

Revista Cubana de Reumatología

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen 21, Número 1 Suplemento 1; 2019 ISSN: 1817-5996
www.revreumatologia.sld.cu



ESTUDIO DE CASOS

Paquimeningitis hipertrófica relacionada con IgC4: comunicación de otros 11 casos y revisión de la literatura

IgG4-related hypertrophic pachymeningitis: communication of eleven other cases and literature review

Susana Roverano ^{1*}, Jesica Gallo ², Marina Scolnik ³, Anthony Reginato ⁴,
Valeria Segura ⁵, Oscar Neira ⁶

¹ Médico de staff. Servicio de Reumatología, Hospital Dr. José María Cullen. Santa Fe, Argentina.

² Médico de planta. Hospital Central de Reconquista Dra. Olga Stucky de Rizzi. Reconquista. Santa Fe, Argentina.

³ Médico de planta. Servicio de Reumatología. Hospital Italiano. Buenos Aires, Argentina.

⁴ Médico de planta. Rheumatology Section. Brown University, Estados Unidos.

⁵ Médico. Servicio de Inmunología, área de Autoinmunidad. Hospital Central Mendoza. Mendoza, Argentina.

⁶ Hospital del Salvador, Santiago. Universidad de Chile. Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar, Chile.

* Autora para la correspondencia: Dra. Susana Roverano. (susanarove@yahoo.com.ar)

RESUMEN

La paquimeningitis es un raro desorden caracterizado por engrosamiento focal o difuso de la duramadre, siendo una potencial manifestación de la enfermedad relacionada con IgG4. Presentamos 11 pacientes, seis hombres y cinco mujeres, entre 39-73 años, que consultaron por cefalea, alteraciones visuales, acúfenos, hipoacusia, pérdida de peso, agrandamiento de glándulas salivales, dorsalgia, cuadriplejía y compromiso de nervios craneales. Algunos de ellos presentaron elevación de la proteína C reactiva o del valor de sedimentación globular, mientras que la mayoría presentó niveles séricos normales de IgG4. Todos los pacientes mostraron engrosamiento de la duramadre en la resonancia magnética. La biopsia de duramadre, de vesícula biliar, hipófisis o glándula lagrimal, mostró un infiltrado linfoplasmocitario con o sin fibrosis estoriforme, con más de 10 plasmocitos IgG4 (+) y un rango IgG4: IgG que osciló del 20 al 60%. Los pacientes recibieron prednisona sola o con rituximab, metotrexate, ciclofosfamida o azatioprina, con respuesta favorable.

Palabras Clave: paquimeningitis; enfermedad relacionada con IgG4; vasculitis.

ABSTRACT

Pachymeningitis is a rare disorder characterized by focal or diffuse thickening of the dura mater, being a potential manifestation of the disease related to IgG4. We present 11 patients, six men and five women, aged 39-73 years, who consulted for headache, visual disturbances, tinnitus, hearing loss, weight loss, salivary gland enlargement, dorsalgia, quadriplegia and cranial nerve involvement. Some of them presented elevation of the C-reactive protein or the erythrocyte sedimentation value, while the majority had normal serum levels of IgG4. All patients showed thickening of the dura in magnetic resonance imaging. The biopsy of dura mater, gallbladder, pituitary gland or lacrimal gland showed a lymphoplasmacytic infiltrate with or without storiform fibrosis, with more than 10 IgG4 (+) plasmocytes and an IgG4: IgG range that ranged from 20 to 60%. Patients received prednisone alone or with rituximab, methotrexate, cyclophosphamide or azathioprine, with favorable response.

Keywords: pachimeningitis; IgG4-related disease; vasculitis.

