent/monospecific antibodies into monovalent/bispecific antibodies



- Approximately 50% of circulating IgG4 antibodies are bispecific.
- Monovalent bispecific antibodies fail to cross-link antigen leading to ineffective immune complex formation and
- to induce apoptosis of autoreactive B cells

# Human Fcγ Receptors: bind Fc-portion of IgG1-4

FcγR -Type	FcγR I CD64	FcγRIIa CD32a	FcγRIIb CD32b	FcγRIIIa CD16a	FcγRIIIb CD16b
Affinity	high	low	low	low	low
Isotype Restriction	IgG1	broad	broad	broad	broad
Expression on:	Mac PMN Eos	Mac PMN Eos Thrombo	B cells, DC, Mac	NK cells Eos Mac Mast cells	PMN
ITAM-Motiv 	++	++		++	
ITIM Motiv 			++		



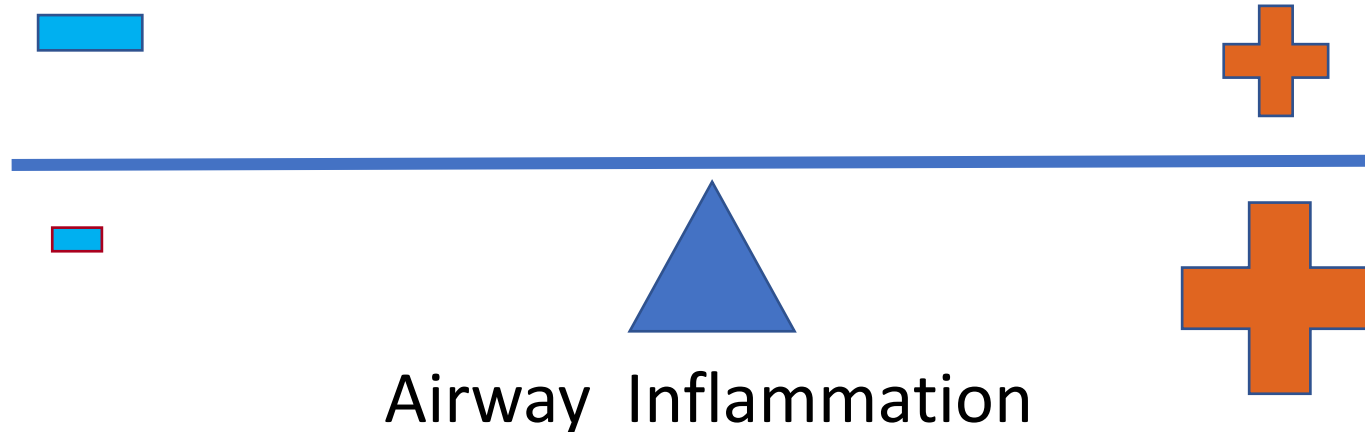
# Dysbalance between inhibitory IgG4 and activating IgG1 serum levels influences inflammation

## IgG4:

- Binds to inhibitory FcγIIb
- Fails to activate C'
- Undergoes Fab arm exchange (FAE)

## IgG1:

- Binds to activating FcγRI,IIA,IIIA
- Activates C'
- Does not undergo FAE



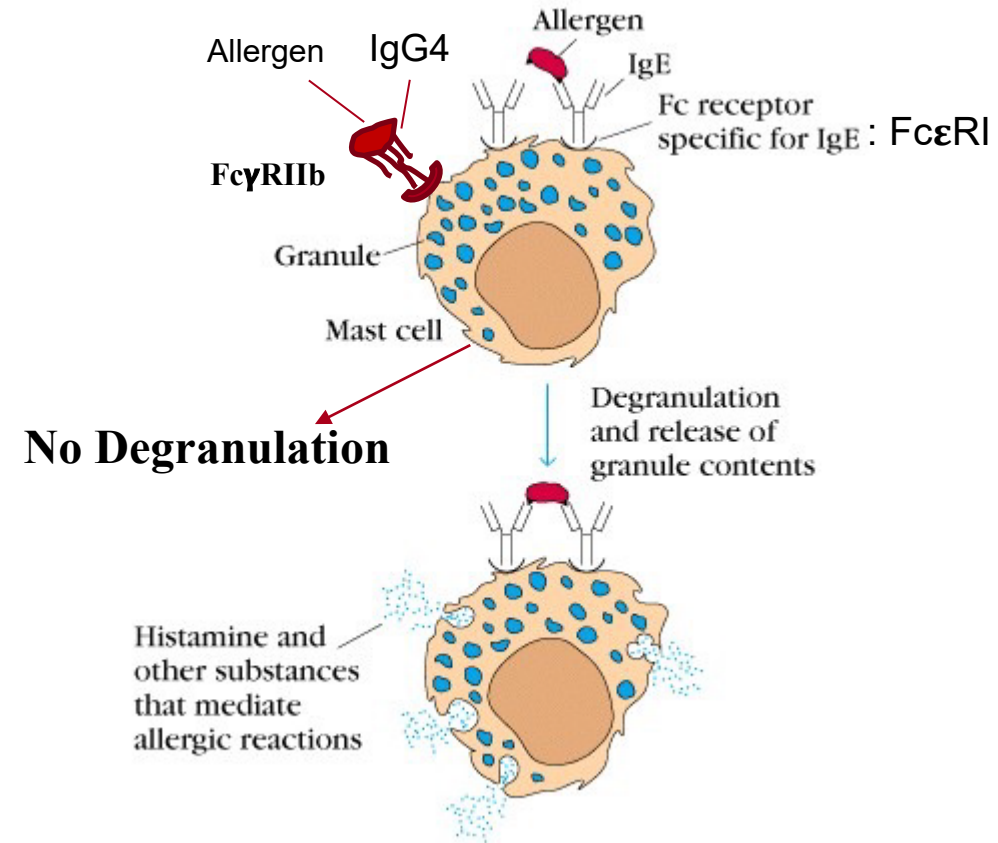
IgG-mediated cellular functions are critically dependent on cell type and the balance between expressed inhibitory and activating FcRs. (*T. Kuijpers 2010, Wilcocks LC et al 2010*)



# IgG4 antibodies can block IgE-mediated allergic reactions

- During B cell class switch IL10 and IL13 promote switching to IgE and IgG4 (***‘classical Th2 response’***).
- Repeated desensitization with allergen leads to a ***‘modified Th2 response’*** during which IL10 in the presence of IL4 drives class switching to IgG4 without IgE production.
- Mast cells express besides FcεR1 also FcγRIIb which can bind IgG4 containing immune complexes and negatively regulate mast cell activation.

