

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL POR IgG4

PABLO IDOYAGA¹, MARIANO FIELLI¹, ALEJANDRA GONZÁLEZ¹, LEILA R. FERREYRA MUFARREGUE², MARCELO FERNÁNDEZ CASARES¹, GABRIELA CREVENA³

¹Servicio de Neumonología, ²Servicio de Inmunología, ³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, El Palomar, Buenos Aires, Argentina

Resumen Las enfermedades relacionadas con inmunoglobulina G4 (IgG4) son un grupo heterogéneo de cuadros clínicos que pueden afectar un solo órgano o tener compromiso sistémico. Se presenta el caso de una mujer de 55 años, internada por un cuadro de tos seca, fiebre, disnea progresiva e insuficiencia respiratoria. La tomografía de tórax evidenció áreas de vidrio esmerilado difusas, patrón reticular y consolidación alveolar. Recibió tratamiento habitual para neumonía de la comunidad y corticoides sistémicos, presentando buena evolución y otorgándose el alta. Al mes se reinterna por estenosis subglótica, progresión de infiltrados pulmonares y aumento del volumen palpebral y de las glándulas submaxilares. Se realizaron biopsias transbronquial y de glándulas salivales que mostraron infiltración por IgG4. También se detectó aumento de los niveles de IgG4 en plasma. Recibió tratamiento con inmunosupresores evolucionando con buena respuesta.

Palabras clave: IgG4, enfermedad pulmonar relacionada a IgG4, enfermedad pulmonar intersticial

Abstract *IgG4-related interstitial lung disease.* IgG4-related disease is a heterogeneous group of diseases that can affect a single organ or manifest as a systemic disease. We present the case of a 55-year-old female, admitted for dry cough, fever, progressive dyspnea and respiratory failure. Chest CT showed areas of diffuse ground glass, reticular pattern and alveolar consolidation. She received treatment for community acquired pneumonia and systemic corticosteroids with good response. One month later, she was admitted again due to subglottic stenosis, progression of pulmonary infiltrates, and increased palpebral and submaxillary glands volume. Transbronchial and salivary gland biopsies showed infiltration by IgG4. Increased levels of plasma IgG4 were also detected. Immunosuppressive therapy was given with good response.

Key words: IgG4, IgG4 related lung disease, interstitial lung disease

Las enfermedades relacionadas a IgG4 son un grupo heterogéneo de enfermedades fibroinflamatorias caracterizadas por lesiones tumefactas con un infiltrado linfoplasmocitario rico en células plasmáticas IgG4 positivas y frecuente aumento de los niveles de IgG4 en plasma^{1, 2}. La pancreatitis autoinmune fue la primera manifestación descrita y no fue reconocida como una enfermedad sistémica hasta el hallazgo de manifestaciones extrapancreáticas³.

Pueden comprometer un único órgano o presentar compromiso múltiple, sincrónico o metacrónico³. Las enfermedades con afectación de un solo órgano son el síndrome de Mikulicz (afectación de glándulas salivales y lagrimales), el tumor de Kuttner (pseudotumor de glándulas submaxilares), la tiroiditis de Riedel, la fibroesclerosis multifocal y la fibrosis eosinofílica angiocéntrica⁴. Presen-

tamos el caso de una paciente con síndrome de Mikulicz y compromiso pulmonar intersticial asociado a enfermedad por IgG4, un hecho poco informado en la literatura.

Caso clínico

Mujer de 55 años con antecedentes de asma, tabaquismo (7 paq/año) y glaucoma. Se internó por un cuadro de fiebre, tos con expectoración y disnea progresiva. Al examen físico presentaba crepitantes bibasales, roncus y sibilancias dispersas. Se realizó radiografía de tórax que evidenció opacidad homogénea bibasal de aspecto consolidativo y laboratorio con leucocitosis (14 000/mm³, neutrófilos 70%). Se interpretó el cuadro como neumonía adquirida de la comunidad y se inició tratamiento con antibiótico y corticoides sistémicos.

