



# Bilaterale inflammatorische idiopathische Orbitopathie und chronische Sinusitis – eine IgG4-assoziierte Erkrankung?

M. Stein<sup>1</sup> · A. Viestenz<sup>1</sup> · L. Dießel<sup>2</sup> · C. Wickenhauser<sup>2</sup> · C. Schäfer<sup>3</sup> · J. Heichel<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland

<sup>2</sup> Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Halle (Saale), Halle (Saale), Deutschland

<sup>3</sup> Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Halle (Saale), Halle (Saale), Deutschland

## Anamnese

Ein 34-jähriger männlicher Patient stellte sich mit einer seit fünf Jahren langsam progredienten, aber schmerzlosen Lidschwellung und subjektiv eingeschränkter Sehschärfe rechts ambulant vor. Die übrige ophthalmologische Anamnese war leer.

Des Weiteren bestanden eine Nasenatmungsbehinderung sowie Riechstörungen seit etwa zehn Jahren. Eine Operation der Nasennebenhöhlen brachte keine Besserung. Im Rahmen der zurückliegenden operativen Interventionen war eine Biopsie der Glandula submandibularis bei unklarer Vergrößerung erfolgt. Hier zeigte sich eine hochgradig chronisch-destruierende plasmazellreiche Entzündung mit begleitender Eosinophilie und Sklerose.

Ferner lagen ein Asthma bronchiale sowie ein stattgehabter Myokardinfarkt bei koronarer Herzerkrankung, ein Bluthochdruck, eine Hypercholesterinämie, eine familiäre Hyperlipoproteinämie, eine Adipositas sowie ein Nikotinabusus vor.

## Befund

Der bestkorrigierte Visus lag rechts bei 0,25 und links bei 0,6. Der intraokulare Druck war seitengleich normwertig, die Pupillenreaktion beidseitig ohne pathologischen Befund. Es zeigte sich rechts eine insgesamt leicht eingeschränkte Motilität mit Doppelbildern beim Blick nach rechts unten. Die Tränendrüsen waren rechts etwas mehr als links derb palpabel, vergrößert

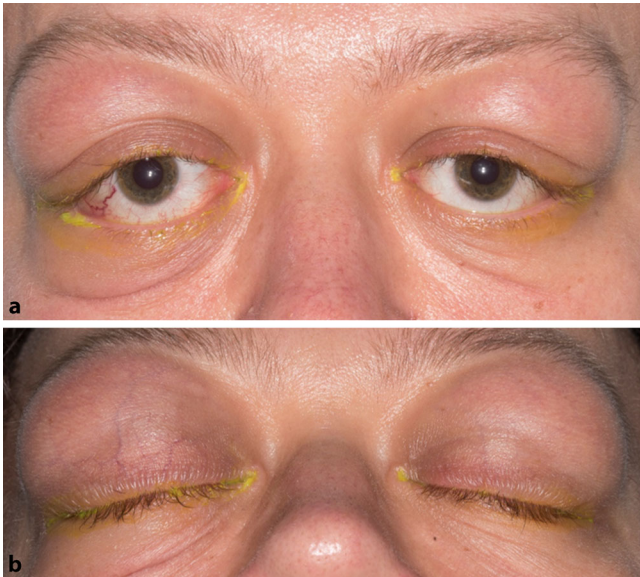
und prolabierte, die Oberlider beidseits weich geschwollen (**Abb. 1**). In der Hertel-Exophthalmometrie ergab sich eine Bulbusprotrusion von rechts 31 mm und links 26 mm. Die vorderen Augenabschnitte zeigten am rechten Auge temporal eine episklerale Venenstauung bei sonst altersentsprechendem Normalbefund beidseits. Fundoskopisch fanden sich ebenfalls an beiden Augen keine Auffälligkeiten.

In einer uns vorliegenden zerebralen Magnetresonanztomographie ließen sich eine Pansinusitis mit fast vollständiger Verschattung aller Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen, entzündlich-ödematös aufgetriebene äußere Augenmuskeln und Tränendrüsen mit axialer Verdrängung der Bulbi erkennen. Im Seitenvergleich zeigte sich im Bereich des rechten Nervus opticus der Verdacht auf eine perineurale Infiltration (**Abb. 2**).