Co-aggregation of FcεRI and FcγRIIb by IgE and IgG4 containing IC negatively regulates mast cell activation



Strait RT, Morris SC, Fred D, Finkelman FD. IgG- blocking antibodies inhibit IgE-mediated anaphylaxis in vivo through both antigen interception and FcγRIIb cross-linking. J Clin Invest 2006;116:833–841

# IgG4 antibodies may play a deleterious role in cancer

J Natl Cancer Inst. 1977 Feb;58(2):189-92.

## **IgG4 subclass in malignant melanoma.**

Daveau M, Pavie-Fischer J, Rivat L, Rivat C, Ropartz C, Peter HH, Cesarini JP, Kourilsky FM.

### **Abstract**

397 sera from 185 melanoma patients were studied. These sera were classified into three groups according to stage of disease. An alteration in the level of the IgG4 subclass was found to be related to the dissemination of disease ( $p < 0,001$ ):

Increase of Ig4: stage I: **2%**; II: **31%**; III: **40%**,.

**The higher frequencies of high titers of IgG4 were essentially detected in advanced disease. The biologic significance of the increase of IgG4 in melanoma was unclear in 1977. It was speculated that the IgG4 subclass contains facilitating antibodies.**

PMID: 833869

# IgG4 antibodies may play a deleterious role in cancer

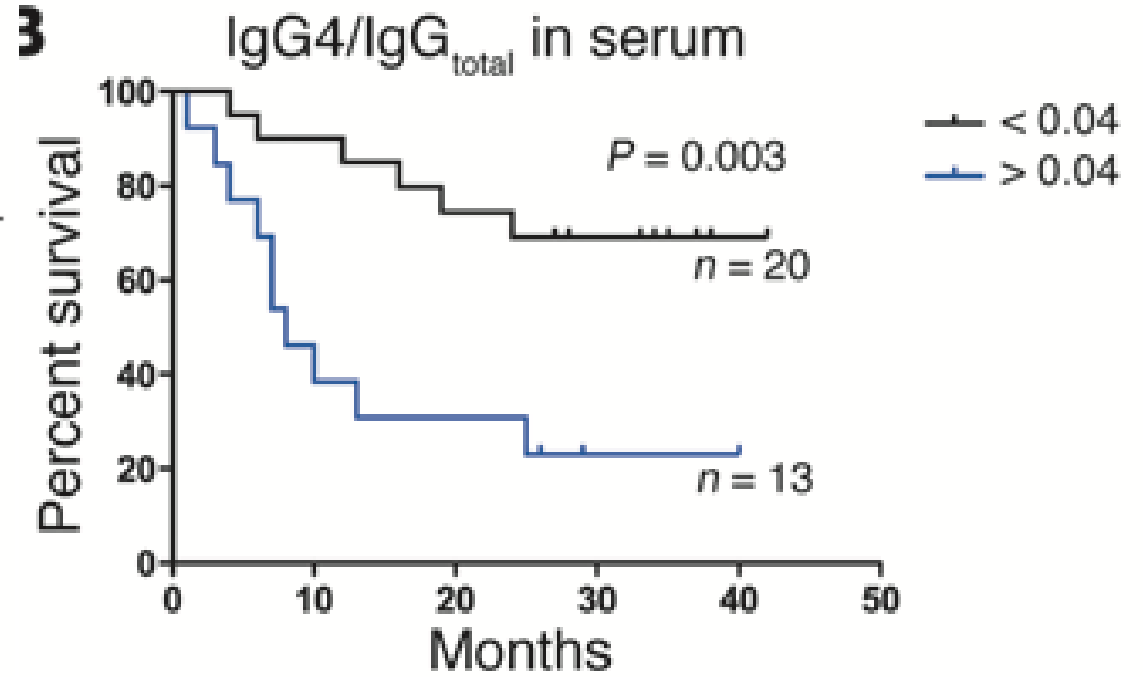
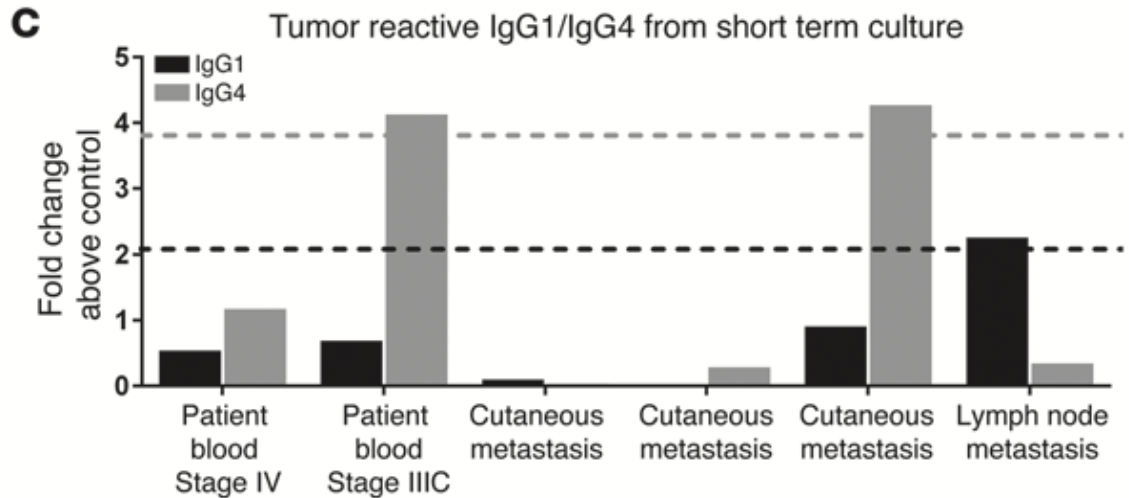
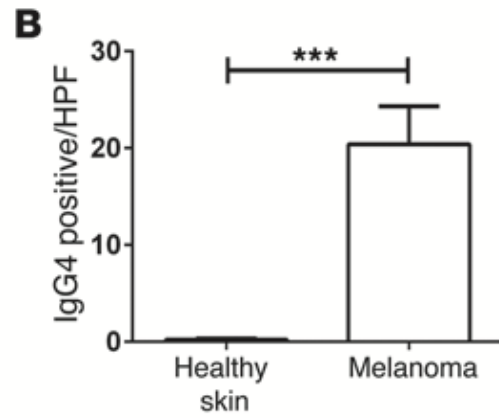
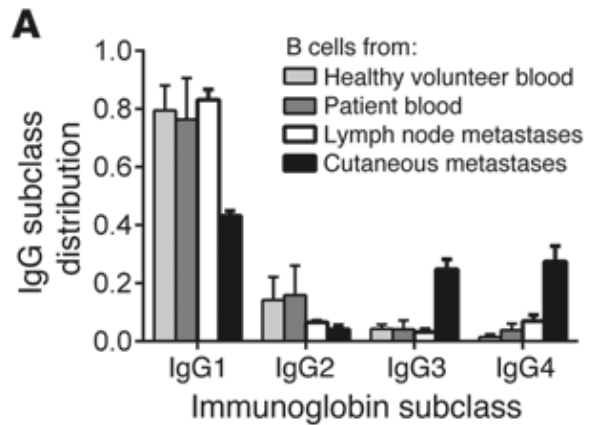
**Karagiannis P, et al. IgG4 subclass antibodies impair antitumor immunity in melanoma. J Clin Invest 2013;123:1457–1474.:**

