

Síndrome de solapamiento: granulomatosis con poliangeítis y enfermedad orbitaria por IgG4

María L. Molina, Valeria F. Nuñez-Marcón, Ingrid T. Yañez

Sección Plástica Ocular, Servicio de Oftalmología, Hospital Central, Mendoza.

Recibido: 19 de agosto de 2021.

Aprobado: 29 de marzo de 2022.

Autor corresponsal

Dra. Ingrid T. Yañez
Hospital Central de Mendoza
Leandro N. Alem 450
(5500) Mendoza, Argentina
+54 261 4490565
ingridtyc@gmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSNe 1851-2658)

2022; 15(2): e211-e217.

Resumen

Objetivo: Presentar un caso clínico con diagnóstico de granulomatosis con poliangeítis que se asoció posteriormente con enfermedad por IgG4-RD orbitaria.

Caso clínico: Se presentó un varón de 31 años de edad con un cuadro inflamatorio severo de los tejidos perioculares, por lo que se realizaron análisis de laboratorio, tomografía axial computada de órbita y biopsia de la glándula lagrimal para diagnóstico de su enfermedad. Mediante el estudio anatomopatológico de la glándula lagrimal se estableció el diagnóstico de IgG4-RD orbitaria, mientras que el diagnóstico de granulomatosis con poliangeítis se obtuvo a partir de la clínica y de los análisis de laboratorio.

Conclusiones: La asociación entre la granulomatosis con poliangeítis y la enfermedad por IgG4-RD orbitaria es posible, tal como se evidenció en el caso presentado. Si bien hasta el momento ha sido poco reportado, serán necesarios más estudios para conocer qué tan frecuente puede ser esta asociación.

Palabras clave: granulomatosis con poliangeítis, enfermedad por IgG4, anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos, vasculitis, glándula lagrimal.

Overlap syndrome: granulomatosis with polyangiitis and IgG4 orbital disease

Abstract

Objective: To present a clinical case with a diagnosis of granulomatosis with polyangiitis subsequently associated with orbital IgG4-RD disease.

Clinical case: A 31-year-old male presented with severe inflammation of the periocular tissues. Laboratory tests, computed tomography of the orbit and biopsy of the lacrimal gland were performed to diagnose the disease. Through the anatomopathological study of the lacrimal gland, the diagnosis of orbital IgG4-RD was established, while the diagnosis of granulomatosis with polyangiitis was obtained from clinical and laboratory analysis.

Conclusions: The association between granulomatosis with polyangiitis and orbital IgG4-RD disease is possible, as evidenced in the presented case. Although it has been little reported so far, further studies will be necessary to know how frequent this association may be.

Key words: granulomatosis with polyangiitis, IgG4 disease, anti-neutrophil cytoplasmic antibody, vasculitis, lacrimal gland.

Síndrome de sobreposição: granulomatose com poliangeíte e doença orbitária por IgG4

Resumo

Objetivo: Apresentar um caso clínico com diagnóstico de granulomatose com poliangeíte que foi posteriormente associada à doença orbitária IgG4 (IgG4-RD).

Caso clínico: Homem de 31 anos apresentou quadro inflamatório grave dos tecidos perioculares, para o qual foram realizados exames laboratoriais, tomografia computadorizada de órbita e biópsia da glândula lacrimal para diagnóstico da doença. Através do estudo anatomopatológico da glândula lacrimal foi estabelecido o diagnóstico de IgG4-RD orbital, enquanto o diagnóstico de granulomatose com poliangeíte foi obtido a partir de exames clínicos e laboratoriais.

Conclusões: A associação entre granulomatose com poliangeíte e doença de IgG4-RD orbital é possível, como evidenciado no caso apresentado. Embora pouco tenha sido relatado até o momento, mais estudos serão necessários para descobrir o quão frequente essa associação pode ser.

Palavras-chave: granulomatose com poliangeíte, doença IgG4, anticorpo anticitoplasma de neutrófilos, vasculite, glândula lacrimal.

