

## Het hyper-IgG4-syndroom en zijn relatie met 'auto-immuun'-pancreatitis

The hyper-IgG4 syndrome and its relation to 'autoimmune' pancreatitis

**Auteur:** R.C. Aalberse

**Trefwoorden:** allergie, IgG4, IL-10, regulatoire B-cel, regulatoire T-cel

**Keywords:** allergy, IgG4, IL-10, regulatory B cell, regulatory T cell

### Samenvatting

De aanwezigheid van een totaal-IgG4-gehalte van meer dan vijf maal normaal is geassocieerd met een groep fibrotische aandoeningen van onder andere de pancreas, galgangen en speekselklieren. De laesies, die verward kunnen worden met tumoren, worden gekarakteriseerd door gebieden met veel plasmacellen, overwegend van het IgG4-type. Hoewel aanvankelijk een auto-immuunpathogenese werd verondersteld, is tot dusverre geen overtuigende autoreactiviteit aangetoond. In dit artikel wordt een hypothese besproken waarin het pathologisch proces wordt beschouwd als een ontregeld reparatieproces, waarbij IL-10 en TGF- $\beta$  betrokken zouden zijn. (*Ned Tijdschr Allergie & Astma 2013;13:70-73*)

### Summary

The presence of total IgG4 levels more than 5 times of the normal value has been found to be associated with a group of fibrotic diseases involving among others the pancreas, bile ducts and salivary glands. The pseudo-tumor lesions are characterized by patches with a high density of plasma cells, with a predominance of IgG4. While an autoimmune origin has been suggested, no convincing autoreactivity has been demonstrated. The hypothesis is discussed that the lesions develop as a part of a dysregulated repair process involving IL-10 and TGF- $\beta$ .

### Inleiding

Binnen de allergologie is IgG4 vooral bekend door de associatie met IgE. Voor een overzicht, zie Aalberse et al.<sup>1</sup> Antigenen die goed in staat zijn IgE-antistoffen te induceren (allergenen), zijn ook goed in staat IgG4

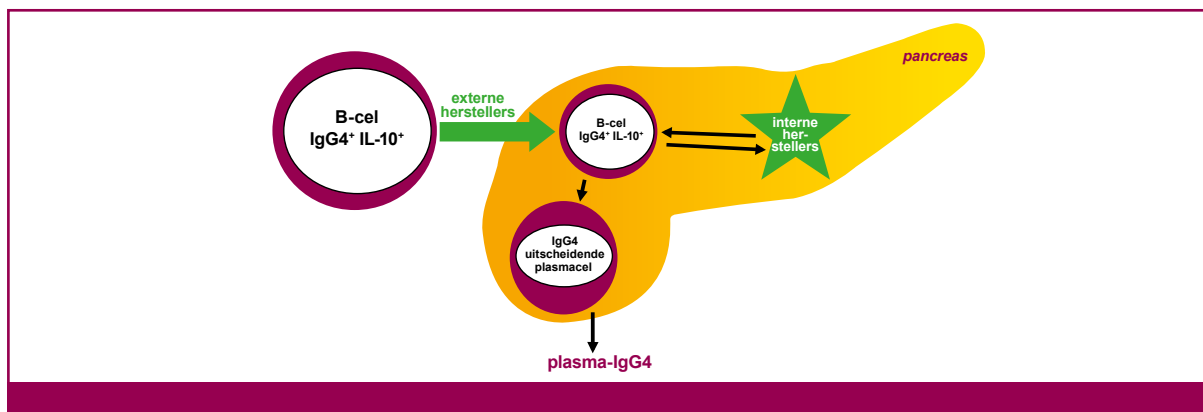
te induceren. De immunologische verklaring hiervoor is dat de productie van beide soorten antistoffen afhankelijk is van de hulp die Th2-helpercellen geven. Deze hulp bestaat uit twee soorten signalen:

**Auteur:** dhr. prof. dr. R.C. Aalberse, emeritus hoogleraar immunologie, Universiteit van Amsterdam, Sanquin en Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan: dhr. prof. dr. R.C. Aalberse, Sanquin en Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, Plesmanlaan 125, 1066 CX Amsterdam; e-mail: r.aalberse@sanquin.nl.

