



CASO CLÍNICO

Tratamiento exitoso con azatioprina en un varón con enfermedad relacionada con IgG4. Reporte de caso

Successful azathioprine treatment in a male with IgG4 related disease. Case report

Freddy Liñán-Ponce^a✉, Juan Leiva-Goicochea^a, Karola Varas-Reyna^a, Frank Ocaña-Vásquez^a.

^a Reumatología. Hospital Víctor Lazarte Echegaray. Trujillo, Perú.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 04 06 2022
Aceptado: 20 09 2022

Key words:

IgG4-related Disease;
Storiform Fibrosis;
Proptosis.

Palabras clave:

Enfermedad Relacionada con IgG4;
Fibrosis Estoriforme;
Proptosis.

RESUMEN

Objetivo: reporte de caso de enfermedad relacionada con IgG4 tratada exitosamente con azatioprina. Caso clínico: varón de 53 años con proptosis, cefalea y masa extraocular derecha visible por tomografía, el estudio anatomopatológico concluyó en enfermedad relacionada con IgG4. Se inició tratamiento con prednisona en dosis altas con descenso progresivo, añadiendo azatioprina a los 3 meses para inducción rápida de remisión. Resultados: se observó una mejoría significativa a los 6 meses de tratamiento mixto con prednisona y azatioprina, observándose ausencia de masa extraocular derecha en la resonancia magnética cerebral. Conclusiones: se puede optar por terapia doble con prednisona y azatioprina en un paciente con masa orbitaria debido a enfermedad relacionada con IgG4, ello con la intención de remisión rápida de la enfermedad.

ABSTRACT

Objective: case report of IgG4-related disease successfully treated with azathioprine. Clinical case: 53-year-old male with proptosis, headache and right extraocular mass visible by tomography, the pathological study concluded in IgG4-related disease. Treatment with high-dose prednisone was started with progressive reduction, adding azathioprine at 3 months for rapid induction of remission. Results: significant improvement was observed after 6 months of mixed treatment with prednisone and azathioprine, observing the absence of a right extraocular mass in the magnetic resonance imaging brain. Conclusions: dual therapy with prednisone and azathioprine can be chosen in a patient with an orbital mass due to IgG4-related disease, with the intention of rapid remission of the disease.

✉ Autor para correspondencia
Correo electrónico: droctavio77@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2022.09.008>
e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2021 Revista Médica Clínica Las Condes.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es una entidad patológica, cada vez más diagnosticada y mejor entendida, sobre todo en reumatología. Engloba a un conjunto de diversas enfermedades cuyo sello anatomopatológico es la infiltración plasmolinfocitaria acompañado de fibrosis estoriforme, células IgG4+, y en la gran mayoría de los casos, niveles séricos aumentados de IgG4. La ER-IgG4 afecta páncreas, ganglios linfáticos, glándulas salivales y lacrimales principalmente, aunque en teoría puede comprometer virtualmente cualquier órgano¹.

El cuadro clínico varía en función del órgano afectado: en caso de pancreatitis o fibrosis retroperitoneal el dolor abdominal es la regla junto a ictericia, dolor lumbar irradiado, organomegalia, pérdida de peso o insuficiencia pancreática. Para una tiroiditis de Riedel se puede palpar una tiroides pétrea. La presencia de hematuria o proteinuria indica una afectación renal, a veces una fibrosis retroperitoneal puede generar una nefropatía obstructiva. La afectación pulmonar es variada: parenquimatosa, ganglionar, intersticial o con nódulos pulmonares^{2,3}.

Son tres los hallazgos histopatológicos que caracterizan a la enfermedad: 1) fibrosis con patrón estoriforme (arremolinado), 2) infiltrado linfoplasmocitario y 3) proporción aumentada de células positivas para IgG4 por inmunohistoquímica (estos criterios varían mucho con relación al órgano afectado). Se hace hincapié en la importancia de un diagnóstico diferencial de enfermedades que cursan con elevación de IgG4, teniendo en cuenta que pueden hallarse niveles elevados de IgG4 en enfermedades como bronquiectasias, asma bronquial, pancreatitis no autoinmune, cirrosis hepática e inclusive en entidades autoinmunes tan comunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, miopatías inflamatorias y algunas vasculitis. Se suele hacer el diagnóstico entre la quinta y séptima década de vida⁴.