IgG4-positive plasma B-cell infiltrates have been observed in extrahepatic cholangiocarcinoma, pancreatic cancer , and malignant melanoma .

In their study of malignant melanoma, Karagiannis et al. revealed that tumor-specific IgG4 was produced locally in the tumor microenvironment, and that IL-4 and IL-10 expression was enhanced

IgG4 was discovered to impair IgG1-mediated cytotoxicity, and activation of down- stream signaling cascades, through competition for Fc $\gamma$ RI binding, ('blockading' the receptor probably via binding to inhibitory Fc $\gamma$ RIIb)

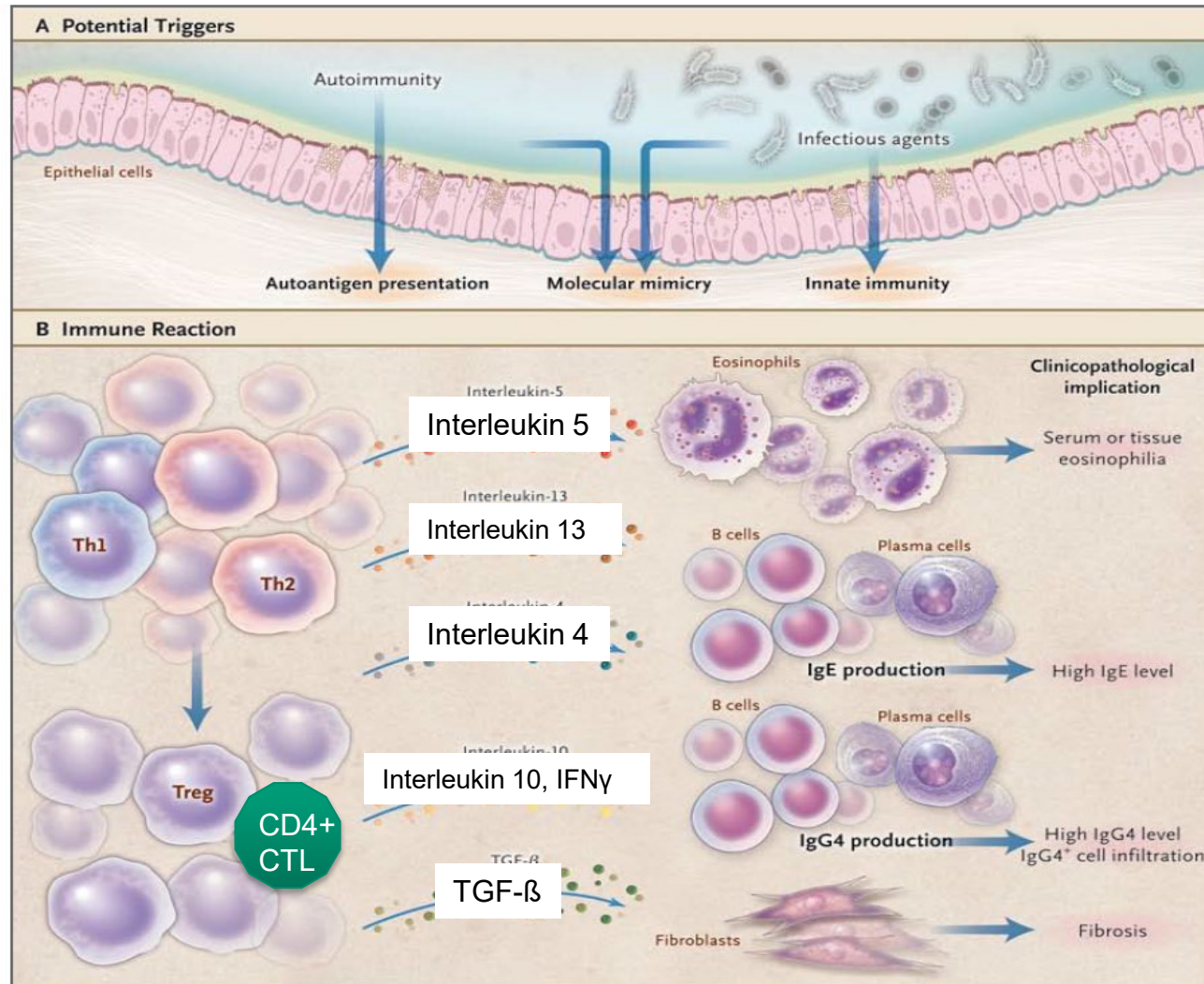
# Karagiannis P, et al. IgG4 subclass antibodies impair antitumor immunity in melanoma. J Clin Invest 2013;123:1457–1474.:



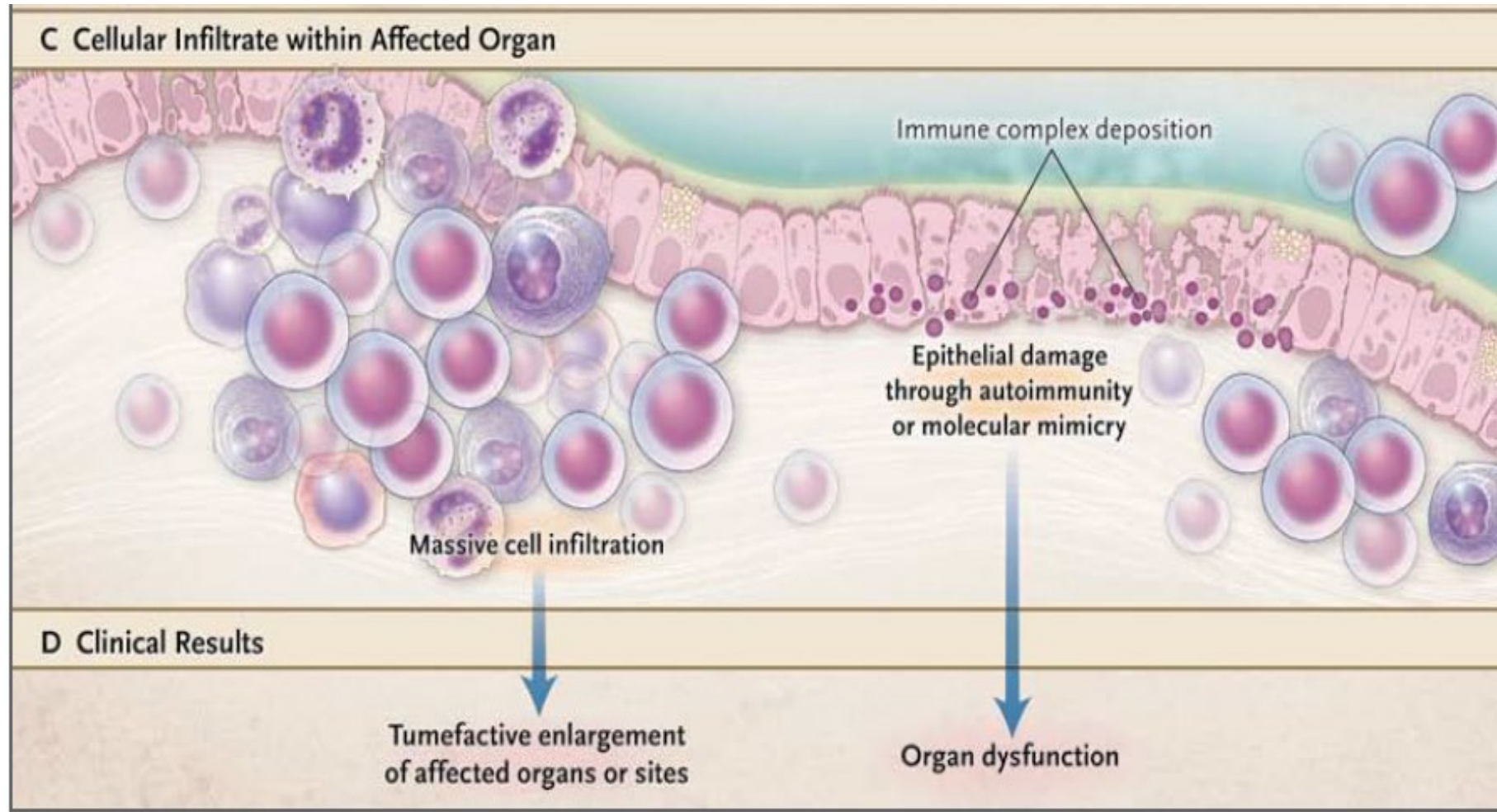
# Immunpathologie der IgG4-RD



# Immunopathology of IgG4-RD (Stone et al NEJM 2012)

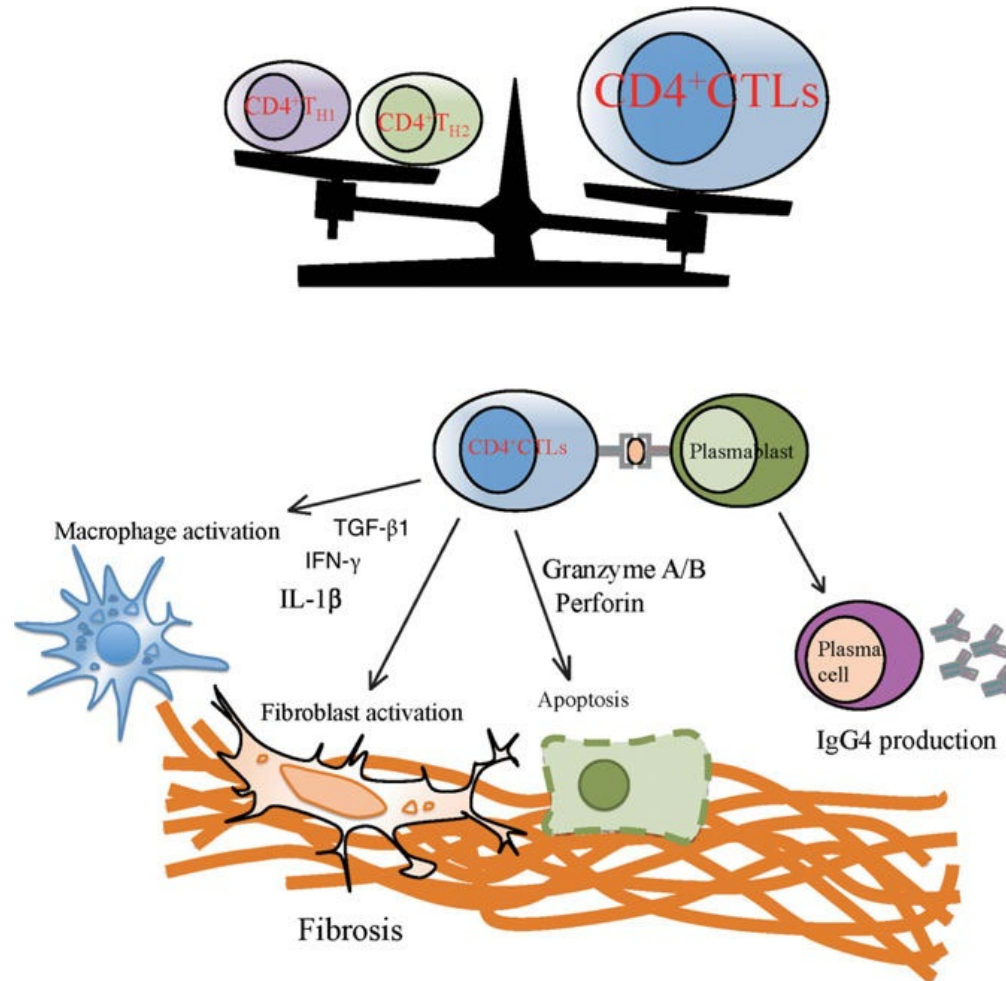


# Immunopathology of IgG4-RD (Stone et al NEJM 2012)





# Immunopathogenesis of IgG4-RD



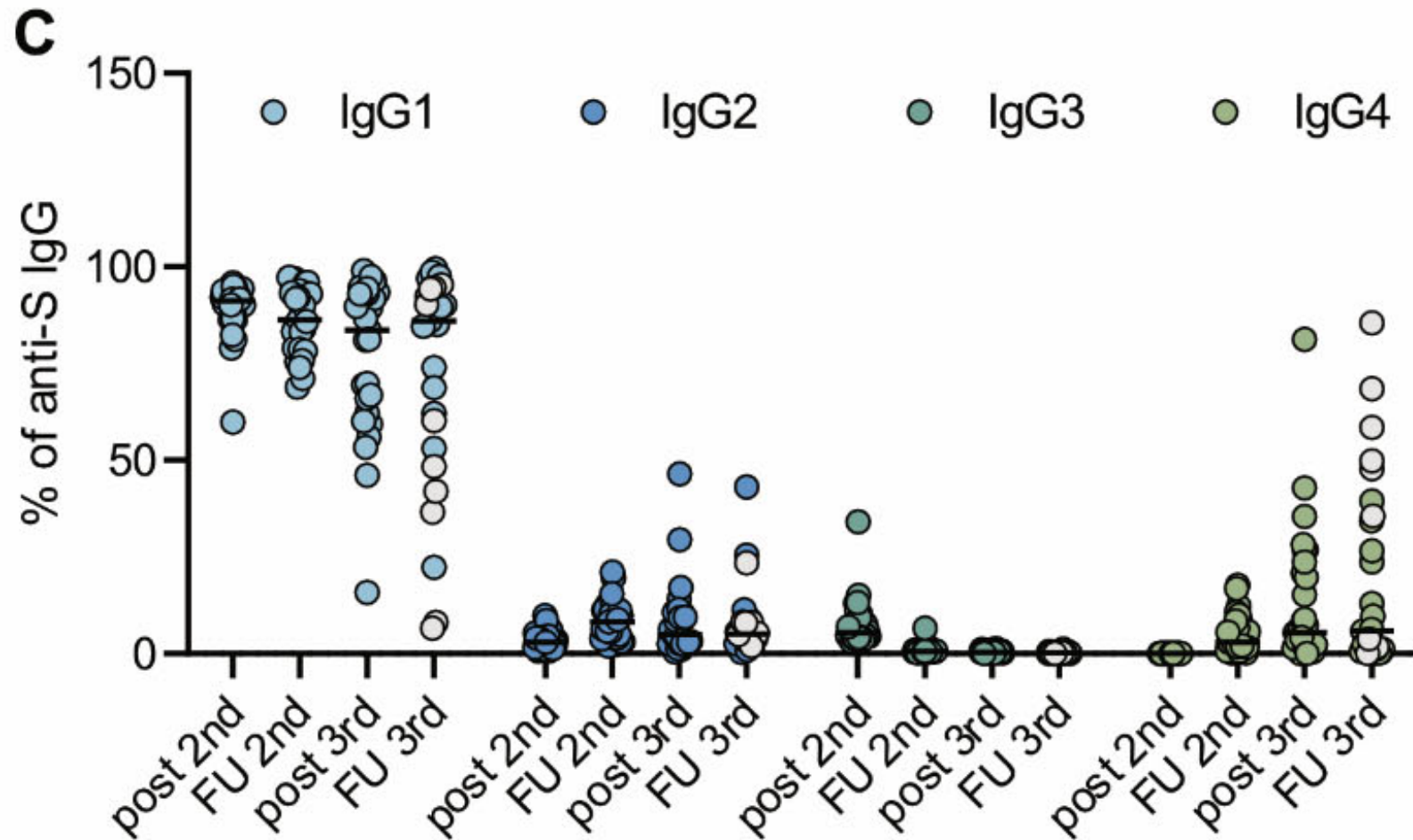
