

IgG4-gerelateerde ziekte

IgG4 related disease

drs. S. Altenburg-van der Velden¹, dr. W.K. Lam-Tse², drs. K. van Bilsen³ en dr. E.J. Libourel⁴

Samenvatting

IgG4-gerelateerde ziekte (IgG4RD) is een relatief jong en onbekend ziektebeeld. Patiënten presenteren zich met lymfadenopathie of zwelling van een betrokken orgaan. De diagnose wordt gesteld op basis van een typisch histopathologisch beeld met een groot aantal IgG4-positieve plasmacellen en eventueel een verhoogde serum IgG4-spiegel. De prognose is gunstig na een behandeling met glucocorticoiden. Het natuurlijk beloop van IgG4RD is niet bekend, associaties met het non-hodgkinlymfoom en solide tumoren, zoals een pancreascarcinoom, worden in de literatuur beschreven. Naast een uiteenzetting van het ziektebeeld IgG4RD beschrijven wij een patiënte met IgG4RD bij wie uiteindelijk hodgkinlymfoom is gediagnosticeerd.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2015;12:29-33)

Summary

IgG4 related disease (IgG4RD) is a relatively young and unknown disease. Patients present with lymphadenopathy or an abnormal finding in radiology. The diagnosis is made upon a typical pathological view with a large number of IgG4 positive plasma cells and if present an elevated serum IgG4. The prognosis is favourable after treatment with glucocorticoids. The natural course of IgG4RD is not yet known, associations with non-Hodgkin lymphoma or solid tumors, such as pancreas carcinoma and non-solid tumors, are described in the literature. In addition to a summary of IgG4RD we describe a case with a patient with IgG4RD in which in the end a Hodgkin lymphoma is diagnosed.

Casus

Een 45-jarige patiënte werd in 2007 doorverwezen naar de polikliniek Interne Geneeskunde in verband met vermoeidheid en 3 kilo gewichtsverlies in 2 maanden tijd. Ze was bekend met bronchitis en gebruikt geen medicatie. Laboratoriumonderzoek toonde verhoogde ontstekingsparameters, een microcytaire anemie en een hypergammaglobulinemie (normaalwaarden tussen haakjes): BSE 113 mm/uur (<20 mm/uur), CRP 118 mg/l (<10 mg/l), Hb 4 mmol/l (7,5-10,0 mmol/l), MCV 68 fl (80-100 fl), trombocyten 657 x 10⁹/l (150-400 x 10⁹/l) en gammaglobulines 26,2 g/l (6,0-13,7 g/l). Een X-thorax liet een bolvormige verbreding van de rechterhilus en een verbreed mediastinum zien. Een CT-thorax/abdomen toonde multipole pathologische lymfeklieren in het mediastinum (grootste afwijking 50,8 mm x 30,8 mm). Differentiaaldiagnostisch werd

nu gedacht aan een maligne aandoening zoals een (non-)hodgkinlymfoom of carcinoom, een goedaardige tumor zoals een thymoom, ziekte van Castleman of sarcoïdose. Vervolgens werd pathologisch onderzoek verricht waarbij de cytologie van BAL-vloeistof geen maligniteit liet zien en histologie - klierweefsel verkregen door middel van een mediastinoscopie - reactieve lymfeklieren met sterke plasmacytose liet zien (zie *Figuur 1*, pagina 30). De patholoog suggereerde te denken aan multicentrische ziekte van Castleman.

