

# Doença Relacionada à IgG4: relato de um desafio diagnóstico

## *IgG4-Related Disease: report of a diagnostic challenge*

Yuri di Cavalcanti Sampaio<sup>1</sup>, Edmara Bezerra Guerra da Costa<sup>2</sup>, Lucas Ribeiro Nogueira<sup>3</sup>, Camila Freire Salem de Miranda<sup>2</sup>, José Otho Leal Nogueira<sup>4</sup>, André Luis Coutinho de Araújo Macedo<sup>3</sup>, Igor Santos Costa<sup>5</sup>, Camilla Bezerra Bastos<sup>2</sup>

Recebido da Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza, Fortaleza, CE, Brasil.

### RESUMO

Esta exposição justifica-se pela escassez de material científico sobre a doença relacionada à IgG4 e por suas várias formas de apresentação clínica. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de doença relacionada à IgG4 apresentando certas peculiaridades. Paciente do sexo masculino, 37 anos, admitido com quadro de perda ponderal significativa (de 70kg a 44kg), iniciada há 6 meses da internação, associada ao surgimento de nodulações subcutâneas em membros superiores, e a tumefações em região de cabeça e pescoço. Apresentava, também, quadro de hiporexia, adinamia e astenia, e dosagem sérica de IgG 4 elevada. Laudos histopatológicos evidenciaram duas amostras de pele e tecido subcutâneo palpebral com lesão esclerosante de partes moles, permeada por células histiocitoides, linfoides e eosinófilos. O perfil imuno-histoquímico em conjunto com os achados morfológicos foi consistente com doença relacionado à IgG4. O paciente foi submetido à corticoterapia com prednisona oral, evoluindo com melhora clínica. A patogênese da doença relacionado à IgG4 ainda é pouco compreendida, sendo a autoimunidade e os agentes infecciosos considerados potenciais gatilhos imunológicos. Diversas citocinas contribuem para o aumento na produção de IgG4 e, em menor escala, de IgE, eosinofilia e a progressão da fibrose, que são características da doença. O surgimento de nódulos e massas, focais ou difusas, descobertos no exame físico ou radiológico é o principal sinal clínico da doença. O início é geralmente subagudo, e os sintomas constitucionais são incomuns. Os critérios diagnósticos da doença ainda não estão bem estabelecidos, pois as manifestações clínicas e as al-

terações patológicas dependem dos órgãos acometidos. Ainda não existe um consenso sobre seu tratamento, mas, atualmente, a droga de escolha são os glicocorticoides. Se não tratada, o paciente evolui com fibrose e disfunção orgânica.

**Descritores:** Imunoglobulina G; Autoimunidade; Doenças autoimunes/fisiopatologia; Fibrose; Relatos de Casos

### ABSTRACT

This expository study is warranted by the lack of scientific material about IgG4 Related Disease (IgG4-RD) and its various forms of clinical presentation. The objective of this study was to report a case of IgG4-RD that has certain peculiarities. A male patient, 37 years old, admitted with significant weight loss (from 70kg to 44kg), begun six months of hospitalization, associated with the appearance of subcutaneous nodules in the upper limbs, and swellings on the head and neck region. Had also hyporexia, adynamia and asthenia. High IgG4 serum levels. Histopathological reports showing two samples of skin and eyelid subcutaneous tissue with sclerosing soft tissue injury, permeated by histiocytes, lymphocytes and eosinophils. The immunohistochemical profile in conjunction with the morphological findings are consistent with IgG4-RD. The patient underwent corticosteroid therapy with oral prednisone, evolving to clinical improvement. The pathogenesis of IgG4-RD is still poorly understood, being autoimmunity and infectious agents considered potential immunological triggers. Several cytokines contribute to the increased production of IgG4, and to a lesser extent, IgE, eosinophilia and the progression of fibrosis, which are characteristic of diseases. The emergence of nodules and masses, focal or diffuse, discovered through physical or radiological examination are the main clinical signs of disease. The onset is usually subacute and constitutional symptoms are uncommon. The disease diagnostic criteria are not well established, because the clinical manifestations and pathological changes depend on organs affected. There is still no consensus on treatment, but glucocorticoids are the currently drug of choice. If untreated, the patient progresses with fibrosis and organ dysfunction.

