

# Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología  
Volumen XVI Número 1, 2014 ISSN: 1817-5996

<http://www.revreumatologia.sld.cu>



## ESTUDIO DE CASOS

### Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo asociada a deficiencia de IgG2 e IgG4

### Undifferentiated connective tissue disease associated with deficiency of IgG2 and IgG4

Saldarriaga Rivera Lina María\*, Delgado Quiroz Luis Alberto\*\*, Ríos Gomes Bica Blanca Elena\*\*\*

\* *Especialista en Medicina Interna. Residente de segundo año de Reumatología*

\*\* *Msc. Especialista en Reumatología, Alergia e Inmunología*

\*\*\* *Msc. PhD. Especialista en Reumatología Pediátrica*

Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Clementino Fraga Filho. Universidad Federal de Rio de Janeiro, Brasil (HUCFF-UFRJ)

#### RESUMEN

La enfermedad indiferenciada del tejido conectivo es una condición de etiología desconocida que comparte características clínicas, patológicas y de laboratorio de varias colagenosis, sin cumplir los criterios del Colegio Americano de Reumatología para el diagnóstico de una enfermedad reumática específica. El término deficiencia de subclase IgG se refiere a una disminución significativa en las concentraciones en suero de una o más subclases de IgG en un paciente cuya concentración total de IgG es normal, predisponiendo a infecciones recurrentes de otitis, bronquitis o sinusitis. Describimos el caso de una paciente con diagnóstico de enfermedad indiferenciada del tejido conectivo asociada a deficiencia de IgG2 e IgG4.

**Palabras clave:** enfermedad de tejido conectivo; deficiencia IgG; enfermedad autoinmune; inmunodeficiencia.

## ABSTRACT

The undifferentiated connective tissue disease is a condition of unknown etiology that shares clinical, pathological and laboratory characteristics with several collagenases, without meeting the criteria of the American College of Rheumatology for the diagnosis of a specific rheumatic disease. The IgG subclass deficiency term refers to a significant decrease in serum concentrations of one or more IgG subclasses in a patient whose total IgG concentration is normal, presenting recurrent bronchitis, sinusitis or otitis. We report the case of a female patient diagnosed with undifferentiated connective tissue disease associated with deficiency of IgG2 and IgG4.

**Keywords:** connective tissue disease; IgG deficiency; autoimmune disease; immunodeficiency

## INTRODUCCIÓN

La deficiencia selectiva de IgG forma parte de un grupo de alteraciones raras del sistema inmunitario, que cursan con disminución en las concentraciones en suero de una o más subclases de Inmunoglobulina G en un paciente cuya concentración total de IgG es normal. Existen cinco clases de inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. La clase IgG se encuentra compuesta por cuatro diferentes subtipos de moléculas (IgG1-IgG2-IgG3-IgG4).<sup>1</sup>

La deficiencia de IgG2 es más común en los niños, mientras que la deficiencia de IgG3 se observa en adultos. La deficiencia IgG4 generalmente está asociada con la disminución en los niveles de IgG2.<sup>2</sup>

Se ha establecido que deficiencias de IgG1 simultáneamente o no a la IgG3, están relacionadas con infecciones respiratorias bajas, crónicas o recurrentes, mientras que deficiencias de IgG2 simultáneamente o no a la IgG4, está asociada con una respuesta deprimida a infecciones con bacterias encapsuladas como el *Pneumococos* o el *Hemophilus influenzae* tipo B, predisponiendo a infecciones recurrentes como otitis bronquitis o sinusitis.<sup>3</sup>

Para diagnosticar la deficiencia selectiva, se requiere medir la subclase IgG junto con las IgG, IgA e IgM del suero. Una vez identificada la inmunodeficiencia, ésta debe ser tratada con gammaglobulina y profilaxis de antibióticos para prevenir infecciones severas.<sup>4</sup>

Presentamos el caso de una paciente joven de sexo femenino, con historia de infecciones del tracto respiratorio recurrentes y síntomas osteoarticulares. Lo relevante de este caso, es la asociación de enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (EITC) con la deficiencia de subclases de inmunoglobulina G,

entidades que infrecuentemente coexisten, permitiéndonos hacer una revisión bibliográfica y reportar esta asociación clínica como la primera en nuestro medio.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 32 años, sexo femenino, blanca, natural de Rio de Janeiro, con historia de sinusitis recurrente desde la infancia y desarrollo de alergias a medicamentos como amoxicilina, ácido clavulánico, dapsona, ciprofloxacino, aspirina, clindamicina, vancomicina y meropenem, que inició en el 2011 con cuadro de fiebre, artralgias, dolor ocular, tos no productiva, urticaria y fenómeno de Raynaud.

Al examen físico presentaba conjuntivas hiperémicas, adenopatías cervicales y axilares, artritis de interfalángicas proximales, metacarpo y muñecas bilateral, artritis de rodilla, tobillo bilateral y fenómeno de Raynaud. (Figura 1)

*Figura 1 Fenómeno de Raynaud*



Los exámenes de laboratorio reportaron:

- Hematocrito (HCTO): 40 %
- Hemoglobina (HB): 13 m g/dl
- Leucocitos: 7.000/mm<sup>3</sup>
- Neutrófilos: 53 %
- Linfocitos: 38 %
- Plaquetas: 342.000/mm<sup>3</sup>
- Velocidad de sedimentación globular (VSG): 48 mm/h
- Proteína C reactiva (PCR): 7.8 mg/dl
- GOT: 24 U/L
- GPT: 38 U/L
- GGT: 96 U/L
- Urea: 26 mg/dl
- Creatinina: 0.8 mg/dl
- C3: 116 mg/dl
- C4: 27 mg/dl
- Anticuerpos antinucleares (ANA): 1/140 patrón homogéneo
- Factor Reumatoide (FR) según pruebas del Látex y Waaler Rose: negativo
- Anti-SSA/Ro: negativo
- Anti-SSB/La: negativo
- Anti-Sm: negativo
- anti-DNA: negativo
- Anti-Scl70: negativo
- Anticuerpos anticentrómero: negativo
- ANCA: negativo
- Anti-RNP: negativo
- Serología para hepatitis B y C
- Citomegalovirus y anti-HIV: negativo
- Electroforesis de proteínas: normal

La radiografía de manos, muñecas y tobillos no presentaba alteraciones. Tomografía de Tórax demostró infiltrado intersticial difuso y linfadenomegalias paratraqueal e infracarinal.

El examen oftalmológico reveló epiescleritis nodular superior y blefaritis moderada.

La paciente recibió tratamiento con prednisona oral 40 mg/día, metotrexato SC 0.5 ml una vez por semana, ácido fólico 5 mg una vez por semana, sin presentar mejoría alguna.

Retornando a consulta 9 meses después con hemograma y transaminasas normales, VSG: 34 mm/h, PCR: 6.2 mg/dl, urea y creatinina normales.

Los exámenes de ANA: 1/160 patrón homogéneo y anticuerpos extraíbles del núcleo (ENAS): negativo mediante técnica de ELISA.

Se realizaron niveles de C4 y C1q normales, anticardiolipina IgG, IgM, anticoagulante lúpico, VDRL, TSH, T4 libre, anti-TPO, anti-tiroglobulina, crioglobulinas resultando todos normales.

Por la recurrencia de infecciones y sin criterios para artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren (SS), esclerosis sistémica, enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), o vasculitis cutánea, se decide investigar la respuesta inmunológica de forma cualitativa y cuantitativa en dos ocasiones, encontrándose alteración en las subclases de Inmunoglobulina G, reportados en la tabla 1.

*Tabla 1 Cuantificación de los niveles de Inmunoglobulina de la paciente*

Inmunoglobulina	1 Muestra	2 Muestra	Valor de Referencia
IgA	360 mg/dl	340 mg/dl	60-400 mg/dl
IgE	265 mg/dl	260 mg/dl	0-400 mg/dl
IgM	67 mg/dl	65 mg/dl	40-345 mg/dl
IgG	1430 mg/dl	1380 mg/dl	700-1500 mg/dl
Subclase IgG 1	66.7%	67%	60-75%
Subclase IgG 2	11%	10%	15-25%
Subclase IgG 3	4.3%	4.1%	3-6%
Subclase IgG 4	1.0%	1.0%	2-6%

Con esos resultados se diagnosticó una EITC asociada a deficiencia de IgG2 e IgG4.

La paciente recibió tratamiento con inmunoglobulina IV 5 frascos de 5 g/100 ml cada 21 días, prednisona oral 20 mg/día, metotrexato 17.5 mg una vez por semana, hidroxiquina 400 mg/día, leflunomida 20 mg/día, ácido fólico 5 mg una vez por semana, omeprazol 20 mg/día, presentando un incremento en los niveles de inmunoglobulinas G2 y G4 con disminución en la frecuencia de los cuadros infecciosos y discreta mejoría del cuadro articular durante 18 meses de iniciado el esquema terapéutico.

Dada la presencia de lesiones pulmonares, fenómeno de Raynaud, artritis persistente en manos, muñecas, rodillas, pies,

tobillos, síndrome de Cushing por el uso crónico de glucocorticoide y falla terapéutica de las drogas modificadoras de la enfermedad (DMARDS) como metotrexato y leflunomida. Se decide iniciar tratamiento biológico con rituximab 500 mg en 2 infusiones IV cada 15 días, continuando con 500 mg cada 6 meses, precedido de radiografía de tórax normal y derivado proteico purificado negativo, respondiendo de forma favorable, desapareciendo los episodios de artritis, disminuyendo la frecuencia de manifestaciones pulmonares y permitiendo la disminución gradual de prednisona.

## DISCUSIÓN

Las EITC se caracterizan por la presencia de signos y síntomas que sugieren una enfermedad autoinmune sistémica, pero no llegan a acumular criterios de clasificación suficientes para definir alguna de las enfermedades del tejido conectivo, como el LES, el SS, la AR y la enfermedad mixta del tejido conectivo, entre otras.<sup>5</sup>

Aproximadamente el 10 % de los pacientes que presentan un perfil indiferenciado desarrollan durante el primer año de seguimiento una enfermedad del tejido conectivo definida, un 25 % de estos pacientes con síntomas sistémicos nunca llegan a clasificarse como una enfermedad reumática; sin embargo, en promedio el 75 % de los casos mantienen un curso clínico indiferenciado.<sup>6</sup>

Los síntomas más característicos están representados por la artritis y artralgiás, fenómeno de Raynaud, leucopenia, mientras los elementos neurológicos están prácticamente ausentes.<sup>7</sup>

La artritis inflamatoria, sugestiva pero no diagnóstica de la AR, suele presentar una tasa de VSG y ANA positivo, respondiendo al tratamiento antiinflamatorio y glucocorticoide.<sup>8</sup>

El fenómeno de Raynaud puede ser un signo temprano de enfermedad reumática sistémica en el 10 % de las personas, pero solo un tercio de los pacientes, evolucionan hacia una EITC.<sup>9</sup>

El 80 % de los pacientes con EITC tienen una sola especificidad de autoanticuerpos, con más frecuencia anti-SSA/Ro y anticuerpos anti-RNP, mientras el 20 % mantienen una serología negativa.<sup>10</sup>

En nuestro caso se evidenció una artritis seronegativa, asociada a fenómeno de Raynaud, con pobre respuesta a las DMARDS, siendo necesario el uso de rituximab, obteniendo una respuesta favorable al tratamiento.

En lo relacionado al déficit de subclase de IgG existe una mayor frecuencia de procesos infecciosos tales como sinusitis, bronquitis y otitis recurrentes. Se ha reportado una relación IgG1: IgG2 anormal en pacientes con EITC.<sup>11</sup>

Las frecuencias bajas de autoanticuerpos, como el FR, ANA, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, y la enfermedad oftálmica por IgG4 también han sido identificadas en pacientes con déficit de subclases de IgG.<sup>12</sup> Muy similar a lo presentado por nuestra paciente con ausencia de FR, y serología negativa, asociada a epiescleritis nodular y blefaritis moderada.

En el presente caso, los autores tuvimos dificultad para realizar el diagnóstico debido a que los signos y síntomas que presentaba la paciente como la artritis, fenómeno de Raynaud y adenopatías cervicales son características clínicas que se comparten en diferentes enfermedades del tejido. Sin embargo al no cumplir los criterios de clasificación para alguna de estas entidades y tener anticuerpos extractables del núcleo (ENAS) negativos, se consideró a la paciente como portadora de una EITC.

Consideramos que la recurrencia de infecciones del tracto respiratorio, manifestadas por la paciente y asociadas a enfermedad pulmonar y oftalmológica, se correlacionó con los bajos niveles en las subclases de IgG2 e IgG4.

Luego de una búsqueda en pubmed, cochrane (palabras clave enfermedad de tejido conectivo y deficiencia IgG) con fecha de corte 27 de noviembre de 2013, no encontramos reportes donde la enfermedad indiferenciada del tejido conectivo esté asociada a deficiencia selectiva de IgG2 e IgG4, lo que constituye un cuadro clínico único reportado hasta el momento en la literatura.

## CONCLUSIONES

El diagnóstico de EITC y la deficiencia de subclase de IgG2 e IgG4, se torna difícil, por lo poco específico de los elementos clínicos. Estos pacientes deben ser reevaluados periódicamente y manejados de acuerdo a los signos y síntomas que desarrollen, teniendo presente que a pesar de ser entidades poco frecuentes, tienen un alto índice de morbi-mortalidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. McLean-Tooke A, O'sullivan M, Easter T, Loh R. Differences between total IgG and sum of the IgG subclasses in clinical samples. *Pathology*. 2013;45(7):675-7.
2. Azar AE, Ballas ZK. Evaluation of the adult with suspected immunodeficiency. *Am J Med*. 2007;120(9):764-8.

3. Martinot M, Oswald L, Parisi E, Etienne E, Argy N, Grawey I, et al. Immunoglobulin deficiency in patients with *Streptococcus pneumoniae* or *Haemophilus influenzae* invasive infections. *Int J Infect Dis.* 2013;7(13):350-1
4. Herrod HH. Management of the patient with IgG subclass deficiency and/or selective antibody deficiency. *Ann Allergy.* 1993;70(1):3-8.
5. Doria A, Mosca M, Gambari PF, Bombardieri S. Defining unclassifiable connective tissue diseases: incomplete, undifferentiated, or both. *J Rheumatol.* 2005;32(2):213-15.
6. Mosca M, Tani C, Neri C, Baldini C, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD). *Autoimmun Rev.* 2006;6(1):1-4.
7. Alarcón GS, Willkens RF, Ward JR, Clegg DO, Morgan JG, Ma KN, Yarboro, C. Early undifferentiated connective tissue disease. Musculoskeletal manifestations in a large cohort of patients with undifferentiated connective tissue diseases compared with cohorts of patients with well-established connective tissue diseases: followup analyses in patients with unexplained polyarthritis and patients with rheumatoid arthritis at baseline. *Arthritis & Rheumatism.* 1996;39(3):403-14.
8. Mosca M, Tani C, Neri C, Baldini C, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD). *Autoimmunity reviews.* 2006;6(1):1-4.
9. Kallenberg CG. Early detection of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990;16(1):11-30.
10. Kay RA, Wood KJ, Bernstein RM, Holtand PJJ, Humphrey RSH. An IgG subclass imbalance in connective tissue disease. *Ann Rheum Dis.* 1988;47(7):536-38.
11. Cataldo F, Paternostro D. IgG subclasses and their clinical significance. *Minerva Pediatr.* 1990;42(12):509-14.
12. Racanelli V, Prete M, Musaraj G, Dammacco F, Perosa F. Autoantibodies to intracellular antigens: generation and pathogenetic role. *Autoimmunity reviews.* 2011;10(8):503-08.

---

Los autores refieren no tener conflicto de intereses

Fuente de financiación: ninguna

Recibido: 29 de noviembre de 2013

Aprobado: 30 de diciembre de 2013

Contacto para correspondencia: Dra. Lina María Saldarriaga Rivera **E-mail:** [linamarias7@hotmail.com](mailto:linamarias7@hotmail.com)

Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco 255. Hospital Universitario Clementino Fraga Filho. Serviço de Reumatologia -9º andar. Cidade universitária – Ilha do Fundão. Rio de Janeiro. CEP: 21944-970; Tel: +55 21 25622723, +55 21 25622266.