Recibido: 21/03/2019

Aprobado: 19/06/2019

INTRODUCCIÓN

La paquimeningitis hipertrófica es un desorden inusual, caracterizado por un engrosamiento difuso o focal de la duramadre.⁽¹⁾ Es una potencial manifestación de diferentes condiciones, incluyendo la enfermedad de Lyme, sífilis, tuberculosis, granulomatosis con poliangeítis, enfermedad de Behçet, síndrome de Sjögren, artritis reumatoidea, sarcoidosis, meningioma, linfomas y metástasis.⁽²⁾

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es una condición fibroinflamatoria, con capacidad para comprometer prácticamente casi cualquier órgano. Tiene tres hallazgos histopatológicos distintivos: denso infiltrado linfoplasmocitario con plasmocitos IgG4 (+), flebitis obliterativa y fibrosis

estoriforme.⁽³⁾ Curiosamente, hasta 2009 no se habían identificado pacientes con compromiso de sistema nervioso central (SNC) debido a esta entidad, momento en que fueron comunicados los primeros casos de paquimeningitis e hipofisitis. Por lo tanto, la cuestión es cuántos casos comunicados como paquimeningitis idiopática pudieron haber estado relacionados con IgG4.

Hasta el momento, hay menos de 40 casos comunicados describiendo paquimeningitis hipertrófica debidos a la infiltración de plasmocitos IgG4. Agregamos otros 11 casos y revisamos la literatura.

CASO CLÍNICO

Se presentan 11 pacientes (6 hombres y 5 mujeres), con un rango etario al momento de la consulta de 39-73 años, quienes presentaron cefalea, alteraciones visuales (escleritis, neuritis óptica, diplopía, proptosis y ceguera), acúfenos, hipoacusia, pérdida de peso, agrandamiento de glándulas salivales, dorsalgia, cuadriplegía y compromiso de nervios craneales. Algunos de ellos presentaron elevación de la PCR o del VSG, mientras que la mayoría presentó niveles séricos normales de IgG4. Todos los pacientes mostraron engrosamiento de la duramadre en la RMN. [[Caso 3](#)] y [[Caso 6](#)]

Figura 1. (Caso 3): Paquimeningitis. Engrosamiento meníngeo en la RMN.

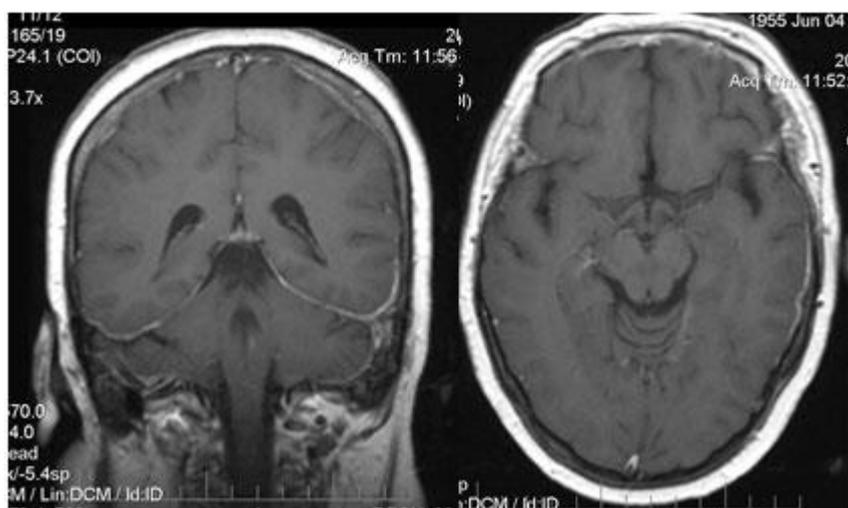
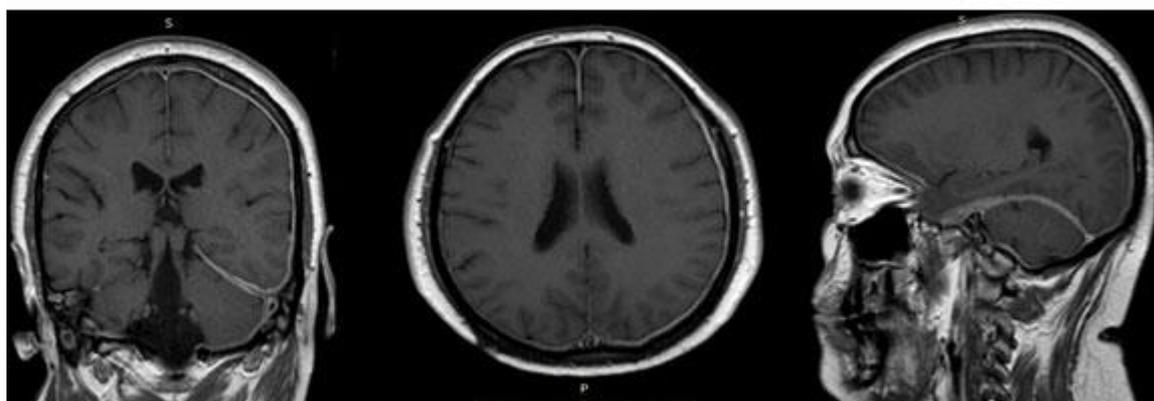


