



Huidafwijkingen bij IgG4-gerelateerde ziekte

C.M. Wind¹, M.H. Vermeer²

Soms blijkt een op het eerste gezicht relatief eenvoudig probleem het startpunt te zijn van een heel complexe aandoening. Hieronder presenteren wij een man met pitting oedeem aan de onderbenen en genitaal lymfoedeem. Dit bleek het eerste symptoom te zijn van de nieuw erkende ziekte-entiteit IgG4-gerelateerde ziekte. Deze nog niet volledig opgehelderde auto-inflammatoire aandoening resulteert met enige regelmaat ook in andere aspecifieke huidafwijkingen.

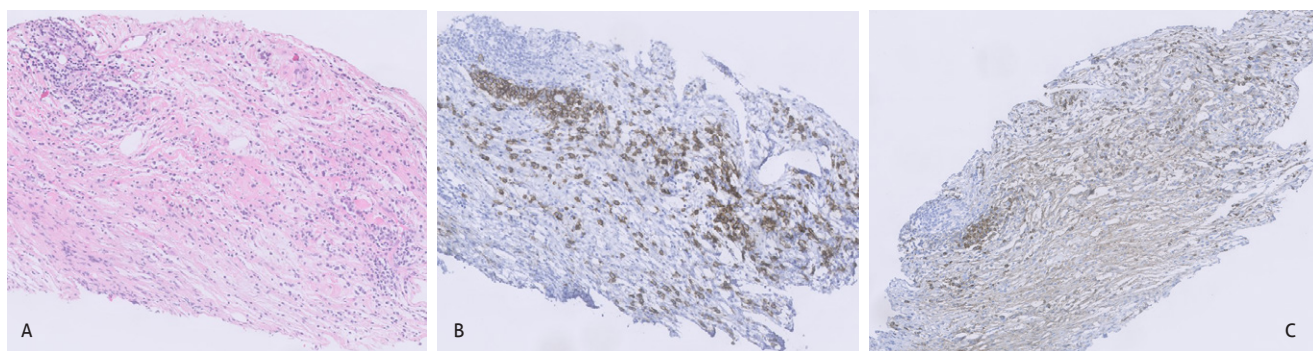
CASUS

Een 82-jarige man werd door de endocrinoloog verwezen met een cutane zwelling op de onderbuik, die al 6 maanden bestond. Sinds 6 weken was de zwelling progressief, waarbij ook de omvang van de penis en benen was toegenomen. In dezelfde periode was hij 7 kg aangekomen in gewicht. Hij had geen last van jeuk of pijn. Patiënt was bekend met IgG4-gerelateerde ziekte, waardoor retroperitoneale fibrose rond de aorta en mesenteriale vaten was ontstaan (figuur 1), in combinatie met hypofysitis met panhypopituitarisme en een pseudotumor van de rechterlong. Hij gebruikte hiervoor 7,5 mg prednison en hormoonsuppletie. Ook was hij cardiovasculair belast met onder andere hypertensie, atriumfibrilleren en perifeer arterieel vaatlijden met een stent in de a. iliaca interna links. Hij was niet bekend met chronisch veneuze insufficiëntie of diep veneuze trombose. Decompensatio cordis en een nefrotisch syndroom waren uitgesloten. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij ter hoogte van het os pubis een 20 cm onscherp begrensd, licht erythemateus gebied met pitting

oedeem (figuur 2). Daarnaast was de penisschacht gezwollen, en was er fors pitting oedeem van de voeten tot halverwege de bovenbenen beiderzijds (figuur 3). De test van Stemmer was negatief, perifere pulsaties waren alleen rechts palpabel.

Om een cutane lokalisatie van IgG4-gerelateerde ziekte uit te sluiten werd een huidbiopt van de onderbuik afgenomen. Dit toonde een oedemateuze dermis zonder evidente ontsteking of proliferatie van plasmacellen. Immunohistochemie toonde geen expressie van IgG4. Laboratoriumonderzoek toonde een verhoogd IgG4 in het serum (2.2 g/L). Middels een PET-CT werd obstructie of dilatatie van de v. cava inferior uitgesloten. De retroperitoneale fibrose bleek niet meer metabool actief, maar onveranderd van omvang. Op een lymfescintigrafie werd sterk verstoorde lymfedrainage met terugvloed naar het veneuze systeem via de benen gezien, passend bij de retroperitoneale fibrose.

Diagnose: lymfoedeem secundair aan retroperitoneale fibrose bij IgG4-gerelateerde ziekte.



Figuur 1. Histopathologie van het retroperitoneale weefsel.

A: De HE-kleuring toont een sclerotisch stroma met storiforme fibrose en een lymfoplasmocytair infiltraat.

