

# Caduceus Express

Publication de l'Institut Central des Hôpitaux à l'intention du corps médical  
Publikation des Zentralinstituts der Spitäler für medizinisches Fachpersonal

Avril 2021, Vol. 23, N° 3



Hôpital du Valais  
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler

## Intérêt du dosage des sous-classes d'IgG

S. Ammann, A. Borgeat, A. Horisberger, L. Arlettaz, Institut Central des Hôpitaux, Hôpital du Valais, Sion

Les IgG se divisent en 4 sous-classes qui diffèrent par leur taux sérique, leur structure et leurs propriétés. Les sous-classes d'IgG sont numérotées de 1 à 4 avec un ordre décroissant de leur taux sérique respectif. Les différences de structure entre les sous-classes affectent uniquement la chaîne lourde des Ig, principalement dans la région charnière entre la partie Fc et la partie Fab. Ces différences influent sur la structure tridimensionnelle des IgG et sur leurs propriétés fonctionnelles [1].

### Rôles des sous-classes d'IgG

Les différentes sous-classes d'IgG jouent un rôle complémentaire dans la réponse immunitaire. Elles sont toutes capables de neutraliser une toxine ou un pathogène. Seules les IgG1, IgG3 (et parfois les IgG2 selon le contexte génétique) sont capables d'opsonisation – former un « manteau » autour d'un pathogène – et de le rendre visible pour le système immunitaire. Il en va de même pour l'activation des voies du complément.

Les sous-classes d'IgG se distinguent aussi par leurs spécificités antigéniques. Les IgG1 et IgG3 lient des antigènes protéiques et viraux. Les IgG2 peuvent se lier à des antigènes polysaccharidiques, (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* et *N. meningitidis*). Le rôle physiologique des IgG4 est moins clair. On retrouve des réponses IgG4 spécifiques contre certains parasites ou dans certaines maladies auto-immunes. Par ailleurs, le rapport entre les IgG4 spécifiques et le taux d'IgE spécifiques à un allergène donné (venin d'hyménoptère par exemple) corrèle à l'efficacité de la désensibilisation pour cet allergène.

Les IgG4 ont une propriété unique, celle de pouvoir échanger leurs parties spécifiques. En effet, une des parties Fab (un des bras de l'anticorps) peut se détacher et se recombiner avec un autre anticorps. Cela amène à des IgG4 bi-spécifiques, qui ne sont plus capables de lier efficacement des antigènes. Cette propriété, associée à l'incapacité d'activer le complément et de lier les récepteurs FcγR en fait des molécules probablement anti-inflammatoires [1].

### Dosage des sous-classes d'IgG

Les sous-classes d'IgG sont dosées par néphéломétrie. Le sérum à tester est incubé avec des anticorps polyclonaux hautement spécifiques pour chaque sous-classe d'IgG. Des complexes se forment entre ces anticorps, qui altèrent le passage de la lumière dans le tube d'analyse. L'intensité de ces altérations optiques corrèle à la quantité de sous-classe d'IgG. Ce type d'analyse est très sensible à l'effet de zone, à savoir l'obtention de résultats faussement normaux en cas d'élévation très importante de la sous-classe d'IgG en question.

### Anomalies du taux des sous-classes d'IgG

#### Déficits

Un déficit en sous-classes d'IgG peut être retrouvé chez des personnes saines. Lorsque le dosage des sous-classes d'IgG est associé à des infections à répétition et/ou à l'absence de réponse vaccinale, alors il devient cliniquement relevant. Les déficits en IgG peuvent être isolés ou associés à d'autres déficits immunitaires.

Les déficits en IgG1 et IgG3 sont fréquemment associés et entraînent généralement une hypogammaglobulinémie IgG, puisqu'ils représentent les sous-classes les plus abondantes. Les patients qui présentent un déficit en IgG1 ( $\pm$  IgG3), associé à un déficit en IgA et/ou IgM, sont généralement classés dans le groupe d'immunodéficience commune variable.

