


Pleuritis crónica por enfermedad relacionada con IGG4

Chronic pleuritis associated with IGG4 related disease

Florencia B. Cabrera¹ , Milagros Aballay¹, Verónica M. Farieri¹, Ana Bertoli², Ignacio Gutiérrez Magaldi¹, Pablo Lucero¹, Gabriela M. Sambuelli³

1. Universidad Católica de Córdoba, Clínica Universitaria Reina Fabiola. Servicio de Medicina Interna

2. Universidad Católica de Córdoba, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Servicio de Reumatología

3. Universidad Católica de Córdoba, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Servicio de Laboratorio de Anatomía Patológica

Correspondencia: Florencia Belén Cabrera email: florenciacabrera@curf.ucc.edu.ar

Resumen

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es una entidad multisistémica poco frecuente, caracterizada por lesiones con un denso infiltrado linfoplasmocítico con abundantes células positivas para inmunoglobulina G (IgG)4, fibrosis estoriforme, flebitis obliterativa y niveles séricos elevados de IgG4. La afectación torácica incluye al parénquima pulmonar, las vías respiratorias, el mediastino y la pleura y se observa en aproximadamente el 40% de los pacientes. Se presenta el caso de un varón de 66 años con múltiples comorbilidades e historia de derrame pleural a repetición. La biopsia pleural demostró pleuritis crónica con flebitis obliterativa y un denso infiltrado linfoplasmocitario, sin fibrosis estoriforme. La inmunofijación evidenció ≥ 40 células IgG4+ por campo de alto poder y relación: $\text{IgG4+}/\text{IgG+} > 50\%$. El dosaje plasmático de subclases de IgG reveló niveles elevados de IgG4. Se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona por tres días con lo cual se obtuvo una respuesta favorable, sin recaídas en controles posteriores. Se destaca la importancia de considerar esta afección dentro de los diagnósticos diferenciales en pacientes con derrame pleural, teniendo en cuenta la respuesta generalmente favorable a los corticoides y las secuelas irreversibles que puede generar el retraso en su tratamiento.

Palabras clave: enfermedad relacionada a IgG4, pleuritis, derrame pleural.

Abstract

IgG4-related disease (IgG4-RD) is an uncommon multisystemic entity, characterized by lesions with a dense lymphoplasmacytic infiltrate with abundant immunoglobulin G (IgG) 4-positive cells, storiform fibrosis, obliterative phlebitis, and elevated level of serum IgG4. Thoracic involvement may affect the lungs, airways, mediastinum, and pleura and is observed in approximately 40% of the patients. We describe the case of a 66-year-old male patient with multiple comorbidities and a history of recurrent pleural effusion. Pleural biopsy revealed chronic pleuritis with obliterative phlebitis and a dense lymphoplasmacytic infiltrate. Immunostaining revealed: ≥ 40 IgG4+ cells/high power field and the $\text{IgG4+}/\text{IgG+}$ ratio is $> 50\%$. Plasma dosage of IgG subclasses revealed elevated levels of IgG4. Treatment with methylprednisolone pulses was started for three days, with which a favorable response was obtained, without relapses in subsequent controls. The importance of considering this pathology within the differential diagnoses in patients with pleural effusion is highlighted, owing its generally favorable response to corticosteroids and potential irreversible sequels a delayed treatment may impose.

Key words: IgG4 related disease, pleurisy, pleural effusion

Introducción

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es una entidad fibro-inflamatoria poco frecuente^{1,2}, caracterizada por lesiones con un denso infiltrado linfoplasmocítico con abundantes células positivas para inmunoglobulina G 4 (IgG), fibrosis estoriforme, flebitis obliterativa y frecuentemente niveles séricos elevados de IgG4^{2,3}. Es más frecuente en hombres y en mayores de 50 años^{4,5}. No existen aún datos sobre incidencia y prevalencia en Occidente⁶.

La expresividad clínica de la ER-IgG4 es variable, debido en parte a la capacidad de comprometer diversos órganos, por lo que el abordaje diagnóstico se basa en trastornos que comparten características clínicas, histopatológicas, serológicas, y la respuesta a tratamiento corticoideo, especialmente en etapas tempranas previas al desarrollo de fibrosis⁴. Los órganos más frecuentemente afectados son el páncreas, las glándulas salivales y los ganglios linfáticos, aunque puede comprometer esencialmente cualquier órgano o sistema³.

