



Revista Argentina de Reumatología

ISSN: 0327-4411

ISSN: 2362-3675

dario.scublinsky@reumatologia.org.ar

Sociedad Argentina de Reumatología
Argentina

Ortuño Lobo, Rossio Gardenia; Ragosa, Leandro Lauman; Sola, María
Fernanda; Giardullo, Constanza; Busso, Agustina; Martínez, Marina; Caldas,
Marcelo; García, Rodrigo; Figueroa, Facundo Nahuel; Díaz Aguiar, Pablo
Sialoadenitis esclerosante asociada a enfermedad por IgG4: reporte de un caso
Revista Argentina de Reumatología, vol. 33, núm. 2, 2022, -Junio, pp. 101-105
Sociedad Argentina de Reumatología
Argentina

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=692174274009>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

Casos clínicos

Sialoadenitis esclerosante asociada a enfermedad por IgG4: reporte de un caso

Sclerosing sialadenitis associated with IgG4 disease: case report

Rossio Gardenia Ortuño Lobo¹, Leandro Lauman Ragosa², María Fernanda Sola¹, Constanza Giardullo¹, Agustina Busso¹, Marina Martínez¹, Marcelo Caldas¹, Rodrigo García¹, Facundo Nahuel Figueroa³, Pablo Díaz Aguiar¹

Palabras clave: enfermedades relacionadas con IgG4; sialoadenitis esclerosante; tumor de Küttner.

Revista Argentina de Reumatología 2022; Vol. 33 (101-105)

¹ División Clínica Médica, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, El Palomar, Provincia de Buenos Aires, Argentina

² Medicina general, PRIM, Moreno, Provincia de Buenos Aires, Argentina

³ División Anatomía Patológica, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, El Palomar, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Rossio Gardenia Ortuño Lobo
E-mail: rossio.gardenia@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 08/03/22
Fecha de trabajo aceptado: 11/03/22

Conflictos de interés: los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

Key words: IgG4-related disease; sclerosing sialadenitis; Kuttner's tumor

RESUMEN

Las enfermedades relacionadas con IgG4 (ER-IgG4) son entidades fibroinflamatorias e inmunomediadas, caracterizadas por la afección multiorgánica, con la formación de pseudotumores que provocan lesión tisular y daño orgánico subsecuente. Se describe el caso de un paciente de 43 años que presentó sialoadenitis esclerosante y cumplió todos los criterios diagnósticos de enfermedad relacionada con IgG4.

ABSTRACT

IgG4-related diseases (IgG4-RD) are fibroinflammatory immune-mediated entities characterized by multiorgan involvement with the development of pseudotumors that cause tissue injury and subsequent organ damage. We describe the case of a 43-year-old man who presented sclerosing sialadenitis and fulfilled the diagnostic criteria for IgG4-related disease.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad relacionada con inmunoglobulina G4 (ER-IgG4) es una nueva entidad clínica con afectación sistémica fibroinflamatoria inmunomediada recientemente reconocida. Se caracteriza por la formación de infiltrados compuestos, principalmente por células plasmáticas IgG4+, células T CD4+ y CD8+, y por fibrosis en los órganos afectados^{1,2,3}. La sialoadenitis esclerosante crónica es parte del espectro de ER-IgG4. Se presenta como una masa indolora en cualquiera de las glándulas salivales mayores o menores, y a menudo simula malignidad.

El objetivo de este trabajo es presentar un caso clínico y la revisión de la literatura.

Caso clínico

Paciente masculino de 43 años, con antecedentes de exenolista, extabaquista y exconsumidor de sustancias ilícitas (cocaína, marihuana); parotiditis a los 13 años y COVID-19 leve en

2020. Consulta por cuadro clínico de 3 años de evolución caracterizado por tumoración a nivel de glándulas salivales submaxilares bilaterales, inicialmente dolorosas, que aumentaron de tamaño progresivamente, asociadas a sudoración nocturna, astenia, adinamia y episodios intermitentes de tos seca y broncoespasmo.

