

Pseudotumor retroperitoneal como apresentação de doença relacionada à IgG 4: relato de caso

Retroperitoneal pseudotumor as a presentation of IgG4-related disease: a case report

Carlos Rafael Lima Monção¹, Carolline Santos Aguiar Monção¹, Stephânia Campos Lobato², Keury Soares Xavier², Christine Mendes Silveira³

RESUMO

Apresentamos um caso de doença relacionada à IgG4 devido às suas várias formas de apresentação clínica e dificuldades diagnósticas, objetivando acrescentar à literatura científica essa apresentação atípica. Trata-se de um homem de 65 anos com dor abdominal, febre e sintomas urinários. Exames laboratoriais inocentes para processo infeccioso agudo. Em tomografia computadorizada de abdome, evidenciou-se pseudotumor em região retroperitoneal, envolvendo ureter, veia e artéria ilíacas. Foi submetido à ressecção cirúrgica, tendo sido confirmado o diagnóstico de doença relacionada à IgG4 pela imuno-histoquímica. Iniciou tratamento com glicocorticoide com melhora clínica importante, seguindo em acompanhamento ambulatorial.

Descritores: Doenças autoimunes; Imunoglobulina G; Doença relacionada a imunoglobulina G4; Doenças autoimunes/fisiopatologia; Relatos de casos

ABSTRACT

This is a case report of IgG4-related disease because of its wide variety of clinical presentations and difficulties in diagnosis, aiming at adding this atypical presentation to scientific literature. It is a case of a 65-year-old man with abdominal pain, fever and urinary symptoms. Laboratory tests were naive for acute infectious processes. In a computed tomography of the abdomen, retroperitoneal pseudotumor involving ureter, and iliac vein and artery was found. The patient underwent surgical resection, and the diagnosis of IgG4-related disease was confirmed by immunohistochemistry. The treatment was begun with glucocorticoids, with important clinical improvement. He was followed in outpatient settings.

Keywords: Autoimmune diseases; Immunoglobulin G; Immunoglobulin G4-related disease; Autoimmune diseases/physiopathology; Case reports

INTRODUÇÃO

A doença relacionada à imunoglobulina G4 (DR-IgG4) é uma condição fibroinflamatória imunitária pouco frequente, que pode afetar múltiplos órgãos e compartilhar características patológicas, sorológicas e clínicas com diversas outras doenças, o que torna o diagnóstico dessa patologia um grande desafio clínico.⁽¹⁾

Há relato de envolvimento de diversos sítios anatômicos, mas os órgãos ou locais anatômicos mais comumente afetados são o pâncreas, o trato biliar, as grandes glândulas salivares, as glândulas lacrimais, o retroperitônio e os gânglios linfáticos.⁽²⁾ Apesar de cada vez mais reconhecida na literatura médica, a epidemiologia da DR-IgG4 permanece pouco descrita, devido à relativa

¹ Faculdades Integradas Pitágoras, Montes Claros, MG, Brasil.

² Santa Casa de Montes Claros, Montes Claros, MG, Brasil.

³ Hospital Universitário Clemente de Faria, Montes Claros, MGS, Brasil.

Data de submissão: 03/02/2020. **Data de aceite:** 07/02/2020.

Autor correspondente: Carlos Rafael Lima Monção. Rua Tupinambás, 13, sala 1.312 – Melo – CEP: 39401-509 – Montes Claros, MG, Brasil
Tel.: (38) 98828-1692 – E-mail: carlos.moncao@orientador.unifipmoc.edu.br

Atribuições dos autores: Concepção e delineamento do projeto: CRLM e CSAM.

Coleta, análise e interpretação de dados: CRLM, SCL, KSX e CMS.

Redação e revisão crítica do manuscrito: CRLM, SCL e KSX.

Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicado: CSAM.

novidade desse diagnóstico e ao subreconhecimento.⁽¹⁻³⁾ Nota-se leve predomínio em homens de meia-idade e idosos, principalmente para condições como pancreatite, fibrose retroperitoneal e nefrite tubulointestinal. No entanto, a extensão e a gravidade da doença parecem semelhantes em homens e mulheres.⁽⁴⁾

O objetivo deste relato de caso foi exemplificar a dificuldade diagnóstica da DR-IgG4 frente às variadas manifestações clínicas que podem ser apresentadas pelos pacientes e contribuir para seu reconhecimento precoce e compreensão da doença.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 65 anos, tabagista e etilista, queixando-se de dor lombar a esquerda, com irradiação para fossa ilíaca ipsilateral, polaciúria, sensação de esvaziamento vesical incompleto, febre termometrada em 38°C, náusea e inapetência há 4 dias. Ao exame físico, mostrava-se normocorado, afebril, eupneico, com abdome plano, doloroso à palpação em fossa ilíaca esquerda e sinal de Giordano positivo. Exames de urina de rotina e urocultura não evidenciaram sinais de infecção. Hemograma com global de leucócitos normais, no entanto, proteína C-reativa (PCR) estava elevada (95).

Foi realizada tomografia computadorizada (TC) de abdome, que evidenciou pequena massa com densidade de partes moles na região de cadeia ilíaca interna à esquerda, de natureza a esclarecer, em íntimo contato com ureter distal ipsilateral, condicionando pequena hidroureteronefrose a montante (Figura 1). A ressonância magnética de abdome demonstrou lesão expansiva/infiltrativa na pelve à esquerda, de aspecto neoplásico, envolvendo os vasos ilíacos internos e o ureter distal (Figura 2).

Com diagnóstico de tumor retroperitoneal invasivo, não sendo possível excluir malignidade, o paciente foi submetido à laparoscopia, evidenciando volumosa massa endurecida em topografia de fossa obturatória e ilíaca interna, impossibilitando sua ressecção por via laparoscópica. Foi realizada conversão para cirurgia aberta, com ressecção completa da lesão, artéria e veia ilíacas internas e do ureter distal (Figura 3). O ureter esquerdo foi reimplantado por técnica de bexiga psicoica.

O resultado da biópsia mostrou-se inespecífico, com proliferação fusocelular permeada por tecido adiposo e fibroblastos, além de células inflamatórias (Figura 4). A hipótese de DR-IgG4 foi levantada, tendo sido realizada dosagem sérica da imunoglobulina IgG4, que apresentou-se acima do valor de referência, corroborando a hipótese aventada. A confirmação diagnóstica foi possível por meio do estudo imuno-histoquímico

da peça cirúrgica, que revelou aumento do número de plasmócitos IgG4 positivos e predomínio de linfócitos T (CD3+), com negatividade para demais marcadores mesenquimais e epitelial.

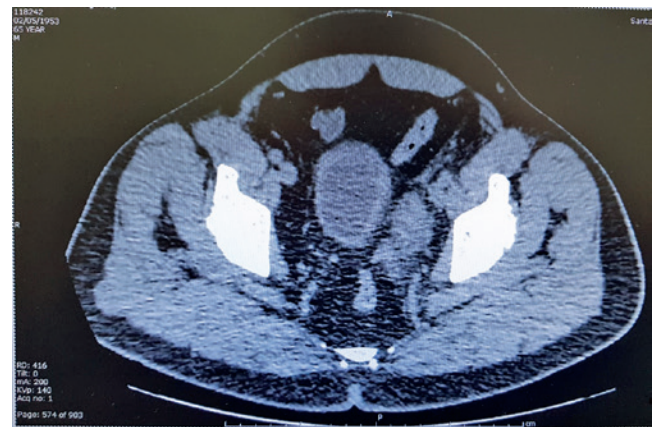


Figura 1. Tomografia computadorizada de abdome. Observa-se pequena massa com densidade de partes moles em região de cadeia ilíaca interna à esquerda em íntimo contato com ureter distal ipsilateral.

