

# Enfermedad linfoproliferativa multiorgánica asociada a inmunoglobulina G4

María T. Bourlon<sup>1</sup>, Mónica Chapa<sup>2</sup>, Fredy Chablé Montero<sup>3</sup> y Jorge Hernández Calleros<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Interna; <sup>2</sup>Departamento de Radiología e Imagen; <sup>3</sup>Departamento de Patología; <sup>4</sup>Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.

## Resumen

Se presenta el caso de una mujer con enfermedad linfoproliferativa multiorgánica por inmunoglobulina G4 (IgG4) con afectación extensa manifestada por dacrioadenitis, sialoadenitis, parotiditis, pancreatitis, neumonitis, linfadenopatías y púrpura trombocitopénica inmunológica. Se documentó elevación de reactantes de fase aguda, hipergammaglobulinemia policlonal, positividad para anticuerpos antinucleares y factor reumatoide. Por tomografía computarizada (TC) se denotó crecimiento bilateral de glándulas lacrimales, parótidas y submandibulares; engrosamiento septal intersticial y páncreas aumentado de tamaño de manera difusa. El estudio histológico mostró infiltración tisular de células plasmáticas a nivel glandular y ganglionar con > 30% de células IgG4 positivas. Se administró tratamiento inmunosupresor con esteroide y azatioprina con excelente respuesta clínica; se muestra en el texto la mejoría denotada por imagen y el descenso en los marcadores de inflamación, que llevaron a la remisión de la sintomatología.

**PALABRAS CLAVE:** Pancreatitis autoinmune. Enfermedad esclerosante asociada a IgG4. Enfermedad hiper-IgG4.

## Abstract

We report a case of a woman with lymphoproliferative multiorganic immunoglobulin G4 (IgG4) related disease with extensive involvement showing dacryoadenitis, sialoadenitis, parotiditis, pancreatitis, pneumonitis, lymphadenopathy and immune thrombocytopenic purpura. Serum elevation of acute phase reactant, polyclonal hypergammaglobulinemia, positivity for antinuclear antibodies and rheumatoid factor was found. Histologically plasma cell infiltration was demonstrated on glandular and lymphatic tissue and immunochemistry was positive for IgG4 in > 30%. Immunosuppressive treatment with steroids and azathioprine was given with an excellent clinical response, the marked radiologic evidence of improvement and the decrease in inflammatory makers that conducted to symptom remission are shown in the text.

**KEY WORDS:** Autoimmune pancreatitis. IgG4-related sclerosing disease. Hyper-IgG4 disease.

## Introducción

La enfermedad esclerosante asociada a IgG4 es una novedosa condición clinicopatológica en la que impera un estado inflamatorio sistémico profuso. Se caracteriza por la infiltración tisular de células plasmáticas, de las que una gran

proporción es productora de IgG4. La IgG4 es un anticuerpo dinámico y poco comprendido que suele mimetizar al factor reumatoide (generando falsos positivos) y cuya producción suele desencadenarse por antígenos no microbianos. Si bien se ha vinculado con características no patológicas, en situaciones especiales desencadena daño orgánico manifestado por enfermedades esclerosantes<sup>1</sup>. Las condiciones inflamatorias asociadas incluyen fibrosis retroperitoneal, tumor retroorbital, tiroiditis de Riedel, sialoadenitis crónica esclerosante, pancreatitis autoinmune, colangitis esclerosante y bronquiolitis obliterante con neumonía organizada<sup>2</sup>. El *milieu* inflamatorio crónico es el gatillo para la aparición de fibrosis extensa documentada en los pseudotumores inflamatorios,

### Correspondencia:

María T. Bourlon  
Departamento de Medicina Interna  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas  
y Nutrición Salvador Zubirán  
Vasco de Quiroga, 15  
Col. Sección XVI, C.P. 1400, México, D.F.  
E-mail: maitebourlon@gmail.com

Fecha de recepción: 31-08-2011  
Fecha de aceptación: 03-09-2011

granulomas de células plasmáticas, fibrosis sistémica, xantofibrogranulomatosis y fibroesclerosis multifocal, que son manifestaciones de esta entidad<sup>3</sup>.