B: De kleuring voor CD138 toont een groot aantal plasmacellen.

C: De IgG4 kleuring laat zien dat deze plasmacellen IgG4 positief zijn. De IgG4+/IgG+ ratio van de plasmacellen is 100%.

¹ Dermatoloog in opleiding, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum

² Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum



Figuur 2. Lymfoedeem met peau d'orange van het mons pubis en de penis-schacht van patiënt.

Er werd gestart met ambulante compressietherapie, ter voorbereiding op klasse III therapeutisch elastische kousen, en manuele lymfedrainage.

BESPREKING

IgG4-gerelateerde ziekte is een recent beschreven auto-inflammatoire aandoening van potentieel alle organen en weefsels, al dan niet simultaan. De chronische inflammatie leidt tot fibrose en zwelling van de aangedane organen en weefsels. [1-5] Afhankelijk van de lokalisatie heeft het een langzaam progressief en indolent beloop, maar kent ook fatale complicaties zoals pancreas insufficiëntie, nierfalen of dissectie van een aneurysma van de aorta. [3,6]

De pathogenese is nog niet volledig opgehelderd, maar er zijn sterke aanwijzingen voor een auto-immuun origine, al dan niet getriggerd door een infectie of ander antigeen. [5,6] De reactie verloopt waarschijnlijk via CD4+ (cytotoxische) T-cellen, T-folliculaire helpercellen en een cascade van cytokines waaronder interleukine (IL)-4, -10 en -33. Dit zorgt voor activatie van B-cellen, waaronder ook IgG4-producerende plasmacellen. De IgG4 antistoffen zelf lijken geen oorzakelijke rol te spelen, maar eerder reactief anti-inflammatoir te zijn. [1,5,7] Recent onderzoek suggereert een mogelijke rol bij de pathogenese voor auto-antigenen zoals laminine, galectine-3, prohibitine en annexine A11. Echter, deze resultaten zijn nog niet extern gevalideerd. [5,6]

De incidentie van IgG4-gerelateerde ziekte ligt lager dan 1 per 100.000, maar is onzeker aangezien dit ziektebeeld nog niet zo lang als aparte entiteit is aangemerkt. [6,7] Het lijkt vaker voor te komen in Japan en andere landen in Zuidoost-Azië. [7] Aanvankelijk werd gedacht dat IgG4-gerelateerde ziekte vaker voorkomt bij mannen vanaf middelbare leeftijd, maar afhankelijk van de aangedane organen blijkt in toenemende mate dat het ook vrouwen en kinderen treft. [1,3,5,7] Ongeveer een derde van patiënten heeft een atopische constitutie. [5]

Klinische uitingen zijn een divers scala aan klachten als gevolg van de zwelling van de aangedane organen. Meest aangedaan zijn pancreas, lymfe-, zweet- en traanklieren,



Figuur 3. Pitting oedeem aan de onderbenen van patiënt.

galwegen, nieren, orbita en het retroperitoneale gebied rond de aorta. [3,4,7] Patiënten zijn over het algemeen niet ziek en hebben geen koorts. Gewichtsverlies en lymfadenopathie worden wel vaak gerapporteerd. [6,7]

Huidafwijkingen komen weinig voor (<10%), maar zijn mogelijk ondergerapporteerd. Het gaat om specifieke, frequent jeukende, erythematuze papels, noduli en plaques, met name in het hoofd-halsgebied. [3,4,7] Differentiaal diagnostisch kan gedacht worden aan prurigo nodularis, pseudolymfoom, rosacea, granuloma faciale, psoriasis vulgaris, cicatriciële alopecie, Kimura's disease of sclerodermie. [1,2,7,8] De huidafwijkingen kunnen primaire infiltraten van IgG4+ plasmacellen bevatten, of secundair zijn aan inflammatie elders. [2,5,9] Met name de retroperitoneale fibrose zorgt voor lymfoedeem van de onderbuik, genitaliën, en de benen. [9,10]

Beeldvorming via een MRI- of (PET-) CT-scan is te adviseren om de aard van de zwellingen te beoordelen. Voor het stellen van de diagnose is naast de orgaanzwelling, ook de karakteristieke histopathologie een belangrijk criterium. [4] Dit toont in vrijwel alle organen een vergelijkbaar beeld van dense lymfocytair infiltraten, bestaande uit vooral CD4+ T-cellen en IgG4+ plasmacellen (10-200 per high-power field). Het aantal IgG4+ plasmacellen is afhankelijk van het aangedane weefsel. In mindere mate worden ook eosinofiele granulocyten gevonden. Tevens is er frequent necrotiserende vasculitis en storiforme fibrose. [2,4,6,7]