**Belangenconflict:** geen gemeld.

**Financiële ondersteuning:** geen gemeld.



**Figuur.** In een beschadigd orgaan (bijvoorbeeld een pancreas, oranje) vinden posttraumatische herstelwerkzaamheden plaats, die onder controle staan van zowel interne als externe herstellers. Het interne herstel wordt georkestreerd door de stervormige stellaatcel, het externe herstel door regulatoire bloedcellen, waaronder een regulatoire B-cel die IgG4- en IL-10-positief is. De twee soorten herstellers activeren elkaar chronisch, waardoor het herstel proces onvoldoende of niet uitdooft. Onder invloed van signalen van de stellaatcel differentieert een deel van de B-cellen tot IgG4-uitscheidende plasmacellen.

oplosbare signalen, met name door de cytokines IL-4 en IL-13, en contactsignalen, met name door CD40/CD40-ligand-gemedieerd contact tussen B- en T-cel. Behalve deze overeenkomst tussen IgE en IgG4 zijn er ook belangrijke verschillen. Voor dit artikel is het kwantitatieve verschil van belang. De IgG4-antistofspiegels kunnen veel hoger worden dan de IgE-spiegels. Dit zien we vooral bij chronische antigeen/allergeenblootstelling. De bekendste voorbeelden hiervan zijn conventionele (subcutane) allergeenspecifieke immunotherapie en de antistofreactie bij imkers na veelvuldige bijensteken. Dit verschil kan omschreven worden als een verschil in gevoeligheid voor negatieve terugkoppeling. De IgE-respons is veel gevoeliger voor deze negatieve terugkoppeling dan IgG4. In feite blijkt de IgG4-respons juist gestimuleerd te worden door sommige signalen die de IgE-respons onderdrukken. Het bekendste voorbeeld van een dergelijk signaal is het cytokine IL-10. Dit cytokine wordt onder andere geproduceerd door regulatoire T-cellen (Tregs).

IgG4 is dus positief geassocieerd met de inductie van tolerantie. Dit tolerogene effect van IgG4 treedt niet alleen op het niveau van de B- en T-cellen op die betrokken zijn bij het allergische proces. Ook de immunochemische eigenschappen van IgG4 maken het een anti-inflammatoir antistof. Een belangrijk aspect is dat IgG4 geen binding kan aangaan met complementfactor C1, waardoor geen complementactivatie via de klassieke route kan optreden. Het meest bijzondere aspect van IgG4 is dat het zich gedraagt als een monovalente antistof. 'Normale' IgG-antistoffen

zijn symmetrisch en hebben dus twee identieke antigeenbindende delen. Ook IgG4 wordt door de rijpe B-cel (=plasmacel) als symmetrische antistof uitgescheiden, maar in de extracellulaire ruimte ondergaat IgG4 voortdurend een uitwisseling van halfmoleculen met ander IgG4. Het resultaat is dat het overgrote deel van IgG4 twee verschillende antigeenbindende delen heeft en daardoor niet in staat is inflammatoire immuuncomplexen te vormen. IgG4-antistoffen blijken zelfs in staat pro-inflammatoire effecten van andere antistoffen tegen te gaan.

IgG4 is hierdoor een ideale allergeenblokkerende antistof. Het kan goed met allergenen reageren, zonder daarbij zelf aanleiding te geven tot complementactivatie. Deze interactie tussen het allergeen en IgG4 kan voorkomen dat het allergeen met celgebonden IgE-antistoffen reageert en zo cellen activeert. Dit geldt niet alleen voor mestcellen en basofiele leukocyten, maar ook voor allergeenspecifieke T-cellen. Activatie van allergeenspecifieke T-cellen is een belangrijke oorzaak van de late component van de allergische reactie. IgE-antistoffen kunnen deze T-celactivatie faciliteren via een proces dat afhankelijk is van de laag-afide IgE-receptor op de antigeenpresenterende cel. IgG4-antistoffen interfereren met deze IgE-gefaciliteerde T-celactivatie, en onderdrukken zodoende de ontwikkeling van de late allergische reactie.

IgG4-antistoffen zijn dus geassocieerd met tolerantie, zowel in immunologische zin (onderdrukking van de immunoreacties) als in klinische zin (onderdrukken van de effecten van allergeencontact bij gesensibiliseerde personen).