## Presentación del caso

Mujer de 34 años que inició, 24 meses previos a su valoración, con xerostomía, disfagia a sólidos, prurito ocular y xeroftalmia. Unos 12 meses antes de su ingreso presentó aumento de volumen del párpado izquierdo, con crecimiento de la glándula lacrimal de 1.5 cm, indurada, móvil y no fija a estructuras subyacentes. Se agregó edema palpebral bilateral, linfadenopatías inframandibulares, crecimiento parotideo bilateral y pérdida de cabello. Como sintomatología sistémica presentó dolor abdominal inespecífico, náusea, vómito y pérdida de peso de 15 kg (aproximadamente el 30% del peso corporal en seis meses). En los ocho meses precedentes a su llegada a la institución recibió valoración oftalmológica por un absceso periorbitario y proptosis. Se documentó por TC ocupación de los espacios extraconales por tejido blando compatible con enfermedad linfoproliferativa orbitaria. Se le realizó biopsia de la lesión, con reporte histopatológico de lesión linfoepitelial sugestiva de síndrome de Sjögren.

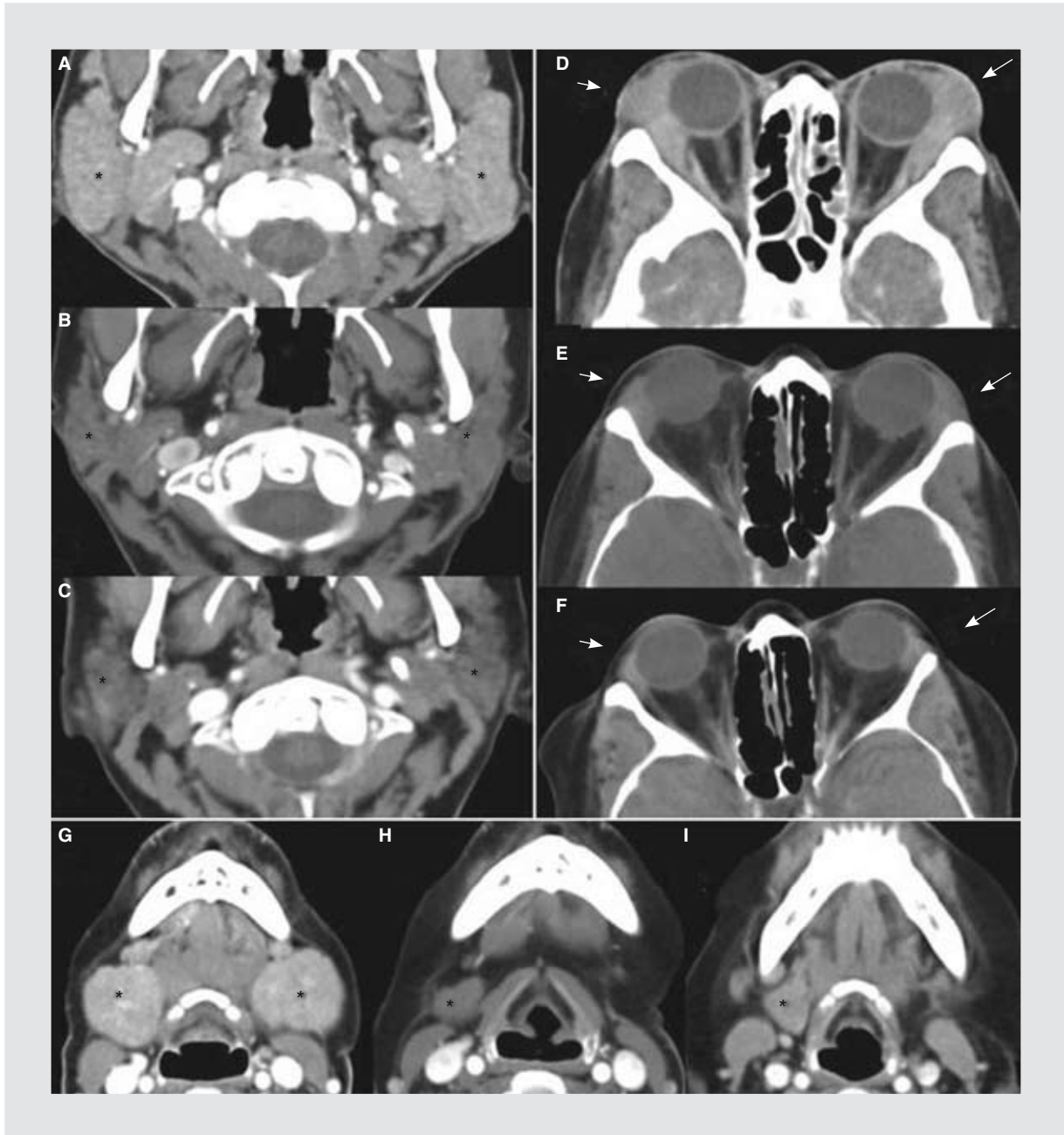
En su valoración de ingreso se encontró una prueba de Schirmer positiva en ojo izquierdo de 8 mm. Exoftalmometría: base 103, ojo derecho 16 mm y ojo izquierdo 18 mm, sin desplazamiento del globo ocular. Glándulas lacrimales aumentadas (2+ el ojo derecho y 4+ el izquierdo), lobuladas, desplazables, no dolorosas e hiperémicas. En la cavidad bucal aumento del espesor palatino duro bilateral. Parotidomegalia de 5 cm bilateralmente, crecimiento de glándulas submandibulares bilateralmente y presencia de linfadenopatías generalizadas.