Un déficit en IgG2 peut être isolé ou s'associer à une diminution des IgA ou d'autres sous-classes d'IgG. Il est plus fréquent chez l'enfant en raison d'une augmentation plus lente du taux d'IgG2 avec l'âge. Ce déficit est associé à un défaut de réponse aux germes encapsulés, avec des sinusites, des otites et des bronchites fréquentes. Des infections profondes sont aussi possibles.

Un déficit en IgG3 peut être isolé mais le plus souvent associé à un déficit en IgG1.

Le déficit en IgG4 est fréquent dans la population générale et est le plus souvent asymptomatique. Il est parfois difficile de distinguer entre un réel déficit ou un taux très bas d'IgG4 encore physiologique (limite de détection des tests).

Les IgG, et donc les sous-classes d'IgG, peuvent aussi être diminuées par de nombreuses pathologies acquises (hémopathies, pertes digestives ou urinaires) ou de manière iatrogène (traitements immunosuppresseurs).

#### Augmentation

En cas de maladies inflammatoires, toutes les sous-classes semblent augmenter, de manière variable.

Nous discutons ici du cas particulier des IgG4. En effet, les IgG4 peuvent être augmentées dans de nombreuses situations cliniques. Par exemple en cas d'inflammation chronique, en particulier en association avec certaines maladies auto-immunes (Sjögren, lupus). Les IgG4 peuvent être isolément augmentées dans le contexte de vasculites à ANCA, en cas d'infections aigües ou chroniques.

**La maladie associée à des IgG4 (IgG4-Related Disease, IgG4-RD)** est une pathologie insidieuse, lentement progressive, qui induit une destruction des organes affectés si le traitement est tardif. Cette maladie, décrite en 2003, est d'origine auto-immune, mais la cible antigénique n'est pas définie. De nombreux organes peuvent être affectés, comme les glandes lacrymales, salivaires, le pancréas, les reins, le poumon, le rétropéritoïne ou l'aorte. Ces organes sont infiltrés de manière diffuse (sausage-shaped pancreas), ou sous-forme pseudo-tumorale (glandes salivaires, rein, ...). A l'histologie, on décrit caractéristiquement une **fibrose « storiforme »**, un dense **infiltrat lympho-plasmocytaire riche en plasmocytes à IgG4**, des éosinophiles et une **phlébite oblitrante**. Comme son nom l'indique, cette maladie est associée à une augmentation des IgG4 circulants, qui corrèle au risque de récidive et au nombre d'organes atteints par la maladie, mais n'est pas spécifique de cette atteinte. Les IgG4 sériques peuvent être augmentées dans un grand nombre de maladies auto-immunes, infectieuses ou tumorales, comme mentionné ci-dessus. Elles peuvent aussi être normales, malgré la présence d'une maladie à IgG4. [1,2,3]

On décrit 4 principaux phénotypes de patients qui présentent des caractéristiques cliniques et épidémiologiques similaires, cf. tableau 1.

Pancréas-voies biliaires	Aorte Rétropéritoïne	Limité à la tête et au cou	Systémique Mikulicz
 31% 4M : 1F Âgé, caucasien IgG4 élevés	 24% 4M : 1F Âgé, caucasien IgG4 normaux ou peu élevés	 24% 1.6M : 1F Asiatique, plus jeune IgG4 élevés	 24% 4M : 1F Âgé, caucasien IgG4 très élevés
Pancréas Destruction progressive avec diabète et malabsorption	Péricarde Péricardite constr. Cœur Atteintes coronaires	Orbites Douleurs, diplopie, proptose, perte vision Nerfs crâniens Oreilles Perte auditive	Gl. lacrymales Gl. salivaires Syndrome sec
Voies biliaires et foie Sténoses biliaires, cholangites infect., insuffisances hépatocellulaires	Aorte Aortite (thorax/abdo) Péri-aortite Rétropéritoïne Fibrose, hydro-néphrose, douleurs	Base du crâne et sinus Anosmie, sinusite chronique, lésions destructrices Glande thyroïde et hypophyse	Pancréas Poumons Atteintes interstitielles
	Médastin Compression des structures		Plèvre Epanchement, épaisissement
			Reins IRC (atteinte interstitielle / GN)

Tableau 1: Phénotypes de maladies à IgG4. Tiré et adapté de 3.