Introducción

La granulomatosis con poliangeítis (GPA), ex Wegener, es una vasculitis granulomatosa necrotizante sistémica asociada a anticuerpos antineutrófilos (ANCA), que afecta a pequeños vasos sanguíneos¹. Puede presentarse a cualquier edad (pico 65-74 años) con la misma incidencia en hombres y mujeres². Afecta a diferentes órganos, presentando mayor predilección por sistema respiratorio y urinario³. A nivel orbitario, lo más frecuente es la aparición de proptosis unilateral y es raro el compromiso de la glándula lagrimal (GL). El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, en la presencia de ANCA (si bien su negatividad no excluye el diagnóstico) y en la determinación de granulomas perivasculares en los tejidos afectados⁴.

La IgG4-RD sistémica es una patología de causa desconocida que comprende un espectro amplio de alteraciones que comparten características patológicas, serológicas y clínicas⁵. El 29% tiene compromiso orbitario⁶. Puede manifestarse clínicamente con tumefacción palpebral indolora y la afectación bilateral de GL es lo más frecuente⁷. Tiene la misma incidencia en varones y en mujeres con pico a los 40 años⁸. El diagnóstico se basa en los criterios de Umehara⁹.

La asociación entre GPA e IgG4-RD podría sugerir similitudes fisiopatológicas, complejas; actualmente difíciles de comprender¹⁰. Un estudio multicéntrico, retrospectivo, europeo, demuestra que ambas patologías coexisten y tienen características clínicas y serológicas similares¹¹. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es presentar un caso donde se evidenció el solapamiento de la GPA con IgG4-RD.

Caso clínico

Varón de 31 años que ingresó al servicio de guardia de oftalmología por tumefacción palpebral indolora y proptosis bilateral (fig. 1).

Como antecedentes personales patológicos presentaba obesidad mórbida, hipoacusia secular por otitis a repetición, tos, fiebre y astenia de 7 días de evolución, con hisopado nasofaríngeo



Figura 1. Tumefacción bipalpebral con proptosis y quemosis importante en OD.

para SARS COV 2 negativo y radiografía de tórax con un infiltrado en base pulmonar izquierda.

Al examen oftalmológico presentó agudeza visual (AV) en ambos ojos (AO) de 6/10 que no mejoraban con corrección.

Movimientos oculares ojo derecho (OD) limitados en todas las direcciones, ojo izquierdo (OI) solo limitado a la abducción. Pupilas isocóricas reactivas, sin defecto pupilar. A la biomicroscopía (BMC) presentó en AO tumefacción bipalpebral con proptosis y quemosis importante en OD. El fondo de ojo (FO) de AO sin particularidades (sp).

Se realizó TAC de órbita con cortes axiales, coronales, sagitales cuyos resultados se observan y describen en las figuras 2 y 3. También una TAC de tórax donde se observan lesiones pulmonares cavitadas bilaterales (figs. 4 y 5).

Ante estos datos se solicitaron estudios de laboratorio con los siguientes resultados: positividad de C-ANCA (PR3) y niveles séricos de IgG4 89 mg/dl. Hemocultivo, BAL y cultivo de senos paranasales resultaron negativos. Hematuria en el sedimento urinario.

Por los hallazgos clínicos mencionados y por la positividad de los ANCA se diagnosticó GPA, iniciándose corticoterapia sistémica de 0,5 mg/kg/día hasta que se obtuvo resultado de PPD negativa y posteriormente se continuó con 500 gr endovenoso de metilprednisolona. A las 48 horas de

haber iniciado la corticoterapia se observó mejoría (figs. 6 y 7).

Se decidió toma de biopsia de GL por la sospecha de superposición con IgG4-RD orbitaria debido a su compromiso bilateral. En la tinción con hematoxilina y eosina (figs. 8 y 9) se observaron bandas de fibrosis e hialinización (zonas blanco-rosadas, más pálidas y sin núcleos) que marcaban zonas de fibrosis obliterativa, acompañadas de infiltrado celular inflamatorio concéntrico (células con núcleos) y detritus celulares. Las bandas de fibrosis se disponen entre zonas de detritus y células vitales (puntillado). La flecha señala un plasmoblasto. El patrón estoriforme (en rueda de carro) típico de la IgG4-RD se da en otros tejidos (páncreas, pulmón, peritoneo), pero cuando hay afección de GL y salivares, en cambio, los fibroblastos se disponen en forma anárquica y se mezclan con linfocitos por lo que se denomina “patrón sin patrón”. También se realizó tinción inmunohistoquímica con anticuerpo monoclonal CD 38, que es específico para la detección de plasmoblastos. En la figuras 10 y 11 se pueden observar, con tinción de color marrón oscuro, la positividad de estas células productores de IgG4.