Presentó evolución tórpida con requerimiento de asistencia respiratoria mecánica durante 7 días. Se realizó tomografía de tórax que mostró vidrio esmerilado bibasal y consolidación en lóbulo inferior izquierdo. Los exámenes de laboratorio mostraron: serología HIV negativa, eritrosedimentación 74mm, hipergamaglobulinemia policlonal (sin banda focal β/γ), IgE 130 UI/l, FAN negativo, ENA negativo (anticuerpos nucleares extraíbles), ANCA negativo (anti mieloperoxidasa y anti proteinasa 3), complemento normal, látex AR negativo y

Recibido: 14-V-2018

Aceptado: 23-VIII-2018

Dirección postal: Pablo Idoyaga, Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, Av. Marconi y Presidente Illia, 1684 El Palomar, Buenos Aires, Argentina

e-mail: pablo_idoyaga@hotmail.com

hemocultivos negativos. El examen funcional respiratorio evidenció leve caída de la capacidad de difusión pulmonar (DLCO) (76%). Presentó buena evolución con el tratamiento y se otorgó el egreso hospitalario.

Consultó al mes del alta por cuadro de disfonía, disnea y estridor. Se realizó broncoscopia que evidenció estenosis subglótica crítica, por lo que se hizo traqueotomía de urgencia. Al examen físico, como datos positivos, presentaba aumento del volumen de párpados, glándulas submaxilares y hepatomegalia palpable. El examen de laboratorio indicó anticuerpos antimitocondriales (AMA) negativo, anticuerpos anti-músculo liso (ASMA) negativo, anticuerpos negativos para enfermedad celíaca, perfil tiroideo normal, anticuerpos anti tiroglobulina y anti peroxidasa tiroidea negativos. La tomografía de tórax mostró un patrón reticular con predominio subpleural y extensas áreas de vidrio esmerilado (Fig. 1). Se realizó biopsia de glándulas submaxilares, observándose infiltración por proceso inflamatorio con formación de folículos linfoides, fibrosis, discreta eosinofilia y fenómeno linfoepitelial. Inmunohistoquímica: la determinación de la relación plasmocitos IgG4 / plasmocitos (CD 138) fue mayor de 50% y más de 30 plasmocitos IgG4 positivos por campo de gran aumento. Se efectuó fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial, que mostró parénquima alveolar con moderado engrosamiento de tabiques alveolares y discreto incremento de infiltrado linfoplasmatocitario, con abundantes eosinófilos. Se realizó inmunomarcación para CD138 que resultó positiva, y plasmocitos IgG4 (más de 40%) (Fig. 2).

Ante la sospecha clínica de enfermedad por IgG4, se realizó dosaje de IgG4 en suero con resultado de 348 mg/dl (VN < 120 mg/dl) e IgG total de 5260 mg/dl (VN < 1800 mg/dl). La citometría de flujo con expansión de plasmoblastos CD 19+ CD 20- CD27+ CD38+, fue compatible con enfermedad activa.

Se interpretó el cuadro como enfermedad por IgG4 con compromiso pulmonar intersticial y síndrome de Mikulicz. Recibió corticoides hasta la completa mejoría clínica y normalización de la tomografía de tórax. Con el descenso de dosis presentó múltiples exacerbaciones. Se decidió realizar pulsos de ciclofosfamida (1 g/mes, 6 dosis totales) y posterior mantenimiento con azatioprina (150 mg/día). Permaneció estable durante un año. Por presentar nueva recaída se inició tratamiento con rituximab 1 g cada 15 días en dos aplicacio-

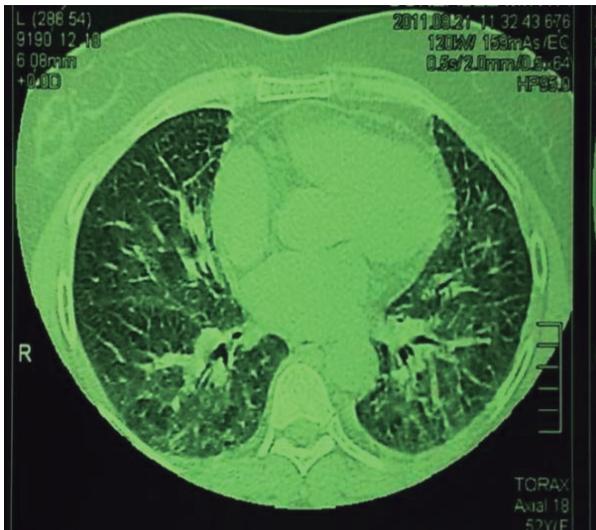


Fig. 1.— Se puede observar como patrón predominante el vidrio esmerilado, acompañado de retículo periférico

