

Enfermedad orbitaria relacionada a IGG4.

Caso clínico

**Dra. Natalia Urquiola¹, Dra. Natalia Cárdenas², Dr. Marcelo Unda³,
Dra. Nadia Barría⁴, Dr. Rolando Campillay⁵,
Dra. Elizabeth Henríquez⁶, Dr. Mario Erazo⁷**

Resumen

La Enfermedad relacionada a Inmunoglobulina G4 (IgG4) es una condición sistémica caracterizada por inflamación de los tejidos afectados con infiltrado linfoplasmocitario IgG4+ y fibrosis marcada, asociado a concentraciones séricas elevadas de IgG4. El compromiso de órbita es relativamente común y, dentro de ésta, el sitio más frecuentemente afectado es la glándula lagrimal. El objetivo del presente trabajo es reportar los hallazgos de un caso clínico de Enfermedad orbitaria relacionada a IgG4 y relacionarlos con una revisión de la literatura actual. El caso clínico corresponde a un hombre de 41 años que consulta por aumento de volumen y edema palpebral bilateral, mayor a izquierda, con disminución de agudeza visual ipsilateral. RNM de órbita muestra engrosamiento de ambas glándulas lagrimales y tumor intraconal izquierdo, planteándose enfermedad inflamatoria orbitaria versus linfoma. Se realiza biopsia de

¹ Residentes de Oftalmología. Hospital Barros Luco Trudeau, Universidad de Chile.

² Oftalmóloga Oculoplástica. Hospital Barros Luco Trudeau

³ Profesor Asistente. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. mundach@yahoo.es

⁴ Residentes de Oftalmología. Hospital Barros Luco Trudeau, Universidad de Chile.

⁵ Inmunólogo. Hospital Barros Luco Trudeau, Universidad de Chile.

⁶ Residentes de Oftalmología. Hospital Barros Luco Trudeau, Universidad de Chile.

⁷ Anatomopatólogo. Hospital Barros Luco Trudeau

glándula lagrimal cuyos hallazgos fueron consistentes con Enfermedad orbitaria relacionada a IgG4. Además nivel sérico elevado de IgG4 (1.510 mg/dL). Se inicia tratamiento con corticoides ev. con mejoría evidente, remitiendo el cuadro. Actualmente asintomático y en control por especialidad. En conclusión, el diagnóstico de Enfermedad Orbitaria relacionada a IgG4 se basa en 3 pilares fundamentales: hallazgos histológicos, séricos y presentación clínica, resultando fundamental realizar seguimiento en el tiempo de estos pacientes para descartar malignización.

Palabras Clave: IgG4, Enfermedad relacionada a IgG4, Enfermedad orbitaria relacionada a IgG4, linfoma orbitario.

Abstract

Disease-related immunoglobulin G4 (IgG4) is a systemic condition characterized by inflammation of the tissues affected with IgG4 + lymphoplasmacytic infiltrate and marked fibrosis, associated with elevated serum IgG4. The orbit involvement is relatively common and, within this, the most commonly affected site is the lacrimal gland. The aim of this study is to report the findings of a case of orbital disease associated to IgG4 and relate to a review of the current literature. The clinical case is a 41 year old man who complains of increased volume and bilateral eyelid edema, increased to left, with ipsilateral decreased visual acuity. MRI of the orbit shows thickening of both lacrimal glands and left intraconal tumor, considering orbital inflammatory disease versus lymphoma. Lacrimal gland biopsy is performed whose findings were consistent with orbital IgG4-related disease. Also elevated IgG4 (1,510 mg / dL). The serum treatment begins intravenous steroids. with evident improvement and remission of symptoms. Currently asymptomatic and control specialty. In conclusion, the diagnosis of orbital IgG4-related disease is based on 3 pillars: histological findings, serum and clinical presentation, being essential to conduct follow-up time of these patients to rule out malignancy.

Key words: IgG4, IgG4 related disease, IgG4 related orbital disease, Orbital Lymphoma.