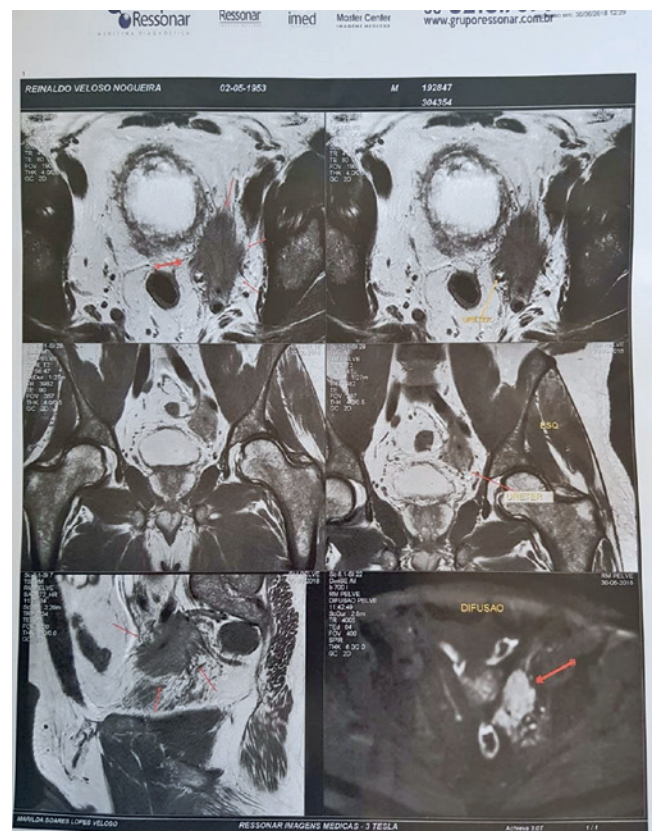


Figura 2. Ressonância magnética de abdome. Nota-se lesão expansiva e infiltrativa na pelve à esquerda, que envolve vasos ilíacos internos e ureter distal

O paciente foi submetido à corticoterapia, com prednisona 40mg ao dia, e encaminhado para seguimento ambulatorial. Um mês após o diagnóstico, o paciente evoluiu com melhora clínica importante e, em seguimento, não apresentou recaída do quadro.

DISCUSSÃO

A patogênese da DR-IgG4 ainda é pouco compreendida, sendo a autoimunidade e os agentes infecciosos considerados potenciais gatilhos imunológicos.⁽¹⁾ Acredita-se que uma reação imunológica mediada por células Th2 leve à expressão aumentada de interleucinas e do fator de transformação do crescimento beta (TGF- β).^(5,6) Essas citocinas contribuem para o aumento na produção de IgG4 e, em menor escala, de IgE, eosinófilos e na progressão da fibrose.⁽⁷⁾

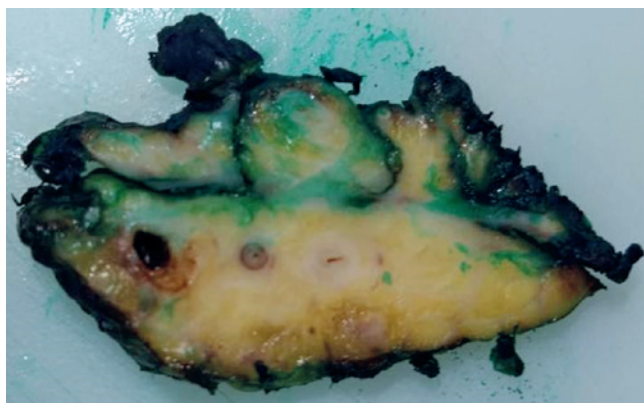


Figura 3. Massa endurecida volumosa em fossa obturatória e íliaca interna após ressecção completa.

