

Enfermedad relacionada con IgG4 a propósito de dos casos

Disease related to IgG4. Apropos of two cases

Dr. Ariel Demetrio Jordán Alonso, Dr. Roberto Ruiz Reyes, Dr. Oriol Alfonso Moya, Dr. Osvaldo Alejo Concepción, Dr. Aldo Tirador Columbié, Lic. Datiel Cruz Méndez

Hospital Militar Docente de Matanzas Dr. Mario Muñoz Monroy. Matanzas, Cuba.

RESUMEN

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4), es una enfermedad autoinmune multisistémica caracterizada por lesiones fibroesclerosantes inflamatorias formadoras de masas o pseudotumores, concentraciones elevadas de IgG4 séricas e infiltración tisular extensa por células plasmáticas IgG4 positivas. Incluye numerosas entidades que previamente se consideraban órgano-específicas. Puede afectar prácticamente a cualquier órgano, siendo los más afectados páncreas, glándulas salivales, glándulas lacrimales, ganglios linfáticos, retroperitoneo y riñones. El diagnóstico se realiza mediante una combinación de hallazgos clínicos, serológicos, imagenológicos e histopatológicos. Tiene pronóstico reservado pero con un diagnóstico precoz se logra el control y en ocasiones la regresión de la enfermedad, aunque tiende a presentar recaídas. Es una entidad infradiagnosticada debido en parte, a que fue caracterizada recientemente. Se presentan dos casos que forman parte del espectro que abarca esta entidad, la tiroiditis de Riedel y la fibrosis retroperitoneal, que una vez diagnosticados respondieron inicialmente a la terapéutica con altas dosis de corticoides.

Palabras clave: enfermedad esclerosante, fibrosis retroperitoneal (enfermedad de Ormond), tiroiditis de Riedel, inmunoglobulinaG4.

ABSTRACT

The disease related to IgG4 (ER-IgG4 in Spanish) is a multi-systemic, autoimmune disease characterized by inflammatory fibro-sclerotizing lesions forming masses or pseudo tumors, high concentrations of serum IgG4 and extensive tissue infiltrations by IgG4-positive plasma cells. It includes several entities previously considered organ-specific ones. It can affect almost any organ, being pancreas, salivary glands, lacrimal glands, lymphatic ganglion, retroperineum and kidneys the most affected ones. The diagnosis is made through combining clinical, serologic, imaging and histopathological findings. It has a reserved prognosis but with an early diagnosis its control is reached, and occasionally also the disease's remission, although it tends to have relapses. It is an underdiagnosed disease, partially due to its recent characterization. We present two cases entering the range covered by this disease, the Riedel's thyroiditis and retroperitoneal fibrosis, both initially answering to therapy with high doses of corticoids after diagnosis.

Key words: sclerotizing disease, retroperitoneal fibrosis (Ormond's disease), Riedel's thyroiditis, G4 immunoglobulin.

INTRODUCCIÓN

La IgG4 es una subclase de inmunoglobulina G que normalmente representa entre el 3 y el 6 % del total de IgG sérica, considerándose valores normales entre 1 y 135 mg/dl, con valores medios de 35-50 mg/dL. Se trata de una subclase de inmunoglobulinas con unas características diferenciales muy significativas: no se une al complejo C1q y no es capaz de activar la vía clásica del complemento, y sus capacidades efectoras son reducidas, pues su unión a los receptores de inmunoglobulinas tanto de baja afinidad como de alta afinidad es significativamente menor respecto al resto de subclases.¹

La enfermedad relacionada con IgG4 es una condición fibroinflamatoria caracterizada por lesiones tumefactivas, una densa infiltración de células plasmáticas ricas en IgG4, un patrón de fibrosis característico denominado radial (estoriforme), flebitis obliterante y, a menudo, pero no siempre, concentraciones séricas elevadas de IgG4.² La definición de la enfermedad fue propuesta en fecha relativamente reciente (2003), a partir de la observación de la existencia de lesiones extrapancreáticas en pacientes con pancreatitis autoinmune, afectando al tracto biliar, el retroperitoneo y las glándulas salivales, precediendo, coexistiendo o apareciendo posteriormente al diagnóstico de la pancreatitis autoinmune, o incluso como más tarde se demostró, en ausencia de afectación pancreática.