**Keywords:** Immunoglobulin G; Autoimmunity; Autoimmune diseases/physiopathology; Fibrosis; Case reports

### INTRODUÇÃO

Descrita pela primeira vez em 1961,<sup>(1)</sup> a Doença Relacionada à IgG4 (DR-IgG4) não era reconhecida como uma condição

1. Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.
2. Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza, Fortaleza, CE, Brasil.
3. Centro Universitário Christus, Fortaleza, CE, Brasil.
4. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.
5. Laboratório Argos, Fortaleza, CE, Brasil.

Data de submissão: 09/08/2015 – Data de aceite: 10/08/2015

Conflito de interesse: não há.

Fontes de financiamento: não há.

#### Endereço para correspondência:

Yuri di Cavalcanti Sampaio

Rua Crisanto Moreira da Rocha, 2.500

CEP: 60822-305 – Fortaleza, CE, Brasil

Tel.: (85) 996778558 – E-mail: yuricavs@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

sistêmica até 2003.<sup>(2)</sup> Apesar de ter sido considerada incomum por muito tempo, trata-se de uma condição imune cada vez mais reconhecida e caracterizada por um conjunto de distúrbios que compartilham características clínicas, patológicas e sorológicas específicas.<sup>(2)</sup>

Vários nomes têm sido empregados para descrever essa entidade.<sup>(2-4)</sup> Em simpósio internacional ocorrido em 2011, foi definido pelos principais especialistas que o nome “Doença Relacionada à IgG4” deve ser usado em todo o mundo.<sup>(1)</sup>

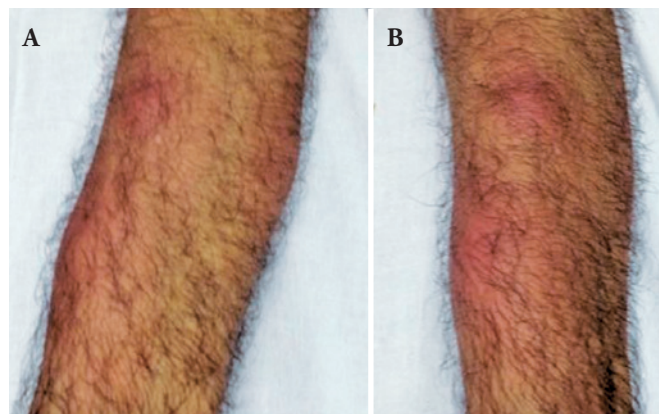
Apesar de poucos estudos epidemiológicos sobre a doença, algumas características são marcantes, como maior prevalência em populações masculinas<sup>(1)</sup> de meia-idade e idosos, variando entre 42 a 79 anos,<sup>(3)</sup> exceto para as formas que afetam cabeça e pescoço, nas quais a proporção entre os sexos é equilibrada. A maioria desses estudos são de origem japonesa,<sup>(1,2)</sup> em que a incidência foi estimada em 0,28 a 1,08/100.000, com 336 a 1.300 pacientes recém-diagnosticados por ano e cerca de 6.700 a 26.000 pacientes que desenvolveram DR-IgG4 ao longo dos últimos 20 anos.<sup>(5,6)</sup>

O objetivo desse artigo foi, a partir de um relato de caso conciso, descrever um caso confirmado de DR-IgG4 e contribuir para a melhor compreensão e reconhecimento precoce da doença por meio de uma revisão atual e objetiva.

## RELATO DE CASO

Homem branco, 37 anos, casado, católico, natural e procedente de Itaitinga (CE). Admitido na enfermaria de Clínica Médica da Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza, devido a acentuado quadro de perda de peso (de 70kg para 44kg) iniciado há 6 meses depois da internação (equivalente a 37,1 % do peso). Nesse período, apresentava importante hiporexia, astenia e adinamia. Dois meses antes da internação, evoluiu com surgimento de nodulações em pálpebra inferior direita e membros superiores, com crescimento progressivo, associadas a dor, calor e rubor (Figura 1).