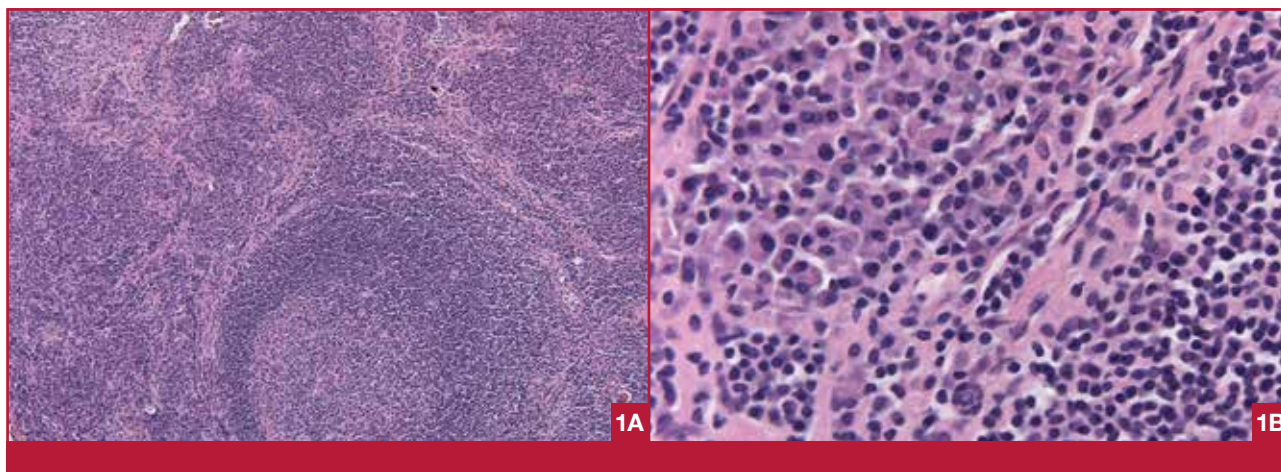
Aangezien er geen andere lokalisaties waren, werd door de hematoloog de werkdiagnose unicentrische ziekte van Castleman gesteld. In overleg met de patiënte werd een expectatief beleid gevoerd. Door de onduidelijkheid over de vorm van de ziekte van Castleman, werd deze diagnose later in twijfel getrokken, waarbij laboratoriumonderzoek en de CT-scan werden herhaald en PA-revisie

¹aios interne geneeskunde, Sint Franciscus Gasthuis, ²reumatoloog, Sint Franciscus Gasthuis, ³aios interne geneeskunde, Erasmus MC, ⁴internist-hematoloog, Sint Franciscus Gasthuis. Correspondentie graag richten aan mw. drs. S. Altenburg-van der Velden, aios interne geneeskunde, Sint Franciscus Gasthuis, Postbus 10900, 3004 BA, Rotterdam, tel.: 010 461 61 61, e-mailadres: s.altenburg@sfg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: hodgkinlymfoom, IgG4-gerelateerde ziekte

Keywords: Hodgkin's lymphoma, IgG4-related disease



Figuur 1A en 1B. Histologie: HE-kleuring, reactieve lymfeklieren met sterke plasmacytose.

Tabel 1. IgG-subklassen.

Eiwit	Normaalwaarde (in g/l)	Bij patiënte
IgG	7,0 – 15,5	48,40
IgG1	3,4 – 11,2	24,57
IgG2	1,5 – 5,3	13,70
IgG3	0,21 – 1,14	1,56
IgG4	0,007 – 0,89	8,83

werd aangevraagd. Het laboratoriumonderzoek liet een hypergammaglobulinemie van alle subklassen zien, waarbij met name het IgG4 relatief sterk verhoogd was (zie *Tabel 1*). CT-hals/thorax/abdomen liet een minimale progressie zien van de pathologische lymfeklieren in het mediastinum (zie *Figuur 2*).

PA-revisie in het UMCG toonde microscopisch een beeld met enige folliculaire hyperplasie met kiemcentra met daarin lymfocyten, centrocyten, een enkele blast en mogelijk wat plasmacytoïde cellen. Tevens was sprake van geringe eosinofilie, geen fibrose. Interfolliculair was een sterke plasmocytose van mature plasmacellen zichtbaar. Immunohistochemisch werd een beeld gezien waarin de HHV-8-kleuring negatief was. De plasmacellen waren polykloonaal, in de zware ketens was vrijwel uitsluitend IgG en zeer weinig IgA, IgM en IgD zichtbaar. Opvallend was de overmaat aan IgG4-positieve plasmacellen: in een veld geteld totaal 150 IgG-plasmacellen en 110 IgG4-positieve plasmacellen.

Op basis van deze nieuwe gegevens werd de diagnose IgG4RD gesteld en een behandeling met prednison 20 mg eenmaal daags gestart. Enkele weken na de start

