

Caso Clínico

Pericarditis constrictiva por enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4. Reporte de un caso inusual



Humberto García Aguilar^{a,b,*}, Antonio Benita^c, Diego Leonardo Jorge^a, Verónica Velasco Vales^a, Octavio Rodríguez Wyler^a y Laura Torrico Dávila^c

^a Departamento de Pediatría y Cardiología Pediátrica, Hospital Ángeles Lomas, México, México

^b Departamento de Cardiología Pediátrica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Ciudad de México, México

^c Departamento de Cirugía Cardiovascular, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de febrero de 2021

Aceptado el 12 de marzo de 2021

On-line el 11 de mayo de 2021

Palabras clave:

Pericarditis

Pericarditis restrictiva

Enfermedad relacionada con IgG4

Falla cardiaca aguda

RESUMEN

La enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4 simula muchas afecciones inflamatorias, oncológicas e infecciosas que a menudo provocan el retraso en el diagnóstico y tratamiento, lo que permite que las lesiones progresen hasta convertirse en irreversibles.

El conocimiento de esta enfermedad es importante para evitar retrasos innecesarios. Presentamos el caso de una paciente de 13 años con enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4 con afección al pericardio e insuficiencia cardiaca derecha grave. Se discutirá la presentación clínica de esta enfermedad, así como la revisión sobre la patogénesis, el diagnóstico y el tratamiento reciente.

© 2021 Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Constrictive pericarditis due to disease-related to immunoglobulin G4. Report of an unusual case

ABSTRACT

The G4 immunoglobulin-related disease simulates many inflammatory, oncological, and infectious conditions that often cause a delay in diagnosis and treatment, allowing the lesions to progress until they become irreversible.

The knowledge of this disease is important to avoid unnecessary delays. We present the case of a 13-year-old female patient with G4 immunoglobulin-related disease with pericardial involvement and severe right heart failure. The clinical presentation of this disease will be discussed, as well as the review on pathogenesis, diagnosis, and recent treatment.

© 2021 Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Pericarditis

Restrictive pericarditis

IgG4-related disease

Acute heart failure

Antecedentes

La enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4 (ER-IgG4) es una enfermedad descrita recientemente. El comportamiento es inmunológicamente mediado y multiorgánico (en el 60-90% de los casos)¹. Debido a su similitud con otras patologías y sintomatología generalizada, inespecífica y atípica hacen difícil el diagnóstico. La ER-IgG4 tiene muchas presentaciones y puede simular condiciones de malignidad y también de enfermedades infecciosas². En la actualidad, las glándulas pancreáticas, salivales y lagrimales parecen ser los órganos más afectados tanto en niños como en adultos. Sin embargo, la lesión de otras estructuras puede estar subestimada, y muchas otras formas de inflamación no específica o trastornos autoinmunes pueden estar relacionadas,

y es posible que en el futuro se puedan diagnosticar como nuevas formas de ER-IgG4^{2,3}. El conocimiento de esta enfermedad es necesario para evitar diagnósticos innecesarios y retrasos en el tratamiento. La ER-IgG4 puede sospecharse en base a los hallazgos clínicos específicos y niveles elevados de IgG4 en suero, pero el diagnóstico solo puede confirmarse histológicamente⁴. La presentación de ER-IgG4 en población pediátrica es una entidad rara; una revisión sistemática de la literatura identificó 22 informes de casos de ER-IgG4 en niños en un lapso de 5 años (2010-2015)².

Caso clínico

Paciente femenina de 13 años, sin historia heredo-familiar de importancia.

Entre sus antecedentes patológicos se refiere diagnóstico de sospecha de síndrome de Russell-Silver sin confirmación por estudio genético.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: humgaa@yahoo.com (H. García Aguilar).

Un año previo al padecimiento actual, cursó con el diagnóstico de pericarditis, la cual fue diagnosticada y tratada de forma ambulatoria con antiinflamatorio no esteroideo durante 4 semanas y a las 6 semanas se dio alta médica. No se refieren el tipo de estudios practicados.