# Irrgang et al., Sci. Immunol. published First Release 22 December 2022

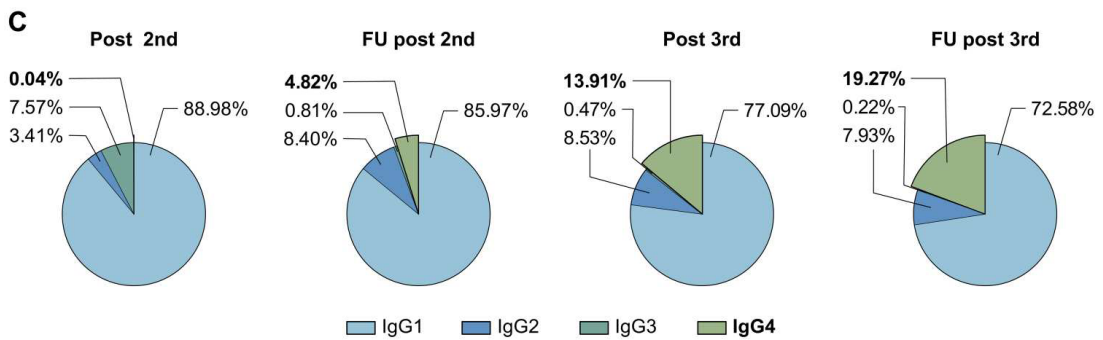
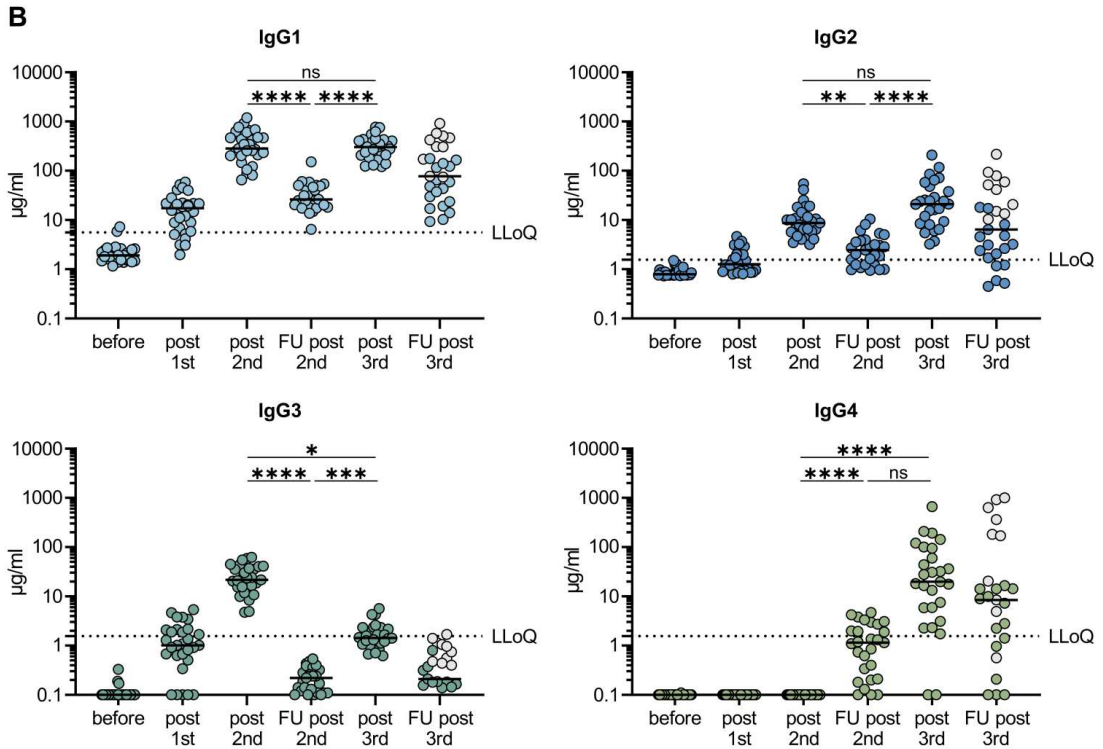
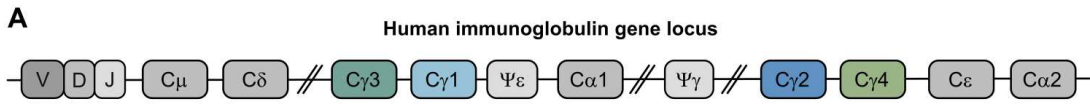
## Class switch towards non-inflammatory, spike-specific IgG4 antibodies after repeated SARS-CoV-2 mRNA vaccination