La afectación torácica puede incluir al parénquima pulmonar, las vías respiratorias, el mediastino y, en menor medida, la pleura⁵. El derrame pleural se ha descrito en un 4% de los pacientes, mientras que el pericárdico en un 2% de los casos, aunque generalmente aparecen junto a otras manifestaciones sistémicas y su presentación aislada es poco común³.

Dada la rareza de la enfermedad y la heterogeneidad de sus manifestaciones clínicas, resulta fundamental tener presente esta condición en el diagnóstico diferencial de compromisos tanto de órgano aislado como de las formas sistémicas. Comunicamos un caso clínico de pleuritis crónica aislada secundaria a enfermedad relacionada con IgG4.

Caso clínico

Varón de 66 años, ex-tabaquista grave de 20 paquetes/año, con antecedentes de obesidad, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus tipo II, hepatopatía crónica con hipertensión portal e hiperesplenismo, de causa no filiada tras haberse descartado causas tóxicas, virales, metabólicas y hepatitis autoinmune; hipotiroidismo, artritis psoriásica, insuficiencia renal crónica y pancitopenia a expensas de anemia ferropénica arregenerativa, linfopenia y trombocitopenia severa. Recibe tratamiento

crónico con hierro carboximaltosa, eritropoyetina y romiplostim por citopenias severas. Por otra parte, presentaba antecedente de derrame pleural derecho en agosto de 2020. El mismo se caracterizó como trasudado, con predominio linfocítico, de causa desconocida, por el cual recibió tratamiento con diuréticos con buena respuesta clínica.

En junio de 2021 consultó por dolor torácico súbito en hemitórax derecho asociado a disnea progresiva de clase funcional II, de tres semanas de evolución. Negó fiebre, tos, pérdida de peso u otra sintomatología relevante. Al examen físico se encontraba afebril, taquipneico, con saturación basal de oxígeno de 93%. La presión venosa yugular y la auscultación cardíaca fueron normales y destacaba una hipoventilación del hemitórax derecho, asociado a matidez a la percusión. No se detectaron adenopatías, hepatomegalia ni edemas. El laboratorio mostró los siguientes resultados: hemoglobina= 11.3 g/dl, hematocrito= 34.7%, plaquetas= 42x10⁹/l, leucocitos=4.8x10⁹/l (neutrófilos: 3.98x10⁹/l; linfocitos: 0.34x10⁹; eosinófilos: 0.1x10⁹/l; monocitos: 0.38x10⁹/l), proteína C reactiva= 13 mg/l, creatinina= 1.85 mg/dl, urea= 70 mg/dl, albúmina= 3.08 g/dl. La radiografía de tórax evidenció derrame pleural derecho masivo. Una angiotomografía de tórax mostró opacidades alveolares asociadas a vidrio esmerilado con engrosamiento de los septos interlobulillares a nivel del lóbulo superior e inferior derecho; signos de hepatopatía crónica, esplenomegalia y ascitis en cortes de abdomen. El ecocardiograma Doppler mostró función ventricular conservada, con moderada dilatación de aurícula izquierda. Se realizó drenaje pleural por toracotomía mínima que reveló líquido pleural seroso, con una relación de proteínas en líquido pleural/suero de 0.3, LDH= 131 U/l (LDH en líquido pleural/suero= 0.6). La tinción de Gram y el cultivo del líquido pleural fueron negativos; en la citología se observó un recuento de leucocitos de 110/mm³ con un 80% de linfocitos, no se observaron células neoplásicas. Las serologías para enfermedad reumatológica autoinmune (anticuerpos antinucleares, factor reumatoide) y virales (HIV, hepatitis B y C) fueron negativas. Las pruebas de reacción en cadena de polimerasa (PCR) para *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycoplasma pneumoniae* fueron negativas. Al existir un derrame pleural unilateral a repetición de causa desconocida, se realiza pleurectomía y pleurodesis derecha. La biopsia