Como hallazgos positivos, al examen físico se objetiva agrandamiento bilateral de glándulas submaxilares de consistencia dura pétrea, de aproximadamente 3 cm de diámetro: la del lado izquierdo adherida a planos profundos, la del lado derecho móvil, ambas no dolorosas a la palpación (Figura 1).

En un primer laboratorio presenta: hemograma, proteína C reactiva (PCR) y velocidad de eritrosedimentación globular (VSG) dentro de parámetros normales. Serologías para sífilis, hepatitis B y C, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) negativas, proteinograma electroforético con fracción beta 2: 0,85 g% sobreestimada por fondo de inmunoglobulinas policlonales.

Se realiza ecografía de región cervical que informa conglomerado ganglionar de 40x28 mm en el lado derecho y 38x22 mm en el lado izquierdo.

Se efectúa punción aspirativa con aguja fina (PAAF) de ganglio cervical derecho con presencia de adenitis reactiva inespecífica, por lo cual se solicita biopsia glandular compatible con sialoadenitis crónica (en el material evaluado sin parénquima ganglionar). La tinción de Ziehl Neelsen y el cultivo Koch arrojan resultados negativos.

Frente a estos hallazgos, en primera instancia, se descarta patología infecciosa. Ante la sospecha de probable enfermedad autoinmune, se evalúan otros signos y síntomas que el paciente en su momento negó: fiebre, artritis, alopecia, lesiones cutáneas, fenómeno de Raynaud, úlceras orales o genitales, xeroftalmia y xerostomía.

En un nuevo laboratorio presenta anticuerpos antinucleares y factor reumatoideo negativos; los niveles de complemento resultan normales, dosaje de IgG4 sérica mayor a 3,44 g/L (valor de corte 0,864). Se realiza revisión de biopsia la cual exhibe glándula salival con marcada pérdida de acinos, ductos atróficos remanentes en un estroma con fibrosis colágena densa, e intenso infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario difuso y conformando folículos linfoides aislados. No se observan signos de flebitis obliterante ni fibrosis escleriforme. Se efectúan técnicas

de inmunomarcación automatizada con aparato Ventana-Benchmark ULTRA para CD138, IgG e IgG4, que evidencian positividad en plasmocitos maduros sin atipia, contabilizándose >10 plasmocitos IgG4 positivos por campo de gran aumento (CGA) (magnificación x400 por CGA), y una relación IgG4-IgG >40%. Los hallazgos histomorfológicos y de inmunohistoquímica se concluyen compatibles con sialoadenitis crónica esclerosante (Figuras 2 y 3).

Se interpreta cuadro como sialoadenitis crónica esclerosante asociada a enfermedad por IgG4.

Se realiza tomografía axial computada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis que evidencia, a nivel de parénquima pulmonar, aisladas imágenes compatibles con intersticiopatía no específica. Ecocardiograma transtorácico y espirometría, sin hallazgos de relevancia (Figura 4).

Se inicia tratamiento con glucocorticoides 80 mg/día ajustado al peso del paciente con respuesta favorable. Actualmente, continúa seguimiento por el Servicio de Inmunología.

Figura 1: Se observa tumoración bilateral a nivel de glándulas submaxilares.



Figura 2: A) (HyE, 100X) Se evidencia infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario difuso y en un folículo linfóide secundario (*), constituido por linfocitos y plasmocitos maduros; densa fibrosis coexistente (**) con pérdida sustancial de estructuras acinares y ductos atróficos. B) (HyE, 400X) Plasmocitos maduros. C) (Inmunotinción AE1/AE3, 100X) Ductos atróficos remanentes, inmunoreactivos para queratinas.