En los estudios inmunológicos resaltó que se encontró con trombocitopenia persistente alrededor de 70,000 plaquetas/ $\mu$ l. Hipergammaglobulinemia con globulinas de 5.5 g/dl e IgG sérica elevada 4,740 mg/dl (846-1,868 mg/dl) con electroforesis e inmunofijación en suero, que denotaron un patrón policlonal. Los estudios inmunológicos revelaron: velocidad de sedimentación globular (VSG) 55 mm/h, factor reumatoide elevado, anticuerpos antinucleares positivos, anticuerpos anti-SSA y anti-SSB negativos. La determinación de IgG4 se encontró dentro de parámetros normales. Se realizaron serologías para VIH y hepatitis virales, que resultaron negativas, se excluyó tuberculosis y otras entidades infecciosas.

Se realizó TC contrastada. En cabeza y cuello se encontró pansinusitis, tejido infiltrativo en párpados, glándula lacrimal con aumento de volumen, heterogénea, ocupando 2/3 del techo orbitario, ocupación tumoral orbitaria bilateral, linfadenopatías generalizadas de predominio en cadena cervical, parotidomegalia y crecimiento de glándulas submandibulares (Fig. 1). En tórax en la ventana para parénquima pulmonar se encontró engrosamiento septal intersticial, pequeños nódulos milimétricos y áreas de vidrio despulido, de predominio en el lóbulo medio derecho (Fig. 2). Las imágenes de abdomen revelaron aumento difuso del tamaño del páncreas y múltiples adenopatías en hilio esplénico (Fig. 3).

Se practicó estudio histopatológico a los tejidos blandos extraconales, los cuales mostraron infiltrado linfoplasmocitario y fibrosis compatibles con enfermedad esclerosante asociada a IgG4. También se realizó biopsia de mucosa de paladar, biopsia incisional del conducto de Warthin izquierdo, biopsia de la glándula lacrimal izquierda, biopsia excisional de la glándula submandibular izquierda y del ganglio linfático inguinal izquierdo. Los cortes histológicos de paladar y del conducto de Warthin mostraron infiltrado inflamatorio intenso constituido principalmente por linfocitos y células plasmáticas, las cuales mostraron un patrón periductal importante asociado con áreas irregulares de fibrosis. Inicialmente, estos hallazgos fueron compatibles con enfermedad de Mikulicz. Los cortes histológicos de glándula lacrimal y de glándula submandibular evidenciaron atrofia acinar intensa asociada con infiltrado linfoplasmocitario intenso y áreas de fibrosis en banda. El ganglio linfático inguinal mostró hiperplasia folicular linfoide con zonas de fibrosis capsular y subcapsular asociada con proliferación de células plasmáticas, las cuales focalmente infiltraban la pared de vénulas causando flebitis obliterante. El estudio de inmunohistoquímica en cortes de glándula submandibular y ganglio linfático evidenciaron doble positividad para IgG e IgG4 en > 30% de las células plasmáticas, lo cual corroboró el diagnóstico de dacrioadenitis, sia-loadenitis y linfadenitis asociada a IgG4 (Fig. 4). Adicionalmente, se analizaron biopsias transendoscópicas de hígado y páncreas, las cuales mostraron focos de fibrosis e infiltrado inflamatorio crónico leve.