La nomenclatura actual de ER-IgG4 se propuso en el año 2010 y fue aceptada en el 2011 durante el primer congreso internacional sobre la entidad, realizado en Boston, a partir del cual ha aumentado progresivamente el número de publicaciones anuales en la materia. Se incluye que en el 2012, se realizó el Primer Consenso Internacional sobre los hallazgos patológicos que la definen actualmente.^{3,4}

Incluye una vasta relación de condiciones que en alguna ocasión fueron consideradas como enfermedades individuales y que ahora se consideran parte de su espectro como a continuación se relaciona:⁵

Aneurisma aórtico inflamatorio
Aortitis linfoplasmocitaria
Periaortitis y pariarteritis
Colangitis esclerosante
Enfermedad de Mikulicz
Fibrosis cervical idiopática
Fibrosis eosinofílica angiocéntrica
Fibroesclerosis multifocal
Fibrosis retroperitoneal (enfermedad de Ormond)
Hipofisitis autoinmune o linfocítica
Mediastinitis fibrosante
Mesenteritis esclerosante
Nefritis tubulointerstitial hipocomplementémica idiopática
Neumonitis intersticial
Pancreatitis autoinmune (pancreatitis esclerosante linfoplasmacítica)
Paquimeningitis hipertrófica idiopática
Pseudolinfoma cutáneo
Pseudotumor inflamatorio (órbitas, pulmón, riñón, hígado y tractus gastrointestinal)
Tumor de Küttner (Sialoadenitis crónica esclerosante)
Tiroiditis de Riedel

La ER-IgG4 se presenta predominantemente en hombres. Hasta un 39 % de los pacientes tienen diagnóstico previo o concomitante de diabetes mellitus, probablemente por la afectación pancreática, el compromiso de un órgano aislado es la excepción, pero no la regla en ER-IgG4. Se trata en la mayor parte de los casos de una enfermedad multisistémica.

Se ha descrito también la presencia simultánea o la aparición posterior de neoplasias en pacientes con diagnóstico de ER-IgG4, siendo en orden de frecuencia las neoplasias gástricas, las colorrectales y la neoplasia de próstata; las más comunes de diagnóstico simultáneo y la neoplasia pulmonar las más frecuente de aparición posterior.⁶

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad relacionada con IgG4 requiere de la integración de datos clínicos, serológicos, de imagen, histopatológicos e inmunohistoquímicos. Las series publicadas muestran un retraso medio en el diagnóstico de unos 3,8 años desde el inicio de los síntomas. Se postula la necesidad de un diagnóstico precoz para evitar cirugías innecesarias y obtener mejor respuesta terapéutica con desarrollo de menor fibrosis residual.

Se han propuesto criterios diagnósticos para la enfermedad relacionada con IgG4, así como para la afectación de distintos órganos individuales, como el páncreas la sialo/dacrioadenitis o la nefritis tubulointerstitial.

Criterios diagnósticos de la enfermedad relacionada con Inmunoglobulina G4:

1. Presencia de inflamación característica difusa o localizada o bien formando masas en uno o varios órganos a la exploración, propuestos en el 2011.
2. IgG4 sérica elevada (> 135 mg/dl)
3. Hallazgo histopatológico de:
 - Infiltrado linfoplasmocitario marcado y fibrosis.
 - Infiltrado de células plasmáticas IgG4+: ratio IgG4/IgG > 40 % y más de 10 células IgG4+ por campo de gran aumento Definida: 1 + 2 + 3; probable: 1+3; posible: 1 + 2.

Además de las pruebas de imagen específicas de cada localización, se ha propuesto la tomografía por emisión de positrones combinada con la tomografía computarizada (TEP-TC), como una alternativa de imagen idónea tanto para la monitorización de la actividad, respuesta terapéutica y recurrencia de la enfermedad; como para la identificación de localizaciones extrapancreáticas más accesibles para la imprescindible biopsia diagnóstica.⁷⁻⁹

PRESENTACIÓN DE CASOS

Caso 1

ZVS. Historia clínica: 203043.