Na deze lange inleiding zal het hopelijk duidelijk zijn dat het als een grote verrassing kwam toen in 2001 in het *New England Journal of Medicine* werd beschreven dat een extreme verhoging van plasma-IgG4 werd gevonden in een pathologische situatie die niets met allergie te maken heeft: scleroserende pancreatitis.<sup>2,3</sup>

### **Van scleroserende ‘auto-immuun’-pancreatitis naar IRD (‘IgG4-related diseases’)**

De geschiedenis van het ziektebeeld is gekenmerkt door een wisselende naamgeving. Aanvankelijk werden de benamingen ‘IgG4-related autoimmune disease’ en ‘IgG4-related autoimmune pancreatitis’ gebruikt, waarna het ‘auto-immuun’ vervangen is geweest door ‘sclerosing’ en ‘fibrosing’. Bij een recente internationale bijeenkomst in Boston is besloten tot de overkoepelende benaming ‘IRD’ (‘IgG4-related diseases’). Om begrijpelijke redenen waren de aanvankelijk beschreven ziektegevallen extremer van aard en was de fibrosing uitgebreider dan bij veel van de recenter beschreven gevallen. De afwijkingen worden steeds vaker gevonden in andere locaties dan de pancreas (met name in de galgangen), en de auto-immuun basis wordt steeds meer in twijfel getrokken. Het is jammer dat uit de gekozen omschrijving niet duidelijk is dat er aandoeeningen zijn die met een hoog plasma-IgG4 gepaard kunnen gaan, zoals parasitaire infecties, die niet onder deze parapluomschrijving gerekend worden. Er is in het afgelopen jaar een aantal uitgebreide overzicht-artikelen over IRD verschenen, waar de diagnostische, prognostische en therapeutische aspecten uitgebreid aan bod komen.<sup>4-9</sup> Saillante punten zijn dat er nog geen goede prevalentiegegevens zijn - mijn intuïtieve schatting is dat het in Nederland om ruim honderd patiënten gaat -, dat de gemiddelde leeftijd > 50 jaar is, dat corticosteroïden goed werken (maar dat recidieven vaak voorkomen), en dat er telkens toch weer onverwachte varianten ontdekt worden, zoals de retroperitoneale variant die een belangrijke oorzaak van een aorta-aneurysma kan zijn.<sup>10,11</sup> In de rest van dit artikel zal ik me beperken tot een bespreking van een hypothetisch pathogenetisch model.

### **Werkhypothese: voortdurende beschadiging door een uit de hand gelopen poging tot schadeherstel**

Bij deze uiteenzetting zal ik de pancreas als voorbeeldorgaan gebruiken. Uitgangspunten bij het te

bespreken model<sup>12</sup> zijn:

1. De hyper-IgG4-productie is polykloonaal (het is dus geen lymfocyttaire leukemie).
2. De IgG4-positieve cellen in het aangedane orgaan zijn vooral plasmacellen, met slechts weinig B-cellen.
3. De IgG4-spiegel daalt snel na toediening van rituximab, een therapeutische antistof die B-cellen elimineert, maar (normale) plasmacellen spaart.<sup>13</sup>

Het is niet uitgesloten dat de plasmacellen bij IRD abnormaal zijn en wel degelijk gevoelig zijn voor rituximab, maar het is meer waarschijnlijk dat de plasmacellen maar een paar dagen leven, waardoor de IgG4-productie afhankelijk is van een continue aanvoer van de voorlopers van deze plasmacellen, dat wil zeggen: IgG4-positieve B-cellen.

In ons model nemen we aan dat deze voorloper-B-cellen deel uitmaken van de circulerende normale B-celpopulatie. Het is bekend dat deze circulerende B-cellen in ontstoken weefsels uit de bloedbaan kunnen migreren en in de weefsels in samenwerking met T-cellen lymfoïde aggregaten kunnen vormen. Dit wordt onder andere gezien in synovia bij reumatoïde artritis en in de slijmvliezen van allergische patiënten na chronische allergieblootstelling. Deze lymfoïde aggregaten kunnen als tertiaire lymfoïde organen functioneren, met primitieve follikels en kiemcentra, tekenen van immunoglobulineklaseswitching en plasmaceldifferentiatie.