Pascal Irrgang<sup>1†</sup>, Juliane Gerling<sup>2†</sup>, Katharina Kocher<sup>3†</sup>, Dennis Lapuente<sup>1</sup>, Philipp Steininger<sup>1</sup>, Katharina Habenicht<sup>2</sup>, Monika Wytopil<sup>1</sup>, Stephanie Beileke<sup>1</sup>, Simon Schäfer<sup>2</sup>, Jahn Zhong<sup>2</sup>, George Ssebyatika<sup>4</sup>, Thomas Krey<sup>4</sup>, Valeria Falcone<sup>5</sup>, Christine Schüle<sup>3</sup>, Antonia Sophia Peter<sup>1</sup>, Krystelle Nganou-Makamdop<sup>1,6</sup>, Hartmut Hengel<sup>5</sup>, Jürgen Held<sup>3</sup>, Christian Bogdan<sup>3,6</sup>, Klaus Überla<sup>1,6</sup>, Kilian Schober<sup>3,6‡\*</sup>, Thomas H. Winkler<sup>2,6‡\*</sup>, Matthias Tenbusch<sup>1,6‡\*</sup>

RNA vaccines are efficient preventive measures to combat the SARS-CoV-2 pandemic. High levels of neutralizing SARS-CoV-2-antibodies are an important component of vaccine-induced immunity. Shortly after the initial two mRNA vaccine doses, the IgG response mainly consists of the pro-inflammatory subclasses IgG1 and IgG3. Here, we report that several months after the second vaccination, SARS-CoV-2-specific antibodies were increasingly composed of non-inflammatory IgG4, which were further boosted by a third mRNA vaccination and/or SARS-CoV-2 variant breakthrough infections. **IgG4 antibodies among all spike-specific IgG antibodies rose on average from 0.04% shortly after the second vaccination to 19.27% late after the third vaccination.** This induction of IgG4 antibodies was not observed after homologous or heterologous SARS-CoV-2 vaccination with adenoviral vectors.....

# Class-switch towards non-inflammatory isotypes following mRNA Corona vaccination (Irrgang et al 2023)





Class-switch towards non-inflammatory isotypes following mRNA Corona vaccination (Irrgang et al 2023)

# Was treibt eine IgG4 Immunantwort ?

- Persistierendes Antigen (z.B. Parasiten) oder Autoantigen (prohibitin)?
- mRNA Vaccine ?
- Th2 Zytokine IL4, IL13, IL21
- Vermehrte Produktion von IL10 und TGF- $\beta$  durch T<sub>reg</sub> und B<sub>reg</sub>
- Induzierte T<sub>reg</sub> (iT<sub>reg</sub>) favorisieren über GITR\* Oberflächenexpression den Klassenwechsel nach IgG4
- TGF- $\beta$  fördert Gewebsfibrose
- **CD4+-CTL in Gewebsläsionen -> produzieren IL1 $\beta$ , TGF $\beta$ 1, IFN $\gamma$  <sup>1,2</sup>.**

\*glucocorticoid-induced tumour necrosis factor receptor-related protein

1. Mattoo H, Mahajan VS, Maehara T, *et al.*: *Clonal expansion of CD4+cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease. J Allergy Clin Immunol. 2016; 138(3): 825–38*

2. Maehara T, Mattoo H, Ohta M, *et al.*: *Lesional CD4+ IFN- $\gamma$ + cytotoxic T lymphocytes in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. Ann Rheum Dis. 2017; 76(2): 377–85.*

# Histopathologische Besonderheiten der IgG4RD\*

1. Dichte lymphoplasmazelluläre Infiltrate mit >40% IgG4+ Plasmazellen
2. Storiforme (verwirbelte) Fibrose
3. Obliterierende Phlebitis

*Weitere histopathologische Besonderheiten:*

- Nicht-obliterierende Phlebitis
- Vermehrte Eosinophilen-Infiltration

# Histopathologische Besonderheiten der IgG4RD\*

1. Dichte lymphoplasmazelluläre Infiltrate mit >40% IgG4+ Plasmazellen
2. Storiforme (verwirbelte) Fibrose
3. Obliterierende Phlebitis