Introducción

La Enfermedad relacionada a IgG4 corresponde a una condición sistémica recientemente descrita, caracterizada por formación de masas principalmente en tejidos exocrinos, con infiltrados linfoplasmocitarios IgG4+ y fibrosis importante, asociado a concentraciones séricas elevadas de IgG4 (1,2). Dentro del diagnóstico diferencial se deben descartar linfoma y enfermedades como Wegener, Sjogren, Sarcoidosis, entre otras (3,4). La enfermedad relacionada a IgG4 compromete frecuentemente la región orbitaria, siendo el tejido más frecuentemente afectado dentro de ésta, la glándula lagrimal (2,5).

El propósito del presente trabajo es reportar los hallazgos de un caso de Enfermedad Orbitaria relacionada a IgG4 y relacionarlos con una revisión de la literatura actual.

Caso Clínico

Hombre de 41 años de edad, nacionalidad chilena, consulta en Servicio de Oftalmología HBLT por cuadro de 7 días de evolución caracterizado por aumento de volumen, edema y eritema palpebral de ambos ojos, con mayor compromiso a izquierda, asociado a diplopia y disminución de agudeza visual (AV) en ojo izquierdo (OI).

A la anamnesis dirigida refiere anosmia de un mes de evolución.

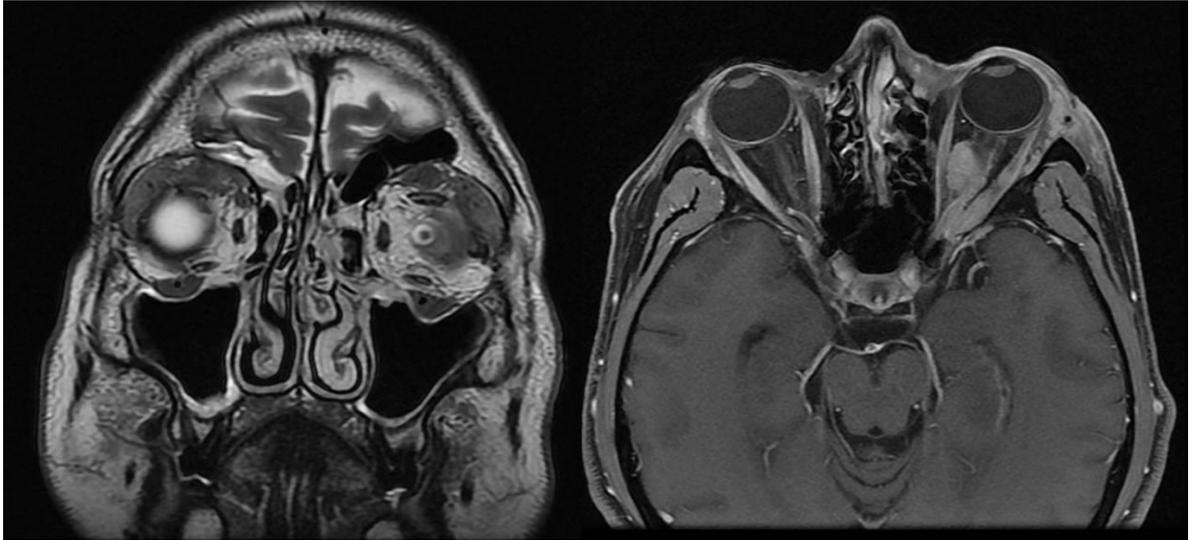
Dentro de sus antecedentes mórbidos contaban Asma Bronquial en tratamiento con inhaladores, sinusitis en dos oportunidades y el diagnóstico de Síndrome de Sjogren, realizado en el año 2012 a través de una biopsia de glándula lagrimal del ojo derecho (OD) que mostró lesión linfoepitelial benigna compatible con Sjogren. No siguió tratamiento ni asistió a controles médicos.