Se inició tratamiento inmunosupresor con prednisona 60 mg/día; presentó diabetes *mellitus* secundaria y datos compatibles con miopatía asociada al fármaco, por lo que se agregó azatioprina para lograr reducción en la dosis de esteroide. La respuesta al tratamiento fue evidenciada clínicamente con disminución del tamaño



**Figura 1.** Tomografía computarizada de cabeza y cuello, en la que se denota el involucro glandular al diagnóstico y en el seguimiento. Se muestra la imagen al diagnóstico de la paciente (A, D, G), a los dos meses de haber iniciado el tratamiento inmunosupresor (B, E, H) y al año de seguimiento (C, F, I). Imagen izquierda: TC a nivel de base de cráneo. **A:** aumento de volumen de ambas glándulas parótidas (\*) a expensas del lóbulo superficial y profundo, con densidad heterogénea. **B:** importante disminución del tamaño y atenuación de las glándulas parótidas. **C:** glándulas parótidas de tamaño y densidad normal a un año de B. Imagen derecha: TC a nivel de las órbitas. **D:** incremento de volumen de ambas glándulas lacrimales (flechas) que penetran en la cavidad orbitaria y provocan proptosis. **E:** disminución del tamaño y atenuación de las glándulas lacrimales. **F:** glándulas lacrimales de aspecto normal. Imagen inferior: TC contrastada a nivel de la mandíbula. **G:** aumento de volumen de las glándulas submandibulares con importante realce con el contraste. **H:** disminución del tamaño y atenuación de la glándula submandibular derecha, con ausencia de la glándula submandibular izquierda (por biopsia excisional). **I:** glándula submandibular derecha sin alteraciones.

glandular lacrimal, parotideo y submandibular, así como reducción de las linfadenopatías. Los estudios de laboratorio mostraron recuperación de la cuenta plaquetaria,

descenso en marcadores de inflamación (Tabla 1). Se muestra la evolución radiológica de la enfermedad en la TC obtenida a los dos meses de haber iniciado el



**Figura 2.** Tomografía computarizada de tórax con evidencia de involucro pulmonar. **A:** engrosamiento septal intersticial, con pequeños nódulos milimétricos, y áreas de vidrio despulido, de predominio en el lóbulo medio. **B:** disminución del engrosamiento septal, con persistencia de algunos nódulos milimétricos en el lóbulo medio. **C:** a un año de B, solamente se identifican escasos nódulos milimétricos, sin otras alteraciones del intersticio pulmonar.



**Figura 3.** Tomografía computarizada de abdomen con contraste oral e intravenoso en fase portal. **A:** páncreas incrementado de tamaño de manera difusa, sin alteración del conducto pancreático. Múltiples adenopatías en el hilio esplénico. **B:** disminución del tamaño del páncreas (\*), así como de los ganglios en el hilio esplénico. **C:** a un año de B, disminución del tamaño de páncreas (\*), sin calcificaciones ni alteraciones del conducto pancreático.

tratamiento y al año de vigilancia, en donde se aprecia de manera objetiva la mejoría sistémica (Figs. 1-3).