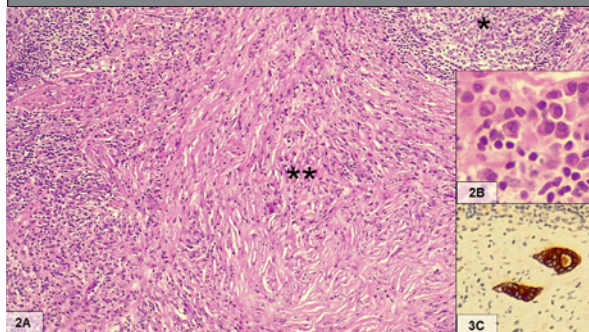


Figura 3: (Inmunotinción IgG4) A) (HyE, 100X). B) (HyE, 400X): Plasmocitos maduros inmunoreactivos para IgG4.

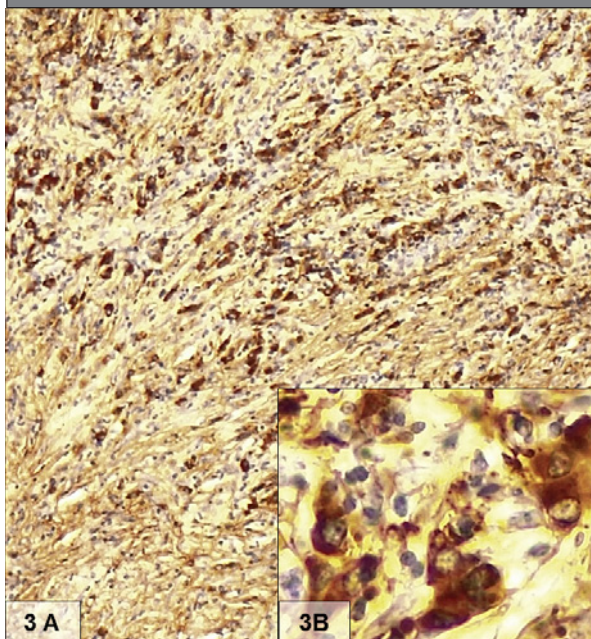
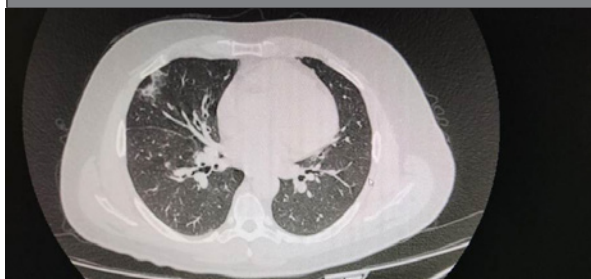


Figura 4: Se observan aisladas imágenes compatibles intersticiopatía no específica.



DISCUSIÓN

La ER-IgG4 es una rara afección fibroinflamatoria multiorgánica de etiología desconocida⁵.

Por lo general, se presenta con agrandamiento de órganos que imita un tumor, que puede afectar a cualquiera, incluyendo glándulas lagrimales, órbitas, glándulas salivales mayores, páncreas, conductos biliares, retroperitoneo, pulmones, riñones, aorta, fibrosis retroperitoneal anterolateral, paquimeninges y glándula tiroides^{1,5,7}.

La evolución lenta y la respuesta rápida al tratamiento con corticoides son algunos de sus rasgos característicos^{6,7}.

Sarles et al. la describieron por primera vez en 1961 en pacientes que padecían pancreatitis e hipergammaglobulinemia. Hammano (2001) y Kamisawa (2003) enfatizaron y sellaron la naturaleza sistémica del proceso y su relación con la IgG4⁴.

En cuanto a su epidemiología, no existe hasta el momento información suficiente. Según datos provenientes de Japón, la prevalencia estimada es de 2,63-10,2 casos por millón de habitantes, con una incidencia de 336-1.300 casos nuevos por año; afecta con mayor frecuencia a hombres con una relación de hombre-mujer de 3:1, y el rango de edad promedio es de aproximadamente 60 años^{1,6,8}.