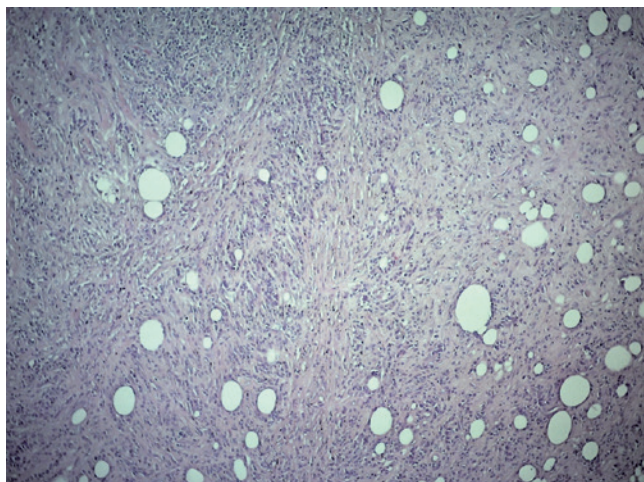


Figura 4. Proliferação fusocelular permeada por tecido adiposo, fibroblastos e células inflamatórias.

Porém, concentrações séricas e teciduais de IgG4 elevadas não são específicas da DR-IgG4. São também encontradas em distúrbios como a doença multicêntrica de Castleman, os distúrbios alérgicos, a granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss), a sarcoidose e um grande número de outras condições.⁽⁸⁾ Além disso, um terço dos pacientes portadores de DR-IgG4 possui níveis séricos de IgG4 normais,⁽²⁾ o que sustenta que os anticorpos IgG4 nesta doença não são exclusivamente os patogênicos.⁽⁹⁾ O paciente em questão apresentou dosagem sérica de IgG4, na vigência do diagnóstico, no valor de 3.990mg/L (valor de referência até 2010) e evoluiu com queda, durante o tratamento, para 2.860mg/L.

Em 60% a 90% dos pacientes, o acometimento visceral ocorre em mais de um órgão. Os pacientes podem apresentar desenvolvimento subagudo de uma massa no órgão afetado (por exemplo, um pseudotumor orbital, uma massa renal semelhante ao carcinoma de células renais e lesões nodulares no pulmão) ou, mais frequentemente, aumento difuso de um órgão (por exemplo, o pâncreas).⁽¹⁰⁾

O envolvimento retroperitoneal é mais frequentemente relatado associado ao acometimento de outros órgãos, mas também foram descritos casos de fibrose retroperitoneal relacionada à IgG4 isolada.^(11,12) É particularmente provável que a fibrose retroperitoneal relacionada à IgG4 envolva a aorta infrarrenal e afete simultaneamente as artérias ilíacas. Alterações inflamatórias e fibróticas crônicas podem estar presentes e envolver tecidos regionais, como os ureteres, levando à uropatia obstrutiva. Assim, o diagnóstico de IgG4-RD neste cenário costuma ser desafiador por causa das alterações fibróticas avançadas tipicamente observadas nessa condição.

O acometimento isolado do espaço retroperitoneal é mais comum com surgimento de fibrose, sem formação de um pseudotumor, como ocorreu no caso aqui relatado. Isso reforça a variedade de manifestações clínicas que podem ser desenvolvidas por paciente diferentes com a mesma patologia e explica a importância de relatar essas experiências.

A avaliação inicial do paciente com suspeita de DR-IgG4 deve incluir história clínica abrangente, exame físico e investigação laboratorial selecionada, juntamente de estudos radiológicos apropriados. Porém, o diagnóstico preciso de DR-IgG4 requer achados característicos à biópsia do tecido afetado.⁽³⁾ O diagnóstico, algumas vezes, pode ser incidental, por meio de exame radiológico ou histopatológico de uma amostra de tecido.