O paciente negava comorbidades e cirurgias prévias. Tabagista, com carga tabágica de 20 maços/anos, e estilista desde os 17 anos



**Figura 1.** (A e B) Nódulos subcutâneos eritematosos, de aproximadamente 2cm, em membros superiores.

(140g/dia). Mãe faleceu de neoplasia de mama aos 67 anos. Não criava animais de estimação.

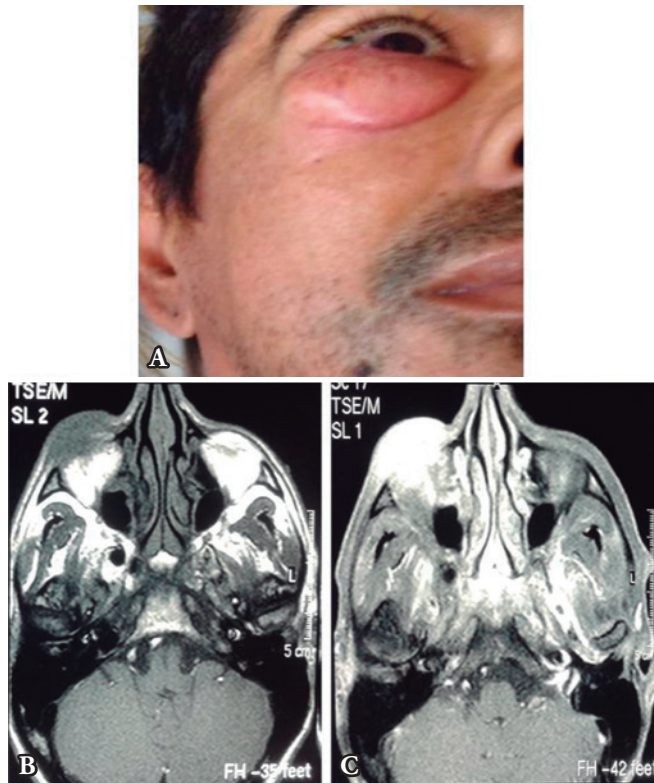
À admissão, apresentava-se com estado geral regular, caquético, com palidez cutaneomucosa 2+/4+, pesando 44kg e medindo 1,70m (índice de massa corporal de 13,8cm<sup>2</sup>). Sinais vitais dentro da normalidade. Exibia, em membros superiores, nódulos subcutâneos eritematosos e dolorosos, de aproximadamente 2cm, com predomínio em antebraços (Figura 1). Evidenciou-se tumefação em toda a pálpebra inferior direita (Figura 2A). Linfonodos fibroelásticos, medindo em média 1cm, não aderidos a planos profundos em cadeia cervical posterior.

Massa endurecida/pétreia em região submandibular direita. Demais dados do exame físico sem anormalidades.