de pleura parietal informó flebitis obliterativa con denso infiltrado linfoplasmocitario, sin fibrosis estoriforme. No se observaron infiltrados celulares sugestivos de malignidad, tumor fibroblástico inflamatorio, inflamación neutrofílica, necrosis prominente, vasculitis necrotizante ni inflamación granulomatosa (Figura. 1). La inmunofijación evidenció: ≥ 40 células IgG4+ por campo de alto poder y relación IgG4+/IgG+ $> 50\%$ (Figura 2). Posteriormente, el proteinograma por electroforesis evidenció gammaglobulinas de 2 g/dl; el dosaje de subclases mostró IgG1= 1692 mg/dl (VN= 382-929 mg/dl); IgG4= 100 mg/dl (VN= 3.9-86.4 mg/dl). Ante diagnóstico de ER-IgG4, se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona 250 mg/día por tres días consecutivos para luego continuar con una pauta descendente de 20 mg de prednisona. El paciente mostró una evolución favorable, sin recaída de derrame pleural en los controles ambulatorios posteriores por lo que se redujo paulatinamente la dosis de prednisona. Al momento de este informe, el paciente se encontraba con 5 mg de prednisona.

Discusión

La ER-IgG4 es una enfermedad de etiología aún desconocida, que comprende un amplio espectro de alteraciones que comparten características clínicas, serológicas e histopatológicas^{1,6}. La epidemiología de la enfermedad relacionada con IgG4 no ha sido completamente establecida⁷. La mayoría de los casos han sido descritos en Japón y en cohortes asiáticas^{4,7}. Un estudio evidenció una incidencia estimada de 1.08 casos por 100.000 habitantes en 2009⁷. La edad de presentación generalmente es entre la quinta y séptima década de la vida⁴, siendo más prevalente en hombres que en mujeres (ratio 3:1)⁶, tal como es el caso de nuestro paciente. Desde un punto de vista clínico, la ER-IgG4 generalmente se manifiesta por un síndrome constitucional inespecífico^{1,5}, si bien las manifestaciones clínicas varían dependiendo de la gravedad y de los órganos afectados⁷. En nuestro paciente, la principal afección fue el derrame pleural unilateral recurrente de predominio linfocítico, en cuyo caso resultó mandatorio la exclusión de diversas causas tales como enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, sistémicas y neoplásicas. La afectación pleural en ER-IgG4 se presenta con una incidencia³ del 4% de los casos, incluyendo afecciones tales como masa pleural, pleuritis con Describimos un caso de derrame pleural recurrente secundario a ER-IgG4. Dado que el derrame pleural puede obedecer a múltiples

fibrosis y derrame pleural, siendo rara su presentación como debut de la enfermedad⁸⁻¹¹. La citometría del líquido pleural se caracteriza por predominio de linfocitos y células plasmáticas con una alta concentración de IgG4 en la mayoría de los casos, si bien los hallazgos patológicos pueden ser diferentes de los informados en otros órganos en ER-IgG4, ya que se observan con menos frecuencia fibrosis estoriforme o flebitis obliterante^{8,9}.

Por otra parte, cabe destacar que el compromiso pleural puede presentarse de forma aislada o asociado a compromiso de otros órganos, más frecuentemente de origen hepatobiliar, renal, pulmonar y de glándulas salivales^{11,12}. En este caso, el paciente se presenta con antecedentes previos de hepatopatía crónica no filiada e insuficiencia renal crónica de causa etiopatogénica poco clara, no pudiéndose descartar su relación con ER-IgG4 en el contexto clínico, serológico y anatomopatológico que se nos plantea^{13,14}.

Dado que se trata una enfermedad con una gran heterogeneidad clínica, recientemente se han identificado cuatro fenotipos clínicos de ER-IgG4 mediante análisis de clases latentes^{11,12}, con el objetivo de ofrecer un marco sistemático que permita facilitar el reconocimiento temprano de la afección, identificar factores de riesgo y desarrollar estrategias de tratamiento personalizadas. El paciente descrito cumple con los criterios clasificatorios establecidos en 2019 por el American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR)¹⁵, que enfatizan la importancia de las características clínicas y radiológicas, así como los hallazgos serológicos y patológicos, y se presenta con características de compromiso multisistémico con afectación pleuropulmonar, y probablemente, renal y hepática, lo cual se corresponde con el fenotipo 4 de ER-IgG4. Finalmente, en cuanto al tratamiento, la mayoría de los pacientes responden de manera favorable a la terapia con glucocorticoides, pero la duración de dicha respuesta es variable^{6,11}. Más del 99% alcanzan remisión clínica, pero cerca de un tercio recaen, 33% de ellos intra-tratamiento esteroideo⁶. Sin tratamiento, esta entidad progresa a fibrosis⁷. En el caso descrito, la respuesta a la corticoterapia resultó favorable y satisfactoria, sin signos de recaída al momento actual.