Padecimiento actual

Inicia 3 semanas previas al internamiento refiriendo disnea a medianos esfuerzos. Cianosis que se presenta al esfuerzo medio, en la última semana dolor abdominal de predominio en flanco derecho y edema de miembros inferiores.

Examen físico

Frecuencia cardiaca 140 lpm, respiración 32 rpm, saturación periférica del 92% reposo. TA 100/48 mmHg. Llenado capilar de 4 s. Pulso paradójico.

Paciente de talla baja, complexión endomórfica, facies pletórica. Con disnea a la deambulación y ortopnea durante la revisión. Dudosa cianosis peribucal. Cuello corto, con ingurgitación yugular. Tórax sin deformación, hiperdinámico por taquicardia y ritmo de galope. Se ausculta S2 incrementado y soplo regurgitante tricuspideo GII/VI. Campos pulmonares con hipoventilación basal derecha, así como matidez basal. Hepatomegalia congestiva, ascitis y edema a nivel del pubis, que se extiende a las extremidades inferiores.

Abordaje diagnóstico y terapéutico

Se inició manejo para la insuficiencia cardiaca derecha con oxígeno, diuréticos y restricción de líquidos. El ecocardiograma demostró pericarditis constrictiva con disfunción diastólica del

ventrículo derecho y patrón restrictivo en el ventrículo izquierdo. Se realizó resonancia magnética cardiaca donde se corrobora diagnóstico y se demostró un pericardio de un grosor de 12 mm con compromiso hemodinámico importante (fig. 1).

Por los hallazgos y ante los datos de falla cardiaca persistente se decidió realizar pericardiectomía parcial (fig. 2). La vía de abordaje fue mediante esternotomía total, encontrando el pericardio engrosado con múltiples zonas de calcificación misma que se encontraba vascularizada y adherida a epicardio cardiaco. Mediante diatermia se realizó la liberación de las adherencias firmes para poder realizar la exéresis parcial del pericardio, los límites de resección fueron a nivel superior hasta resecar el pericardio que rodea los grandes vasos, a nivel inferior toda la cara diafragmática exceptuando el tendón fibroso central y lateral respetando el nervio frénico de ambos lados.

Histopatología

Los hallazgos histológicos mostraron un infiltrado linfoplasmacítico extenso y multifocal de células maduras, con un franco predominio de la población de células plasmáticas y presencia de depósito de material fibrocolagenoso denso significativo de predominio perivascular y en íntima relación con las células inflamatorias (fig. 3); se realizó estudio complementario con técnica de inmunohistoquímica, con el cual se destacó el predominio de células plasmáticas entre las células del infiltrado, se confirmó la policlonalidad de las mismas (expresión de cadenas ligeras kappa y lambda en proporciones similares) y se demostró la extensa expresión del anticuerpo IgG por parte de las células plasmáticas así como la inmunomarcación con IgG4 en al menos el 30% de la población (18–20 células por campo de 40X) de células positivas con IgG (fig. 4).

Con estos hallazgos se solicitaron inmunoglobulinas y subpoblación de linfocitos (tabla 1).

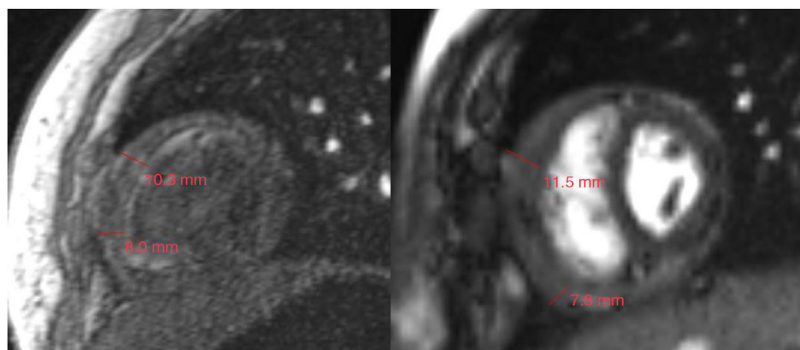


Figura 1. Estudio de resonancia magnética cardiaca donde se aprecia engrosamiento del pericardio de 7,8–11,5 mm con restricción de la función biventricular.

