



# Cutane manifestatie van IgG4-gerelateerde ziekte

R.J. de Jonge<sup>1</sup>, R.J. Leguit<sup>2</sup>, F. Rijken<sup>3</sup>

IgG4-gerelateerde ziekte (IgG4-RD) is een recent beschreven fibro-inflammatoire ziekte. IgG4-RD is, in potentie, een ernstige systeemaandoening. Bekendheid met het ziektebeeld is belangrijk om *doctor's delay* en irreversibele orgaanschade zoveel mogelijk te voorkomen. In dit artikel presenteren wij een casus waarbij relatief specifieke huidafwijkingen de eerste presentatie waren van de ziekte. Hiermee willen we de bekendheid van het ziektebeeld onder dermatologen vergroten.

Op de polikliniek Dermatologie presenteerde zich een 64-jarige man in verband met een exacerbatie van zijn bekende huidafwijkingen. Patiënt werd in 2016 voor het eerst door ons gezien in verband met sinds één jaar bestaande, jeukende rode papels deels confluërend tot plaques, gelokaliseerd op de rug, strekzijde armen en benen. Zijn voorgeschiedenis vermeldt onder andere astma, idiopathische orbitale myositis waarvoor prednison stootkuren, en hartritmestoornissen waarvoor ablatie en elektrocardioversie. Histopathologisch onderzoek toonde destijds een spongiotische dermatitis met eosinofilie en veel

plasmacellen, waarbij voor de differentiële diagnose werd gedacht aan een spongiotische geneesmiddelreactie of bulleus pemfigoïd. Immunofluorescentie was negatief en anamnestisch waren er geen aanwijzingen voor een geneesmiddelreactie. Onder de verlegenheidsdiagnose dermatitis niet nader omschreven werd er gestart met Dermovate<sup>®</sup>crème wat enige verbetering gaf.

Twee jaar later presenteerde patiënt zich weer op de polikliniek met een exacerbatie van het huidbeeld. Uit de tractusanamnese kwamen behoudens vermoeidheid geen bijzonder-



Figuur 1A en 1B. Verspreid over de rug erythemateuze papels en noduli.

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

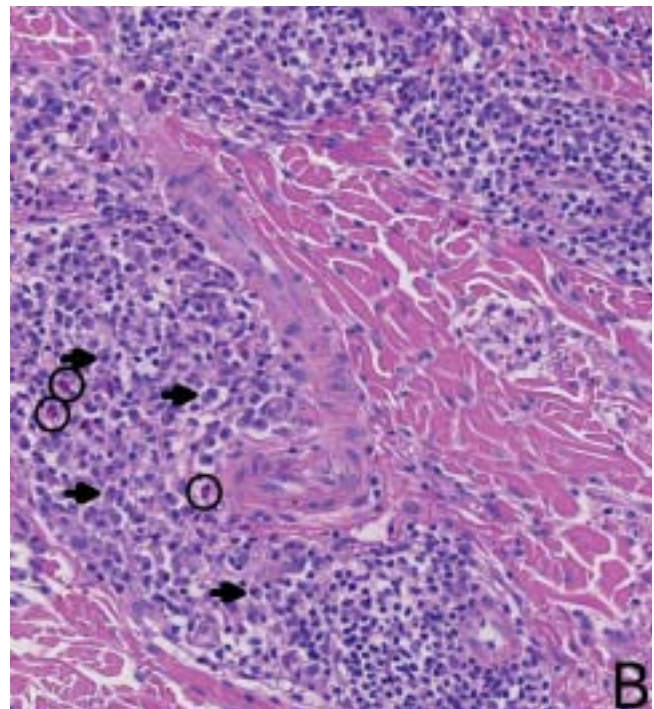
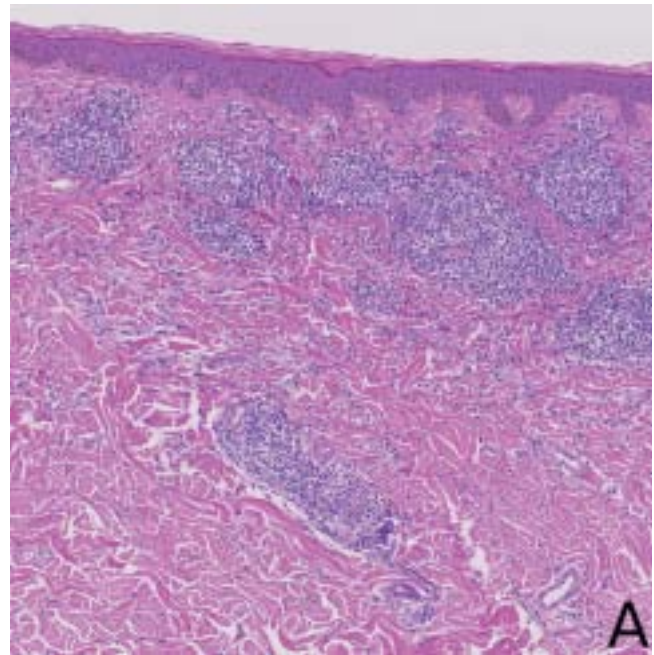
<sup>2</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, UMC Utrecht