Edad: 46 años.

Sexo: femenino.

Raza: blanca.

Paciente con antecedentes de salud de ser fumadora, comenzó hace 6 meses a presentar un cuadro de astenia, anorexia y pérdida de peso corporal de alrededor de 10 kg. Se decidió su ingreso hospitalario al encontrarse en el examen físico, mucosas hipocoloreadas y una masa tactable de consistencia firme, en la pared posterior y lateral del recto a unos 6 cm de las márgenes de la cual no se pudo precisar su límite superior.

En los exámenes complementarios hematológicos se constató:

Hb. en 8,7g/l, eritrosedimentación en 110mm.

Imagenología

Ultrasonido: dilatación ligera del sistema pielocalicial derecho.

Tomografía axial computarizada contrastada de abdomen con cortes de 7 mm: riñón derecho de tamaño normal con adecuada captación del contraste, y dilatación ureteropielocalicial en relación a infiltración y compresión. Recto de paredes engrosadas (33 mm) con predominio derecho que llega a ocluir la luz rectosigmoidea, (dejando imagen de desfiladero) provocando fusión de los órganos de la cavidad pélvica por infiltración de los mismos.

Resonancia magnética de pelvis: mostró una lesión predominantemente hipodensa que ocupaba todo el espacio presacro con extensión lateralmente y hacia adelante. En corte axial está en íntima relación con la pared posterior y lateral del recto, el cual mostró también paredes engrosadas que provocaban una estenosis de la luz de la porción del recto alto y unión rectosigmoidea. La grasa perirrectal en el área antes mencionada estaba ausente. Esto se observa en la figura 1.



Fig. 1. Resonancia.

Rectosigmoidoscopia: se introdujo el equipo hasta 40 cm y a partir de las márgenes del ano y hasta 10 cm se observó la mucosa edematosa y eritematosa, no homogénea, de aspecto empedrado, no duró a la toma de muestra. Resto de mucosas de aspecto y características normales.

Se le realizaron 4 tomas diferentes de biopsia, primeramente a través de la endoscopia rectosigmoidea, luego por punción endoanal y posteriormente a través del fondo de saco de Douglas. Este solo informó fragmentos de tejidos fibrocolagenizados, algunos con inflamación crónica e hiperplasia de filetes nerviosos.

Se decidió intervenir quirúrgicamente, con el fin de obtener una mejor toma de biopsia que permitiera un diagnóstico preciso ante esta masa tumoral retroperitoneal. Fue abordado el espacio retrorrectal a través de una vía de Kraske resecaando el coxis y se logró obtener dos fragmentos del tejido tumoral cuyo resultado anatomopatológico fue de fibrosis retroperitoneal. En la figura 2 se observa toma de biopsia por vía posterior una vez resecaado el coxis.



Fig. 2. Toma de biopsia.

Se produjo alta hospitalaria con tratamiento inmunosupresor con prednisona a dosis de 60 mg/d durante 3 meses con mejoría rápida y evidente del cuadro clínico que presentaba la paciente. Se continuó seguimiento posterior por Inmunología. Actualmente la paciente se mantiene asintomática.

Caso 2

Paciente OMS, masculino, de 63 años de edad, con historia de alcoholismo y fumador inveterado que presentaba marcado aumento de volumen del cuello por debajo de la laringe, central y a la derecha de línea media de tres meses de evolución. Según él refería, indolora y sin signos de disfunción tiroidea.

Se realizó ultrasonido del cuello que informó aumento de volumen marcado de la glándula tiroidea de estructura irregular.

Citología aspirativa con aguja fina (CAAF) categoría II, según sistema de Bethesda interpretado como bocio multinodular.

Se obtuvo Imagen de microscopía donde se observa presencia de tejido fibroso colagenizado vascularizado que sustituye el parénquima tiroideo. Existía borramiento de la arquitectura folicular, esto se muestra en la figura 3. Se decidió tratamiento quirúrgico.