Al momento de la consulta, se constatan edema y eritema palpebral bilateral, mayor a izquierda. Glándula lagrimal OI palpable, de consistencia blanda. AV sin corrección (sc) en OD de 0,9 y OI de 0,4. Proptosis de ambos ojos, mayor a izquierda, con un Hertel (base: 110) 22 /23. Signo de Von Graeffe negativo y movilidad con limitación de elevación de ambos ojos. Distancia Reflejo Margen 1 (DRM1) de 3-4 y DRM2 de 5-6. Reflejo Fotomotor (RFM) directo y consensual presentes y simétricos, sin déficit pupilar aferente relativo (DPAR).

El test de Ishihara resultó normal en OD (7/7) y alterado en OI (1/7). Saturación del rojo de 100% en OD y 30% OI. El examen de polo anterior al biomicroscopio fue normal. Al examen de Fondo de ojo (FO) se observaba en OD retina aplicada, papila rosada, de bordes netos, con excavación de 0,2. Mácula sana. OI con retina aplicada, papila levemente pálida con excavación de 0,3. Mácula sana.

Se decide hospitalizar para estudio precoz y manejo terapéutico, planteándose como hipótesis diagnósticas Neuropatía Óptica compresiva OI asociada a Enfermedad inflamatoria órbita OI, incluyendo esto el diagnóstico diferencial entre Enfermedad de Wegener, Enfermedad linfoproliferativa y Enfermedad Orbitaria relacionada a IgG4. Dentro del estudio realizado destaca Resonancia Magnética (RM) de cerebro con énfasis en órbitas, que muestra aumento de volumen de ambas glándulas lagrimales, mayor a izquierda, asociado a tumor intraconal izquierdo y engrosamiento de nervios supra e infraorbitarios y senos paranasales. Sin lesión ósea. Se plantea diferenciar entre origen linfoproliferativo versus granulomatoso (Fig. 1)

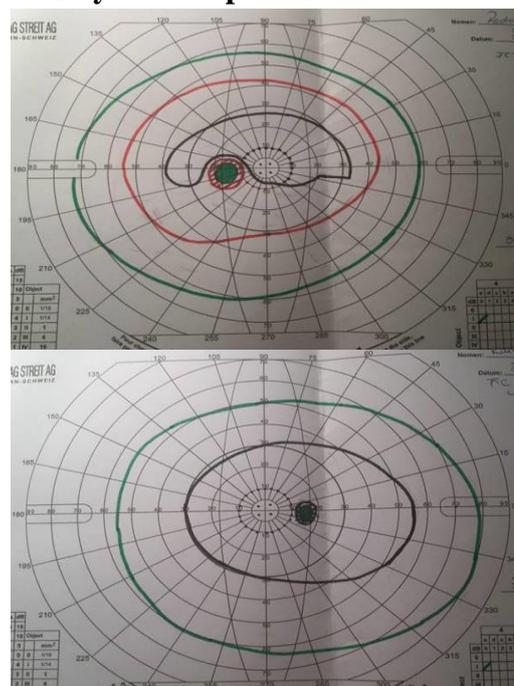
FIGURA 1.- RM de cerebro con énfasis en órbitas



| En la figura 1 se muestra un aumento de volumen de ambas glándulas lagrimales, mayor a izquierda, asociado a tumor intraconal izquierdo y engrosamiento de nervios supra e infraorbitarios y senos paranasales. Sin lesión ósea.

El Campo Visual de Goldman resultó normal para OD y con defecto arqueado paracentral inferior en OI, compatible con tumor intraconal en la zona (Fig. 2).