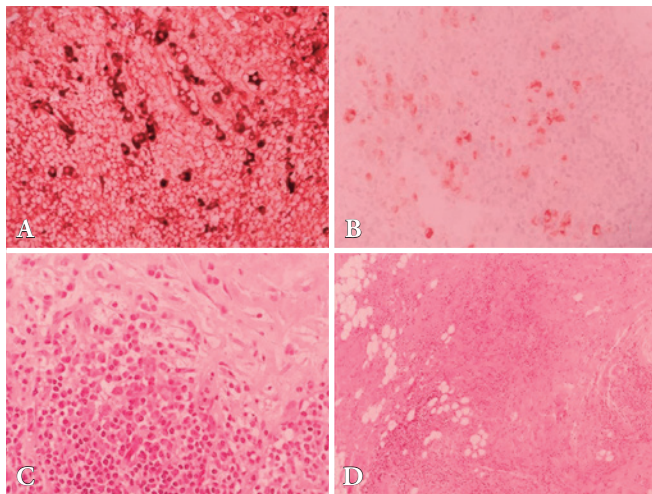
O hemograma mostrou discreta anemia normocítica e normocrômica, leucócitos e plaquetas normais. Os níveis séricos de proteína C-reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS) estavam aumentados (PCR de 155µg/dL; VHS de 132cm). Sorologias virais (vírus B, vírus C e HIV) não reagentes. Baciloscopia para pesquisa de hanseníase negativa. Eletroforese de proteínas compatível com distribuição assimétrica na região de gamaglobulina (gamaglobulina de 2,87g/dL e 36,3% - valores de referência 0,75g/dL a 1,32g/dL e 10,3% a 18,2%). Pesquisa de BAAR no escarro e em dez amostras urinárias negativas. Ultrassonografia cervical com presença de gânglios infartados, os dois maiores medindo 2,0x 1,0cm e 1,2x0,7cm, localizados entre as glândulas parótida e submandibular direita, e corpos glandulares que mostram dilatações ductais e características inflamatórias. Tomografia de tórax evidenciando mediastino centrado, com pequenos linfonodos, localizados em região paratraqueal inferior direita e pré-vascular, de dimensões menor que 1cm. Ressonância magnética de órbita compatível com aumento de partes moles pré-septal, na topografia de pálpebra inferior direita, caracterizado por baixo sinal T1 e T2, e intenso realce ao meio de contraste com mínimo edema adjacente (Figuras 2 B e 2 C).

Laudos histopatológicos evidenciando linfonodo cervical com linfadenite reacional; região submandibular com fragmentos linfonodais com hiperplasia de padrão nodular. Foram realizadas biópsias de duas lesões cutâneas, uma do antebraço e outra da pele da região palpebral direita. A amostra do antebraço revelou paniculite mista com espessamento septal, infiltrado inflamatório composto por linfócitos, eosinófilos e plasmócitos, notando-se ainda flebite obliterante associada. A biópsia da pele da pálpebra revelou bastante fibrose dérmica e de partes moles subjacente, além de infiltrado também rico em linfócitos, eosinófilos e plasmócitos. Com a hipótese de DR-IgG4, foi realizado estudo imuno-histoquímico com os marcadores CD138, IgG e IgG4, que revelaram grande quantidade de plasmócitos no infiltrado palpebral (em alguns focos mais que 20 plasmócitos/CGA), apresentando relação IgG4:IgG maior que 50% (Figura 3). Foi realizada dosagem sérica de IgG4 que constatou nível de 1040mg/dL (valor de referência >18 anos: 3 a 201mg/dL).

O paciente foi submetido à corticoterapia com prednisona oral 40mg/dia. Evoluiu com regressão total dos sintomas em 3 semanas e gradual ganho de peso. Segue em acompanhamento ambulatorial regular. Sem recorrência do quadro.



**Figura 2.** (A) tumefação em pálpebra inferior direita; (B e C) aumento de partes moles pré-septal na topografia da pálpebra inferior direita, caracterizada por baixo sinal T1 e T2, e intenso realce à aumento de contraste, com mínimo edema adjacente.



**Figura 3.** (A) Grande quantidade de plasmócitos positivos pra IgG (x400); (B) plasmócitos positivos para IgG4 (x400); (C) plasmócitos infiltrando o estroma fibrótico, à coloração por hematoxilina e eosina (x400); (D) plasmócitos plasmócitos e linfócitos infiltrando o interstício (x100).