A dosagem sérica de IgG4 costuma estar elevada em 86% dos pacientes e, apesar de não se correlacionar com o grau de atividade da doença, é útil para acompanhar a

resposta ao tratamento desses pacientes,⁽²⁾ como podemos evidenciar no paciente deste relato. A concentração de plasmablasto sérico é o melhor biomarcador, tanto para fins de diagnóstico, como para avaliar a atividade da doença, mas não está disponível rotineiramente.⁽¹³⁾

O tratamento ideal para a DR-IgG4 não foi estabelecido, mas é amplo o consenso internacional entre os especialistas que defendem que todos os pacientes sintomáticos necessitam de tratamento (alguns com urgência) e que um subconjunto de pacientes assintomáticos também requer tratamento. Os glicocorticoides são os agentes de primeira linha para a indução da remissão em todos os pacientes com doença ativa e não tratados, a menos que haja contraindicações ao uso. Após um curso bem-sucedido de terapia de indução, alguns pacientes podem se beneficiar da terapia de manutenção. Em casos de recaída da doença, o glicocorticoide pode ser reutilizado, e a introdução de um agente poupador de esteroides para continuação no período de manutenção da remissão deve ser considerada.⁽³⁾

Em contrapartida, o tratamento de indução combinado com glicocorticoides e ciclofosfamida via oral teve eficácia de curto prazo comparável à monoterapia com glicocorticoides, mas com melhores resultados a longo prazo e menores taxas de recaída.⁽¹⁴⁾ Porém, ainda não há consenso para se iniciar terapia combinada para indução de remissão da doença.

CONCLUSÃO

O presente artigo objetivou alertar os profissionais de saúde sobre o diagnóstico de uma apresentação não usual da doença relacionada à IgG4, como um pseudotumor retroperitoneal. Trata-se de diagnóstico diferencial importante, já que possui prognóstico e tratamento completamente diferentes das usuais neoplasias malignas causadoras da maioria dos tumores retroperitoneais.

REFERÊNCIAS

1. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012;366:539-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1104650>
2. Cheuk W, Chan JK. IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. *Adv Anat Pathol*. 2010;17(5):303-32. <https://doi.org/10.1097/PAP0b013e3181ee63ce>
3. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, Chari ST, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart PA, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahashi H, Takahira M, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster GJ, Witzig TE, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH; 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):1688-99. <https://doi.org/10.1002/art.39132>
4. Masaki Y, Dong L, Kurose N, Kitagawa K, Morikawa Y, Yamamoto M, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(8):1310-5. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.089169>
5. Fragoulis GE, Moutsopoulos HM. IgG4 syndrome: old disease, new perspective. *J Rheumatol*. 2010;37(7):1369-70. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100383>
6. Mattoo H, Mahajan VS, Maehara T, Deshpande V, Della-Torre E, Wallace ZS, et al. Clonal expansion of CD4(+) cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Sep;138(3):825-838. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1330>
7. Palazzo E, Pallazo C, Palazzo M. IgG4-related disease. *Join Bone Spine* 2014;81(1):27-31. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.06.001>
8. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39(4):469-77. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03207.x>
9. Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, Pillai SS, Stone JH. IgG4-related disease. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:315-47. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104708>
10. Smyrk TC. Pathological features of IgG4-related sclerosing disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(1):74-9. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328341347b>
11. Stone JR. Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(1):88-94. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283412f7c>
12. Zen Y, Sawazaki A, Miyayama S, Notsumata K, Tanaka N, Nakanuma Y. A case of retroperitoneal and mediastinal fibrosis exhibiting elevated levels of IgG4 in the absence of sclerosing pancreatitis (autoimmune pancreatitis). *Hum Pathol*. 2006;37(2):239-43. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2005.11.001>
13. Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, Sekigami Y, Carruthers M, Wallace ZS, et al. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):679-87. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.03.034>
14. Yunyun F, Yu C, Panpan Z, Hua C, Di W, Lidan Z, et al. Efficacy of Cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. *Sci Rep*. 2017;7(1):6195. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06520-5>