Para el diagnóstico de una enfermedad relacionada con IgG4 existen consensos en cuanto a su nomenclatura, características histopatológicas e incluso índices de respuesta al tratamiento. Los criterios de Umehara o de Okazaki son clasificaciones didácticas y pueden usarse con mucha facilidad. Estos 2 grupos diagnósticos suman criterios clínicos, histopatológicos y serológicos, de modo que para hacer el diagnóstico se requieren cumplir con los 3 criterios descritos^{5,6}.

Tratar correctamente a un paciente con una enfermedad relacionada con IgG4 es un desafío. Los pacientes con enfermedad mínimamente sintomática o sin mayores implicaciones pronósticas pueden estar exentos de tratamiento. Los pacientes con un compromiso predominantemente fibroso se benefician mucho mejor con una intervención quirúrgica que con un manejo farmacológico. Esta enfermedad responde muy bien a dosis altas de corticoides de 0,5-1 mg/kg/día de prednisona, con disminución gradual⁷. En caso

de no respuesta a corticoides, se suele usar azatioprina o micofenolato. Se ha reportado éxito con rituximab en muchos pacientes. Sin embargo, los tratamientos deben ser evaluados caso a caso⁸.

En nuestro hospital de origen, no es común diagnosticar esta enfermedad. Por lo tanto, describimos el caso de un adulto que presentó cefalea y proptosis de ojo derecho, con respuesta parcial a corticoides e indicación posterior de azatioprina, con excelente mejoría.

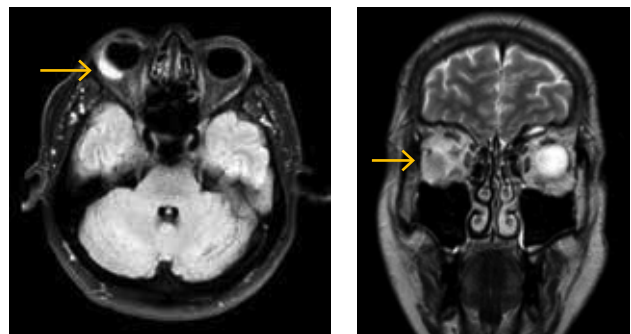
CASO CLÍNICO

Varón de 53 años, natural de Trujillo (Perú), niega comorbilidades, sin adicciones ni reacciones adversas a medicamentos.

El paciente inicia, de forma progresiva, cefalea holocraneal, no pulsátil, no irradiado, que cede parcialmente a analgésicos. Después de 2 meses dicho cuadro se acentúa, añadiéndose dolor ocular y proptosis de ojo derecho, sin disminución en la agudeza visual. Es en este momento cuando el paciente busca ayuda. Acude al hospital donde es evaluado por oftalmología y se corrobora proptosis derecha y dolor a la palpación del ojo derecho indicándose tomografía computarizada (TC) de órbitas con contraste. Se pesquiza una lesión sólida en órbita derecha, de 22 x 15 x 16 mm, de contornos bien definidos, rodeando parcialmente el globo ipsilateral y en contacto con músculos extraoculares con captación significativa en fase contrastada, sin infiltración de la pared ocular. Ante este hallazgo se sospecha inicialmente un linfoma, hemangioma o pseudotumor ocular. En base a los anterior se solicita una resonancia magnética (Figura 1), la cual informa una evidente lesión extraconal orbital derecha dependiente de la glándula lacrimal.

Los exámenes auxiliares no fueron contributorios (PCR: 1,73 mg/dL; leucocitos: 4.230 sin anomalías en la serie; 177.000 plaquetas/ μ L, hemoglobina: 14,4 g/dL). Se solicita estudio anatomopatológico de lesión retroorbital derecha en sala de operaciones. Se indican analgésicos y tratamiento sintomático, con escasa o nula mejoría.

Figura 1. Resonancia magnética de órbitas con contraste



Puede notarse lesión de bordes definidos extraconal en órbita derecha, ello generaba dolor y proptosis en el paciente.

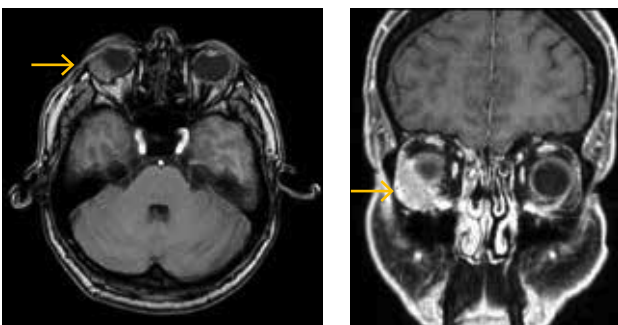
El resultado de la biopsia de la masa retroorbitaria se informa como fibrosis con patrón estoriforme (arremolinado) asociado a infiltración de células plasmáticas, sin presencia de células neoplásicas. El informe permite hacer el diagnóstico definitivo de enfermedad relacionada con IgG4, con compromiso lacrimal (enfermedad de Mikulicz). Se solicita niveles de subclases de inmunoglobulina G: todas las subclases estuvieron dentro de la normalidad (IgG4: 96 mg/dL, VN: 1-210 mg/dL).