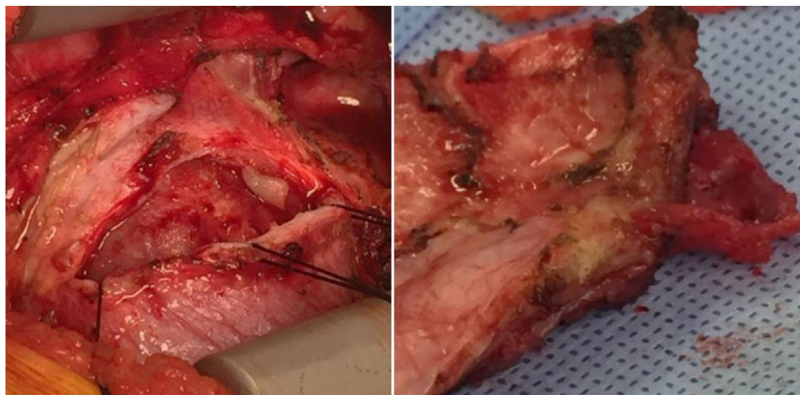


Figura 2. Aspecto macroscópico del pericardio. Se aprecia un pericardio adosado al epicardio, engrosado y fibrótico.

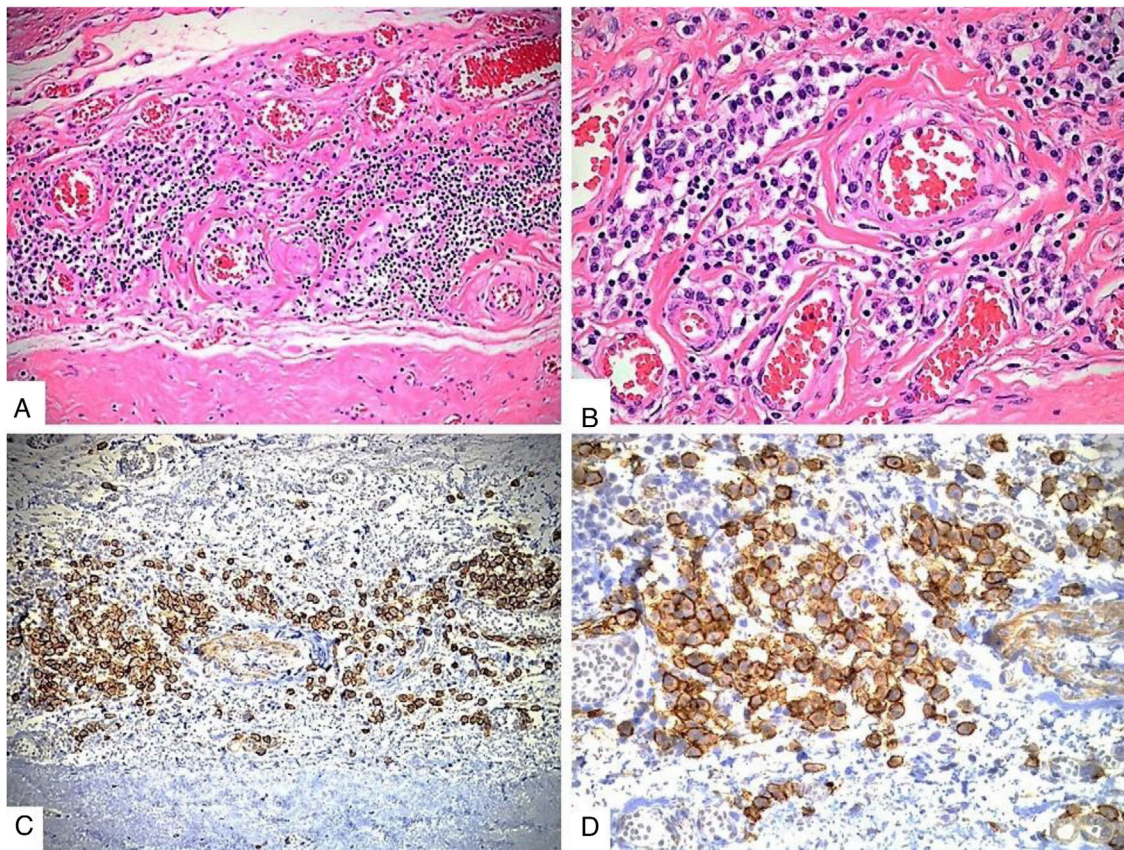


Figura 3. Estudio histopatológico: A.- Aspecto morfológico del tejido pericárdico, en el cual se destaca la presencia de un infiltrado inflamatorio de células mononucleadas en un estroma fibroconectivo denso (tinción de hematoxilina & eosina, 40X). B.- A mayor aumento (100X) se aprecia un número significativo de células plasmáticas entre las células del infiltrado. C y D.- Tinción de inmunohistoquímica con el anticuerpo CD38 resalta la población de células plasmáticas (40X y 100X respectivamente).

Tabla 1
Concentración de inmunoglobulinas G en suero al inicio y 12 meses después de tratamiento. Inmunofenotipos de células B

Subclases de IgG	Concentración (mg/dL) basal	Concentración (mg/dL) postratamiento (12 meses después)	Rango normal
IgG subclase 1	800	691	423-1080
IgG subclase 2	150	127	78-355
IgG subclase 3	30	25.1	17-173
IgG subclase 4	384	73.1	2.0-115
Inmunoglobulina G total	1370	1060	821-1835
Fenotipo	Concentración cél/μL- %	Rangos	
Total de células B			
Linfocitos absolutos	3270	1500-6500	
CD19	461	200-820	
CD19% del total Cel. T	14	12-34%	
CD3 absolutos	2493	920-220	
CD3 porcentaje de Linfocitos T	76	58-80%	
Linfocitos-T subpoblaciones			
CD4 absolutos	1989	520-1440	
CD4 porcentaje	62	29-52%	
CD8 absolutos	482	300-900	
CD8 porcentaje	15	17-35%	
Células NK			
CD3-CD16 + CD56 absolutas	311	70-500	
CD3-/CD16 + CD56 + porcentaje	9	3-19	
CD4/CD8	4,1	1,0-2,8	

IgG; inmunoglobulina G; NK; natural killer.

