



## Doença sistêmica relacionada à IgG4 com linfopenia: relato de caso e breve revisão de literatura

*IgG4-related systemic disease associated with lymphopenia: case report and brief literature review*

Leonardo Oliveira Mendonça<sup>1</sup>, Julia Biegelmeyer<sup>1</sup>, João Paulo de Assis<sup>1</sup>, Larissa Costa Amorim<sup>1</sup>, Mauricio Levy-Neto<sup>1</sup>, Jorge Kalil<sup>1</sup>, Milton de Arruda Martins<sup>1</sup>, Fabio Morato Castro<sup>1</sup>, Myrthes Toledo de Barros<sup>1</sup>

### RESUMO

A doença sistêmica relacionada à IgG4 é uma doença emergente, recentemente descrita, caracterizada clinicamente por aumento parcial ou total de um órgão, e, por isso, com amplo espectro de manifestações clínicas. Esta é uma doença sistêmica fibroinflamatória, patologicamente provocada pela infiltração de plasmoblastos IgG4 positivos que levam à inflamação eosinofílica do tecido e, conseqüentemente, fibrose estoriforme. Quando o diagnóstico é precoce, a melhora clínica e resposta sustentada com corticosteroides sistêmicos é impressionante. O diagnóstico é baseado em critérios patológicos, mas, recentemente, alguns trabalhos têm descrito que plasmoblastos no soro podem servir como um fator independente para auxiliar no diagnóstico da doença. Este artigo descreve uma apresentação atípica da doença relacionada à IgG4, em um paciente linfopênico com medição inconclusiva de plasmoblastos no soro.

**Descritores:** Imunoglobulina G, eosinófilos, hipergamaglobulinemia, imunoglobulinas, serosite, IgG4, doença sistêmica relacionada à IgG4.

### ABSTRACT

IgG4-related systemic disease is a recently described, emerging condition, clinically characterized by partial or total enlargement of an organ, with a broad spectrum of clinical manifestations. It is a systemic fibroinflammatory condition caused by the infiltration of IgG4-positive plasmablasts that lead to eosinophilic inflammation of tissues and consequently storiform fibrosis. When diagnosis is early, clinical improvement and maintained response achieved with systemic corticosteroids is impressive. Diagnosis is based on pathological criteria, but recent papers have described that serum plasmablasts may serve as an independent factor to aid in diagnosis. This paper describes an atypical presentation of IgG4-related disease in a lymphopenic patient with inconclusive serum plasmablast measurement.

**Keywords:** Immunoglobulin G, eosinophils, hypergammaglobulinemia, immunoglobulins, serositis, IgG4, IgG-4 related systemic disease.

### Introdução

A doença sistêmica relacionada à IgG4 (DRIgG4) resulta de função anormal da molécula de IgG4, que normalmente corresponde a 5% (< 140 mg/dL) de todas as imunoglobulinas do soro humano<sup>1</sup>. A função fisiológica da IgG4 é auxiliar o controle da resposta Th-2, através de reversão do *pool* de citocinas 4 e 13 (IL-4

e IL-13) em 10 (IL-10), a, assim chamada, resposta Th-2 modificada<sup>2</sup>. Estudos *in vitro* demonstraram que a IgG4 não ativa a via clássica do complemento, e que não tem um papel importante na ativação da resposta imune adaptativa através do componente Fc da imunoglobulina<sup>3</sup>. A IgG4 patológica implica em atividade

1. Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

Submetido em: 10/04/2017, aceito em: 24/04/2017.

Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(2):226-30.

de fator reumatoide, com a ativação do complemento e atividade anormal Fc que desencadeia danos nos tecidos<sup>4</sup>.

As manifestações clínicas estão normalmente relacionadas com tumefação dos órgãos e fibrose. Ela pode se manifestar em um único órgão ou difusamente. Anormalidades laboratoriais são níveis elevados de imunoglobulina E (IgE), eosinófilos séricos e IgG4, embora níveis normais de IgG4 são observados em 20-30% dos pacientes<sup>5,6</sup>. Elevação das provas de fase aguda como PCR, VHS e níveis de ferritina são observados em alguns pacientes. Alguns pacientes apresentam positividade de fator reumatoide e consumo da fração C4 do complemento<sup>7</sup>. O padrão ouro e a confirmação do diagnóstico é realizada pela biópsia do órgão afetado, com critérios patológicos bem estabelecidos<sup>8,9</sup>. Recentemente, demonstrou-se que a concentração de plasmoblastos ativados sanguíneos pode ser superior à dosagem de IgG4 no diagnóstico da doença<sup>8</sup>. A mensuração de plasmoblastos por mililitro no sangue periférico é realizada por citometria de fluxo com o painel CD19+, CD20-, CD38+ e CD27+.