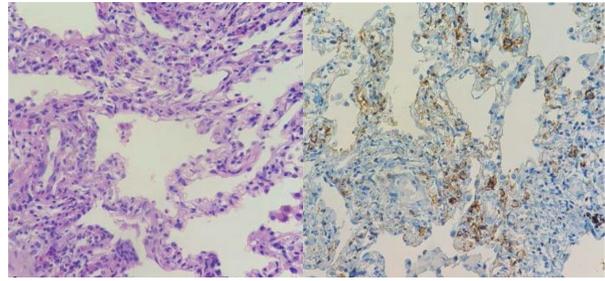


Fig. 2.— A) La microfotografía revela infiltrado inflamatorio linfoplasmatocitario acompañado por abundantes eosinófilos en septos alveolares discretamente ensanchados. B) Septos alveolares donde se evidencia células plasmáticas IgG4 positivas por técnicas de inmunomarcación

nes (dosis de inducción) y posterior mantenimiento con 500 mg cada 6 meses, con buena respuesta. Se logró remisión completa de la enfermedad, sin nuevas manifestaciones clínicas, hemograma normal, eritrosedimentación de 8 mm, proteinograma normal, IgG 1070 mg/dl, IgE 17 mg/dl.

Discusión

No se conoce la prevalencia de la enfermedad por IgG4. Estudios realizados en Japón estiman 60 casos por millón de habitantes³, no se cuenta con datos de otros países. La edad media de aparición es de 60 años⁵ y predomina en el sexo masculino (2.8/1)⁴. Ciertas infecciones bacterianas se postulan como gatillo a través de la formación de anticuerpos contra autoantígenos dado el mimetismo molecular⁶. La enfermedad puede presentarse con IgG4 elevada en suero o dentro de valores normales, la sensibilidad de esa determinación podría alcanzar 90%, con una baja especificidad³. No es absolutamente seguro que la IgG4 juegue un rol preponderante en la patogénesis o si representa únicamente un marcador de la enfermedad^{3,7}.

También se ha demostrado el aumento de plasmoblastos en los pacientes con enfermedad relacionada a IgG4 confirmada por biopsia. Los plasmoblastos son células derivadas del linaje B caracterizados por expresar CD19+CD20-CD38+CD27+⁸⁻¹⁰. Niveles bajos de plasmoblastos podrían indicar otro diagnóstico. Por lo tanto, su determinación es útil en caso de sospecha diagnóstica cuando los niveles de IgG4 se encuentran dentro de valores normales (10-30% de los pacientes). Los niveles séricos demuestran tener relación con la actividad de la enfermedad, por lo cual podrían ser de utilidad como guía para el tratamiento y como predictor de recaídas^{6,11}. La presencia de hiper-gamaglobulinemia policlonal se describió en más del 60% de los pacientes en la revisión sobre enfermedad por IgG4 efectuada por el equipo de la Clínica Mayo¹². Los dosajes de la IgG total

presentaron un promedio de 2589 mg/dl, informándose hasta 9470 mg/dl¹². El aumento de IgG4 y la elevación de los plasmoblastos en sangre periférica se han asociado a una actividad inflamatoria aguda de la enfermedad y resultan mayores cuanto más extenso o diverso es el compromiso de órganos en la enfermedad por IgG4^{9, 12}.