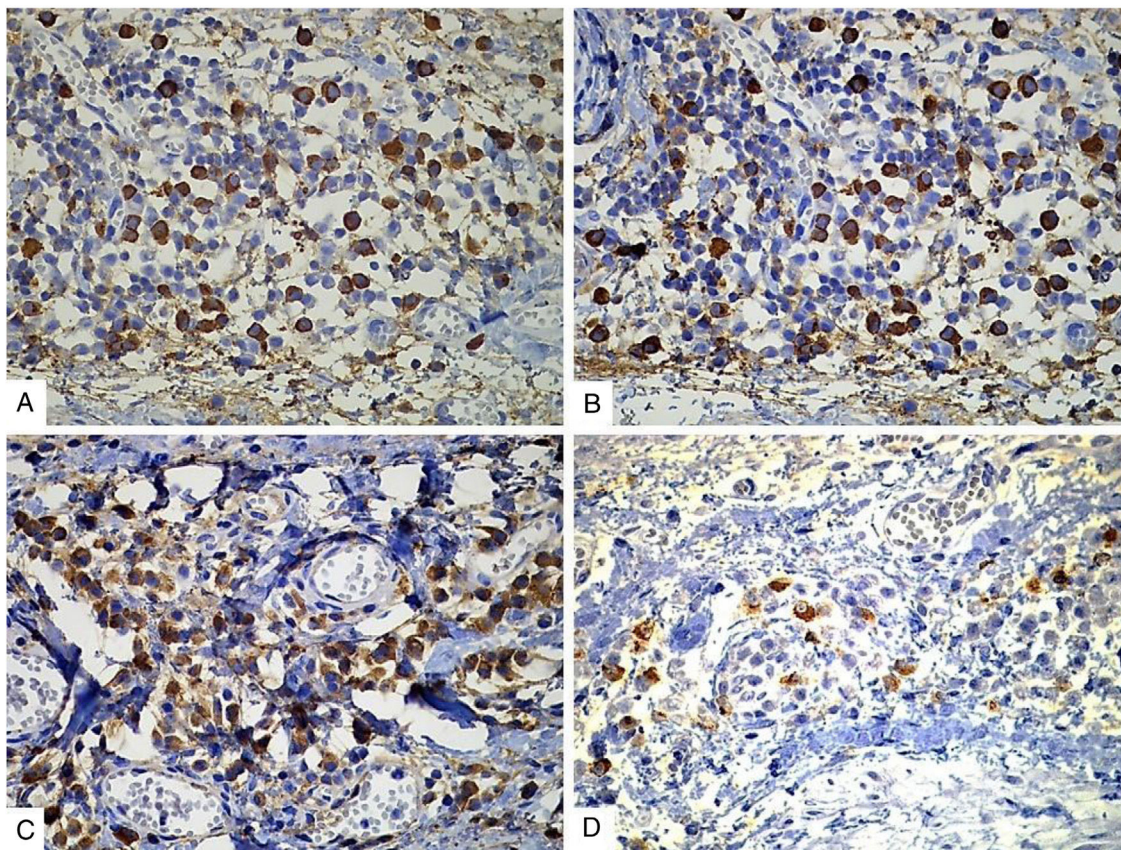


Figura 4. Estudio de inmunohistoquímica: A.- Tinción positiva para cadenas ligeras kappa en el citoplasma de las células plasmáticas y (B) con el anticuerpo para cadenas ligeras lambda, en una proporción similar, lo cual demuestra la policlonalidad de la población de células plasmáticas. C.- Inmunotinción positiva difusa con el anticuerpo anti-IgG. D.- Células plasmáticas positivas con IgG, que corresponden a un 30% de la población de las células positivas con anti-IgG (aproximadamente 20 células positivas por campo de 40X).

Confirmado el diagnóstico de ER-IgG4 se inició tratamiento con prednisona durante 4 meses y posteriormente micofenolato durante 6 meses. Los estudios de extensión no demostraron lesiones a otros órganos y los niveles de IgG4 a los 12 meses del diagnóstico se encuentran en rangos normales. El ecocardiograma de control mostró una función biventricular normal.

Discusión

ER-IgG4 es una enfermedad relativamente nueva y generalmente desconocida para los médicos pediatras. El reconocimiento temprano y la terapia son importantes para prevenir daños serios e irreversibles a los órganos^{4,5}.

En un estudio de revisión, Karim et al. describen 22 casos de ER-IgG4 en población pediátrica. La edad promedio fue de 13 años y el sexo predominante fue el femenino (64%)².

La enfermedad de la órbita por IgG4 correspondió al 44% de los casos, le sigue la pancreatitis autoinmune tipo 1 con un 12%. Con menor frecuencia también se encontraron otras manifestaciones a nivel pulmonar, vesícula biliar y ganglios linfáticos. La glándula tiroides, colon y senos paranasales son otras estructuras afectadas². La afección del pericardio por ER-IgG4 se ha descrito de forma poco frecuente en población adulta, por lo cual hace importante el reporte del caso⁶.

Patogenia

La patogenia de la ER-IgG4 no está clara. Generalmente son observadas en suero abundantes células T cooperadoras y las células T reguladoras. Este incremento es probablemente inducido por

un antígeno que activa el sistema inmunológico, posteriormente participan las interleucinas 4, 5, 10, 13 y el factor de crecimiento transformante beta que activan las células B, por lo que producen células B-IgG4 y provocan fibrosis excesiva. El papel de los anticuerpos IgG4 no se conoce⁵⁻⁷.

Tratamiento

Cuando no se trata la ER-IgG4 puede causar daños irreversibles a los órganos afectados, por lo que se debe indicar un tratamiento intensivo y lo más temprano posible. Los glucocorticoides son la primera opción de tratamiento para la mayoría de los tipos de ER-IgG4 y son en su mayoría efectivos en una dosis de prednisona de 30-40 mg/día y deben ajustarse de acuerdo con el peso corporal o en casos de enfermedad grave^{2,7}.