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

heden naar voren. B-symptomen waren afwezig. Bij lichame-  
lijk onderzoek zagen wij verspreid over de rug, het coeur en  
mindere mate de armen en benen, meerdere erythemateuze  
papels en noduli (figuur 1A en 1B). In de hals rechts was een so-  
litaire, vast-elastische, mobiele lymfeklier palpabel. Er werd  
opnieuw een huidbiopt afgenomen waarbij met histopatholo-  
gisch onderzoek een beeld van interstitiële granulomateuze  
dermatitis werd gezien (figuur 2A en 2B). Na het stellen van de  
diagnose werden er nog aanvullende IgG- en IgG4-immuno-  
histochemische kleuringen verricht. De IgG-kleuringen toon-  
den veel positieve plasmacellen, waarvan > 50% IgG4 betrof.  
Bij screenend radiologisch onderzoek werden onder andere  
multipete opvallende lymfeklieren in de hals, perihepatisch  
en mogelijk ook hilar gezien. Tevens waren er echografisch  
afwijkingen aan de lever, galblaas en galwegen zichtbaar.  
Bloedonderzoek liet verhoogde leverwaarden, eosinofilie en  
monocytose zien. Patiënt werd verwezen naar de internist-im-  
munoloog voor verdere screening. Na uitgebreid aanvullend  
onderzoek, waaronder PET-CT-scan en leverbiopt, werd de dia-  
gnose IgG4-RD gesteld met betrokkenheid van de huid, lever  
(cholangitis), gegeneraliseerde lymfadenopathie, aortitis, orbi-  
tale myopathie, cardiale problematiek, FDG-opname in longen,  
prostaat en perirenaal, met tevens eosinofilie, hoog IgG4 en  
sIL2R. De internist-immunoloog schreef methylprednisolon en  
azathioprine voor. Echter, in verband met onvoldoende res-  
pons is deze behandeling inmiddels omgezet naar metho-  
trexaat.

## BESPREKING

IgG4-RD is een recent beschreven zeldzame fibro-inflamma-  
toire ziekte die zich zowel systemisch als cutaan kan presente-  
ren. [1,2] De ziekte wordt gekenmerkt door infiltratie van  
IgG4-producerende plasmacellen in de aangedane organen,  
vaak in combinatie met verhoogd circulerend serum IgG4. [1,3]  
De exacte pathogenese van het ziektebeeld is nog niet bekend.  
Zowel B- als T-cellen spelen een rol in de pathofysiologie van  
de ziekte. IgG4-antilichamen zijn qua vorm en functie anders  
ten opzichte van de andere IgG-subklassen. Er wordt gesugge-  
reerd dat zij vooral als anti-inflammatoire antistoffen funge-  
ren. Het is daarom mogelijk dat de IgG4-antilichamen meer  
een epifenomeen zijn als reactie op een chronische ontsteking,  
in plaats van dat ze een directe pathogenetische rol spelen. [1,4]  
In 2001 werd in Japan bij toeval verhoogd serum IgG4 gevon-  
den bij patiënten met auto-immuun scleroserende pancreati-  
tis, later bekend als IgG4-RD-pancreatitis. [5] In 2003  
ontdekten Kamisawa et al. dat er naast het pancreas ook  
andere organen betrokken kunnen zijn. [6] Sindsdien zijn er  
veel casereports en caseseries beschreven met manifestaties  
van de ziekte in bijna alle organen. [2,7] Aandoeningen die  
oorspronkelijk apart beschreven waren, onder andere,  
mikuliczsyndroom, küttner tumor en thyreoiditis van Riedel,  
zijn later toegevoegd aan het IgG4-spectrum op basis van de  
histopathologische overeenkomsten met IgG4-RD. [2] Door de  
relatief recente beschrijving van IgG4-RD en mogelijke onder-  
rapportage, is er nog weinig bekend over de prevalentie en  
incidentie in de westerse wereld. In Japan is de geschatte pre-  
valentie en incidentie van nieuwe gevallen van IgG4-RD res-  
pectievelijk 6 en 0,28-1,08 gevallen per 100.000 inwoners. [8]



Figuur 2A en 2B. Huidbiopt rug (H- & E-kleuring 130x [2A] en 400x [2B]):  
Oppervlakkig en diep in de dermis een uitgebreid perivasculair lymfohis-  
tiocytair infiltraat met bijmenging van veel plasmacellen (→) en enkele  
eosinofiele granulocyten (O). Daarnaast een interstitieel infiltraat van  
fibrohistiocyttaire cellen.