Desde que a DRlgG4 tem sido relatada, foi observado um espectro amplo de manifestações clínicas. Este relato de caso tem como objetivo descrever uma apresentação clínica interessante, difícil e rara da DRlgG4, e discutir seu diagnóstico.

### Relato de caso

ZMS, 63 anos de idade, branca, do sexo feminino, casada, nascida em São Paulo, cresceu em Itajubá, Minas Gerais, Brasil, com diagnóstico prévio de *diabetes mellitus* tipo 2 há um ano. A paciente foi admitida pela primeira vez em sua cidade natal com história de 30 dias de perda de peso e dispnéia. Naquele momento teve diagnóstico de derrame pleural e pericárdico, que foram drenados e eram compatíveis com exsudato. Recebeu alta com resultados inconclusivos.

Depois de um mês, ainda com derrame pleural, começou a apresentar aumento do volume abdominal. Readmitida em enfermaria de um hospital quaternário e submetida à tomografia computadorizada (TC) abdominal que revelou ascite volumosa, aumento difuso do pâncreas, dilatação do colédoco e estenose da porção cefálica do pâncreas, o que sugeria pancreatite aguda. A paciente não relatava dor abdominal e não apresentava níveis de lipase e amilase elevados. Afim de melhor avaliar os dutos biliares e pancreático, foi realizada uma colangiografia que confirmou os

achados da TC. A paciente foi tratada com furosemida e espironolactona, com melhora clínica temporária.

Quatro meses depois, ela foi admitida com os mesmos sintomas em nosso hospital para tratamento e elucidação diagnóstica, com a principal hipótese diagnóstica de lupus eritematoso sistêmico. Apresentava poliserosite, com derrame pleural e pericárdico compatíveis com exsudato e ascite com um gradiente soro-ascite de albumina (SAAG) de 1,1 (Tabela 1). As funções renal e hepática eram normais, mas o nível de albumina sérica era de 2,4. Não havia evidências de hepatite ou infecção por HIV. Investigação imunológica revelou FAN padrão pontilhado fino em títulos de 1:320 e níveis de IgG normais. Apresentava anemia por deficiência de ferro e vitamina B12 baixa.

Uma vez que a paciente precisava de paracenteses semanais, decidiu-se começar um tratamento empírico com a dose imunossupressora de prednisona (1 mg/kg/dia). Foi então solicitado análise de plasmoblastos do sangue periférico, a qual foi inconclusiva. A reavaliação da biópsia de pleura e pericárdio realizadas no início do quadro verificou infiltrado linfoplasmocitário, com expressão de CD138, IgG e IgG4, e relação IgG4/IgG de 0,6. A paciente recebeu alta e durante acompanhamento ambulatorial apresentou melhora da inflamação (PCR de 28 mg/L foi para 6,4 mg/L após tratamento) e normalização dos níveis de albumina, com diminuição progressiva da necessidade de paracentese. Manteve uso de prednisona 60 mg/dia.

### Discussão

A paciente aqui relatada apresentou pancreatite aguda, manifestação típica da DRlgG4, mas com evolução clínica e análise laboratorial inesperadas. As manifestações clínicas descritas desta síndrome relativamente nova decorrem da disfunção, com aumento de volume, de um único ou de múltiplos órgãos, o que ocorre em 60-90% dos casos<sup>10-16</sup> (Tabela 2). As características clínicas usuais são inespecíficas e compreendem linfadenopatia, sintomas de alergia ou de asma (40% dos pacientes), perda de peso e ausência de febre<sup>17</sup>. A DRlgG4 pode também simular outras doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren ou granulomatose com poliangeites<sup>18</sup>. Algumas publicações recentes descreveram os derrames pericárdico e pleural como manifestações desta síndrome<sup>19-22</sup>. A atopia é tida como fator associado à DRlgG, mas somente é observada em alguns pacientes. Em uma casuística de

70 pacientes com doença relacionada à IgG4, apenas 22 deles eram atópicos, dos quais 73% apresentavam rinite alérgica, a doença mais prevalente<sup>23</sup>.