Una vez confirmado el diagnóstico, el paciente ingresa al servicio de reumatología. Se inicia tratamiento con corticoides (prednisona 1 mg/kg/día), con descenso progresivo y escalonado sin asociación de inmunosupresor. Al cabo de 1 semana, el paciente refiere gran mejoría de su dolor ocular. Se realiza control de enfermedad a los tres meses con una nueva resonancia magnética (Figura 2), la cual revela disminución del tamaño original de la lesión (de 22 x 15 x 16 mm a 15 x 10 x 10 mm). Sin embargo, paciente refiere presentar nuevamente dolor ocular derecho. Con estos hallazgos se decide iniciar inmunosupresor, optándose por azatioprina 100 mg diario, para luego incrementar dosis a 150 mg/día. El paciente tolera bien el inmunosupresor, sin alteración de sus células blancas ni del perfil hepático durante el primer mes de tratamiento. Se mantiene dosis de prednisona en dosis medias.

Se realiza control a los seis meses de iniciar doble terapia (azatioprina más corticoide). El estudio de resonancia magnética mostró disolución total de la lesión extraconal derecha (Figura 3).

Paralelamente el paciente refiere gran mejoría y ausencia de dolor ocular. Dados los resultados se inicia disminución de la dosis de azatioprina a 100 mg/día luego de tres meses de 150 mg diarios. Los estudios de función renal, hepática y hemograma completo fueron normales. Paciente no vuelve a presentar dolor ocular ni cefalea. Se mantiene actualmente con 100 mg de azatioprina y dosis bajas de prednisona. El paciente vuelve a realizar su vida cotidiana y actualmente acude a controles periodicos en nuestro servicio.

Figura 2. Resonancia magnética orbital con contraste de control a los 3 meses del diagnóstico



Se puede notar disminución evidente de la lesión extraocular con relación a la figura 1. Paciente estuvo con dosis medias de prednisona.

DISCUSIÓN

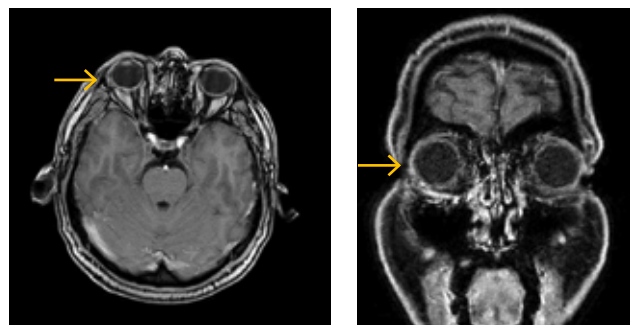
La enfermedad relacionada con IgG4 es un trastorno inmunitario poco frecuente que suele afectar a múltiples tejidos y órganos con masas similares a tumores y/o aumento de tamaño indoloro. Nuestro paciente cumplió con los criterios diagnósticos actualmente propuestos y su índice de respuesta al tratamiento fue excelente^{2,7}. Nuestro reporte representa todas las fases que nombra la literatura para llegar al diagnóstico de enfermedad relacionada con IgG4: historia clínica detallada, exámenes auxiliares orientativos, estudio de imagen sugerente y estudio patológico concluyente.

Khosroshahi A et al. publicaron los resultados de un consenso internacional sobre enfermedad relacionada con IgG4 en 2015, en donde establecen 7 puntos para un abordaje correcto de dicha enfermedad. Los puntos más resaltantes son: la biopsia tiene como principal indicación excluir enfermedades neoplásicas, se recomienda dar tratamiento a todo paciente con esta enfermedad, los corticoides son los fármacos de primera elección en todos los casos, los inmunosupresores pueden optarse ante falta de respuesta o toxicidad a corticoides (este punto fue el de menor nivel de acuerdo con 46%) y tras una recaída se debe considerar usar un ahorrador de corticoides en todos los pacientes⁹.

laccarino L et al. realizaron una revisión sistemática sobre la literatura disponible de este grupo de enfermedades relacionadas con IgG4. Las conclusiones de su estudio fueron: falta de evidencia y artículos adecuados o bien confeccionados para darles validez, falta de criterios de clasificación compartidos y ausencia de directrices correctas para un diagnóstico y tratamiento estandarizado, dificultades al momento de hacer el diagnóstico y falta de personal capacitado para diagnosticar esta enfermedad. Nosotros confeccionamos este reporte de caso y damos fe a todos los puntos expuestos por laccarino y sus colaboradores¹⁰.