Las características clínicas son: evolución insidiosa, ausencia de fiebre y rara insuficiencia rápida y aguda de cualquier órgano.

El órgano más afectado es el páncreas y fue el primer órgano en reconocerse como parte de la ER-IgG4.

Las glándulas salivales son el segundo sitio más común de presentación de la ER-IgG4. La aparición en el área de la cabeza y el cuello se estima en un 20%².

La afectación de las glándulas parótidas, submaxilares y sublinguales se manifiesta como masas firmes, indoloras, generalmente bilateral en el cuello, que imita procesos neoplásicos, infecciosos e inflamatorios. Algunos pacientes pueden experimentar dolor, secreción e hinchazón. La naturaleza indolente y de evolución lenta es lo que conlleva una duración de síntomas reportada de hace muchos años, similar a lo sucedido con nuestro paciente^{2,3,5}.

Se conoce como tumor de Küttner a la sialoadenitis esclerosante relacionada con IgG4 de las glándulas submaxilares, y como enfermedad de Mikulicz al compromiso indoloro, bilateral y asimétrico de las glándulas parótidas, submaxilares y lagrimales⁵.

La histopatología es fundamental para el diagnóstico de ER-IgG4. Las principales características patológicas centrales incluyen: infiltración linfocítica, flebitis obliterada y fibrosis estoriforme en las lesiones afectadas. Los linfocitos B IgG4+ y los linfocitos T CD4+ y CD8+ suelen estar presentes, y la mayoría de IgG en los órganos afectados es IgG4. El hallazgo de abundantes células plasmáticas IgG4+ es útil para diferenciar la ER-IgG4 de otros trastornos con una presentación similar⁹.

El diagnóstico de la ER-IgG4 es un desafío y se requiere un alto índice de sospecha después de descartar procesos infecciosos y neoplásicos.

En octubre de 2019 la American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against

Rheumatism (EULAR) aprobaron criterios diagnósticos para el reconocimiento de esta nueva entidad basados en: 1) agrandamiento de órganos, masas, lesiones nodulares o disfunción de órganos; 2) aumento de la concentración de IgG4 en suero >135 mg/dL; 3) infiltración de células IgG4+ (>10 células/campo de alta potencia y proporción de células IgG4+ / IgG+ >40%). Los pacientes que cumplen los criterios de órganos específicos (1, 2, 3) tienen un diagnóstico definitivo. Un diagnóstico de ER-IgG4 es posible en pacientes que cumplen los criterios 1 y 2, pero con resultados negativos en histopatología o sin examen histopatológico, mientras que el diagnóstico de IgG4-RD es probable en pacientes con afectación de órganos (1), pero sin aumento de la concentración de IgG4^{4,5}. Nuestro paciente cumplió con todos los criterios diagnósticos.

Los estudios imagenológicos -como la tomografía computarizada, la resonancia magnética y la ultrasonografía- son herramientas útiles para evaluar el compromiso de órganos, monitorear las respuestas terapéuticas y guiar los tratamientos intervencionistas para ER-IgG4^{2,9}.

Las pruebas de laboratorio son de ayuda adicional para el diagnóstico de ER-IgG4. El nivel sérico de IgG4 puede estar elevado con una sensibilidad del 87,2% y una especificidad del 82,6 %¹. Una concentración sérica de IgG4 >135 mg/dL se definió como un valor umbral para el diagnóstico, ya que tiende a aumentar con el número de órganos afectados y suele disminuir después del tratamiento con glucocorticoides^{9,10}. Sin embargo cabe mencionar que el efecto prozona puede conducir a una subestimación de los niveles séricos de IgG4 y podría explicar algunos resultados falsos negativos en pacientes con diagnóstico definitivo de ER-IgG4^{11,12}. Con el efecto prozona, se informa una concentración sérica de IgG4 completamente normal a pesar de que el paciente parece tener características clínicas compatibles con ER-IgG4 activo en múltiples órganos^{13,14}. En un estudio, 10 de 38 pacientes tenían niveles séricos de IgG4 falsamente bajos debido al efecto prozona¹².