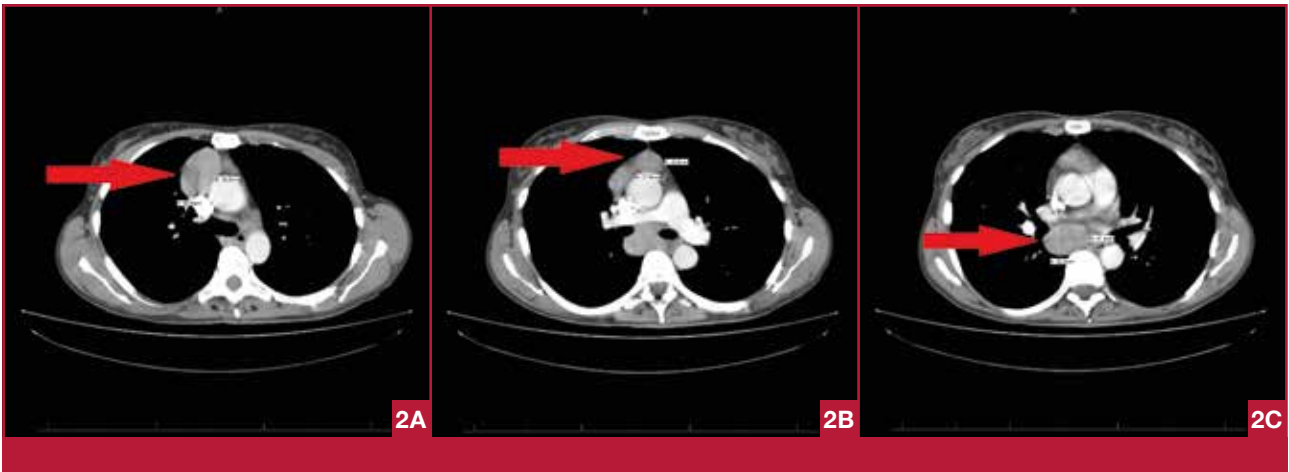
van de behandeling was de patiënte, na een aanvankelijke verbetering van haar klachten, toenemend vermoeid en was zij opnieuw afgevallen. Een controle-CT-scan toonde toename van de bekende massa mediastinaal. Een aanvullende PET-scan toont forse avide lymfadenopathie mediastinaal (zie *Figuur 3*).

Ter stadiëring werd door middel van een mediastinoscopie een lymfeklierpunctie van klier N7 verricht. Het bleek te gaan om een stadium I hodgkinlymfoom 'unfavourabel', waarvoor een behandeling met vier ABVD-kuren werd gestart, te volgen door 'involved node' radiotherapie.

Bespreking

Inleiding

IgG4RD is voor het eerst in 2006 beschreven en omvat verschillende ziektebeelden waarvan in eerste instantie werd gedacht dat het afzonderlijke ziektebeelden waren. Voorbeelden van betrokken organen en ziektebeelden zijn de pancreas (auto-immuunpancreatitis), speeksel- en traanklieren (ziekte van Mikulicz) of het retroperitoneum (retroperitoneale fibrose).^{1,3} IgG4RD kan in verschillen-



Figuur 2A, 2B en 2C. CT-thorax/abdomen: multipole pathologische lymfeklieren in het mediastinum.

de organen op verschillende tijdstippen voorkomen en doordat er vaak sprake is van **zwellen van het betrokken orgaan**, wordt initieel vaak aan een maligniteit gedacht.⁴

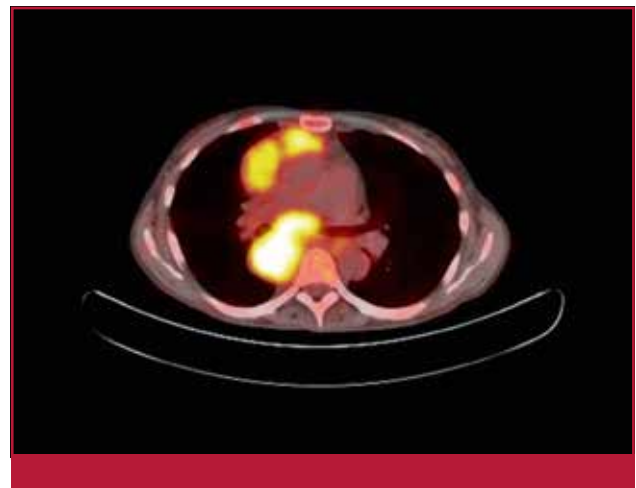
Kliniek

IgG4RD komt vaker voor bij **mannen** en de mediane leeftijd van presentatie is **59-68 jaar**. Exacte cijfers van incidentie en prevalentie zijn niet bekend.⁵ Patiënten presenteren zich vaak met een **zwellen van het aangedane orgaan**. **Lymfadenopathie** komt vaak voor en **astma of allergie wordt gezien bij ongeveer 40% van de patiënten**. Vaak hebben patiënten **geen koorts of andere klachten**. IgG4RD wordt met enige regelmaat als toevallige bevinding bij aanvullend radiologisch of histologisch onderzoek gevonden.^{1,6}

Fysiologie

IgG4 is een unieke subklasse van de IgG-antilichamen en omvat minder dan 5% van het totale IgG. Over het algemeen varieert de hoeveelheid IgG4 niet met geslacht of leeftijd. De hoeveelheid IgG4 en de IgG4/totaal-IgG-ratio zijn normaliter ook constant.