Wang L et al. publicaron los resultados de su gran cohorte china del año 2018 compuesta por 215 pacientes con enfermedad relacio-

Figura 3. Resonancia magnética a los 6 meses de terapia doble con azatioprina y prednisona



Se puede notar ausencia de la lesión original visible en las figuras 1 y 2. Paciente no volvió a presentar dolor ocular derecho.

nada con IgG4. Ellos analizaron el fallo a la inducción de la remisión usando glucocorticoides (GC) solos o en asociación con inmunosupresores (IM). Aproximadamente el 80% del grupo con monoterapia de GC logró remisión, comparado con 93% en el grupo de terapia doble (GC + IM). Los órganos más difíciles para lograr remisión fueron glándula lacrimal y pulmones. Los autores concluyen que es conveniente usar la terapia doble una vez hecho el diagnóstico en pacientes con determinados factores de riesgo¹¹. Nuestro paciente estudiado inició con monoterapia estandarizada y luego de 3 meses se inició inmunosupresor, con resultado excelente.

Existe un consenso del *European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology* (EULAR/ACR) del año 2019 donde se validaron y unificaron criterios en una cohorte de 1879 pacientes con diagnóstico de ER-IgG4. El consenso nombra 11 órganos potencialmente involucrados, para luego aplicar 32 criterios de exclusión (clínicos, serológicos, radiológicos y patológicos), siendo la presencia de alguno de ellos causa suficiente para eliminar al paciente de clasificarlo como ER-IgG4. En tercer lugar, se aplican 8 dominios de criterios de inclusión. Dicho consenso también se usa en Sudamérica para hacer diagnóstico de esta emergente enfermedad⁷.

Finalmente, el presente reporte de caso refleja el esfuerzo diario de nuestro servicio por afinar el diagnóstico y tratamiento en esta clase de pacientes.

CONCLUSIÓN

Ante un paciente con cefalea, dolor ocular y proptosis se deberá sospechar una enfermedad inflamatoria orbitaria en donde, además de vasculitis, sarcoidosis y neoplasias, la existencia de una enfermedad relacionada con IgG4 debe ser considerada como opción de primer orden.

Agradecimientos

Al servicio de reumatología del hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo, que día a día se va forjando como un foco de investigación, y a nuestro querido Dr. Juan Leiva Goicochea, líder de nuestro servicio.

Consideraciones éticas

El paciente ha aprobado y firmado el consentimiento informado para la publicación de las imágenes incluidas en este artículo.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez-Oro R, Alonso-Muñoz EM, Martí Romero L. Review of IgG4-related disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;42(10):638-647. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2019.08.009
2. Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(12):702-714. doi: 10.1038/s41584-020-0500-7
3. Maritati F, Peyronel F, Vaglio A. IgG4-related disease: a clinical perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 3):iii123-iii131. doi: 10.1093/rheumatology/kez667
4. Stone JH, Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M. Diagnostic Approach to the Complexity of IgG4-Related Disease. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(7):927-939. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.03.020
5. Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M, Stone JH. IgG4-related disease: Advances in the diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(2):261-278. doi: 10.1016/j.berh.2016.07.003
6. Saitakis G, Chwalisz BK. The neurology of IGG4-related disease. *J Neurol Sci*. 2021;424:117420. doi: 10.1016/j.jns.2021.117420
7. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Dicaire JF, 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;72(1):7-19. doi: 10.1002/art.41120
8. Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ*. 2020;369:m1067. doi: 10.1136/bmj.m1067
9. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al.; Second International Symposium on IgG4-Related Disease. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(7):1688-1699. doi: 10.1002/art.39132
10. Iaccarino L, Talarico R, Scirè CA, Amoura Z, Burmester G, Doria A, et al. IgG4-related diseases: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. 2019;4(Suppl 1):e000787. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000787
11. Wang L, Zhang P, Wang M, Feng R, Lai Y, Peng L, et al. Failure of remission induction by glucocorticoids alone or in combination with immunosuppressive agents in IgG4-related disease: a prospective study of 215 patients. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):65. doi: 10.1186/s13075-018-1567-2