Figura 2. (Caso 6): Engrosamiento meníngeo visto por RMN.



La biopsia de duramadre (obtenida en la mayoría de ellos), de vesícula biliar, hipófisis o glándula lagrimal, mostró un infiltrado linfoplasmocitario con o sin fibrosis estoriforme, con más de 10 plasmocitos IgG4 (+) y un rango IgG4:IgG que osciló del 20 al 60%. Los pacientes recibieron prednisona sola o con rituximab, metotrexate, ciclofosfamida o azatioprina, con buena respuesta. [Tabla 1].

DISCUSIÓN

La duramadre es la membrana que envuelve y protege el cerebro y la médula espinal, anclándolos a las vértebras y huesos del cráneo. Es la principal capa meníngea comprometida en la ER-IgG4, a pesar de que el compromiso de leptomeninges también ha sido informado.^(2,4)

La paquimeningitis relacionada con IgG4 y la paquimeningitis hipertrófica idiopática se presentan con mayor frecuencia en hombres y de edad avanzada. Ambas comparten algunos síntomas, como cefalea, parálisis de nervios craneales y radiculomielopatía producidas por engrosamiento de la duramadre en el cráneo y/o canal espinal. Se caracteriza por la presencia de un denso infiltrado linfoplasmocitario y fibrosis.^(1,5) Sin embargo, casos clasificados previamente como paquimeningitis idiopática fueron más tarde atribuidas a otras enfermedades, tales como tuberculosis, sarcoidosis, granulomatosis con poliangeítis y linfoma.^(2,6) Recientemente han sido documentados casos de paquimeningitis y leptomeningitis relacionados con enfermedad por IgG4. El engrosamiento meníngeo puede ser lineal o puede presentarse como una masa abultada en los estudios de resonancia magnética (usualmente recubriendo el área supratentorial, base de cráneo o médula espinal).⁽⁷⁾

Los casos aquí presentados están dentro del rango de edad descrito en la literatura. La mayoría sólo tiene compromiso de SNC, excepto una mujer que también presentó compromiso pancreático, de glándula salival y adenopatías; un hombre que presentó compromiso de glándula lagrimal y un tercer paciente que tuvo hipofisitis y adenopatías.

Setenta por ciento de los pacientes con ER-IgG4 presentan niveles séricos elevados de IgG4, pero estos niveles pueden ser normales en casos tempranos o con compromiso focal.^(7,8) Las evaluaciones del líquido cefalorraquídeo (LCR) son importantes para los diagnósticos diferenciales de las paquimeningitis hipertróficas. En los pacientes con ER-IgG4, el LCR muestra niveles normales de glucosa, niveles de proteína normal o ligeramente elevados y ligero aumento de linfocitos.

El diagnóstico de ER-IgG4, especialmente en aquellos pacientes con enfermedad aislada extrapancreática, representa un desafío. En estos casos (incluyendo la paquimeningitis hipertrófica relacionada con IgG4), la biopsia de meninges es la regla de oro para definir el diagnóstico.⁽⁹⁾ En los casos presentados, el diagnóstico se realizó mediante biopsia meníngea en 6 pacientes y por biopsia de vesícula biliar, hipófisis y glándula lagrimal en el resto.

La ER-IgG4 produce una respuesta inflamatoria y un característico patrón de fibrosis con forma de remolino que compromete linfocitos y plasmocitos (fibrosis estoriforme). Sin embargo, en la mayoría de los casos comunicados de paquimeningitis hipertrófica no se describe este patrón de fibrosis.⁽¹⁰⁾ Otro hallazgo típico es la flebitis obliterativa.