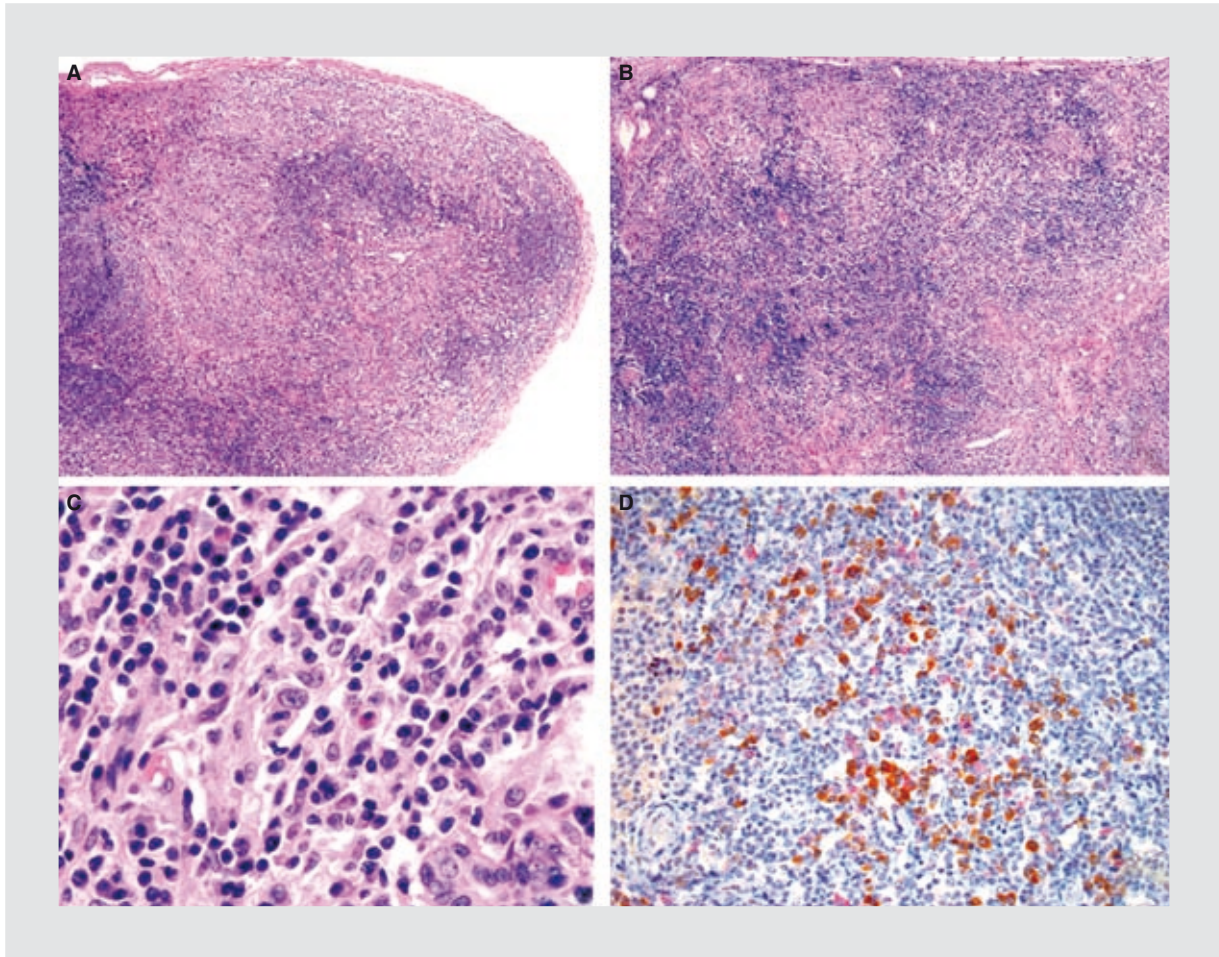
## Discusión

Las descripciones iniciales del síndrome hiper-IgG4 se realizaron a principios de la década de 1960. Sin duda, la entidad más estudiada fue la pancreatitis autoinmune, y ello derivó en que los reportes iniciales hablaran de manifestaciones pancreáticas y extrapancreáticas<sup>4</sup>. No obstante, el infiltrado rico en células plasmáticas IgG4 fue descrito en varios órganos, llevando a la conclusión de que se trata de una enfermedad sistémica no exclusiva del páncreas, generándose el concepto de la enfermedad esclerosante asociada a IgG4<sup>5</sup>. El caso expuesto ejemplifica claramente esta entidad clinicopatológica dado el abanico de manifestaciones, que incluyeron: dacrioadenitis, sialoadenitis, parotiditis, neumonitis, pancreatitis y linfadenitis,

con demostración histológica de depósito tisular de esta paradigmática IgG4.

Esta enfermedad frecuentemente simula procesos neoplásicos y se puede confundir con un adenocarcinoma de páncreas, o bien un linfoma cuando existe involucro glandular o linfático<sup>6</sup>. El florido cuadro de proptosis y exoftalmos originados por abundante tejido infiltrativo extraconal orbitario, asociado al marcado crecimiento de glándulas exócrinas y linfadenopatías generalizadas, obligó a contemplar una enfermedad hematológica maligna como diagnóstico diferencial. La enfermedad de Mikulicz (crecimiento simétrico, indoloro y bilateral de las glándulas lacrimales, parótidas y submandibulares) que presentó esta mujer difiere del síndrome de Sjögren por cursar con elevación de la IgG4 sérica e infiltración glandular por células plasmáticas IgG4. Además, tal como se presenta en este caso, suelen tener serología negativa para anti-SSA y anti-SSB, y su respuesta a los esteroides es habitualmente satisfactoria<sup>7,8</sup>.