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 caso. El tratamiento con glucocorticoides representa la primera línea para inducir la re-

misión en todos los pacientes con ER-IgG4 activa. La dosis de corticoides consiste típicamente en 0,6-1 mg/kg de prednisona. Aunque no existe un consenso universal sobre la duración del tratamiento y los regímenes de reducción gradual, los expertos sugieren que se mantenga la dosis inicial de esteroides durante al menos 2 a 4 semanas y luego gradualmente reducir cada 2 semanas durante un período de 3 a 6 meses^{7,8,10}.

Al menos un tercio de los pacientes experimenta una recaída después de la interrupción de los glucocorticoides y, en este caso, se indica un nuevo tratamiento. Después de una recaída, se debe considerar la introducción de un agente ahorrador de esteroides⁶.

Las terapias contra las células B (CD(+)) como rituximab no solo producen una reducción en el tamaño, sino una resolución completa de las masas tumorales características de ER-IgG4.

CONCLUSIONES

Este caso muestra la importancia de reconocer una entidad clínica poco frecuente y solapada, dado que el subdiagnóstico repercute en el manejo adecuado del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aboulénain S, Miquel TP, Maya JJ. Immunoglobulin G4 (IgG4)-related sialadenitis and dacryoadenitis with chronic rhinosinusitis. *Cureus* 2020 Aug 15;12(8):e9756.
2. Kaminski B, Błochowiak K. Mikulicz's disease and Küttner's tumor as manifestations of IgG4-related diseases: a review of the literature. *Reumatologia* 2020;58(4):243-250.
3. Gurwale SG, Gore CR, Gulati I, Dey I. Immunoglobulin G4-related chronic sclerosing sialadenitis: an emerging entity. *J Oral Maxillofac Pathol* 2020;24:S135-8.
4. García-Carrasco M, Gómez R, Pérez N, et al. Enfermedad por IgG4: evaluación de cuatro casos clínicos y revisión de los tratamientos disponibles. *Autoinmunidad* 2017; 21(2):20-27.
5. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, et al; American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism. IgG4-Related Disease Classification Criteria Working Group. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol* 2020 Jan;72(1):7-19.
6. Floreani A, Okazaki K, Uchida K, Gershwin ME. Enfermedad relacionada con IgG4: epidemiología cambiante y nuevos pensamientos sobre una enfermedad multisistémica. *J Transl Autoimmun* 2020;4:100074.
7. Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:702-714.
8. Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ* 2020 Jun 16;369:m1067.

9. Maehara T, Moriyama M, Nakamura S. Review of a novel disease entity, immunoglobulin G4-related disease. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2020 Feb;46(1):3-11.
10. Zhang Wen, Stone John H. Management of IgG4-related disease. The Lancet Rheumatology 2019;1(1):e55-e65.
11. Egner W, Swallow K, Lock RJ, Patel D. Falsely low immunoglobulin (Ig)G4 in routine analysis: how not to miss IgG4 disease. Clin Exp Immunol 2016 Oct;186(1):57-63.
12. Khosroshahi A, Cheryk LA, Carruthers MN, Edwards JA, Bloch DB, Stone JH. Brief report: spuriously low serum IgG4 concentrations caused by the prozone phenomenon in patients with IgG4-related disease. Arthritis Rheumatol 2014 Jan;66(1):213-7.
13. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. Ann Rheum Dis 2015 Jan;74(1):14-8.
14. Pieringer H, Parzer I, Wöhrer A, Reis P, Oppl B, Zwerina J. IgG4-related disease: an orphan disease with many faces. Orphanet J Rare Dis 2014 Jul 16;9:110.