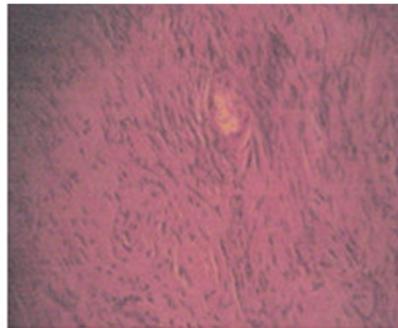


Fig. 3. Imagen de microscopía.

Se realizó cervicotomía por corbata de Kocher y al abrir el rafe medio se produce sangrado importante el cual se controla y se interpretó como la lesión de una vena yugular anterior, se comienza la disección del lóbulo derecho del tiroides que se hizo difícil por lo voluminoso que aparentaba estar y que requirió la sección de los músculos pretiroideos derechos. Al intentar llevar mediante disección hacia la línea media este lóbulo, se produce la exteriorización de toda la glándula pues el lóbulo izquierdo se había dispuesto en la parte superior y a la derecha de la línea media; la glándula estaba rotada 90° y el lóbulo derecho se situaba en la parte baja de ese mismo lado. En la figura 4 se puede observar glándula tiroidea con un tamaño que duplica el normal, totalmente exteriorizada por fuera de la piel.



Fig. 4. Glándula tiroides.

En el acto quirúrgico se revisó toda la glándula que quedó expuesta por fuera de la herida quirúrgica y se apreció que lo que había sangrado en un primer momento, era el pedículo tiroideo superior izquierdo y no una yugular externa, como inicialmente se había supuesto; pues este pedículo estaba situado anormalmente en la línea media. Ya a partir de este momento fue relativamente fácil realizar la tiroidectomía total.

El paciente evolucionó satisfactoriamente y fue dado de alta hospitalaria al tercer día del postoperatorio con terapia sustitutiva tiroidea.

DISCUSIÓN

La fibrosis retroperitoneal, una de las principales manifestaciones de la ER-IgG4 (hasta en un 32 %), fue descrita en 1905 por el cubano Joaquín Albarrán y reportada por Ormond, en la literatura en 1948 (de ahí la denominación como enfermedad de Ormond).

La tiroiditis de Riedel fue descrita en 1896, como una lesión infiltrativa indurada de la tiroides, y desde el 2010 es considerada parte del espectro de la ER-IgG4. La presentación inicial de la enfermedad puede ser muy inespecífica o sugerir otras enfermedades mucho más comunes. Incluso en algunas ocasiones la IgG4 puede ir acompañada de otros procesos inflamatorios tales como enfermedades autoinmunes, vasculitis sistémicas o procesos neoplásicos. Al ser una enfermedad imitadora de otras condiciones inflamatorias, infecciosas y neoplásicas, el tratamiento debe ser ajustado a las características clínicas de cada paciente. La enfermedad puede limitarse a un órgano o presentarse en múltiples órganos y tejidos. En la serie más grande de pacientes con ER-IgG4 reportada hasta la actualidad es de 137 pacientes, 58 %, los cuales tenían afectación multiorgánica y 98 (42 %) limitada a un órgano.^{5,10}

El tratamiento más utilizado y con mejores expectativas de respuesta inicial, al menos, en más del 90 % de los pacientes son los corticosteroides a dosis altas (por ejemplo 30-60 mg/día de prednisona durante 2-4 semanas) con descenso paulatino de la dosis hasta alcanzar una dosis diaria de 2,5-5 mg en el plazo de 3-6 meses.