## DISCUSSÃO

A patogênese da doença ainda é pouco compreendida, sendo autoimunidade e agentes infecciosos considerados potenciais

gatilhos imunológicos.<sup>(2,3)</sup> Além disso, os estudos genéticos, até o presente momento, não foram esclarecedores.<sup>(6)</sup>

Acredita-se que uma reação imunológica mediada por células T helper do tipo 2 (Th2), seguida pela ativação de células T reguladoras (Treg), leva a uma expressão aumentada de interleucinas, principalmente 4, 5, 10, 13 e fator transformador de crescimento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ).<sup>(3,7)</sup> Essas citocinas contribuem para o aumento na produção de IgG4 e, em menor escala, de IgE, eosinofilia e a progressão da fibrose, que são características da doença.<sup>(1,3)</sup> Não está claro se esses depósitos, principalmente de IgG4, estão envolvidos em dano tecidual mediado por imunocomplexos ou se são apenas fenômenos secundários, ou seja, sem relação causal.<sup>(1,2,4)</sup>

Por apresentar ligações instáveis entre suas cadeias pesadas, as imunoglobulinas G do tipo 4 sofrem uma recombinação aleatória, também chamada de permuta do braço-FAB (do inglês *FAB-arm exchange*),<sup>(2)</sup> o que confere a essa classe de anticorpos características únicas. Devido ao evento de recombinação, são formadas moléculas biespecíficas que são incapazes de realizar ligação cruzada (*crosslinking*) com antígenos, perdendo a capacidade de formar complexos imunes.<sup>(7)</sup> Dessa forma, a IgG4 não ativa a via clássica do complemento de forma eficaz e tem sido tradicionalmente atribuído apenas um papel limitado na ativação imune.<sup>(2)</sup>

Como relação a quadro dos pacientes acometidos, os principais sinais clínicos da doença são o surgimento de nódulos e massas, focais ou difusas, que são geralmente descobertos por meio do exame físico ou radiológico. O início é geralmente subagudo e os sintomas constitucionais são incomuns. Dermatite atópica, asma ou sinusite crônica podem ser encontradas em até 40% dos pacientes, porém, a pancreatite é a patologia clínica mais comum, sendo comumente acompanhada do acometimento do ducto biliar. Outras manifestações clínicas extrapancreáticas podem ocorrer como o envolvimento dos linfonodos abdominais ou mediastinais (80% dos casos), das glândulas salivares ou lacrimais (40%), rins (30%), pulmões (13%) e retroperitônio (10%).<sup>(1)</sup>

Apesar dos estudos voltados a doença IgG4, os critérios diagnósticos ainda não estão bem estabelecidos, pois as manifestações clínicas e as alterações patológicas dependem dos órgãos acometidos.<sup>(7)</sup> O diagnóstico da doença DR-IgG4 constitui achado clínico, laboratorial e patológico.<sup>(1)</sup> Estudos japoneses recentemente estabeleceram critérios diagnósticos para DR-IgG4 a saber: (1) exame físico evidenciando nódulos ou massas, localizados ou difusos, em único ou múltiplos órgãos; (2) elevação sérica da concentração de IgG4 (>135mg/dL); e (3) exame histopatológico mostrando infiltração de células plasmáticas >10/campo e células IgG4+/IgG+ >40%.<sup>(5,8)</sup>

A presença dos três critérios indica um diagnóstico definitivo da DR-IgG4.<sup>(1)</sup> O diagnóstico se torna possível em pacientes que preenchem os critérios 1 e 3, mesmo com ausência de achados histopatológicos sugestivos da doença e é provável em pacientes com acometimento orgânico e com critério histopatológico presente, mas sem aumento da concentração sérica de IgG4.<sup>(7)</sup>

A maioria dos pacientes apresenta níveis séricos de IgG4 aumentados, embora aproximadamente 40% possuam concen-



trações normais no plasma, mesmo com achados histopatológicos clássicos da doença.<sup>(7)</sup> Esses achados incluem infiltrado linfoplasmocitário, elevada porcentagem de células plasmáticas IgG4 positivas, fibrose estoriforme, eosinofilia moderada e flete obliterante.<sup>(1)</sup>

Os níveis séricos de IgG4 se elevam proporcionalmente com o número de órgãos envolvidos e, geralmente, diminuem com o uso de corticoide.<sup>(3)</sup> A dosagem de IgG4 tem sido descrita como teste diagnóstico mais específico e sensível para o diagnóstico da DR-IgG4, porém concentrações elevadas de IgG4 podem ser encontradas em outras condições clínicas, como infecções, doenças inflamatórias e neoplasias. Em até 5% da população saudável pode ser encontrada dosagem sérica aumentada.<sup>(7)</sup>