FIGURA 2.- Campo visual con defecto arqueado paracentral inferior en OI y normal para OD



Dado los resultados de los exámenes anteriormente referidos y la necesidad de contar con un diagnóstico claro acerca de esta masa intraconal izquierda, se decide realizar biopsia de glándula lagrimal izquierda, evidenciándose una glándula muy engrosada (Fig. 3)

FIGURA 3.- Biopsia de glándula lagrimal izquierda evidenciándose muy engrosada

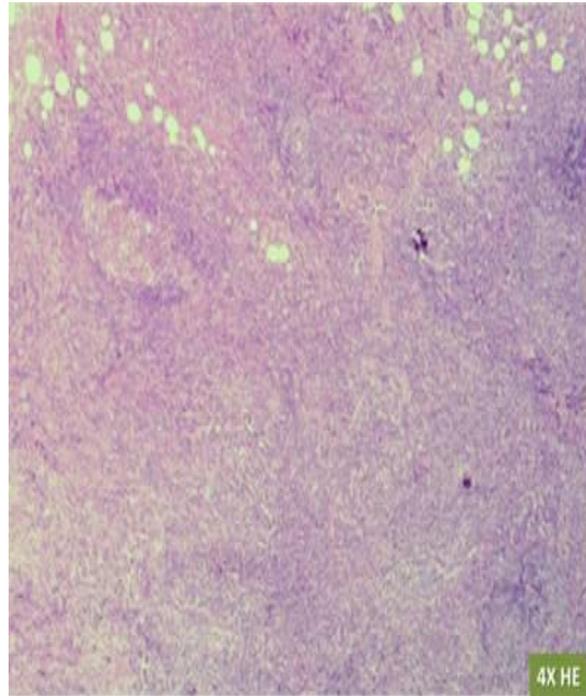


Dentro de los exámenes de laboratorio, realizados previo al inicio de tratamiento, se observa hemograma normal, Velocidad de hemosedimentación (VHS) de 12 mm/hr, Anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos y anticuerpos extraíbles del núcleo (ENA) negativos. Hipocomplementemia con C3 de 90,3 (rango de 112 a 170) y C4 de 12,1 (rango normal de 20 a 40). Inmunoglobulinas A y M dentro de rangos normales (IgA 76,2 mg/dL; IgM 45,4 mg/dL).

Destacan los niveles séricos elevados de IgG con un valor de 2.131 mg/dL (rango normal de 700 a 1.600). La subclase IgG4 fue de 1.510 mg/dL, un 70% del total de IgG, correspondiendo normalmente a menos del 6%.

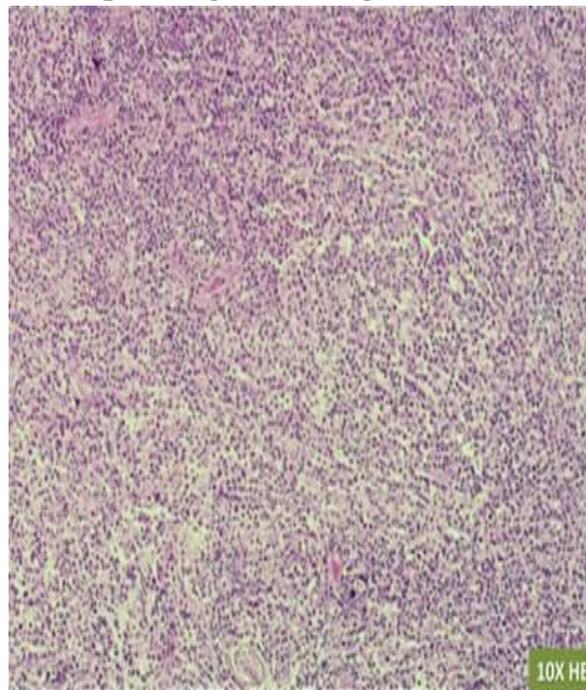
Histológicamente la biopsia realizada mostró fragmento de glándula lagrimal con extenso infiltrado linfoplasmocitario mayormente difuso con formación focal de folículos linfoides con centro germinal. Escasos remanentes de conductos glandulares. Vasos sanguíneos de paredes gruesas e importante fibrosis (Figs. 4a y 4b).

FIGURA 4a.- Biopsia de glándula lagrimal con aumento 4X



En la figura 4a, la biopsia de glándula lagrimal se tiñó con hematoxilina-eosina (HE) y con un aumento de 4X y se evidencia extenso infiltrado linfoplasmocitario difuso con formación focal de folículos linfoides con centro germinal.