*Weitere histopathologische Besonderheiten:*

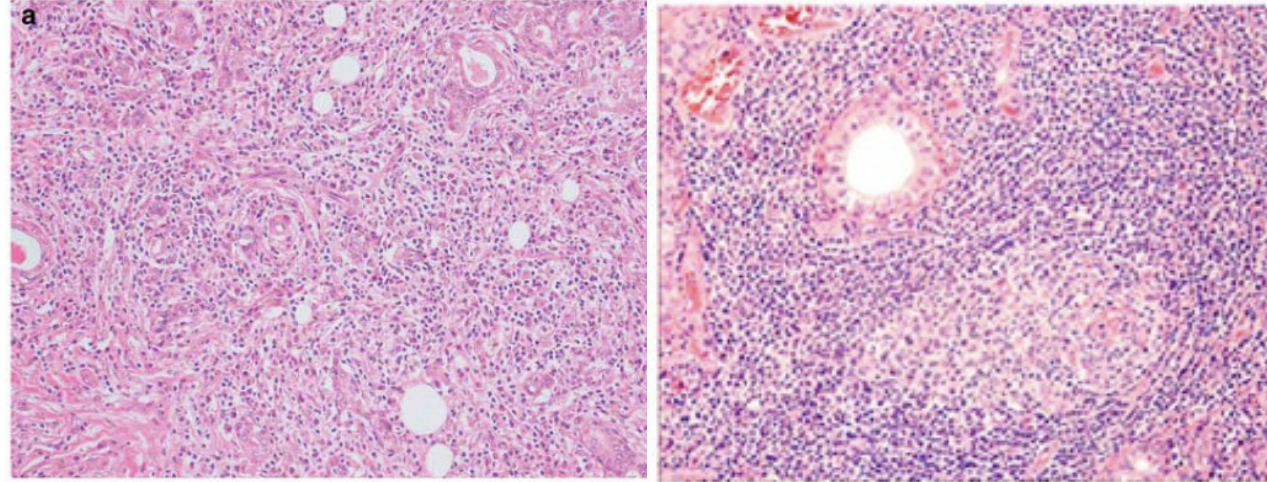
- Nicht-obliterierende Phlebitis
- Vermehrte Eosinophilen-Infiltration

\* Consensus statement on the pathology of IgG4-RD. (Deshpande V et al Modern Pathol 25:1181-92, 2012)