## KLINISCHE PRESENTATIE

De klinische presentatie van IgG4-RD is wisselend, afhankelijk  
van de aangedane organen. De lymfeklieren, speekselklieren,  
traanklieren, pancreas en retroperitoneum zijn het vaakst  
aangedaan. [9] Meestal zijn meerdere organen betrokken  
maar het kan ook beperkt blijven tot één orgaan. [9]

Er treedt zwelling of massavorming (pseudotumoren) op van de aangedane organen met daardoor een druk- of massa-effect in de organen of tegen aangrenzende structuren, bijvoorbeeld obstructieve geelzucht als gevolg van pancreasvergroting. Later kan orgaaninsufficiëntie optreden als gevolg van ontsteking en fibrose. [9] Huidafwijkingen lijken ondergerapporteerd, mogelijk vanwege onbekendheid bij dermatologen met het ziektebeeld en het weinig karakteristieke huidbeeld. Huidafwijkingen kunnen de eerste klinische uiting zijn van IgG4-RD. [10,11] Beschreven huidafwijkingen bij IgG4-RD bestaan uit erythemateuze papels, plaques en noduli met voorkeur voor distributie in het hoofd-halsgebied. [10-12] Patiënten met huidbetrokkenheid lijken ook meer kans te hebben op extracutane manifestatie van de ziekte in het hoofd-halsgebied, zoals lymfeklieren, traan- en speekselklieren. [10,11] Huidafwijkingen lijken vaker voor te komen bij mannen van middelbare leeftijd en ouder. [10,11]

IgG4-RD kan verschillende infectieuze, inflammatoire en maligne aandoeningen imiteren, bijvoorbeeld lymfoom, sarcoom, sarcoïdose, sjögrensyndroom en granulomatosis met polyangiitis. Dit kan leiden tot late herkenning en behandeling met mogelijk irreversibele schade tot gevolg. [2,7]

## DIAGNOSTIEK

Aangezien de klinische presentatie niet typisch is, is het moeilijk de huidafwijkingen in het kader van IgG4-RD te onderscheiden van andere inflammatoire of maligne huidaandoeningen (zoals angiolymfoïde hyperplasie met eosinofilie, histiocytosen, sarcoïdose, pseudolymfomen en lymfomen). De histopathologische bevindingen met IgG4-specifieke immunohistologische kleuring vormt de basis voor de diagnose. Vergelijkbaar met IgG4-RD in andere organen toont het huidbiopt een prominent lymfoplasmacytair infiltraat met eosinofilie. De kenmerkende storiforme fibrose en (obliteratieve) flebitis worden in de huid slechts in een minderheid van de gevallen aangetroffen. [10] Het minimale aantal IgG4-positieve plasmacellen verschilt tussen de aangetaste organen, variërend van 10 tot 200 cellen per *high power field*. Daarnaast moet de ratio IgG4-positieve plasmacellen/ totaal IgG-positieve plasmacellen meer dan 40% zijn. [3]

Een verhoogd serum IgG4 (> 135 mg/dl) kan de diagnose ondersteunen, maar dit is geen absoluut criterium.

Bij ongeveer 30% van de histologisch bewezen gevallen valt het serum IgG4 namelijk binnen de normaalwaarde. [7]

Bij ongeveer 30% van de patiënten is sprake van perifere eosinofilie, mogelijk in combinatie met eosinofilie in de biopten van het aangedane weefsel. [13]

Beeldvormend onderzoek speelt een belangrijke rol bij het stellen van de diagnose, om de uitgebreidheid en ziekteactiviteit te bepalen, en voor de follow-up. Een FDG-PET-scan is gevoeliger om actieve haarden te detecteren dan conventionele radiologische beeldvorming, zoals CT-scan. [7]

## BEHANDELING

Het voorkomen van irreversibele schade door chronische ontsteking en fibrosing is het belangrijkste doel van de behandeling. [2] Bij patiënten met symptomatische of actieve IgG4-RD is er vrijwel altijd een behandelindicatie. Bij patiënten

die asymptomatisch zijn of bij beperkte orgaanbetrokkenheid, zoals solitaire lymfeklierlokalisatie, kan een afwachtend beleid overwogen worden.