En el pulmón el compromiso está dado por la presencia de pseudo-tumor inflamatorio, neumonía intersticial (en forma de neumonía intersticial aguda, neumonía intersticial no específica, neumonía intersticial usual, neumonía organizada e incluso bronquiolitis obliterante), adenopatías, estenosis traqueobronquiales, derrame pleural e hipertensión pulmonar⁷. La enfermedad por IgG4 debe considerarse como un diagnóstico diferencial de neumonía intersticial, si bien son pocos los casos publicados, la mayoría corresponde a neumonía intersticial no específica². Hasta un 50% de los casos pueden ser asintomáticos al comienzo de la enfermedad¹³. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son tos seca, toracodinia, fiebre, hemoptisis y disnea progresiva. Para la tomografía se han descrito diferentes tipos de patrones: lesiones nodulares o masas, vidrio esmerilado, compromiso intersticio-alveolar (engrosamiento de septos inter e intralobulillares y del intersticio peribroncovascular)^{3, 6, 7, 13}. El diagnóstico de certeza se establece ante un cuadro clínico compatible con la biopsia del órgano comprometido. La anatomía patológica es imprescindible para la confirmación. Los tres hallazgos mayores en la histopatología son^{1, 13}: infiltrado denso linfoplasmocitario, fibrosis estoriforme (del centro a la periferia) y flebitis obliterativa. En determinados órganos como los ganglios linfáticos, glándulas salivales o lagrimales y el pulmón, la fibrosis estoriforme y la flebitis obliterativa pueden ser inconsistentes o incluso estar ausentes⁷. Se requiere dos de los tres criterios mayores para el diagnóstico y la presencia de una relación IgG4/IgG total mayor al 40%^{1, 7}. La presencia de un criterio mayor con evidencia adicional de enfermedad (compromiso de otro órgano) o con elevación en sangre de IgG4 mayor a 135 mg/dl se ha clasificado como enfermedad probable, mientras que la ausencia de criterios mayores, como inconsistente para el diagnóstico de IgG4⁷.

En la inmunohistoquímica, se ha mencionado un punto de corte mayor a 10 células plasmáticas IgG4 positivas por campo de gran aumento como diagnóstico de la enfermedad, aunque el valor de la inmunohistoquímica como herramienta aislada, en ausencia de los criterios clásicos en la anatomía patológica, es incierto⁷. Cabe destacar que otras enfermedades también cursan con aumento de la IgG4 y de la relación IgG4/IgG (Castleman, artritis reumatoidea, anemia perniciosa, vasculitis ANCA, cirrosis biliar primaria, enfermedad inflamatoria del bazo, síndrome hiper IL-6).

La tomografía por emisión de positrones es útil para el monitoreo de la enfermedad, para evaluar la progresión e identificar el sitio exacto para la toma de biopsia^{5, 7}.

El curso natural de la enfermedad no se conoce con exactitud. La mayoría de las publicaciones existentes se centran en el compromiso pancreático y su tratamiento. Un 30% de los casos puede presentar remisión espontánea, mientras que otro 30% progresa a pesar del tratamiento¹¹. Con respecto al tratamiento no existen estudios aleatorizados y controlados. La necesidad de instaurar tratamiento depende del órgano afectado, los síntomas y la extensión de la enfermedad. Las guías de consenso japonesas recomiendan el tratamiento con corticoides (prednisona) a dosis de 0.5 mg/kg/día durante 2 a 4 semanas con descenso progresivo basado en marcadores bioquímicos, mejoría clínica y de imágenes. La respuesta terapéutica, usualmente, se logra en 2 a 4 semanas^{3, 7, 10}. La tasa de recaída varía entre el 25 y el 50%. La elevación de los niveles de IgG4 frecuentemente predice la recidiva. El riesgo de reactivación aumenta con el tiempo transcurrido desde la suspensión de la inmunosupresión (30% a los 6 meses, 60% al año y 90% a los tres años de la suspensión). Pacientes con elevación persistente de IgG4 plasmática presentan mayores tasas de recaída⁷. Otros inmunosupresores como azatioprina, micofenolato y metotrexate han sido utilizados en el tratamiento, principalmente como ahorradores de corticoides y en terapia de mantenimiento, con resultados favorables^{3, 7, 11}. El rituximab también fue empleado en casos refractarios al tratamiento, con resultados alentadores, produciendo el descenso de los niveles de IgG4 y de plasmoblastos^{3, 7}. Se necesitan más estudios para definir el mejor algoritmo de tratamiento.