Tras los hallazgos histopatológicos se realizó el diagnóstico de síndrome de solapamiento entre ambas enfermedades. En conjunto con el Servicio de Inmunología se decidió agregar infusión de 2 gr de rituximab.

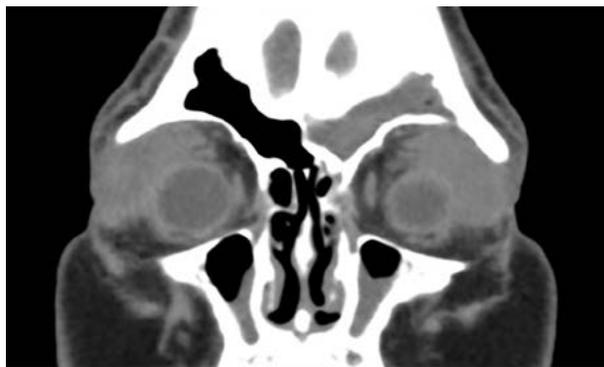
Debido a la mejoría clínica se indicó el alta hospitalaria con meprednisona 40 mg/día (en descenso) y seguimiento por los Servicios de Inmunología y Oftalmología (figs. 12-14).

Discusión

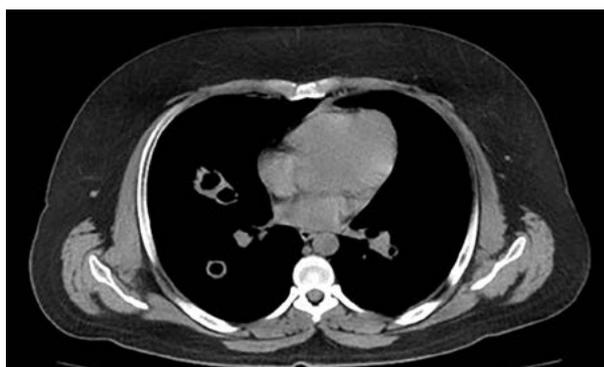
Este trabajo presenta un caso que demuestra que la GPA y la IgG4-RD pueden superponerse, algo que ha sido escasamente reportado en la literatura científica¹².

Se debe considerar que las manifestaciones atípicas durante GPA podrían estar relacionadas con IgG4-RD más que con lesiones granulomatosas o vasculíticas refractarias.

La presencia de ANCA en pacientes con IgG4-RD comprobada por biopsia debería



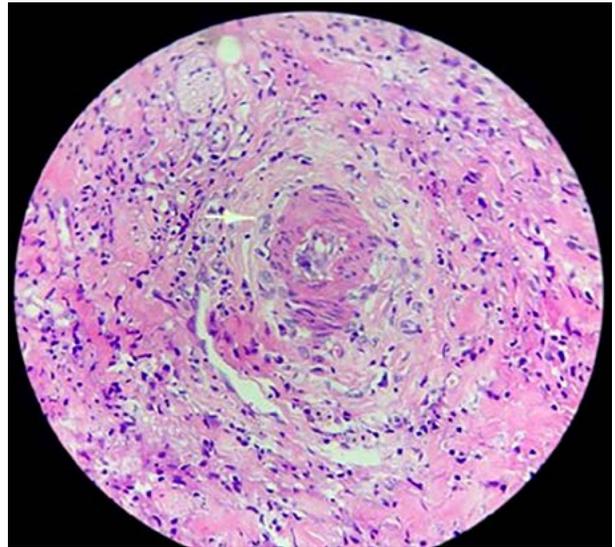
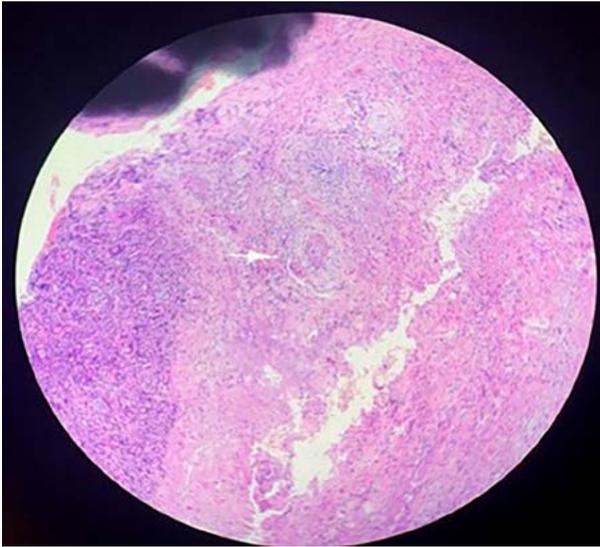
Figuras 2 y 3. Imágenes de TAC: proptosis bilateral, aumento de la grasa orbitaria y agrandamiento de las GL. Ocupación y engrosamiento de senos frontal, maxilares y celdillas etmoidales.