Wir führten eine Biopsie der rechten Tränendrüse durch und entnahmen zudem eine Probe der Nasenschleimhaut. Histopathologisch fand sich eine entzündliche Infiltration mit reichlich eosinophilen Granulozyten und umschriebenen perivaskulären Fibrosearealen. Granulome ließen sich nicht nachweisen. Immunhistochemisch zeigten sich mittels MUM1-Färbung (Multiples-Myelom-Oncogen 1) zahlreiche Plasmazellen, welche einen IgG4-Anteil von über 40% aufwiesen (**Abb. 3**).



QR-Code scannen & Beitrag online lesen



**Abb. 1** ▲ Klinisches Bild bei Erstvorstellung beim Geradausblick (a) und in leichter Reklination des Kopfs mit Lidschluss (b). Beidseitig prominente Tränendrüsen und Oberlidswellung sowie epibulbäre Gefäßstauung rechts

### Diagnose

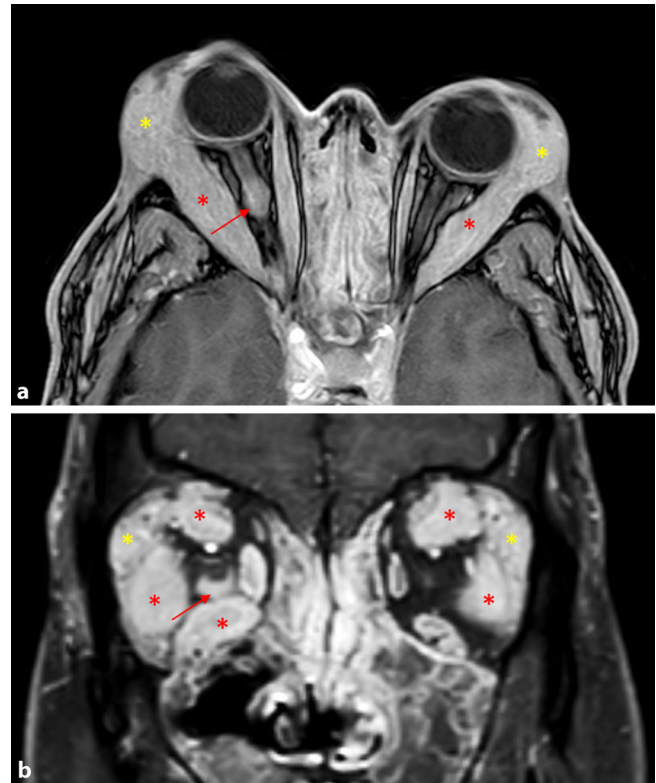
Es wurde die Diagnose einer IgG4-assoziierten Erkrankung mit Orbitopathie gestellt.

### Verlauf

Aufgrund der Diagnose wurde der Patient interdisziplinär vorgestellt. Zusammen mit der Klinik für Rheumatologie wurde eine Therapie mit Prednisolon 60 mg oral in ausschleichender Dosierung und die wöchentliche Gabe von 15 mg Methotrexat subkutan mit Folsäuresubstitution am Folgetag begonnen. In den klinischen Verlaufskontrollen zeigten sich eine deutlich regrediente Lid- und Tränendrüsenanschwellung beidseits mit stark rückläufigen Werten in der Hertel-Exophthalmometrie (rechts: 16 mm; links: 12 mm) sowie Visusanstiege auf rechts 0,6 und links 0,8 (■ **Abb. 4**). Der Patient berichtete über eine deutliche subjektive Besserung und zurückgewonnene Lebensqualität durch eine verbesserte Nasenatmung sowie wiederhergestellte Geschmackswahrnehmung.

### Diskussion

Die IgG4-assoziierten Erkrankungen („IgG4-related diseases“; IgG4-RD) gehören zu einer jüngeren Krankheitsentität



**Abb. 2** ▲ Magnetresonanztomographie in axialer (a) und koronarer (b) Bildebene (T1-Wichtung mit Kontrastmittel). Zu sehen sind die verdickten Tränendrüsen (gelbe Sterne) und äußeren Augenmuskeln (rote Sterne). Weiterhin zeigt sich der erhebliche Exophthalmus und die verschatteten Nasennebenhöhlen (hier: beidseitig Siebbein und Kieferhöhle). Im Seitenvergleich zeigt sich rechts die perineurale Infiltration entlang des Nervus opticus (roter Pfeil)