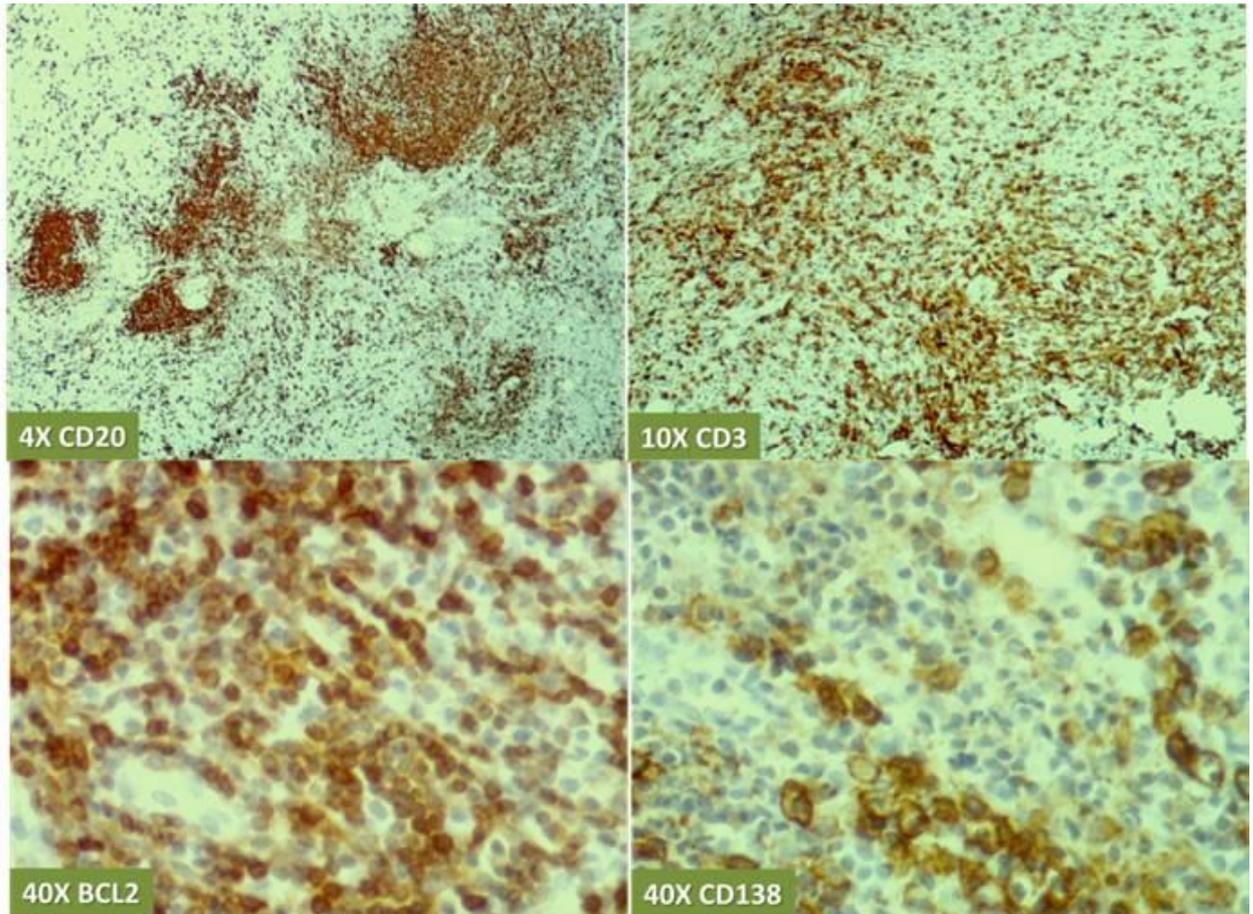
FIGURA 4b.- Biopsia de glándula lagrimal con aumento 10X



En la figura 4b la biopsia de glándula lagrimal se tiñó también con hematoxilina-eosina, pero el aumento fue de 10X, y en ella se muestran escasos remanentes de conductos glandulares y vasos sanguíneos de paredes gruesas e importante fibrosis.