O aumento das concentrações de IgG4 nos tecidos e no plasma pode ser útil no diagnóstico da DR-IgG4, mas nenhum deles é marcador específico da doença.<sup>(2)</sup> A correlação com os achados histopatológicos característicos é essencial. Diagnósticos errados da DR-IgG4 são cada vez mais comuns, devido à excessiva ênfase em elevações da concentração de IgG4 no sangue e na constatação de células marcadas com IgG4.<sup>(3)</sup>

O tratamento da DR-IgG4 varia de acordo com os órgãos afetados e em alguns casos a conduta pode ser expectante, como nas linfadenopatias e nos nódulos pulmonares assintomáticos. O acometimento de órgãos nobres é indicativo do tratamento agressivo, pelo risco de disfunção orgânica.<sup>(2)</sup> As drogas de escolha são os glicocorticoides, porém exacerbações são comuns mesmo após início do tratamento.<sup>(7)</sup>

Após o início do tratamento com glicocorticoides, os níveis tendem a cair, porém não é a regra. O uso de corticoides pode ainda induzir remissão da doença apesar dos valores de IgG4 permanecerem aumentados. O acompanhamento dos níveis de IgG4 pode identificar recidivas precoces, no entanto, a doença pode recidivar mesmo com dosagem normal.<sup>(2)</sup>

Dentre esquemas de tratamento citados na literatura, estudos japoneses sugerem o uso de prednisona 0,6mg/kg durante 2 a 4 semanas, seguido por desmame durante 3 a 6 meses até dose de 5mg/dia. A manutenção é feita com 2,5 a 5mg/dia por cerca de 3 anos. Em outro regime de tratamento, mais curto, citado pela Mayo Clinic, utilizam-se 40mg/dia por 4 semanas com redução da dose por 12 semanas.<sup>(1)</sup>

Azatioprina, micofenolato mofetil e o metotrexato são usados como poupadores de corticoides naqueles pacientes em remissão. Para pacientes recorrentes ou com doença refratária, os imunobiológicos podem ser usados, como o rituximabe em dose

de 1g a cada 15 dias em um total de duas doses. Os níveis de IgG4 tendem a reduzir com esta droga, porém o grau de fibrose no início do tratamento é preditor de resposta.<sup>(7)</sup>

O bortezomibe, inibidor do proteossoma, possui efeito citotóxico, sendo uma droga racional para uso na DR-IgG4. Há relatos de boa resposta com o uso em paciente com doença pulmonar IgG4 recorrentes e pseudotumor de órbita.<sup>(7)</sup>

A DR-IgG4 se não tratada evolui para fibrose, levando à disfunção orgânica, e respondendo mal a terapia.<sup>(7)</sup> A reversão da fibrose enfatiza a importância do diagnóstico e tratamento precoce.<sup>(8)</sup>

Por ser uma condição pouco conhecida, de descoberta relativamente recente, de aparecimento raro, e que pode acometer vários sítios anatômicos, a DR-IgG4 necessita de mais trabalhos científicos para compreensão completa de suas formas clínicas e sua evolução, e para facilitar o diagnóstico e a conduta adequada em um caso suspeito.

## REFERÊNCIAS

1. Palazzo E, Palazzo C, Palazzo M. IgG4-related disease. *Joint Bone Spine*. 2014;81(1):27-31.
2. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012;366(6):539-51.
3. Moutsopoulos, HM, Fragoulis GE, Stone JH. Overview of IgG4 related disease. UpToDate [Internet]. 2015 [cited 2015 Jul 10]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-igg4-related-disease>
4. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25(9):1181-92.
5. 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(1):21-30.
6. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, Kawa S, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki Y, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D; Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan G4 team. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):1-14.
7. Guma M, Firestein GS. IgG4-related diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(4):425-38.
8. Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, Pillai SS, Stone JH. IgG4-related disease. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:315-47.