La inmunotinción de plasmocitos para verificar la presencia de IgG4 (mayor 10 células/ campo de alto poder) provee suficientes datos como para considerar este diagnóstico.^(2,7) La enfermedad esclerosante relacionada con IgG4 tiene una respuesta favorable a los esteroides sistémicos, sugiriendo que es una enfermedad benigna y tratable.⁽⁹⁾

Tabla 1. Descripción de los casos.

DATOS CASOS	SEXO/EDAD	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	DATOS LABORATORIO	NIVEL SÉRICO IgG4	RMN	BIOPSIA	INMUNOTINCIÓN	TTO
CASO 1	varón/ 58	cefalea, escleritis	VSG: 57 mm/h	no realizado	realce de meninges	linfoplasmoctario	> 10 cel IgG4 (+)	No dato
CASO 2	varón/ 73	cefalea, hipoacusia derecha, hiporexia, pérdida de peso	p-ANCA: (+)	no realizado	engrosamiento de meninges y realce	infiltrado linfoplasmoctario y eosinófilo, fibrosis estoriforme	> 50 cel IgG4 (+)	prednisona+ rituximab
CASO 3 (Fig 1)	mujer/ 45	Cefalea, hipoacusia sensorineural, neuritis óptica, cuadriplejía	aumento IgG e Igm	no realizado	engrosamiento de meninges, neuritis óptica	infiltrado linfoplasmoctario	> 30 cel IgG4 (+)	prednisona+ rituximab
CASO 4	mujer/ 46	Cefalea, dolor abdominal; pancreatitis, aumento tamaño glándula salival	eosinofilia	normal IgG4 aumento de IgG3	engrosamiento de meninges	no realizado	> 50 cel IgG4 (+)	prednisona
CASO 5	mujer/ 39	alteración visual, aumento tamaño glándula salival lagrimal	normal	normal	engrosamiento de meninges	infiltrado linfoplasmoctario	> 10 cel IgG4 (+)	prednisona
CASO 6 (Fig 2)	varón/ 53	cefalea, hipoacusia sensorineural, parésia facial izquierda, mastoiditis bilateral	aumento de gamma globulinas	aumento de IgG4 2,37 g/l (0,03-2,00)	engrosamiento de meninges	infiltrado linfoplasmoctario fibrosis IgG4 (+)	> 10 cel IgG4 (+)	prednisona+ metotrexate+ rituximab
CASO 7	varón/ 62	diplopiya, acúfenos, hipofisitis, adenomegalias, síntomas meníngeos	VSG: 52 mm/10 h PCR: 21,6 mg/dl	aumento de IgG4: 216 mg/dl	engrosamiento de meninges	infiltrado linfoplasmoctario (hipofisitis)	> 10 cel IgG4 Rate IgG4/IgG: no realizado	prednisona+ metotrexate
CASO 8	mujer/ 54	dolor dorsal, síndrome de compresión dorsal	normal	normal	engrosamiento de meninges	infiltrado linfoplasmoctario fibrosis estoriforme (meninges)	> 10 cel IgG4 Rango IgG4/IgG: 40%	prednisona+ ciclofosfamida+ rituximab
CASO 9	mujer/ 55	dolor dorsal	normal	normal	engrosa-amiento de meninges	infiltrado linfoplasmoctario fibrosis estoriforme (meninges)	> 25 cel IgG4 Rango IgG4/IgG: 20%	prednisona+ azatioprina
CASO 10	varón/ 72	cefalea, proptosis bilateral y amaurosis	VSG: 21 mm/h PCR: 2,12 mg/dl IgG4 sérica normal	normal	engrosamiento de meninges compromiso de seno cavernoso y glándula lagrimal derecha	infiltrado linfoplasmoctario fibrosis estoriforme (meninges)	58 cel IgG4. Rango IgG4/IgG: 60%	prednisona+ ciclofosfamida
CASO 11	varón/ 69	cefalea, disfagia, compromiso de vi y vii pares craneales	VSG: 114 mm/h PCR: 12,5 mg/dl Aumento IgE-IgG4 sérica normal	normal	engrosamiento de meninges compromiso de seno cavernoso	infiltrado linfoplasmoctario	>10 cel IgG4 Rango: no evaluable	prednisona+ rituximab