In de huid bevinden de infiltraten zich voornamelijk dermaal of in de subcutis. [7] Er wordt vaak een IgG4+/IgG+ plasmacel ratio van >40% gevonden. [2,4,6,7] De karakteristieke fibrose ontbreekt vaak in de huid en ook in de lymfeklieren. [2] Een derde diagnostisch criterium is een verhoogd IgG4 (>1,35 g/L) in het serum. [4,6,7] Daarbij is soms ook een verhoogd IgE of eosinofilie aantoonbaar. [7] Naast het uitsluiten van een maligniteit, is het belangrijk om het onderscheid te maken met andere auto-immuunaandoeningen zoals sarcoidose, Sjögren, SLE en ANCA-vasculitis. [4] Zowel de histopathologie

als laboratoriumonderzoek naar auto-immuun antistoffen kan hierbij behulpzaam zijn.

Ter behandeling van IgG4-gerelateerde ziekte wordt gestart met prednison (minimaal 0,5 mg/kg/dag), waarop na enkele weken de zwellingen afnemen en het serum IgG4 daalt. [3,4,6,7] Therapieresistentie en recidieven komen frequent voor, met name bij meerdere aangedane organen of zeer hoge

serum IgG4 waarden. [11] Vaak ontstaan recidieven al tijdens het afbouwen van prednison. Bij therapieresistentie of recidieven is rituximab een goede aanvulling. [3,4,7] Echter, rituximab is nog niet geregistreerd voor deze indicatie. Andere immunosuppressiva zoals mycofenolaat mofetil of azathioprine zijn ook mogelijk, maar waarschijnlijk minder effectief dan rituximab. [3,4,6] Bij ernstige obstructies is soms chirurgisch ingrijpen nodig.

LEERPUNTEN

- IgG4-gerelateerde ziekte is een relatief recent erkende chronische, recidiverende auto-inflammatoire en auto-immuun aandoening.
- De ziekte kenmerkt zich door zwelling van organen of weefsels, met daarin dense infiltraten van IgG4+ plasmacellen en een verhoogd IgG4 in het serum.
- Alle organen, weefsels en in mindere mate ook de huid kunnen aangedaan zijn.
- De huidafwijkingen zijn specifiek en bestaan uit erythemateuze papels, nodi en plaques.
- Tijdige herkenning is belangrijk voor het starten van immunosuppressieve therapie ter voorkoming van irreversibele fibrose.

- Bij frequente recidieven of therapieresistentie lijkt een rol weggelegd voor behandeling met rituximab.

TREFWOORDEN

IgG4-gerelateerde ziekte – lymfoedeem – auto-inflammatoir – fibrose – plasmacellen

KEYWORDS

IgG4-related disease – lymphedema – autoinflammatory – fibrosis – plasma cells

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. De Jonge RJ, Leguit RJ, Rijken F. Cutane manifestatie van IgG4-gerelateerde ziekte. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol.* 2019;29:12-5.
2. Tokura Y, Yagi H, Yanaguchi H, et al. IgG4-related skin disease. *Br J Dermatol.* 2014;171:959-67.
3. Tsai HC, Tung HY, Liu CW, et al. Significance of high serum IgG4 in complete or non-full-fledged IgG4-related disease – a retrospective investigation of 845 patients and its clinical relevance. *Clin Rheumatol.* 2021; ePub ahead of print
4. Shenoy A, Mohandas N, Gottlieb A. Cutaneous and systemic IgG4-related disease: a review for dermatologists. *Dermatol Online.* 2019;25:13030.
5. Umehara H, Okazaki K, Kawano M, et al. The front line of research into immunoglobulin G4-related disease – Do autoantibodies cause immunoglobulin G4-related disease? *Mod Rheumatol.* 2019;29:214-8.
6. Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16:702-14.
7. Katerji R, Smoller BR. Immunoglobulin-G4-related skin disease. *Clin Dermatol.* 2021;39:283-90.
8. Hoesly PM, Sluzevich JC. IgG4-related disease presenting with scarring alopecia of the scalp. *JAAD Case Rep.* 2018;4:555-7.
9. Della-Torre E, Lanzillotta M, Doglioni C. Immunology of IgG4-related disease. *Clin Exp Immunol.* 2015;181:191-206.
10. Stevenson DR, Hashim H, Salman M, Mouyis M. A non-cardiac cause of bilateral leg swelling. *BMJ.* 2017;359:j5306.
11. Zhang W, Stone JH. Management of IgG4-related disease. *Lancet Rheumatol.* 2019;1:e55-65.

CORRESPONDENTIEADRES

Carolien Wind

E-mail: c.m.wind@lumc.nl