

# Enfermedad relacionada con IgG4: un desafío diagnóstico

## IgG4-related disease: a diagnostic challenge

Agazzoni M, Barrenechea M, Bolaños S, Brambilla D,  
Egozcue C, Kalmus M, Lozano L, Peña C, Rojas E

*Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariana R. Castex",  
Academia Nacional de Medicina*

iihema@hematologia.anm.edu.ar

Fecha de recepción: 15/02/2017  
Fecha de aprobación: 10/04/2017



CASO  
CLÍNICO

HEMATOLOGÍA  
Volumen 21 n° 1: 71-76  
Enero - Abril 2017

**Palabras claves:** IgG4,  
enfermedad relacionada con IgG4,  
células plasmáticas,  
fibrosis.

**Keywords:** IgG4,  
IgG4-related disease,  
plasma cells,  
fibrosis.

### Resumen

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es una entidad clínico-patológica descrita recientemente con un amplio espectro de manifestaciones clínicas que comparten una histopatología en común. El diagnóstico es complejo, siendo necesaria la combinación de características clínicas, de laboratorio e histopatológicas. En general se ha observado buena respuesta al tratamiento con glucocorticoides. Existen además reportes de respuestas favorables con drogas inmunosupresoras y depletoras de linfocitos B.

Se presenta el caso de una paciente que permite ejemplificar la dificultad diagnóstica que plantea a menudo esta entidad.

### Abstract

IgG4-related disease (IgG4-RD) it is a clinicopathological entity recently described, with a broad spectrum of clinical manifestations that share a common histopathology. Arriving to diagnosis is difficult, requiring clinical, laboratory and histopathology complementary findings. Usually a good response is observed after treatment with steroids; however there are a few case reports of successful therapy with immunosuppressors and B cell depletory drugs.

This case report allows depicting the diagnosis challenge that this entity often entails.

## Introducción

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es una patología sistémica fibroinflamatoria crónica caracterizada por infiltración policlonal de células plasmáticas portadoras de IgG4. Los órganos más frecuentemente comprometidos son las glándulas salivales, anexos orbitarios, páncreas, riñón y retroperitoneo, aunque puede comprometer virtualmente a cualquier órgano de la economía. Posee características histopatológicas distintivas: fibrosis estoriforme, flebitis obliterante, infiltrado linfoplasmocítico e infiltración eosinofílica leve a moderada. La edad media de presentación es 65 años, con una relación hombre-mujer 3:1. No hay datos sobre incidencia y prevalencia en occidente. La aproximación diagnóstica es compleja y se basa en la coexistencia de características clínicas, de laboratorio e histopatológicas,

ninguna de las cuales es patognomónica en sí misma, por lo que la correlación clínico-patológica es siempre esencial. La mayoría de los pacientes responde al tratamiento con glucocorticoides, sobre todo en etapas tempranas de la enfermedad. Para pacientes refractarios hay evidencia de respuesta a tratamiento con rituximab.

## Caso clínico

Paciente mujer de 62 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes tipo 2 e insuficiencia renal crónica.

En marzo de 2012 presenta anemia sin respuesta a hierro y eritropoyetina 10.000 UI/semana. Evoluciona con deterioro progresivo de la función renal, sudoración nocturna, pérdida de peso y alto requerimiento transfusional de glóbulos rojos.

	09/2012	10/2012	12/2012	01/2013	02/2013
<b>Hematocrito (%)</b>	26	28,5	30,2	21	17
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	8,3	9	9	6,5	5,6
<b>VCM (fL)</b>	81,5	81,5	79,6	77	77,6
<b>Leucocitos (x 10<sup>9</sup>/L)</b>	10.5	10.4	9.0	9.6	11.5
<b>Plaquetas (x 10<sup>9</sup>/L)</b>	473				507
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	1,73	2	2,27	2,34	2,58

En marzo de 2013 consulta por primera vez a nuestra Institución. A su ingreso:

**Examen físico:** paciente adelgazada. Adenopatía supraclavicular derecha de 3 x 3 cm. Resto sin particularidades.

**Laboratorio (15/03/13):** Hto 26,2%, Hb 8,9 g/dL, leucocitos 11.6 x 10<sup>9</sup>/L (N 79%, L 16%, M 4%, E 1%), plaquetas 264 x10<sup>9</sup>/L, VSG 1ª hora > 120 mm, VCM 84,5 fL, ferremia 21 ug/dL, saturación de transferrina 12%, ferritina 372 ng/mL, hepatograma normal, urea 51 mg/dL, creatinina 2,2 mg/dL. Proteinograma electroforético sérico: hipergammaglobulinemia policlonal.

**Biopsia de médula ósea (19/03/13):** celularidad hematopoyética del 30% con cambios reactivos marcados.

**Citometría de flujo de médula ósea:** sin evidencia de clonalidad.

**TAC de tórax, abdomen y pelvis sin contraste (03/04/13):** adenopatías subcentimétricas axilar y supraclavicular bilateral.

**Biopsia de ganglio supraclavicular derecho (25/04/13):** histoarquitectura conservada, marcada histiocitosis sinusal. Ausencia de células atípicas.

**Citometría de flujo de ganglio supraclavicular:** sin clonalidad.

Evoluciona en forma desfavorable, con marcado deterioro del estado general y aumento progresivo de adenopatías cervicales y axilares. Dados los hallazgos inespecíficos de la evaluación inicial, se solicitan nuevos estudios:

**PET-TC corporal total (19/06/13):** múltiples ade-

nopatías hipermetabólicas. Cervical derecho, la mayor de 13.3 mm (SUV 7.9); supraclavicular derecho de 10.4 mm (SUV 5.8); supraclavicular izquierdo de 11 mm (SUV 9.2); axilar derecho de 14 mm (SUV 10.5); axilar izquierdo de 12 mm (SUV 11.5); mediastinal, la mayor de 15.9 mm (SUV 7.5); retrope-

ritoneal, la mayor de 28 mm (SUV 7.7); y ambas cadenas ilíacas primitivas (SUV 5.6 y 8.5). Múltiples lesiones hipermetabólicas en esqueleto (SUV máx 13.4), con compromiso de cuerpos vertebrales, esternón, arcos costales, pelvis ósea, ambos húmeros y fémures (**Figura 1**).