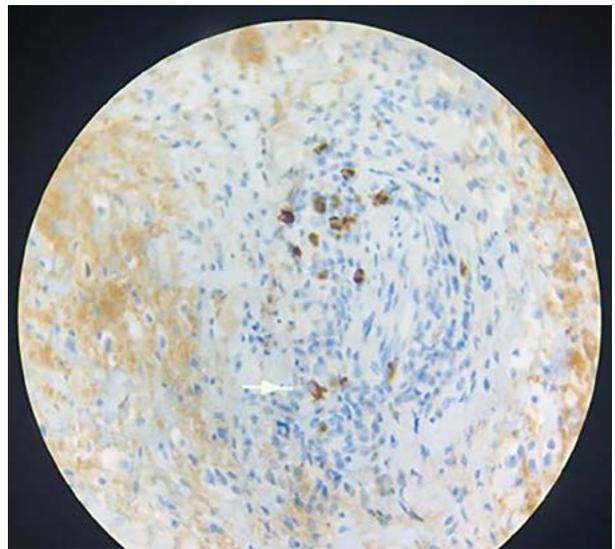
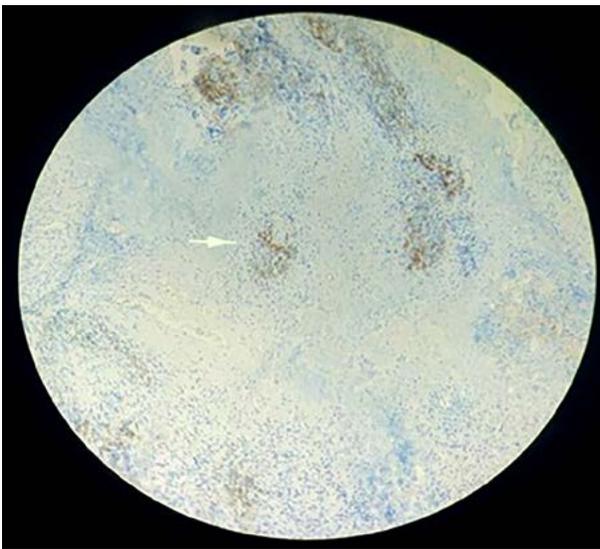
Figuras 4 y 5. Imágenes de TAC: lesiones pulmonares cavitadas bilaterales de localización periférica.



Figuras 6 y 7. Mejoría clínica tras 48 horas de corticoterapia.



Figuras 8 (taco 4x) y **9** (taco 10x). Biopsia de GL derecha. Tinción hematoxilina eosina. La flecha en ambas figuras señala un plasmoblasto.



Figuras 10 y 11. Tinción con inmunohistoquímica con anticuerpo monoclonal CD 38 (específico de plasmoblastos). De color marrón oscuro, células productoras de IgG4.

impulsar la exclusión de un proceso vasculítico concomitante; pero su expresión no excluye su diagnóstico. Este hallazgo fue demostrado en un reporte de casos publicado en 2016 por Della-Torre y colaboradores¹³, los mismos sugieren la confirmación de la especificidad de ANCA mieloperoxidasa o proteinasa 3 mediante ELISA o exámenes quimioluminiscentes. Se ha demostrado que la producción de IgG1 e IgG4 en la

IgG4-RD induce el desarrollo de vasculitis en pacientes genéticamente predispuestos¹⁴.