Pour l'aide au diagnostic, on peut s'appuyer sur les critères de classification de l'ACR / EULAR de 2019. [3,4] **Le diagnostic requiert une évaluation clinico-pathologique rigoureuse.** En effet, aucun test sanguin, examen clinique ou paraclinique n'est suffisamment spécifique pour poser le diagnostic. Quant au traitement, il repose principalement sur les stéroïdes et le rituximab.

### Références

- Julia L et al. Clinical utility of serum IgG4 measurement. Clin Chim Acta 2020;506:228-235
- Cory A. Perugino et al. IgG4-related disease : an update on pathophysiology and implications for clinical care. Nature Review Rheumatology 2020;16:702
- Marco Lanzillotta et al. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. BMJ 2020;369:m1067
- Wallace ZS et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. Ann Rheum Dis 2020;79:77

### Personne de contact

Dr Lionel Arlettaz

lionel.arlettaz@hopitalvs.ch

[www.hopitalvs.ch](http://www.hopitalvs.ch)

[www.spitalvs.ch](http://www.spitalvs.ch)

# Caduceus Express

Publication de l'Institut Central des Hôpitaux à l'intention du corps médical  
Publikation des Zentralinstituts der Spitäler für medizinisches Fachpersonal

April 2021, Vol. 23, Nr. 3



Hôpital du Valais  
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler

## Bedeutung der Bestimmung der Unterklassen der IgG

S. Ammann, A. Borgeat, A. Horisberger, L. Arlettaz, Zentralinstitut der Spitäler, Spital Wallis, Sitten

Die IgG werden in 4 Unterklassen (UK) eingeteilt, die sich durch ihr Serumspiegel, ihre Struktur und ihre Eigenschaften unterscheiden. Sie werden in absteigender Folge ihres jeweiligen Serumspiegels von 1 bis 4 nummeriert. Die Strukturunterschiede zwischen den UK betreffen nur die schwere Kette der Ig, hauptsächlich im Übergang zwischen dem Teil Fc und dem Teil Fab. Diese Unterschiede beeinflussen die dreidimensionale Struktur der IgG und ihre funktionellen Eigenschaften.

### Rolle der UK der IgG

Die verschiedenen UK der IgG spielen eine ergänzende Rolle in der Immunantwort. Sie sind alle fähig, ein Toxin oder ein Pathogen zu neutralisieren. Nur die IgG1, IgG3 (und manchmal die IgG2, je nach genetischem Kontext) sind zur Opsonisierung fähig, d.h. einen «Mantel» um das Pathogen herum zu bilden und dieses für das Immunsystem sichtbar zu machen. Dasselbe gilt für die Aktivierung der Wege des Komplementsystems.

Die UK der IgG unterscheiden sich auch durch ihre antigenen Spezifitäten. Die IgG1 und die IgG3 binden vor allem proteinartige und virale Antigene. Die IgG2 können sich an Polysaccharidantigene (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* und *N. meningitidis*) binden. Die physiologische Rolle der IgG4 ist weniger klar. Man findet IgG4-spezifische Antworten gegen gewisse Parasiten oder in gewissen Autoimmunerkrankungen. Außerdem korreliert das Verhältnis zwischen den spezifischen IgG4 und dem Gehalt an spezifischen IgE für ein gegebenes Allergen (zum Beispiel Gift der Hautflügler) mit der Wirksamkeit der Desensibilisierung für dieses Allergen.

Die IgG4 besitzen eine einmalige Eigenschaft: Sie können ihre spezifischen Teile austauschen. Einer der Fab-Teile (einer der Antikörperarme) kann sich lösen und sich neu mit einem anderen Antikörper kombinieren. Dies führt zu bispezifischen IgG4, die nicht mehr fähig sind, Antigene wirksam zu binden. Diese Eigenschaft, verbunden mit der Unfähigkeit, das Komplementsystem zu aktivieren und die Rezeptoren FcY4 zu binden, bewirkt, dass die IgG4 wahrscheinlich entzündungshemmend wirken [1].