# Dichte lymphoplasmazelluläre IgG4+ Infiltrate

Deshpande V et al Modern Pathol 25:1181-92, 2012

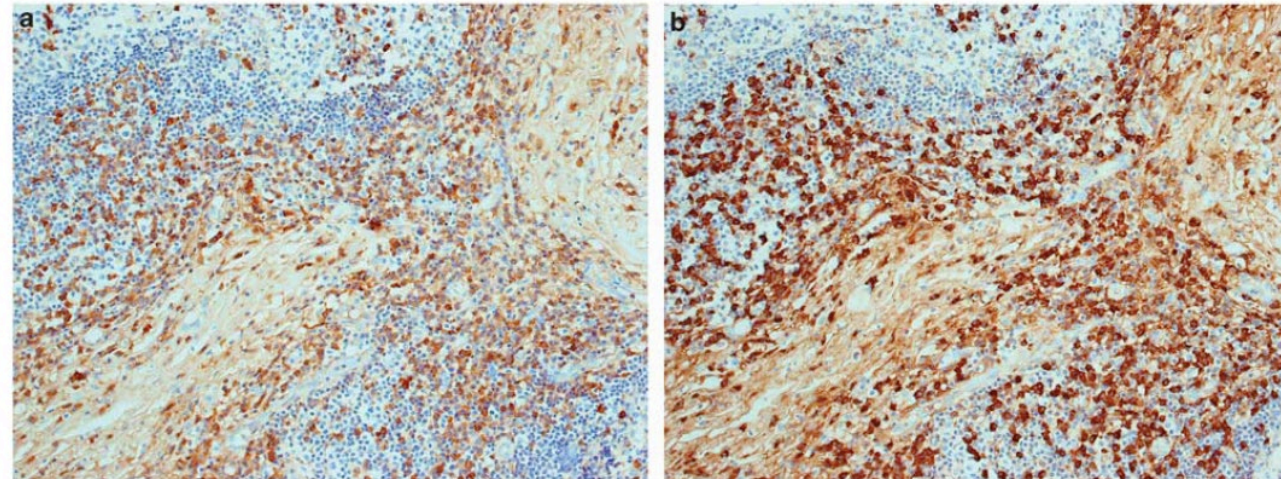
Sialadenitis



HE

> 40% der IgG+ Plasmazellen sollen IgG4+ sein

Dakryoadenitis

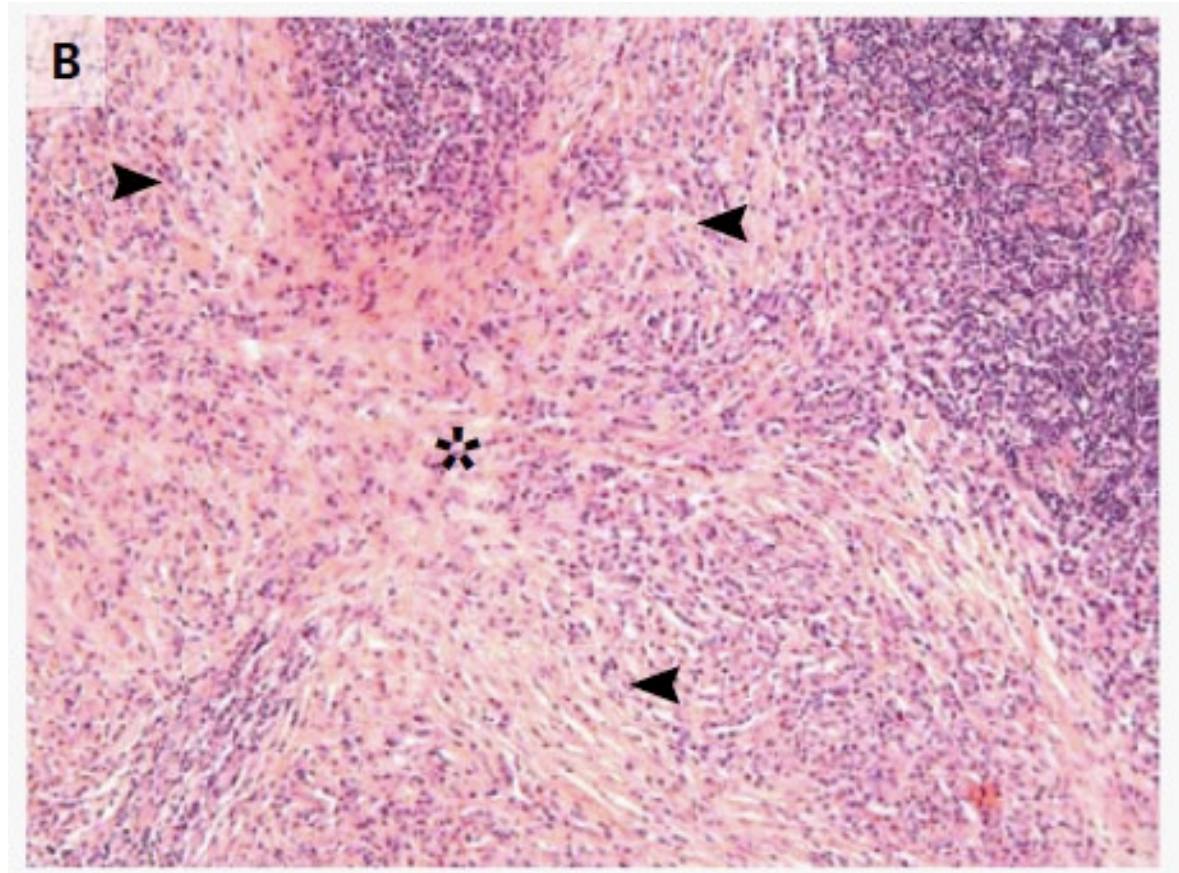


$\alpha$ IgG  
 $\alpha$ IgG4

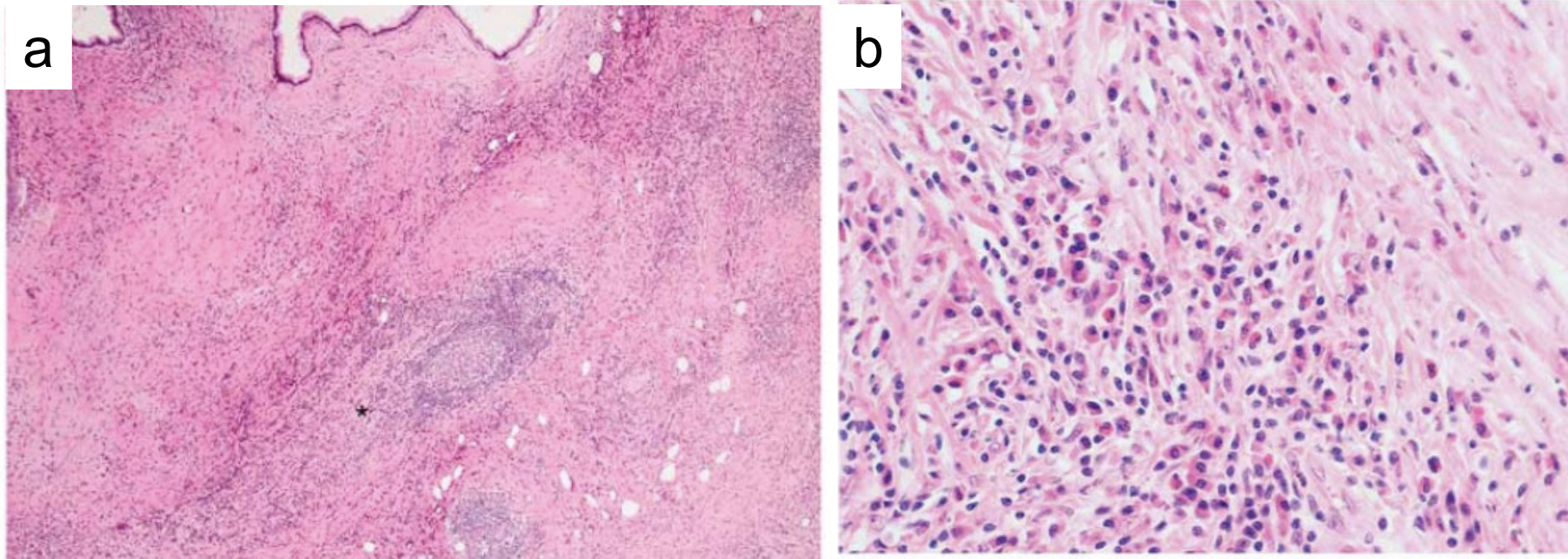


# Storiforme Fibrose

Deshpande V et al Modern Pathol 25:1181-92, 2012



# Obliterative Phlebitis (a) und vermehrte Eosinophilen Infiltration (b)



Deshpande V et al Modern Pathol 25:1181-92, 2012

# Diagnostische Kriterien für IgG4-RD

(Umehara et al 2011)\*

Definitiv: 1+2+3.

Wahrscheinlich: 1+3.

Möglich: 1+2.

1. Die klinische Untersuchung zeigt diffuse oder localisierte tumoröse Schwellungen einzelner oder mehrerer Organe
2. Im Serum finden sich erhöhte IgG4 Konzentrationen. (>135 mg/dL)
3. Die Histopathologie ist typisch:
  - Ausgeprägte lympho-plasmazelluläre Organinfiltration und Fibrose
  - Infiltration von IgG4+ Plasmazellen: >40% aller Plasmazellen  
mehr als 10 IgG4+ Plasmazellen pro high-power Mikroskopfeld

\*Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, *et al.*: *Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD)*, 2011. *Mod Rheumatol.* 2012; 22(1): 21–30.

# Fazit für die Praxis

- Bei unklaren Schwellungen, Raumforderungen, Lymphknotenvergrößerungen und/oder Fibrosierungen sollte an die Möglichkeit einer IgG4RD gedacht werden
- IgG4RD ist eine seltene aber wichtige DD zu Infektionen, Malignomen und anderen rheumatischen Erkrankungen, die ein oder mehrere Organe betreffen
- Immunsuppressive Therapie führt regelhaft zu gutem Ansprechen, allerdings kommt es oft zu Rezidiven
- Das Malignomrisiko im Langzeitverlauf scheint erhöht

# Behandlungsansätze

Nicht alle Fälle erfordern zwingend eine medikamentöse Behandlung. Bei anhaltender Entzündungsaktivität besteht jedoch Fibrose-Gefahr .

Insbesondere in der Frühphase der Erkrankung besteht ein gutes Ansprechen auf Glukokortikoide.

Einheitliche Empfehlungen zur Dosierung etc. gibt es bisher nicht.

Häufig berichtet: gewichtsadaptierte Startdosis von 0.6 (-0.8) mg/kg Prednisolon/Tag mit nachfolgender schrittweise Reduktion über 4-6 Monate bis auf 10 mg.

Daten aus Japan zeigen, dass die Mehrheit der Patienten eine dauerhafte tägliche Behandlung mit 5-10mg Prednisolon benötigt.

Steroidsparende Therapie z.B. mit Azathioprin, Methotrexat oder anderer Immunsuppressiva, auch Cyclophosphamid ist möglich.

Erfolgreicher Einsatz von Rituximab beschrieben.

**VIELEN DANK**  
FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT