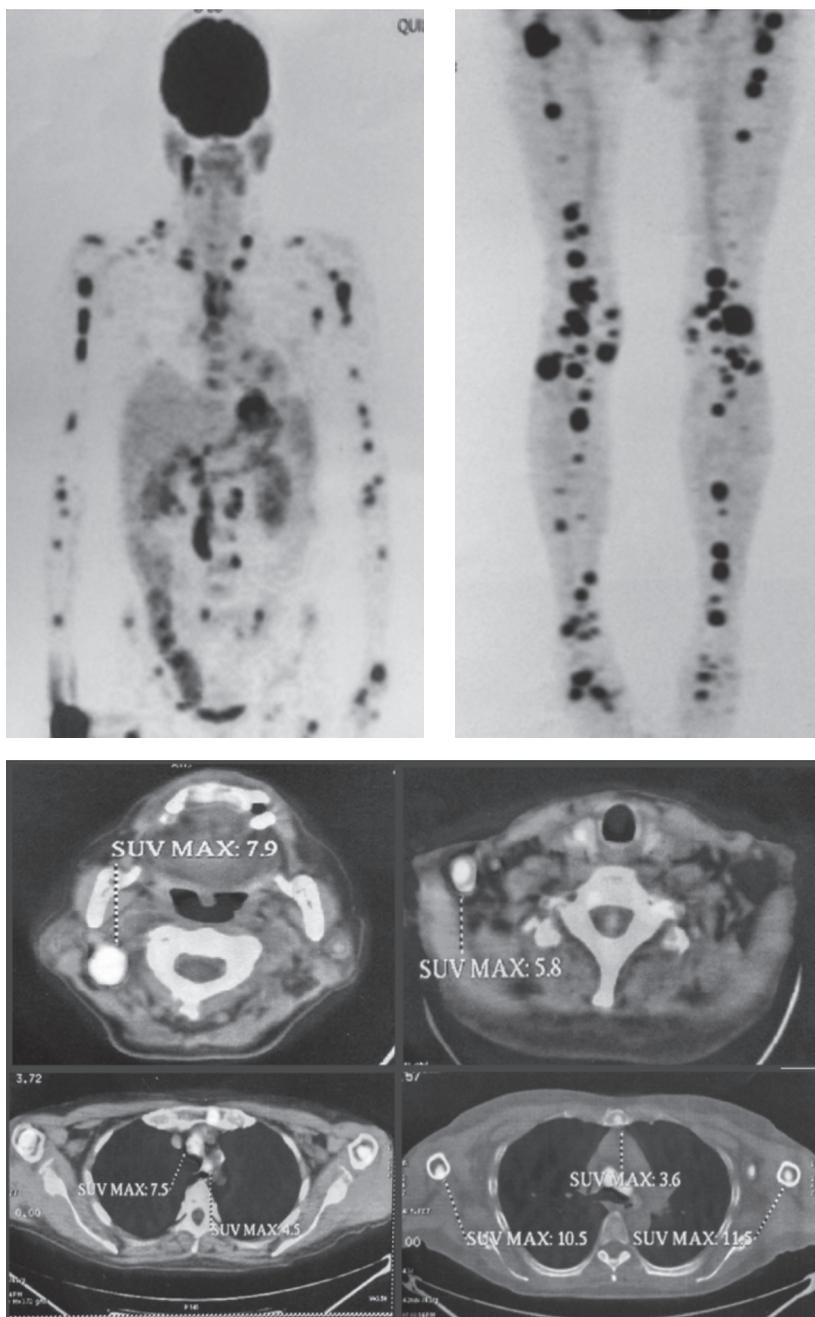


Figura 1. PET-TC corporal total

En julio de 2013 agrega ictericia leve, hiperpigmentación y distrofia de faneras. Por mal estado funcional se decide internación para continuar evaluación.

**Laboratorio** (15/07/13): Hto 24%, Hb 8,1 g/dL, leucocitos  $8,6 \times 10^9/L$  (N 77%, L 18%, M 2%, E 3%), plaquetas  $245 \times 10^9/L$ , BT 1,8 mg/dl, FAL  $>700$  UI/L, GGT  $> 600$  UI/L, 5-nucleotidasa nor-

mal, urea 62 mg/dL, creatinina 2,8 mg/dL, depuración de creatinina 22 ml/min. Prueba de ACTH normal. Proteinograma electroforético sérico: hipergammaglobulinemia policlonal. Proteinuria 4,6 g/24 hs.

**Biopsia de médula ósea (26/07/13):** celularidad del 60%. Relación M/E 3:1. Distorsión de histoarquitectura por fibrosis. Series eritroide, mieloide y megacariocítica normoblásticas. Incremento de plasmocitos y áreas de fibrosis en forma de parches. Trama reticulínica MF2 (focal). Inmunohistoquímica: CD138: incremento focal de plasmocitos, en relación con las áreas de fibrosis. Sin restricción de cadenas livianas. IgG4: muy aislados plasmocitos positivos. Rojo Congo-Thioflavina: sin depósito de amiloide. CD68: leve incremento de macrófagos, en relación a las áreas de fibrosis. CD20: muy aislados linfocitos B. CD3: linfocitos T en áreas de fibrosis, entremezclados con macrófagos. CD30 negativo. Diagnóstico: médula ósea con focos de fibrosis (sin osteosclerosis), plasmocitosis focal.

**Citometría de flujo de médula ósea:** sin clonalidad.

**Citogenético de médula ósea:** 46,XX [15]

**Inmunofijación en suero y orina:** sin componente monoclonal.

**Dosaje de inmunoglobulinas:** IgA 263 mg/dL, IgG 1891 mg/dL, IgM 100 mg/dL.

**Subclases de inmunoglobulinas:** IgG1: 13,40 g/L (VN 4,90- 11,70), IgG2: 3,80 g/L (VN 1,06-6,40), IgG3: 1,00 g/L (VN 0,18-1,10), IgG4: 2,60 g/L (VN 0,08-1,40).

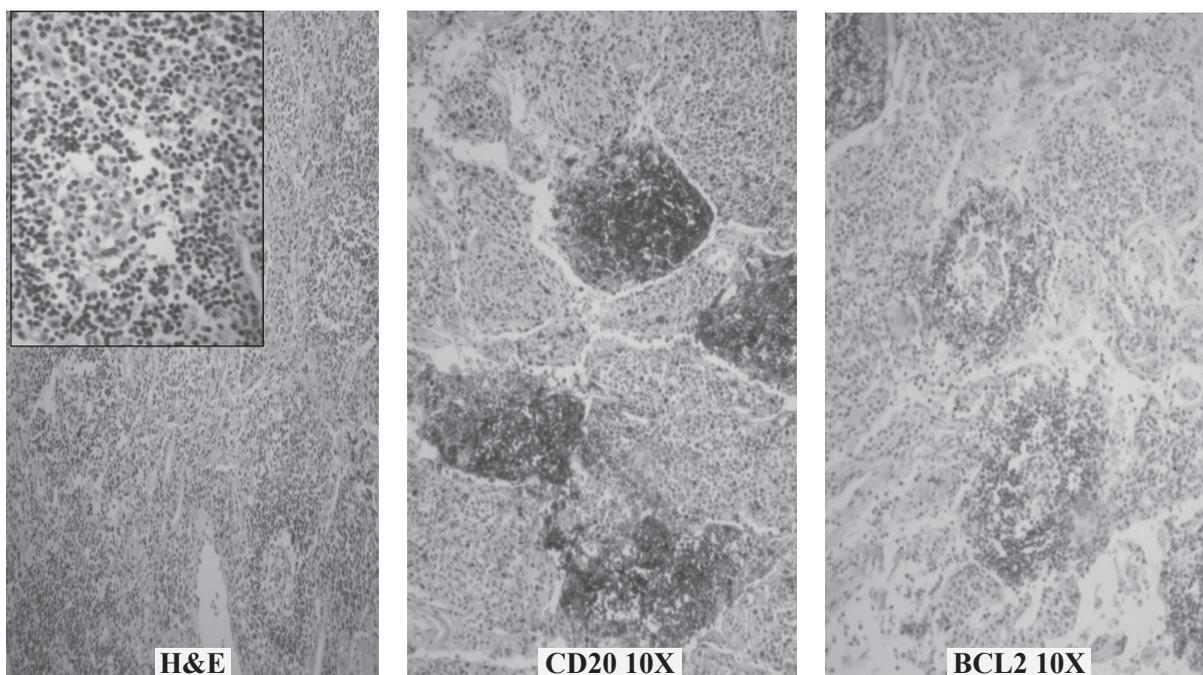
Se indican nuevas biopsias de tejidos comprometidos:

**Biopsia de adenopatía supraclavicular derecha (09/08/2013):** pequeño fragmento con presencia de histiocitos y plasmocitos (en pequeñas playas) entremezclados con linfocitos. Inmunohistoquímica: CD138: incremento de plasmocitos en acúmulos. IgG4: componente minoritario de plasmocitos positivos (10% de células plasmáticas). Diagnóstico: ganglio linfático con plasmocitosis.

**Citometría de flujo de ganglio supraclavicular:** sin clonalidad.

**Biopsia cuña hepática (15/08/13):** patrón de colestasis, sin infiltración.

**Biopsia laparoscópica de ganglio retroperitoneal (20/08/13):** histoarquitectura parcialmente alterada por marcada expansión interfolicular por numerosos plasmocitos maduros (CD138+), que expresan IgG4 en aproximadamente 45%. Presenta rica vascularización interfolicular con linfocitos pequeños T (CD3+, BCL2-). Destaca engrosamiento fibroso de la cápsula ganglionar. Diagnóstico: expansión interfolicular por células plasmáticas maduras, elevado número de plasmocitos IgG4 del 45% (**Figura 2**).



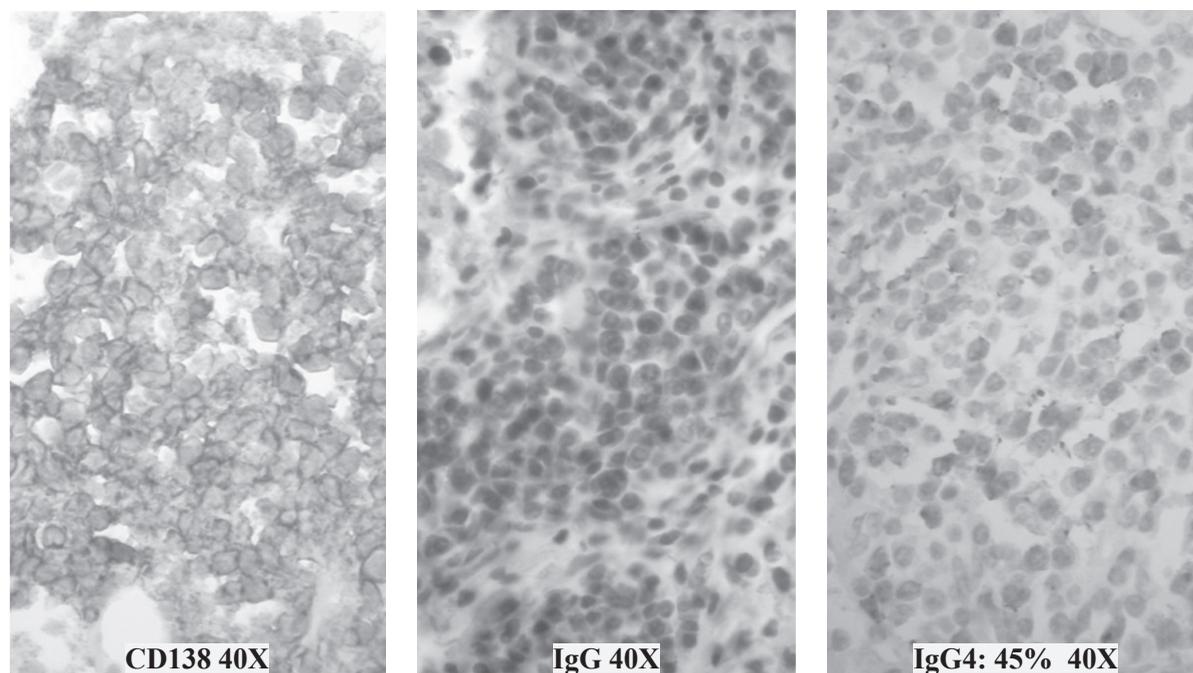


Figura 2. Biopsia de ganglio retroperitoneal

Por la coexistencia de hipergammaglobulinemia policlonal a expensas del subtipo IgG4, fibrosis medular y plasmocitosis en médula ósea y ganglios, se arriba al diagnóstico de enfermedad relacionada a IgG4.

En septiembre de 2013 inicia tratamiento con metprednisona 40 mg/día.

En octubre requiere internación por dolores óseos intensos en región lumbosacra, torácica y miembros inferiores, refractarios a analgésicos y que ocasionan impotencia funcional y postración.