**Figura 4.** Hallazgos histopatológicos. **A:** glándula lagrimal. Vista panorámica con extensas áreas de fibrosis e infiltrado inflamatorio intenso, el cual sustituye casi por completo el tejido glandular. También se observan conductos atróficos. **B:** glándula salival. Vista panorámica con infiltrado inflamatorio intenso, el cual produce atrofia tubular y glandular. **C:** glándula salival. El infiltrado inflamatorio muestra predominio de células plasmáticas. También se observa fibrosis intersticial. En la esquina inferior derecha se muestra un conducto salival atrófico. **D:** estudio de inmunohistoquímica. Anticuerpos para IgG (Marca Dako; dilución 1:600) en dorado y para IgG4 (Marca Zymed; dilución 1:200) en magenta. Más del 30% de las células plasmáticas muestran doble marcaje para IgG e IgG4.

**Tabla 1.** Síntesis de la evolución clínica y de marcadores inflamatorios

Parámetros de respuesta	Basal	2 meses después de haber iniciado el tratamiento	14 meses después de haber iniciado el tratamiento
Clínica			
- Glándulas lacrimales	1.5 cm	1.0 cm	No palpables
- Glándulas parótidas (eje mayor)	Parotidomegalia severa (6 cm)	Parotidomegalia leve (4 cm)	Tamaño normal (< 3 cm)
- Linfadenopatías	> 1.5 cm	< 1.0 cm	Ausentes
Laboratorio			
- Leucocitos (µl)	7,600	6,800	7,600
- Plaquetas (µl)	72,000	177,000	141,000
- VSG (mm/h)	77	5	5
- PCR (mg/dl)	-	0.04	0.2
- IgG sérica (846-1,868 mg/dl)	4,740	870	868
- C3 (90-180 mg/dl)	39.8	55.4	128
- C4 (10-40 mg/dl)	< 1.67	2.64	14

En la tabla se exponen los parámetros clínicos y los resultados seriados de laboratorio de la paciente en tres momentos distintos (basal, y a los 2 y 14 meses de haber iniciado el tratamiento. PCR: proteína C reactiva; C3: fracción C3 del complemento; C4: fracción C4 del complemento.

Una vez demostrado en el estudio histopatológico una infiltración densa por células plasmáticas IgG4 positivas y linfocitos T CD4<sup>-</sup> o CD8<sup>-</sup> en tejido glandular, asociado a flebitis obliterante y fibrosis, se puede asumir la presencia de neumonía intersticial asociada a IgG4 dados los hallazgos imagenológicos y la ulterior respuesta a tratamiento. Asimismo, el crecimiento difuso del páncreas englobado en el contexto clínico hace concluir pancreatitis autoinmune. El involucro sistémico tan extenso en esta paciente se refleja también en lesiones relacionadas, pero poco frecuentes en el síndrome hiper-IgG4, como es la púrpura trombocitopénica inmunológica<sup>9</sup>. Las lesiones pancreáticas y extrapancreáticas suelen tener buena respuesta al tratamiento con esteroides, como se evidenció en la evolución de la paciente, pero suelen dejar en su curso fibrosis residual<sup>10</sup>.

## Bibliografía

1. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:469-77.
2. Kamisawa T. IgG4-positive plasma cells specifically infiltrate various organs in autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2004;29:167-8.
3. Neild GH, Rodríguez-Justo M, Wall C, Connolly JO. Hyper-IgG4 disease: report and characterisation of a new disease. *BMC Med*. 2006;4:23.
4. Montefusco PP, Geiss AC, Bronzo RL, Randall S, Kahn E, McKinley MJ. Sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis, and Sjögren's syndrome: a syndrome complex. *Am J Surg*. 1984;147:822-6.
5. Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14(25):3948-55.
6. Raina A, Yadav D, Krasinskas AM, et al. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large US center. *Am J Gastroenterol*. 2009;109(9):2295.
7. Yamamoto M, Harada S, Ohara M, et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjogren's syndrome. *Rheumatology*. 2005;44:227-34.
8. Kamisawa T, Takuma K, Kuruma S, et al. Lacrimal gland function in autoimmune pancreatitis. *Inter Med*. 2009;48:939-43.
9. Ohara H, Nakazawa T, Sano H, et al. Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2005;31(3):232-7.
10. Kastendieck H, Hüselmann H. Xanthofibrogranulomatosis. Classification, localization, morphology, pathogenesis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1978;380(3):237-59.