IgG4 onderscheidt zich van de andere IgG-subklassen in functie en vorm. Anders dan de andere IgG-subklassen, heeft IgG4 een zwakke disulfide binding tussen de twee helften van het Fc-fragment, het constante gedeelte van een antistof. De binding is zo zwak, dat er willekeurige dissociatie en associatie optreedt tussen verschillende zware ketens, waardoor IgG4-antistoffen worden gevormd met twee verschillende lichte ketens (fab-fragmenten). Vrijwel alle IgG4-moleculen in het serum zijn door dit mechanisme bi-specifiek. De twee fab-fragmenten zijn wel functioneel (kunnen een antigeen binden), maar omdat ze beide andere antigenen binden, kan door zo'n



Figuur 3. PET-scan: a vide lymfadenopathie in het mediastinum.

bivalent IgG4 geen immuuncomplex worden gevormd. IgG4 kan daardoor niet de complementcascade of immuuneffectorcel functies activeren.

Daarnaast heeft IgG4 vrijwel geen affiniteit met C1q-eiwitcomplexen, waardoor het ook niet de klassieke complementcascade kan activeren. Nog een wezenlijk verschil met andere IgG-subklassen is de slechte binding met lage-affiniteit-Fc-gammareceptoren en een sterk verminderde binding met Fc-gammareceptor I (CD64), die onder andere belangrijk is voor fagocytose. Deze eigenschappen samen maken dat IgG4 niet bijdraagt aan activatie van het immuunsysteem. In tegendeel zelfs: doordat IgG4 wel aan antigenen bindt en het dus binding van andere antistoffen (zoals IgG1 en IgE) aan een antigeen verhindert, werkt IgG4 feitelijk anti-inflammatoir.^{1,4}

Tot op heden zijn de karakteristieken en functie van IgG4 niet geheel duidelijk. Wel is een associatie beschre-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. IgG4RD is een relatief jong ziektebeeld met een gunstige prognose, waarbij de histopathologie infiltratie met lymfoplasmacytaire cellen laat zien met minstens 30% positieve IgG4-plasmacellen en waarbij het IgG4 in het serum meestal verhoogd is.
2. Associaties met het non-hodgkinlymfoom en solide tumoren, zoals een pancreascarcinoom, worden in de literatuur beschreven.
3. Indien behandeling van IgG4RD is geïndiceerd, dan zijn glucocorticoïden de behandeling van eerste keuze.
4. Dit is zover bij de auteurs bekend het eerste 'case report' waarin IgG4RD is geassocieerd met een hodgkinlymfoom.

ven met IgE-gemedieerde allergie. T-helper-2-cellen en dezelfde cytokines die IgE-productie activeren, stimuleren ook IgG4-productie. Daarnaast wordt IgG4-productie ook gezien bij langdurige expositie aan antigenen. Meerdere gegevens suggereren dat IgG4 (of IgG4-immuuncomplexen) niet als pathogenetische factor optreedt, maar als anti-inflammatoire factor een rol speelt bij IgG4-gerelateerde ziekte.⁷

Pathogenese en pathologie

IgG4RD wordt histopathologisch gekenmerkt door tekenen van reactieve veranderingen met plasmocytose, ontsteking of fibrose. Specifiek is er vaak sprake van infiltratie van ontstekingscellen en dan met name IgG4-positieve plasmacellen.⁸ Het is voornamelijk onduidelijk of IgG4 slechts een biomarker is voor ziekte of dat IgG4 bijdraagt aan het ontwikkelen van ziekte. Mogelijk zorgt de productie van IgG4 juist voor een beschermende respons.

Diagnose

De diagnose IgG4RD stelt men op basis van histopathologisch onderzoek waarbij infiltratie met lymfoplasmacytaire cellen wordt gezien en minstens 30-50% IgG4-positieve plasmacellen. Een verhoogde serum IgG4-spiegel ($>1,35$ g/l) draagt bij aan het stellen van de diagnose, maar is op zichzelf niet voldoende voor de diagnose.⁹

Therapie

De optimale behandeling van IgG4RD is voornamelijk onbekend. Behandeling vindt plaats op basis van 'case reports', 'case series' en klinische ervaring van de behandelend arts. Er zijn geen gerandomiseerde klinische studies (RCT's). De meeste patiënten reageren binnen enkele weken goed op een behandeling met glucocorticoïden.