### Bestimmung der UK der IgG

Die UK der IgG werden durch Nephelometrie bestimmt. Für jede UK der IgG wird das zu testende Serum mit hochspezialisierten polyklonalen Antikörpern inkubiert. Zwischen diesen Antikörpern bilden sich Komplexe, die den Lichtdurchlass im Analyseröhrchen beeinträchtigen. Die Intensität dieser optischen Veränderungen korreliert mit der Quantität der UK der IgG. Diese Art von Analyse ist sehr sensibel auf die Zonen-Wirkung, das heißt auf ein fälschlich normales Ergebnis im Fall einer sehr starken Erhöhung der betreffenden IgG-UK.

### Anomalien des Gehalts der UK der IgG

#### Defizite

Ein Defizit an UK der IgG kann bei gesunden Personen auftreten. Wenn die Bestimmung der UK der IgG mit wiederholten Infektionen und/oder mit dem Fehlen einer Impfantwort verbunden ist, wird sie klinisch relevant. Die IgG-Defizite können isoliert auftreten oder mit anderen Immundefiziten assoziiert sein.

Die Defizite an IgG1 und an IgG3 sind häufig miteinander verbunden und führen im Allgemeinen zu einer Hypogammaglobulinämie der IgG, da sie die am meist auftretenden UK darstellen. Die Patienten, die ein Defizit an IgG1 ( $\pm$  IgG3) mit gleichzeitigem Defizit an IgA und/oder IgM aufweisen, werden im Allgemeinen der Gruppe mit variablem Immundefektsyndrom zugeordnet.

Ein Defizit an IgG2 kann isoliert oder assoziiert mit einer Reduktion der IgA oder anderen UK der IgG vorkommen. Dies kommt bei Kindern häufiger vor, da sich ihr Serumegehalt an IgG2 mit zunehmendem Alter langsam erhöht. Dieses Defizit ist mit einer fehlenden Antwort auf die eingekapselten Keime, mit Sinusitis, Otitis und häufiger Bronchitis verbunden. Auch Infektionen in tiefen Geweben sind möglich.

Ein Defizit an IgG3 kann isoliert auftreten, ist aber meistens mit einem Defizit an IgG1 assoziiert.

Das Defizit an IgG4 kommt in der allgemeinen Bevölkerung häufig vor und ist meistens asymptomatisch. Es ist manchmal schwierig, zwischen einem wirklichen Defizit und einem sehr tiefen, noch physiologischen Gehalt an IgG4 zu unterscheiden (Nachweisgrenze des Tests).

Die IgG und entsprechend auch die UK der IgG können durch zahlreiche erworbene Pathologien (Hämopathien, Verlust durch Stuhlgang oder Urinablauf) oder auf iatrogene Weise reduziert werden (Immunsuppressiva).

### Erhöhung

Bei inflammatorischen Erkrankungen scheinen alle UK auf variable Art und Weise zuzunehmen.

Wir diskutieren hier den besonderen Fall der IgG4. Diese können nämlich in zahlreichen klinischen Situationen erhöht sein. Dies ist zum Beispiel der Fall bei einer chronischen Entzündung, insbesondere in Assoziation mit gewissen Autoimmunerkrankungen (Sjögren, Lupus). Die IgG4 können im Kontext einer ANCA-assoziierten Vaskulitis sowie im Fall von akuten oder chronischen Infektionen isoliert erhöht sein.