Conclusión

etiologías, su aproximación diagnóstica es compleja permaneciendo incierta incluso luego del examen exhaustivo del líquido pleural y de la

biopsia pleural. En efecto, debido al polimorfismo en sus manifestaciones clínicas y su carácter multisistémico, la ER- IgG4 se considera una imitadora de enfermedades tanto benignas como malignas. Por lo tanto, a pesar de su baja incidencia, es necesario descartar esta entidad de la lista etiológica de derrame pleural, teniendo en cuenta la respuesta generalmente favorable a los corticoides y las secuelas graves e irreversibles que puede generar el retraso en su tratamiento.

Bibliografía

1. Ardila-Suarez O, Abril A, Gómez-Puerta J. Enfermedad relacionada con IgG4: revisión concisa de la literatura. *Reumatol Clin* 2017; 13:160–6.
2. 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* 2018; 40: 1197–206.
3. Tello-Sánchez M, Rodríguez-Duque MS, Loidi-López C, et al. Pleural and pericardial effusion as the only manifestation of IgG4-Related Disease. *Arch Bronconeumol* 2020; 56:597–99
4. Sociedad Argentina de Hepatología. Estudio multicéntrico de Argentina para el estudio del compromiso biliar asociado a IgG4. En: <https://www.aaeh.org.ar/es/trabajos-multicentricos>; consultado julio 2022.
5. Fernández Lorente L, López Álvarez D, García López V, et al. Enfermedad relacionada con IgG4: descripción de un caso con lesiones pulmonares, adenopatías mediastínicas e insuficiencia renal rápidamente progresiva. *Nefrología* 2015; 35:218–23
6. Agazzoni M, Barrenechea M, Bolaños S, et al. Enfermedad relacionada con IgG4: un desafío diagnóstico. *Revista Hematología* 2017; 21:71–6.
7. Navarro EP, Suso JP, Chamorro M, et al. Espectro clínico de la enfermedad relacionada con IgG4 en Colombia. *Rev colomb reumatol* 2018; 25:69–74
8. Mei F, Mancini M, Maurizi G, et al. Pleural Involvement in IgG4-Related Disease: Case Report and Review of the Literature. *Diagnostics* 2021; 11:1–9.

9. Murata Y, Aoe K, Mimura Y. Pleural effusion related to IgG4. *Curr Opin Pulm Med* 2019; 25:384–90.

10. Ailing Liu MD, Qianwen Zhang MD, Bo Liu MD, Ning Xu MD, Aijun Li MD. A case of immunoglobulin G4-related lung disease with bilateral diffuse infiltration. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96:50.

11. Lanzillotta M, Campochiaro C, Mancuso G, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease reflect different prognostic outcomes. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59:2435–42.

12. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH; ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Committee. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis* 2019; 78:406–12.

13. Saeki T, Kawano M, Mizushima I, et al. The clinical course of patients with IgG4-related kidney disease. *Kidney Int* 2013; 84:826–33.

14. Xue M, Shen Y, Fan X, Shen M, Yang L. Autoimmune Hepatitis with Elevated Serum IgG4 Levels Have a High Prevalence of Cirrhosis at Diagnosis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2021; 2021: 1–10.

15. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72:7–19.