En conclusión, la enfermedad relacionada a IgG4 con compromiso pulmonar intersticial en forma de neumonía intersticial no específica debe considerarse dentro de los diagnósticos diferenciales de etiología no establecida, aunque su frecuencia es baja. En nuestro caso, la presencia de síndrome de Mikulicz ayudó a esclarecer la etiología del compromiso pulmonar intersticial. Los hallazgos en las biopsias de los órganos comprometidos (glándulas submaxilares y pulmón) junto a la elevación de la IgG4 en suero confirmaron el diagnóstico.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012; 25: 1181-92.
2. Sato S, Hanibuchi M, Tobiume M, et al. A case of IgG4-related interstitial lung disease showing usual interstitial pneumonia pattern: Unusual case for histological features with pathological proof. *Case Rep Clin Pathol* 2015; 2: 6-11.
3. Pieringer H, Parzer I, Wöhrer A, et al. IgG4-related disease: an orphan disease with many faces. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 110.

4. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 539-51.
5. Wolfson AR, Hamilos DL. Recent advances in understanding and managing IgG4-related disease. *F1000Res* 2017; 6.pii: F1000 Faculty Rev-185.
6. Ahn JH, Hong SI, Cho DH, Chae EJ, Song JS, Song JW. A case of IgG4-related lung disease presenting as interstitial lung disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2014; 77:85-9.
7. Campbell SN, Rubio E, Loschner AL. Clinical review of pulmonary manifestations of IgG4-related disease. *Ann Am Thor Soc* 2014; 11: 1466-75.
8. Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, et al. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 679-87.
9. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 190-5.
10. Della-Torre E, Lanzillotta M, Doglioni C. Immunology of IgG4-related disease. *Clin Exp Immunol* 2015; 181: 191-206.
11. Abud-Mendoza C. IgG4 (IgG4-RD) related diseases, with a horizon not limited to Mikulicz's disease. *Reumatol Clin* 2013; 9: 133-5.
12. Stone JH, Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M. Diagnostic approach to the complexity of IgG4-related disease. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 927-39.
13. Zen Y, Inoue D, Kitao A, et al. IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1886-93.

The scientist who considers himself absolutely “objective” and believes that he can free himself from the compulsion of the “merely” subjective should try—only in imagination, of course—to kill in succession a lettuce, a fly, a frog, a guinea pig, a cat, a dog, and finally a chimpanzee. He will then be aware how increasingly difficult murder becomes as the victim’s level or organization rises. The degree of inhibition against killing each one of these beings is a very precise measure for the considerably different values that we cannot help attributing to lower and higher forms of life. To any man who finds it equally easy to chop up a live dog and a live lettuce I would recommend suicide at his earliest convenience!

El científico que se considera a sí mismo absolutamente “objetivo”, y cree que puede liberarse de la compulsión de lo “meramente” subjetivo, debería tratar –solo imaginar, por supuesto– de matar en sucesión una lechuga, una mosca, una rana, un cobayo, un gato, un perro y, finalmente, un chimpancé. Entonces se dará cuenta como cada vez es más difícil el asesinato en la medida que se eleva el nivel o la organización de la víctima. El nivel de inhibición contra el asesinato de esos seres es una precisa medida de los muy diferentes valores que no podemos evitar de atribuir a las bajas y altas formas de vida. A cualquier hombre que encuentre igual de fácil trocear un perro vivo y una lechuga le recomendaría suicidarse lo antes que pueda!

Konrad Lorenz* (1903-1989)

On aggression. New York: Harcourt, Brace & World, 1966. Chapter 12. On the Virtue of Humility, p 226. Traducción al inglés de Marjorie Kerr Wilson de Das Sogenannte. Zur Nature Gesschichte der Aggression. Wien: Dr. C. Borotha Schroeler, 1963.

*Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1973, compartido con Nikolaas Tinbergen y Karl R. von Frisch: “por sus descubrimientos sobre la organización y expresión de modelos de comportamiento individual y social en la etología”.