**Laboratorio** (10/13): Hto 22%, Hb 7,2 g/dL, leucocitos  $3,6 \times 10^9/L$  (N 70%, L 20%, M 2%, E 8%), plaquetas  $47 \times 10^9/L$ . Dímero D 2.9 (VN < 0.5)

**Doppler de miembros inferiores:** sin particularidades.

Se decide realizar tratamiento de segunda línea con rituximab pero evoluciona en forma tórpida, con desasosiego, y fallece a las 72 horas de su ingreso.

### Discusión

La ER-IgG4 es una enfermedad recientemente reconocida y de causa aún desconocida, que comprende un amplio espectro de alteraciones que comparten características clínicas, serológicas y patológicas.

El caso clínico expuesto constituye un ejemplo claro de las dificultades que representa el diagnóstico de esta entidad. La sospecha diagnóstica debe plantear-

se ante la presencia de organomegalia o masa tumoral única o múltiple, acompañada de eosinofilia, hipergammaglobulinemia e hipocomplementemia. El enfoque diagnóstico posterior debe incluir no solamente la determinación de los niveles de IgG4 sino también una evaluación extensa de las condiciones del paciente, incluyendo epidemiología, clínica, laboratorio, estudios por imágenes y las características patológicas típicas descriptas.

En cuanto al tratamiento, no existen estudios randomizados, y la mayor parte de las recomendaciones se basan en estudios observacionales en los que se incluyen reportes y series de casos. La mayoría de los pacientes responden al tratamiento con glucocorticoides, pero la duración de dicha respuesta es variable. Más del 99% alcanzan remisión clínica, pero cerca de un tercio recaen, 33% de ellos intra-tratamiento esteroideo. En el caso presentado, la paciente tuvo una mala evolución sin respuesta al tratamiento con corticoides y no alcanzó a iniciar el tratamiento indicado con rituximab. Diferentes series de casos sugieren que la depleción de células B con este anticuerpo monoclonal podría ser una terapia efectiva. Carruthers y colaboradores evaluaron la eficacia de rituximab en un estudio prospectivo abierto con 30 pacientes. Noventa y siete por ciento alcanzaron respuestas que se mantuvieron por al menos 6 meses y 77% de los que recibieron sólo

el anti-CD20 alcanzaron el objetivo primario definido (disminución significativa de IgG4, resolución de síntomas e independencia de glucocorticoides). Existen también registros de casos que respondieron a tratamiento inmunosupresor con micofenolato o azatioprina pero se trata de reportes aislados y la eficacia de éstos no se ha evaluado en ensayos clínicos. Son necesarios estudios clínicos randomizados para definir estándares de tratamiento en la ER-IgG4 y el rol óptimo de cada una de las opciones terapéuticas.

#### Agradecimientos

Dr. Miguel González, Dra. Soledad Zabaljauregui, Dra. Marina Narbaitz, Dra. Fernanda Metrebian, Dra. Andrea Rodríguez

#### Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés

#### Bibliografía

1. Esper Carrillo R. Enfermedad relacionada con IgG4. *Med Int Mex.* 2013; 29:53-61.
2. Wallace ZS. An update on IgG4-related disease. *Medical physiology and rheumatic disease.* 2015; 27: 83-90.
3. Wallace ZS. Plasmablasts as biomarker for IgG4-related disease, independent of serum Ig4 concentrations. *Ann Rheum Dis.* 2014; 0:1-6.
4. Carruthers MN. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis.* 2015; 0:1-7.
5. Stone JH. Diagnostic Approach to the complexity of IgG4-Related Disease. *Mayo Clín Proc.* 2015;90:927-939.
6. Stone JH. IgG4 Related-Disease. *N Engl J Med.* 2012;366: 539-551.
7. Masaki Y. IgG4-Related Disease: a novel lymphoproliferative disorder discovered and establish in Japan in the 21st century. *J Clin Exp Hematopathol.* 2011;51: 13-20.
8. Khosroshahi A. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4 Related Disease. *Arthritis & Rheumatology.* 2015; 67: 1688-1699.