Die mit den IgG4 assoziierte Erkrankung (**IgG4-Related Disease, IgG4-RD**) ist eine schleichende, langsam fortschreitende Pathologie, die zu einer Zerstörung der betroffenen Organe führt, wenn die Behandlung spät einsetzt. Diese Erkrankung wurde 2003 beschrieben und ist autoimmunen Ursprungs. Das antigene Ziel ist jedoch nicht definiert. Zahlreiche Organe wie die Tränendrüsen, die Speicheldrüsen, der Pankreas, die Nieren, die Lungen, das Retroperitoneum oder die Aorta können betroffen sein. Diese Organe werden diffus (sausage-shaped pancreas) oder pseudotumorös (Speicheldrüsen, Niere, ...) infiltriert. In der Histologie beschreibt man charakteristischerweise eine **«storiforme» Fibrose**, ein dichtes lymphoplasmozytäres Infiltrat reich an IgG4-Plasmazyten, Eosinophile und eine obliterative Phlebitis. Wie der Name anzeigt, ist diese Erkrankung mit einer Zunahme der zirkulierenden IgG4 assoziiert, die mit dem Risiko eines Rückfalls und mit der Zahl der erkrankten Organe korreliert; die Erhöhung der IgG4 ist jedoch nicht zwingend spezifisch für diese Erkrankung. Wie oben erwähnt, können die Serum-IgG4 bei zahlreichen autoimmunen, infektiösen oder tumorösen Erkrankungen erhöht sein. Sie können trotz einer Erkrankung an IgG4 im Normalbereich sein. [1,2,3]

Man beschreibt 4 Hauptphänotypen von Patienten, die ähnliche klinische und epidemiologische Eigenschaften aufweisen, siehe Tabelle 1.

Pankreas - Gallenwege	Aorta - Retroperitoneum	Auf Kopf und Hals beschränkt	Systemisches Mikulicz-Syndrom
31% 4 M : 1 W Ältere, Kaukasier IgG4: erhöht	24% 4 M : 1 W Ältere, Kaukasier IgG4: normal oder leicht erhöht	24% 1.6 M : 1 W Jüngere, Asiaten IgG4: erhöht	24% 4 M : 1 W Ältere, Kaukasier IgG4: stark erhöht
Pankreas Allmähliche Zerstörung mit Diabetes und Malabsorption Gallenwege und Leber Verengung der Gallenwege, infektiöse Cholangitis, hepatzelluläre Insuffizienz	Perikard konstriktive Perikarditis Herz Beeinträchtigung der Koronargefäße Aorta Aortitis (Thorax/Abdo) Peroarteritis Retroperitoneum Fibrose, Hydro-nephrose, Schmerzen Mediastinum Kompression der Strukturen	Augenhöhlen Schmerzen, Diplopie, Proptosie, Sehverlust Hirnnerven Ohren Hörverlust Schädelbasis und Sinus Anosmie, chronische Sinusitis, destruktive Läsionen Schilddrüse und Hypophyse	Tränendrüsen Speicheldrüsen Sicca-Syndrom Pankreas Lungen Interstitielle Schäden Pleura Erguss, Verdickung Nieren Chronische Niereninsuffizienz (interstitteller Schaden/ Glomerulonephritis)

Tabelle 1: Phänotypen von Erkrankungen an IgG4. Aus 3 entnommen und angepasst.

Für eine Hilfe bei der Diagnose kann man sich auf die Kriterien der ACR/EULAR-Klassifikation aus dem Jahr 2019 abstützen. [3,4] **Die Diagnose erfordert eine äußerst präzise klinisch-pathologische Evaluation.** Kein Bluttest, keine klinische oder paraklinische Untersuchung ist nämlich spezifisch genug, um die Diagnose zu stellen. Die Behandlung beruht hauptsächlich auf Steroiden und Rituximab.

### Literatur

- 1] Julia L et al. Clinical utility of serum IgG4 measurement. Clin Chim Acta 2020;506:228-235
- 2] Cory A. Perugino et al. IgG4-related disease : an update on pathophysiology and implications for clinical care. Nature Review Rheumatology 2020;16:702
- 3] Marco Lanzillotta et al. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. BMJ 2020;369:m1067
- 4] Wallace ZS et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. Ann Rheum Dis 2020;79:77

### Kontaktperson

Dr. med. Lionel Arlettaz

lionel.arlettaz@hopitalvs.ch

[www.hopitalvs.ch](http://www.hopitalvs.ch)

[www.spitalvs.ch](http://www.spitalvs.ch)