Patiënten die onvoldoende of niet reageren op een behandeling met glucocorticoïden of bij wie het niet lukt om de dosering glucocorticoïden voldoende af te bouwen, kunnen worden behandeld met DMARD's als azathioprine en mycofenolaat. Rituximab lijkt ook een effectieve therapie. In een 'case serie' van patiënten die refractair waren voor glucocorticoïden en DMARD's waren alle patiënten in staat om de glucocorticoïden en DMARD's te stoppen na een behandeling met rituximab. Significante dalingen van de subklasseconcentraties werden waargenomen. In verband met recidief van symptomen of toenemende IgG4-concentraties moesten enkele patiënten worden herbehandeld met rituximab. Herhaaldelijke toediening van rituximab zorgde voor een verdere afname van de IgG4-concentraties. De dalingen van serum IgG4-concentratie staan niet in verhouding met de effecten van rituximab bij andere auto-immuunziekten zoals reumatoïde artritis. Bovendien blijkt IgG4 de enige subklasse IgG te zijn die wordt beïnvloed door rituximab. De effecten van deze alternatieven voor glucocorticoïden zijn echter onvoldoende geëvalueerd.^{10,11}

Prognose

Het natuurlijk beloop van IgG4RD is nog onbekend. Bij enkele patiënten treedt een spontane remissie op, meestal gevolgd door een terugval na verloop van tijd. Behandeling met glucocorticoïden is succesvol, maar ook terugval na het stoppen van een behandeling wordt waargenomen. IgG4RD heeft desondanks een goede prognose.^{6,10}

Enkele 'case reports' beschrijven het ontstaan van een non-hodgkinlymfoom enkele jaren na de diagnose IgG4RD.¹² In dit artikel wordt voor het eerst een casus beschreven waarbij hodgkinlymfoom is gediagnosticeerd bij een patiënte die al jaren bekend is met een IgG4RD.

Conclusie

IgG4RD is een ziektebeeld dat steeds meer bekendheid krijgt. De diagnose IgG4RD stelt men aan de hand van verhoogd IgG4-serum en histopathologisch onderzoek, waarin een groot aantal IgG4-positieve plasmacellen zichtbaar zijn. De prognose lijkt over het algemeen gunstig, er zijn echter studies over een lange termijn en in grotere cohorten nodig om betere uitspraken te kunnen doen over onder andere incidentie, prevalentie en prognose van IgG4RD. Tevens is er weinig beschreven over associaties met tumoren. In dit artikel beschrijven wij een casus met Hodgkinlymfoom bij een patiënte bekend met IgG4RD.

Referenties

1. Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, et al. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J Gastroenterol* 2011;46:277.
2. Khosroshasi A, Stone JH. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:57.
3. Stone JH, Khosroshasi A, Desphande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012;64:3061.
4. Stone JH, Zen MP, Desphande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366:539.
5. Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1812.
6. Cheuk W, Chan JK, et al. IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. *Adv Anat Pathol* 2010;17:303.
7. Aalberse R. The role of IgG antibodies in allergy and immunotherapy. *Allergy* 2011;66:28-30.
8. Kramer AB, Lebbink HR, Van Dijk MC, et al. Van maligniteit naar IgG4-gerelateerde systemische ziekte. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155(46).
9. Deshpande V, Zen Y, Chan JK et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25:1181.
10. Khosroshasi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:67.
11. Khosroshasi 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.
12. Takahashi N, Ghazale AH, Smyrk TC, et al. Possible association between IgG4-associated systemic disease with or without autoimmune pancreatitis and non-Hodgkin lymphoma. *Pancreas* 2009;38:523.

Ontvangen 17 december 2013, geaccepteerd 6 mei 2014.

Nederlands tijdschrift voor

Hematologie

Wilt u een artikel inzenden aan de hoofdredactie van het Nederlands Tijdschrift voor Hematologie of heeft u mededelingen voor de agenda?

Neemt u dan voor verdere informatie contact op met:

Ariez BV

Redactiesecretariaat NTVH
Nieuweweg 108A
1531 AH Wormer
Tel: 075 642 94 20
E-mail: ntvh@ariez.nl

Plaatsingen van ingezonden artikelen, mededelingen of brieven zijn onder voorbehoud van goedkeuring door de hoofdredactieraad en uitgever.