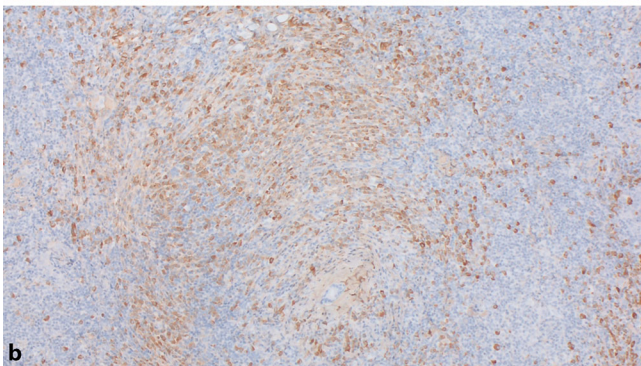
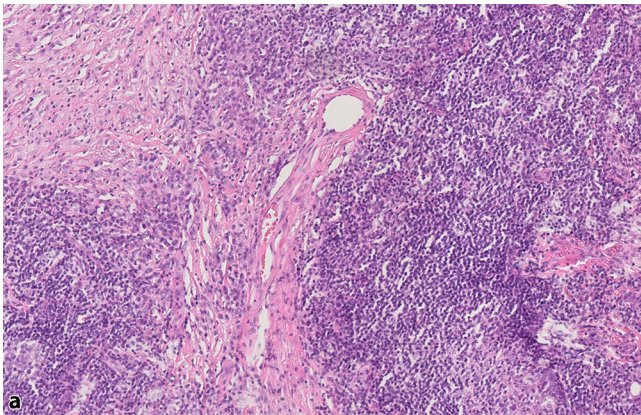
und verdienen erhöhte Aufmerksamkeit. Erstmalig wurde das Auftreten eines IgG4-reichen Entzündungsgewebes bei einem Patienten mit autoimmuner Pankreatitis 2001 beschrieben, die Erstbeschreibung einer orbitalen Beteiligung folgte 2007 [1, 2]. Heute kann die Erkrankung dem Spektrum der idiopathischen orbitalen Inflammationen zugeschrieben werden [5], einem klinischen Phänomen, welches bereits Anfang des 20. Jahrhunderts durch den Dresdner Ophthalmologen Professor Birch-Hirschfeld beschrieben wurde und vormals unter dem Pseudonym „Pseudotumor orbitae“ firmierte [6].

Die Pathogenese der Erkrankung ist bis heute unverstanden. IgG4, als kleinste Subgruppe des Immunglobulin G, findet sich im Serum vieler Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen. Es wird häufig in Kombination mit Immunglobulin E gebildet, welches im Rahmen allergischer Expositionen eine tragende Rolle spielt [3].

Entsprechend oft bestehen allergische Diathesen bei Patienten mit IgG4-RD, wie auch bei unserem Patienten [7].

Genauere epidemiologische Daten liegen bis dato nur für den japanischen Raum vor. Hier wird die Prävalenz aller IgG4-RD mit 1:10.000 angegeben. Im Durchschnitt finden sich mehr Männer als Frauen, häufig im mittleren Alter, unter den Erkrankten, im Fall einer IgG4-RD im Kopf-Hals-Bereich ist das Geschlechterverhältnis jedoch nahezu gleich [4, 8].

Klinisch sind Beteiligungen im Bereich von Pankreas und Gallensystem, gefolgt von Speicheldrüsen und der Orbita am häufigsten. Aus ophthalmologischer Sicht imponiert eine subakut-entzündliche Symptomatik. Die Tränendrüsen sind oft bilateral befallen. Patienten präsentieren sich mit Lidschwellungen, aber auch mit einem Exophthalmus und Motilitätsstörungen, seltener kann es zu einer Optikusneuropathie kommen [7]. Wegweisend



**Abb. 3** ▲ Histopathologische Befunde (Vergr. 200:1) der Tränenrinne in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung (a) und Immunhistochemie auf IgG4 (b). Zu sehen ist ein ausgeprägtes lymphoplasmazelluläres Infiltrat mit Gewebefibrose ohne noch erkennbare Drüsenstrukturen (a). Immunhistochemisch lässt sich eine IgG4-Ratio > 40 % erkennen (b)

für die Diagnosefindung ist unter Berücksichtigung einer entsprechenden Klinik, unterstützt durch bildgebende Verfahren, die histopathologische Untersuchung [4, 7, 9].