De eerstelijns therapie is vaak systemische glucocorticosteroiden, meestal in een dosis equivalent aan 0,05 mg/kg prednison per dag. [4,14] Geadviseerd wordt om deze dosering gedurende 2-4 weken te continueren en hierna geleidelijk af te bouwen. Bij ruim 25% van de patiënten wordt er een terugval gezien bij het afbouwen of stoppen van de prednison. [4,14] In dat geval kunnen steroidsparende immunosuppressieve middelen, zoals azathioprine, methotrexaat en mycofenolaten, overwogen worden. [2] Overtuigend bewijs voor de effectiviteit van deze behandelingen ontbreekt echter. Daarnaast lijkt rituximab bij patiënten met multiorgaanbetrokkenheid zeer effectief te zijn. [15] De langetermijneffecten van steroidsparende middelen bij de behandeling van IgG4-RD zijn niet bekend.

## LITERATUUR

1. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366:539-51.
2. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, et al. IgG4-related disease. *Lancet* 2015;385:1460-71.
3. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25:1181-92.
4. Karim AF, Hermans MAW, Verdijk RM, et al. IgG4-gerelateerde ziekte: huidige stand van zaken. *Nederlands Tijdschrift voor Allergie, Astma en Klinische Immunologie* 2018;18:3-9.
5. 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.
6. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003;38:982-4.
7. Karim AF, Verdijk RM, Guenoun J, et al. An inflammatory condition with different faces: immunoglobulin G4-related disease. *Neth J Med* 2016;74:110-5.
8. Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, et al. Prevalence of IgG4-related disease in Japan based on nationwide survey in 2009. *Int J Rheumatol* 2012;2012:358371.
9. Martinez-Valle F, Fernández-Codina A, Pinal-Fernández I, et al. IgG4-related disease: evidence from six recent cohorts. *Autoimmun Rev* 2017;16:168-72.
10. Sato Y, Takeuchi M, Takata K, et al. Clinicopathologic analysis of IgG4-related skin disease. *Mod Pathol* 2013;26:523-32.
11. Yamada K, Hamaguchi Y, Saeki T, et al. Investigations of IgG4-related disease involving the skin. *Mod Rheumatol* 2013;23:986-93.
12. Charrow A, Imadojemu S, Stephen S, et al. Cutaneous manifestations of IgG4-related disease (RD): a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:197-202.
13. Carruthers MN, Park S, Slack GW, et al. IgG4-related disease and lymphocyte-variant hypereosinophilic syndrome: A comparative case series. *Eur J Haematol* 2017;98:378-87.
14. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1688-99.
15. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1171-7.

## SAMENVATTING

IgG4-gerelateerde ziekte (IgG4-RD) is een recent beschreven systemische fibro-inflammatoire ziekte die zich kenmerkt door infiltratie van IgG4-producerende plasmacellen in de aangedane organen, vaak in combinatie met verhoogd circulerend serum IgG4. De exacte pathogenese is niet bekend. De ziekte is in bijna elk orgaan beschreven. De klinische presentatie is divers en afhankelijk van de aangedane organen. Beschreven huidafwijkingen bij IgG4-RD bestaan uit erythemateuze papels, plaques en noduli met voorkeur voor distributie in het hoofd-halsgebied. Huidafwijkingen kunnen de eerste presentatie van het ziektebeeld zijn. Histopathologisch onderzoek met immunohistochemische kleuring vormt de basis voor de diagnose. Daarnaast kan serum IgG4 ondersteunend zijn. Beeldvormend onderzoek heeft een belangrijke functie bij het vaststellen van de uitgebreidheid, activiteit en voor follow-up van de ziekte, waarbij PET-CT-scan de voorkeur heeft. De behandeling is met name gericht op het voorkomen van (verdere) irreversibele schade door chronische ontsteking en fibrosering. Corticosteroïden zijn tot nu toe de gouden standaard in de behandeling van IgG4-RD.

## TREFWOORDEN

IgG4-gerelateerde ziekte – IgG4-RD – IgG4 – lymfoplasmocytair infiltraat

## SUMMARY

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a recently recognized fibro-inflammatory condition characterized by tissue infiltration with IgG4 positive plasma cells in the affected organs and, often but not always, elevated serum IgG4 concentrations. The exact pathogenesis of the disease is still not clear. The disease has been described in virtually every organ system. Clinical symptoms depend on which organs are affected. Described skin lesions in IgG4-RD are erythematous papules, plaques and nodules, especially located on the head and neck area. Skin lesions can be the first manifestation of the disease. The histopathological characteristics are the basis for the diagnosis. Elevated serum IgG4 can be supportive in diagnosing IgG4-RD. Imaging studies, with preference for PET/CT scan, play an important role to evaluate the extension and activity of the disease and for follow-up reasons. Systemic glucocorticosteroids are the first-line treatment. The aim of treatment is to reduce irreversible damage to the affected organs caused by chronic inflammation and fibrosis.

## KEYWORDS

IgG4-related disease – IgG4-RD – IgG4 – lymphoplasmocytic infiltrate

## CORRESPONDENTIEADRES

Renske de Jonge

E-mail: rjonge5@umcutrecht.nl