Se han utilizado múltiples inmunosupresores, en general como ahorradores de esteroides y también en casos de falta de respuesta terapéutica, entre los que se incluyen azatioprina, ciclofosfamida, metotrexate, micofenolato, ciclosporina, con eficacia variable. También se han empleado como fármacos biológicos (infiximab,

tocilizumab, rituximab, este último resulta particularmente eficaz por la depleción de células B que provoca).^{10,11}

Es muy probable que la ER-IgG4 esté subidentificada en los momentos actuales, debido a su reciente descripción y aún no ser lo suficientemente conocida como una nueva entidad, por una parte de la comunidad médica por lo que es de utilidad la revisión del tema y su divulgación.^{3,12-14}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Zen Y, Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2011 [citado 12 Feb 2017];23(1):114-18. Disponible en: https://journals.lww.com/co-rheumatology/Abstract/2011/01000/Pathogenesis_of_IgG4_related_disease.20.aspx
- 2- De Buy Wenniger LM, Scheltema JM, Verheij J, et al. Testicular inflammation as a new manifestation of IgG4-associated disease. *Urology*. 2013 Aug;82(2):e15-6. Citado en PubMed; PMID: 23896119.
- 3- Desphande V, Zen Y, Chan JKC, et al. Consensus statement on the IgG4-related disease. *Modern Pathology* [Internet]. 2012 [citado 12 Feb 2017];25:1181-92. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/modpathol201272>
- 4- Pieringer H, Parzer I, Wöhrer A, et al. IgG4- related disease: an orphan disease with many faces. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014;9:110. Citado en PubMed; PMID: 25026959.
- 5- Campos Esteban J, Méndez Perles C, Mulero Mendoza J. Enfermedad sistémica relacionada con inmunoglobulina G4: ¿por qué interesa al reumatólogo? *Semin Fund Esp Reumatol* [Internet]. 2013 [citado 12 Feb 2017];14(1):2-7. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-articulo-enfermedad-sistemica-relacionada-con-inmunoglobulina-S1577356612000632>
- 6- Ardila-Suarez O, Abril A, Gómez-Puerta JA. Enfermedad relacionada con IgG4: revisión concisa de la literatura. *Reumatol clín* [Internet]. 2017 [citado 1 Abr 2017];13(3):160-6. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/enfermedad-relacionada-con-igg4-revision/articulo/S1699258X16300535/>
- 7- Martín-Nares E, Álvarez-López F, Solís-Vargas E, et al. Enfermedad relacionada a IgG4: una entidad multifacética. *Rev Médica* [Internet]. 2016 [citado 12 Feb 2017];7(3):155-169. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=65567>
- 8- Carrillo Esper R, Echevarría Vargas JA. Enfermedad relacionada con IgG4. *Med Int Mex*. 2013;29(1):53-61. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2013/mim131j.pdf>

9- Divatia M, Kim SA, Ro JY. IgG4-related sclerosing disease, an emerging entity: a review of a multi-system disease. *Yonsei Med J.* 2012;53(1):15-34. Citado en PubMed; PMID: 22187229.

10- Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-Related Disease: Dataset of 235 Consecutive Patients. *Medicine (Baltimore).* 2015 Apr;94(15):e680. Citado en PubMed; PMID: 25881845.

11- Nguyen VX, De Petris G, Nguyen BD. Usefulness of PET/CT imaging in systemic IgG4-related sclerosing disease. A report of three cases. *JOP.* 2011 May 6;12(3):297-305. Citado en PubMed; PMID: 21546713.

12- Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, et al. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum.* 2010 Jun;62(6):1755-62. Citado en PubMed; PMID: 20191576.

13- Ebbo M, Daniel L, Pavic M, et al. IgG4-related systemic disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. *Medicine (Baltimore).* 2012 Jan;91(1):49-56. Citado en PubMed; PMID: 22198501.

14- Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. IgG4-related disease: recommendations for the nomenclature of this condition and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum.* 2012 Oct;64(10):3061-7. Citado en PubMed; PMID: 22736240.

Recibido: 13/4/17
Aprobado: 23/2/18

Ariel Demetrio Jordán Alonso. Hospital Militar Docente de Matanzas Dr. Mario Muñoz Monroy Calle 129. núm. 18404, entre 184 y 186, Peñas Altas. Correo electrónico: arielj.mtz@infomed.sld.cu

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Jordán Alonso A, Ruiz Reyes R, Alfonso Moya O, Alejo Concepción O, Tirador Columbié A, Cruz Méndez D. Enfermedad relacionada con IgG4 a propósito de dos casos. Rev Méd Electrón [Internet]. 2018 Jul-Ago [citado: fecha de acceso];40(4). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2301/3886>