Las Guías de Consenso de Japón,⁽¹¹⁾ recomiendan tratar la pancreatitis autoinmune relacionada con IgG4 con prednisona (0,6 mg/kg/día) con una dosis descendente durante un máximo de 3 años. El daño potencial producido por la disfunción neurológica severa podría justificar en algunos pacientes los corticoides por vía oral o pulsos de metilprednisona.⁽¹²⁾

No hemos hallado estudios aleatorios, doble ciego para el uso de agentes ahorradores de esteroides. En las comunicaciones de casos halladas, metotrexate, azatioprina, micofenolato mofetil, ciclofosfamida y aún rituximab y ciclosporina fueron usados con buenos resultados.⁽⁸⁾ En nuestros casos usamos prednisona, rituximab, ciclofosfamida, metotrexate y azatioprina, observando un buen desenlace de los pacientes.

CONCLUSIONES

Ni la presentación clínica ni los datos de laboratorio son distintivos en la paquimeningitis relacionada con IgG4. Es importante tener un alto índice de sospecha y correlacionar los datos de laboratorio con los resultados de histopatología.

Probablemente sea una vieja enfermedad, donde se han hallado subtipos (como la IgG4) que responde de manera eficiente a una terapéutica adecuada.

La importancia radica en reconocerla para evitar diagnósticos erróneos, tratamientos inadecuados y discapacidades evitables en los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kupersmith MJ; Martin V; Heller G; Shah A; Mitnick HJ. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neurology*. 2004;62:686-94.
2. Lindstrom KM; Cousar JB; Lopes MB. IgG4-related meningeal disease: clinico-pathological features and proposal for diagnostic criteria. *Acta Neuropathol*. 2010;120:765-76.
3. Deshpande V; Zen Y; Chan JK, Yi EE; Sato Y; Yoshino T y col. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod. Pathol*. 2012;25(9):1181-92.
4. Wallace ZS; Carruthers MN; Khosroshahi; Carruthers R; Shinagare S; Stemmer-Rachamimov A y col. IgG4-related disease and hypertrophic pachymeningitis. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(4):206-16.
5. Riku S; Kato S. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neuropathology*. 2003;23:335-44.
6. Vanegas-García AL; Calle-López Y; Zapata CH; Alvarez-Espina DM; Saavedra-González YA; Arango-Viana JC. Afección del sistema nervioso central en la enfermedad relacionada con IgG4: descripción de un caso y revisión de la bibliografía. *Rev. Neurol* 2016; 63(3):119-24.
7. Lu L; Della-Torre E; Stone J, Clark S. IgG4-related hypertrophic pachymeningitis: clinical features, diagnostic criteria and treatment. *JAMA Neurol*. 2014;71(6):785-93.

8. Stone JH; Zen Y; Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med.* 2012;366:539-51.
 9. Choi S-H; Lee S.H; Khang S.K; Jeon S.R. IgG4-related sclerosing pachymeningitis causing spinal cord compression. *Neurology.* 2010;75:1388-90.
 10. Rodríguez-Castro E; Fernández-Lebrero A; López-Dequidt IA; Rodríguez-Osorio X; López-González FJ; Suárez-Peñaranda JM y col. Paquimeningitis hipertrófica secundaria a enfermedad relacionada con IgG4: descripción de un caso y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol.* 2015;61(7):308-12.
 11. Kamisawa T; Okazaki K; Kawa S; Shimosegawa T, Tanaka M. Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis, III: treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol.* 2010;45(5):471-7.
 12. Boban J, Ardali S, Thurnher M. Leptomeningeal form of Immunoglobulin G4-related hypertrophic meningitis with perivascular spread: a case report and review of the literature. *Neuroradiology.*[Internet] 2018.[citado 12 Ene 2019]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00234-018-2028-y>
-

Conflicto de interés

Los autores refieren no tener conflicto de intereses.