La inmunohistoquímica muestra CD20, CD3 y BCL2 de distribución habitual, CD138+ en el 50% de las células plasmáticas presentes (Fig. 5) y tinción balanceada para kappa y lambda, lo que descarta proceso linfoproliferativo.

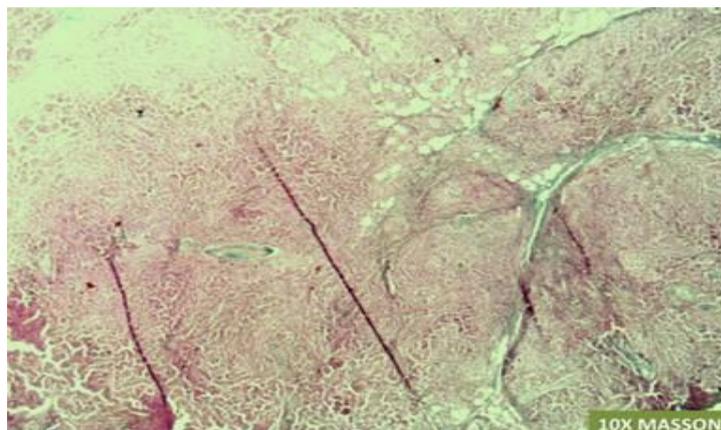
FIGURA 5.- Inmunohistoquímica



En la figura 5, la inmunohistoquímica muestra CD20 (4X), CD3 (10X) y BCL2 (40X) de distribución habitual. CD138+ (40X) en el 50% de las células plasmáticas presentes.

Con tinción de Masson se observa obliteración parcial de paredes de vasos sanguíneos, todos hallazgos muy sugerentes de Enfermedad relacionada a IgG4 (Fig. 6).

FIGURA 6. Tinción de Masson



En la figura 6, con Tinción de Masson y aumento 10X, se muestra obliteración parcial de vasos sanguíneos y fibrosis.

Discusión

1.- Enfermedad relacionada a IgG4

IgG4 es la menos común de las 4 subclases de IgG, dando cuenta de sólo un 3% a 6% del total de IgG sérico en individuos sanos. Interviene en la vía clásica del complemento, jugando un rol importante en la inflamación inmunomediada (5).

La Enfermedad relacionada a IgG4 es un desorden inflamatorio sistémico, recientemente definido, probablemente de origen autoinmune, caracterizado por concentraciones séricas elevadas de IgG4 e infiltración por células plasmáticas IgG4+ en los tejidos involucrados (6). Se considera una afección sistémica dado que engloba un amplio espectro de lesiones en diversos órganos que previamente se pensó no estaban relacionadas entre sí. El compromiso de estos órganos puede presentarse de forma simultánea o metacrónica, con lesiones características tumorales o engrosamiento, infiltrado linfoplasmocitario y fibrosis importantes. Sitios clásicos comprometidos son páncreas, vía hepatobiliar, glándulas salivales, órbita, linfonodos y retroperitoneo (7). Afecta principalmente a hombres mayores y usualmente muestra una muy buena respuesta a la terapia con corticoides (8). Se han planteado criterios diagnósticos para Enfermedad Relacionada a IgG4: 1) Aumento de volumen o masas en uno o más órganos, 2) Infiltrado linfoplasmocitario, fibrosis, >10 células plasmáticas IgG4+ por campo de mayor aumento y relación células IgG4+/IgG+ >40% y 3) Niveles séricos de IgG4 > o igual a 135mg/dL. Se habla de enfermedad “definida” cuando se cumplen todos los criterios diagnósticos y de enfermedad “probable” cuando los criterios 1 y 2 están presentes (3).

Resulta importante realizar el diagnóstico diferencial con enfermedades como linfoma, Wegener, Sjogren, Enfermedad de Castleman, Sarcoidosis, Churg-Strauss, orbitopatía distiroidea, entre otros.