Anexo de figuras

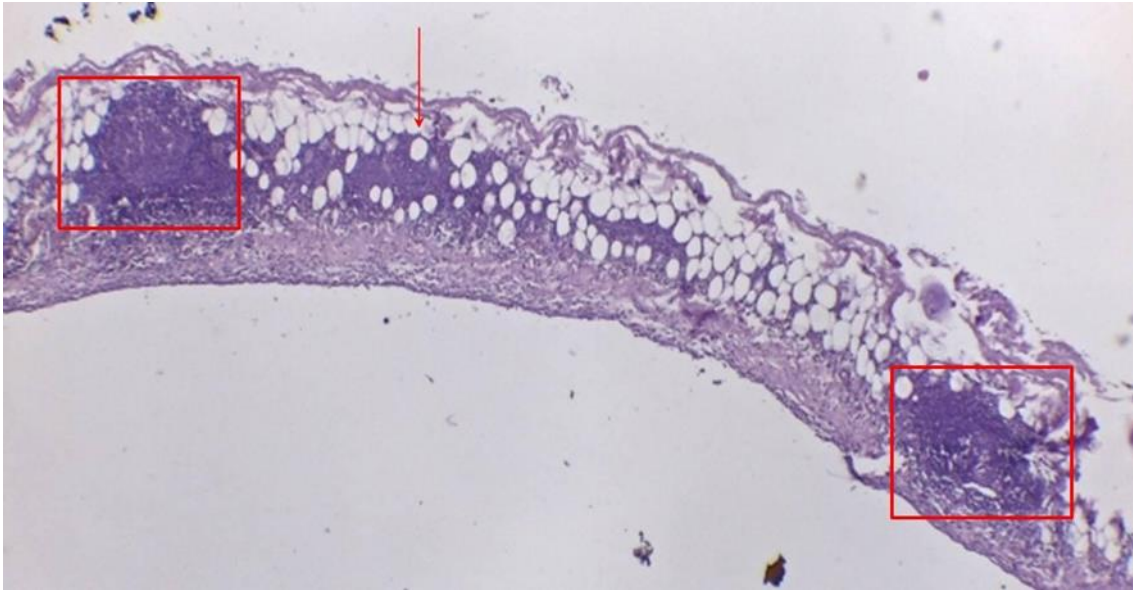


Figura 1. Pleura con infiltrado inflamatorio crónico, folicular (recuadros). Entre los folículos linfoides, infiltrado inflamatorio que se dispone de forma difusa (flecha), compuesto fundamentalmente por células plasmáticas

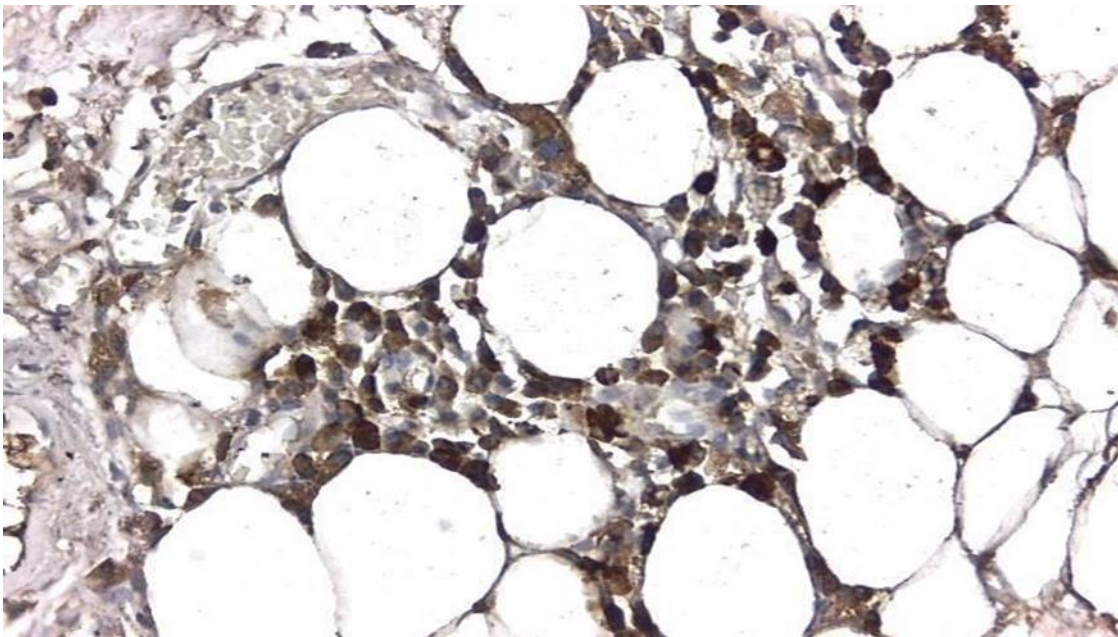


Figura 2. Inmunofijación: ≥ 40 células IgG4+ por campo de alto poder y relación IgG4+/IgG+ $> 50\%$