Het is aannemelijk dat er bij IRD een additionele stimulus aanwezig is, waardoor een veel groter aantal B-cellen tot plasmacel gaat uitrijpen. Omdat er geen consistente aanwijzingen zijn voor een exogeen of endogeen antigeen, nemen we aan dat een endogene factor verantwoordelijk is voor deze expansie en grootschalige differentiatie. Het is in theorie mogelijk dat dit proces analoog is met het proces dat (bij een getransformeerde B-cel, dus niet bij IRD) een essentiële stap is op de weg tot folliculair lymfoom: een suikerstructuur (= glycaan) verankerd aan de B-celreceptor (= celverankerd immunoglobuline) die een stimulerende interactie aangaat met een suikerbindend eiwit (= lectine) op het oppervlak van een weefselcel.<sup>14</sup>

De veronderstelde gang van zaken is als volgt. Een initiërende gebeurtenis (infectie, trauma, toxine) veroorzaakt lokale schade in het weefsel die een herstelproces oproept. Dit herstelproces wordt gedeeltelijk uitgevoerd door weefselcellen. In de pancreas zijn stellaatcellen hier waarschijnlijk bij betrokken,<sup>15</sup> die daarbij geholpen worden door cellen die uit de circu-

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij een verhoogd totaal-IgG4 is het belangrijk om (behalve aan parasitaire infestatie) aan IRD te denken.
2. De pathogenese van IRD is nog onduidelijk.
3. Er is nog geen overtuigende autoreactiviteit aangetoond.
4. Het ziektebeeld kan verward worden met een maligniteit.

latie gerekruteerd worden, waaronder B- en T-cellen. De cytokines die tijdens dit herstelproces geproduceerd worden (onder andere TGF- $\beta$  en IL-10) remmen de ontwikkeling van een potentieel pro-inflammatoire immuunreactie, maar hebben een stimulerende werking op de ontwikkeling van een IgG4-gedomineerde immuunreactie. Dit zou de onevenredig grote bijdrage van IgG4-plasmacellen in deze reactie verklaren. Om een nog onduidelijke reden dooft het herstelproces niet vanzelf uit, maar blijft actief. Wellicht is bij deze persistentie van het herstelproces de voor IRD kenmerkende storiforme fibrose betrokken.<sup>16</sup> Het lijkt erop dat er een vicieuze cirkel is ontstaan die door een corticosteroidbehandeling slechts tijdelijk doorbroken kan worden.

### Conclusies

Het hyper-IgG4-syndroom, dat sinds kort officieel bekend staat als IRD ('IgG4 related diseases'), heeft geen direct verband met allergische aandoeningen, maar kan ons mogelijk wel veel inzicht verschaffen in de immunoregulatie van Th2-gemedieerde reacties, vooral over de speciale rol van IgG4 hierin.

De pathogenese van IRD is nog onduidelijk. Er is nog geen overtuigende autoreactiviteit aangetoond.

### Referenties

1. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, et al. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy* 2009;39:469-77.
2. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732-8.
3. Kawa S, Ito T, Watanabe T, et al. The Utility of Serum IgG4 Concentrations as a Biomarker. *Int J Rheum Epub* 2012; doi: 10.1155/2012/198314.
4. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopatho-

logical entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003;38:982-4.

5. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366:539-51.

6. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. IgG4-Related disease: recommendations for the nomenclature of this condition and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012;64:3061-7.

7. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25:1181-92.

8. Carruthers MN, Stone JH, Khosroshahi A. The latest on IgG4-RD: a rapidly emerging disease. *Curr Opin Rheum* 2012;24:60-9.

9. Khosroshahi A, Deshpande V, Stone JH. The Clinical and Pathological Features of IgG(4)-Related Disease. *Curr Rheum Rep* 2011;13:473-81.

10. Kasashima S, Zen Y. IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm. *Curr Opin Rheum* 2011;23:18-23.

11. Stone JR. Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:88-94.

12. Lighaam LC, Aalberse RC, Rispens T. IgG4-Related fibrotic diseases from an immunological perspective: regulators out of control? *Int J Rheum* 2012; doi: 10.1155/2012/789164.

13. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:57-66.

14. Radcliffe CM, Arnold JN, Suter DM, et al. Human follicular lymphoma cells contain oligomannose glycans in the antigen-binding site of the B-cell receptor. *J Biol Chem* 2007;282:7405-15.

15. Apte M, Pirola R, Wilson J. The fibrosis of chronic pancreatitis: new insights into the role of pancreatic stellate cells. *Antioxid Redox Signal* 2011;15:2711-22.

16. Klöppel G, Detlefsen S, Feyerabend B. Fibrosis of the pancreas: the initial tissue damage and the resulting pattern. *Virchows Arch* 2004;445:1-8.

Ontvangen 27 augustus 2012, geaccepteerd 14 januari 2013.