2.- Enfermedad orbitaria relacionada a IgG4

El compromiso de órbita en Enfermedad relacionada a IgG4 es relativamente común. Dentro de ésta, pueden estar afectados párpados, conducto nasolacrimal, músculos extraoculares, tejidos blandos, nervios orbitarios y glándula lagrimal (9). Este último es el sitio más comúnmente afectado, con una frecuencia de 87,7%, siendo frecuente el compromiso bilateral. No ha sido reportado hasta ahora compromiso de tejido conjuntival (2,5,10,11).

La Enfermedad Orbitaria relacionada a IgG4 afecta a hombres y mujeres por igual, con una edad media de presentación de 55 años. Se asocia frecuentemente con asma y rinitis alérgica, ambas enfermedades presentes en nuestro paciente (12). Además, la Enfermedad relacionada a IgG4 podría conferir un riesgo incrementado de aparición de tumores malignos y la presentación en órbita parece tener una asociación particular con Linfoma no Hodgkin (13).

En cuanto a su presentación clínica, el aumento de volumen palpebral indoloro es el síntoma más frecuente, seguido por la proptosis con o sin diplopia. La agudeza visual usualmente no está comprometida, pero hay casos frecuentes de compresión de nervio óptico que llegan a ceguera (14). Las lesiones en general no son localmente destructivas y los pacientes con Enfermedad Orbitaria relacionada a IgG4 casi nunca presentan síntomas sistémicos tales como fiebre o pérdida de peso, lo cual contrasta con el modo de presentación de un linfoma de anexos oculares. Los estudios de imágenes frecuentemente revelan masas o engrosamiento de la glándula lagrimal (15). El cuadro clínico y exámenes imagenológicos de nuestro paciente coinciden con lo relatado, llevando a la sospecha diagnóstica de una Enfermedad Orbitaria relacionada a IgG4.

Respecto a la histopatología, la Enfermedad relacionada a IgG4 se presenta con grados variables de fibrosis, infiltración difusa linfoplasmocitaria IgG4+ e hiperplasia linfoide prominente (9). Estos hallazgos histológicos son compatibles con los presentes en nuestro caso.

Dentro del tratamiento, un paso fundamental es primero biopsiar las lesiones a fin de excluir malignidad y luego comenzar tratamiento con corticoides, observándose a menudo una excelente respuesta, frecuentemente con remisión completa del cuadro, aunque con recurrencia de síntomas en el período de seguimiento en un considerable porcentaje de pacientes con Enfermedad Orbitaria relacionada a IgG4. La dosis recomendada inicial es de 0,6 mg/kg/día. En aquellos casos que no responden a la administración de prednisolona, se pueden utilizar inmunosupresores como micofenolato y metotrexato, aunque hay poca evidencia respecto a su eficacia. También han sido utilizados radioterapia y rituximab, pero con éxito variable (16,17).

Evolución del Caso Clínico

Volviendo a nuestro paciente, una vez realizada la biopsia de glándula lagrimal, se inició tratamiento durante la hospitalización con metilprednisolona 1gr al día ev. por 3 días, evolucionando con mejoría evidente, disminución de volumen palpebral, agudeza visual sin corrección de 1,0 en ambos ojos, sin diplopia. El fondo de ojo mostró

en OI una papila menos pálida, con excavación 0,3. Dado buena evolución, se dio alta y ha seguido en forma ambulatoria tratamiento con corticoides vía oral en dosis de 0,6 mg/kg. Actualmente completamente asintomático (AV 1,0 en ambos ojos, motilidad normal, RFM+, DPAR-, Ishihara 7/7 en cada ojo), con dosis decrecientes de corticoides y controles periódicos alternados con inmunólogo.