En Pediatría la dosificación de prednisona está en rangos de 0,5-2 mg/kg/día, ajustada según la intensidad de la enfermedad. Sin embargo, hasta ahora no hay consenso sobre la dosis. El tiempo del tratamiento se calcula de acuerdo con cada paciente. La respuesta a la prednisona es a menudo rápida y efectiva, y este tratamiento debe mantenerse durante 2-4 semanas después del inicio. A partir de entonces, la prednisona puede disminuirse de acuerdo con la respuesta clínica. La respuesta clínica de la prednisona depende del órgano involucrado y del grado de fibrosis. La función pancreática y la función de la glándula lagrimal, por ejemplo, responderán mejor a este tratamiento que la enfermedad retroperitoneal o la mesenteritis esclerosante⁷⁻⁹.

Otros fármacos utilizados en la ER-IgG4 que se han descrito como terapia combinada con glucocorticoides son el micofenolato, la azatioprina y el metotrexato⁹. El rituximab se ha usado en caso de

enfermedad refractaria a la terapia⁸. Otros agentes descritos son el adalimumab y la ciclofosfamida que fueron utilizados de forma exitosa en casos con enfermedad refractaria a la terapia combinada¹⁰. En el caso de nuestro paciente se inició tratamiento con prednisona.

Conclusión

La ER-IgG4 es una enfermedad relativamente nueva y generalmente desconocida para los pediatras. El reconocimiento temprano y la terapia son importantes para prevenir daños serios e irreversibles a los órganos^{2,4}.

El diagnóstico es difícil y se debe tener una alta sospecha, además se necesitan estudios serológicos e histológicos para confirmarla.

El tratamiento con prednisona es la primera opción para esta enfermedad, pero a menudo se requiere tratamiento de mantenimiento con terapia inmunosupresora.

Ensayos clínicos sobre el tratamiento de niños con ER-IgG4 son necesarios para confirmar los mismos resultados de los estudios previos realizados en adultos.

Sin embargo, la sospecha clínica de la enfermedad es lo más importante a pesar de ser un reto por lo poco común en población pediátrica.

Financiación

No hubo fuente de financiamiento para este trabajo.

Conflicto de intereses

No hay declaraciones de conflictos de intereses.

Consentimiento informado

Los autores declaran que obtuvieron el consentimiento informado del paciente para la publicación de este caso clínico.

Bibliografía

1. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet*. 2015;385:1460e71.
2. Karim F, Loeffen J, Bramer W, Westenberg L, Verdijk R, et al. IgG4-related disease: A systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14:18, <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-016-0079-3>.
3. Karim AF, Verdijk RM, Guenoun J, van Hagen PM, van Laar JAM. An inflammatory condition with different faces: Immunoglobulin G4-related disease. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2016;3.
4. Corujeira S, Ferraz C, Nunes T, Fonseca E, Guedes Vaz L. Severe IgG4-related disease in a young child: A diagnosis challenge. *Case Reports in Pediatrics*. 2015;2015, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/140753>. Article ID 140753.
5. Islam AD, Selmi C, Datta-Mitra A, Sonu R, Chen M, Gershwin ME, et al. The changing faces of IgG4-related disease: Clinical manifestations and pathogenesis. *Autoimmun Rev*. 2015;14:914–22.
6. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012;22:21–30, <http://dx.doi.org/10.1007/s10165-011-0571-z>.
7. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012;366:539–51, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1104650>.
8. Gillispie MC, Thomas RD, Hennon TR. Successful treatment of IgG-4 related sclerosing disease with rituximab: a novel case report. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:549–50.
9. Mannion M, Cron RQ. Successful treatment of pediatric IgG4 related systemic disease with mycophenolate mofetil: case report and a review of the pediatric autoimmune pancreatitis literature. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011;9:1, <http://dx.doi.org/10.1186/1546-0096-9-1>.
10. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S, et al. IgG4-Related disease: Clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:2466e75.