Im Jahr 2011 wurden mit den „Boston-Kriterien“ erste histopathologische Diagnosemarker für die IgG4-RD definiert. Hierzu gehören lymphoplasmazelluläre Infiltrate, mit storiformer, „wagenrad-ähnlicher“ Fibrose und obliterierender Phlebitis bei erhöhten IgG4-positiven Zellanteilen (IgG4+/IgG-Ratio von > 40 %). Sind die Tränen- bzw. Speicheldrüsen beteiligt, findet sich das Kriterium der obliterierenden Phlebitis häufig nicht, was sich auch in unserem Fall bestätigte [2]. Eine internationale Klassifikation (American College of Rheumatology und European League Against Rheumatism) aus dem Jahr 2020 fügte Ausschlusskriterien zur Diagnosesicherung hinzu. Diese umfassen das Vorliegen von Fieber sowie klinisch, bildgebend und histologisch

malignomverdächtige Läsionen und ein Nichtansprechen auf Glukokortikoide [9].

Zusammenfassend kann sich der Verdacht auf eine IgG4-assoziierte orbitale Erkrankung nur aus dem klinischem Bild unter Ausschluss anderer Differenzialdiagnosen, allen voran maligner oder infektiöser Erkrankungen, und einer entsprechenden fachgerechten Histologie ergeben. Dabei muss die Frage nach der IgG4-Ratio unter den vorhandenen Plasmazellen gestellt werden. Dies scheint in unserem Fall zu einer primären Verzögerung der Diagnosestellung geführt zu haben. Ist die Verdachtsdiagnose einer IgG4-RD wahrscheinlich, sollte schnellstmöglich die Therapie mit oralen Steroiden eingeleitet werden. Eine Anfangsdosis von 0,6 mg/kg Körpergewicht, ausschleichend über drei Monate entsprechend den geltenden Empfehlungen, ist angezeigt. Für den Fall eines Rezidivs kann eine Therapie mit dem CD20-Antikörper Rituximab in Erwägung gezogen werden [4, 7].



**Abb. 4** ▲ Klinisches Bild, vier Monate nach Therapiebeginn. Es zeigt sich ein deutlicher Rückgang der Schwellung von Tränenrinne und Oberlidern mit stark reduziertem Exophthalmus

#### Fazit für die Praxis

- Bei vorhandener Klinik einer idiopathischen inflammatorischen Orbitopathie ist an eine IgG4-Assoziation zu denken.
- Schmerzen gehören nicht zu den Leitsymptomen einer IgG4-assoziierten orbitalen Erkrankung.
- Die Diagnosesicherung erfolgt durch die Kombination aus klinischem Bild und charakteristischer Histologie.
- Differenzialdiagnostisch sind maligne und infektiöse Ursachen auszuschließen.

#### Korrespondenzadresse



#### PD Dr. med. habil. J. Heichel

Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle (Saale), Deutschland  
jens.heichel@uk-halle.de

**Funding.** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

#### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Stein, A. Viestenz, L. Dießel, C. Wickenhauser, C. Schäfer und J. Heichel geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

1. Cheuk Y, Auen HKL, Chan LKC (2007) Chronic sclerosing dacryoadenitis: part of the spectrum of IgG4-related sclerosing disease? *Am J Surg Pathol* 31:643–645
2. Deshpande V, Zen Y, Chan JKC et al (2012) Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 25:1181–1192
3. Jeannin P, Lecoanet S, Delneste Y et al (1998) IgE versus IgG4 production can be differentially regulated by IL-10. *J Immunol* 160:1555–3561
4. Kleger A, Seufferlein T, Wagner M et al (2015) IgG4-related autoimmune diseases: Polymorphous presentation complicates diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 112:128–135
5. Lieb WE (2021) Idiopathische orbitale Entzündungen. *Ophthalmologie* 118:777–786
6. Lindfield D, Attfield K, McElvanney A (2012) Systemic immunoglobulin G4 (IgG4) disease and idiopathic orbital inflammation; removing ‘idiopathic’ from the nomenclature? *Eye* 26:623–629
7. Pitz S (2021) IgG4-assozierte Erkrankung. *Ophthalmologie* 118:787–793
8. Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K (2012) Prevalence of IgG4-related disease in Japan based on nationwide survey in 2009. *Int J Rheumatol* 2012:358371
9. Wallace ZS, Naden RP, Chari S et al (2020) The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol* 72:7–19