Conclusiones

La Enfermedad relacionada a IgG4 es una condición sistémica que da cuenta de una importante proporción de los casos de inflamación orbitaria idiopática. Es importante conocer el cuadro clínico y poder diferenciarlo precozmente de enfermedades como el linfoma orbitario, dado el pronóstico y enfoque terapéutico distinto para ambos. De este modo, juega un rol preponderante el realizar biopsia del tejido comprometido, dado los hallazgos histológicos característicos, que corresponden a los pilares diagnósticos de la enfermedad junto con la presentación clínica y niveles séricos de IgG4 elevados.

Dado la asociación observada en algunos estudios entre Enfermedad Orbitaria relacionada a IgG4 y Linfoma no Hodgkin, resulta fundamental realizar seguimiento en el tiempo de estos pacientes, con controles crónicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hisanori Umehara, Kazuichi Okazaki et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol* (2012);22:1-14.
2. Nicholas Andrew, Daniel Kearney, Dinesh Selva. IgG4-related orbital disease: a meta-analysis and review. *Acta ophthalmol.* 2013;91(8)694-700
3. Kazuichi Okazaki et al. Are classification criteria for IgG4-RD now possible?. *International Journal of Reumatology.* 2012
4. Wu A, Andrew NH, McNab AA, Selva D. IgG4 related opthalmic disease: Pooling of published cases and literatura review. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(6):27
5. Lindfield et al. Systemic immunoglobulin G4 disease and idiopathic orbital inflammation; removing “idiopathic” from the nomenclature?. *Eye* (2012);26:623-629
6. JA Plaza, James Garrity, Ahmet Dogan, Anuradha Ananthamurthy et al. Orbital Inflammation with IgG4- positive plasma cells. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(4):421-8.
7. Yasufumi Masaki, Nozomu Kurose, Hisanori Umehara. IgG4-related disease: a novel lymphoproliferative diorder discovered and established in Japan in the 21st century. *J Clin Exp Hematop.* 2011;51(1):13-20
8. Mehta M, Jakobiec F, Fay A. Idiopathic fibroinflammatory disease of the face, eyelids, and periorbital membrane with immunoglobulin G4-positive plasma cells. *Arch Pathol Lab Med.* 2009; 133:1251-1255
9. Jason R Karamshandani, Sheren Younes, Roger Warnke, Yasodha Natkunam. IgG4-related systemic sclerosing disease of the ocular adnexa. A potential mimic of ocular lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 2012;137(5):699-711.
10. Richard A Prayson. Immunoglobulin G4-related ophthalmic disease presenting as uveítis. *J Clin Neurosci.* 2015;22(11):1848-1849.
11. Toshinobu Kubota, Suzuko Moritani, Hiroko Terasaki. Ocular adnexal IgG4-related lymphoplasmacytic infiltrative disorder and Graves Ophthalmopathy. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(6):818-9.
12. Alan McNab, Penny McKelvie. IgG4-related ophthalmic disease. Part 1:Background and Pathology. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 2015, Vol. 31(2).
13. Yasuharu Sato, Koch-ichi Oshima, Katsuyoshi Takata, Xingang Huang, Wei Cu, Kyotaro Ohno et al. Ocular adnexal IgG4-producing mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma mimicking IgG4-related disease. *J Clin Exp Hematop.* 2012;52(1):51-5. Antonella Berry-Brincant and Geoffrey Rose. Idiopathic orbital inflammation: a new dimensión with the Discovery of immunoglobulin G4-related disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012;23(5):415-419.
14. Yong Song, Ho-Kyung Choung, Sun-Won Park, Ji-Hoon Kim, Sang Khwarg, Yoon Kyung Jeon. Ocular adnexal IgG4-related disease: CT and MRI findings. *Br J Ophthalmol.* 2013;97:412-418.

15. Lora Dagi and Suzanne Freitag. Management of orbital IgG4-related disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015;26(6):491-7.
16. Toshinobu Kubota, Masao Katayama, Suzuko Moritani and Tadashi Yoshino. Serologic factors in early relapse of IgG4-related orbital inflammation after steroid treatment. *Am J Ophthalmol.* 2013; 155(2):373-379.