La confirmación mediante ensayos inmunoenzimáticos de ANCA, la correlación clínico-patológica y la evaluación histopatológica siguen siendo pasos cruciales para el diagnóstico diferencial entre GPA e IgG4-RD, o para determinar su superposición. En los casos citados anteriormente se realizó biopsia pulmonar para con-



Figuras 12, 13 y 14. Normalización del tamaño de ambas GL y movimientos oculares normales.

firmar el diagnóstico de GPA. A diferencia de nuestro caso, nos basamos en las manifestaciones clínicas y serológicas.

En contraposición con lo anterior, Shovman y colaboradores han demostrado que ambas patologías pueden imitarse mutuamente y en raras ocasiones, producirse un verdadero solapamiento¹⁰; esto se debe a que presentan manifestaciones clínicas similares y, tanto una como la otra, aumento de las concentraciones séricas de IgG4, lo cual incluso puede observarse en pacientes sanos.

En cuanto al tratamiento con rituximab, se ha demostrado en publicaciones anteriores que induce eficazmente la remisión y previene la recaída de vasculitis. Además, se lo utiliza como primera línea en la enfermedad por IgG4¹¹.

Finalmente, y a modo de conclusión, el presente trabajo aporta la evidencia de que GPA y IgG4-RD pueden coexistir y solaparse. Establecer

su oportuno diagnóstico es esencial para realizar el adecuado tratamiento. Serán necesarios más estudios para conocer realmente la frecuencia de asociación entre ambas enfermedades, que hasta el momento pareciera ser poco o no está lo suficientemente difundida, que es también lo que motivó la realización del presente trabajo.

Referencias

1. Ladrón de Guevara D, Cerda F, Carreño M *et al*. Actualización en el estudio de granulomatosis con poliangeitis (granulomatosis de Wegener). *Rev Chil Radiol* 2019; 25: 26-34.
2. Shi L. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: prevalence, treatment, and outcomes. *Rheumatol Int* 2017; 37: 1779-1788.

3. Cisternas M, Soto L, Jacobelli S *et al.* Manifestaciones clínicas de la granulomatosis de Wegener y la poliangeítis microscópica en Santiago-Chile, 1990-2001. *Rev Med Chil* 2005; 133: 273-278.
4. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 1121-1125.
5. Greco A, Marinelli C, Fusconi M *et al.* Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2016; 29: 151-159.
6. Flores Balverdi J, Baenas DF, Riscanevo NC *et al.* IgG4-related orbital disease. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)* 2018; 93: 494-496.
7. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bosch X, Stone JH. The clinical spectrum of IgG4-related disease. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 1203-1210.
8. Gubbels SP, Barkhuizen A, Hwang PH. Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36: 685-705.
9. Erden A, Bolek EC, Yardimci KG *et al.* Do ANCA-associated vasculitides and IgG4-related disease really overlap or not? *Int J Rheum Dis* 2019; 22: 1926-1932.
10. Shovman O, Shoenfeld Y. IgG4-related disease and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: similarity or coexistence? *Isr Med Assoc J* 2019; 21: 122-123.
11. Danlos FX, Rossi GM, Blockmans D *et al.* Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and IgG4-related disease: a new overlap syndrome. *Autoimmun Rev* 2017; 16: 1036-1043.
12. Jiang B, Sahenk Z, Satoskar A *et al.* Vasculitic neuropathy associated with IgG4-related kidney disease: a case report and literature review. *Clin Nephrol* 2021; 96: 175-179.
13. Della-Torre E, Lanzillotta M, Campochiaro C *et al.* Antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in IgG4-related disease: a case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4633.
14. Fernández-Codina A, Pinilla B, Pinal-Fernández I *et al.* Performance of the 2019 ACR/EULAR classification criteria for IgG4-related disease and clinical phenotypes in a Spanish multicentre registry (REERIGG4). *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60: 217-223.