O diagnóstico da DRlgG4 requer quadro clínico compatível como descrito acima e pelo menos um marcador de laboratório (IgG4 sérica, plasmoblastos sanguíneos ativados, ou reagentes de fase aguda),

além dos critérios patológicos. Pacientes que têm infiltração de mais de um órgão e/ou quadros agressivos apresentam elevação dos marcadores de fase aguda, como o VHS e o PCR, que são os principais marcadores de atividade ou recaída da doença<sup>1,5,24,25</sup>. Nossa paciente apresentava elevação da PCR, que apresentou redução após a introdução da corticoste-

**Tabela 1**

Resultados dos exames laboratoriais e anatomopatológicos antes do tratamento com corticosteroides

Análise laboratorial		
Hemoglobina (g/dL)	12,8	
Hematocrito (%)	40,2	
VCM (fL)	90,5	
Leucócitos (mil/mm <sup>3</sup> )	5,77	
Neutrófilos (mil/mm <sup>3</sup> )	4,61	
Eosinófilos (mil/mm <sup>3</sup> )	0,04	
Linfócitos (mil/mm <sup>3</sup> )	0,69	
Plaquetas (mil/mm <sup>3</sup> )	94	
VHS (mm)	2	
PCR (mg/L)	28	
Ferritina (ng/ML)	715,4	
Albumina (g/dL)	2,4	
IgG (mg/dL)	1222	
Análise de líquidos cavitários		
	Pleural	Peritoneal
Bacterioscopia	Leucócitos estéreis	Leucócitos estéreis
Células (mm <sup>3</sup> )	95	230
PMN (%)	2	5
Linfócitos (%)	95	93
Células Mesoteliais	Raro	Raro
DHL (U/L)	108	79
pH	7,4	7,4
Proteína	2,6	3,0
Albumina	1,2	1,9
Adenosina deaminase (ADA) U/L	–	7,1
Amilase U/L	–	10
Glicose	–	117
Biópsia de pleura e pericárdio		
Plasmócito positivos para CD138, IgG (focal) e IgG4 (36 células/campo);		
Razão IgG4/IgG = 0,6		

**Tabela 2**

Órgãos envolvidos e manifestações clínicas da doença relacionada à IgG4

Sistema	Manifestações
Gerais	Linfadenopatia, perda de peso, ausência de febre
Sistema Nervoso Central	Hipofisite, paquimeningite
Gastrointestinal e pancreático	Pancreatite autoimune tipo 1 Colangite esclerosante Gastrite linfoplasmocitária Hepatopatia por IgG4
Endócrino	Doença de Mikulicz Tumor de Küttner Tireoidite de Riedel e Tireoidite fibrosante de Hashimoto
Retroperitoneal	Fibrose retroperitoneal
Vascular	Aortite e periaortite
Pulmonar	Espessamento pleural Pseudotumor
Renal	Nefrite tubulointersticial Glomerulonefrite
Otorrinolaríngeo	Doenças nasofaríngeas
Cardíaco	Pericardite constrictiva
Glandular	Prostatite
Cutâneo	Pseudolinfoma cutâneo

rapia. As dosagens de eosinófilos sanguíneos e IgE sérica estão geralmente normais na DRlgG4, com exceção dos paciente que têm doenças atópicas associadas<sup>23</sup>.

A dosagem de IgG4 está elevada em apenas 51-61% dos casos, sendo maior em pacientes atópicos, e o seu valor normal não exclui a doença<sup>1,5,23</sup>. Apenas as evidências clínicas e altos níveis de IgG4 sérica também não são suficientes para confirmar o diagnóstico, porque outras condições podem elevar os títulos de IgG4. Há aumento policlonal das demais imunoglobulinas em aproximadamente 50% dos pacientes<sup>5</sup>. Recentemente, a pesquisa de plasmoblastos em sangue periférico mostrou-se um bom biomarcador para o diagnóstico, atividade da doença e avaliação da resposta terapêutica, independente da medida de IgG4<sup>8</sup>, podendo inclusive ser melhor do que a dosa-

gem sérica da IgG4. A análise de plasmoblastos do sangue periférico foi inconclusiva no caso presente.

O padrão ouro e o único teste diagnóstico confirmatório para DRlgG4 é a biópsia de tecido, que também tem a função de excluir malignidade<sup>27</sup>. Os critérios patológicos são claros e é necessário pelo menos dois deles para confirmar o diagnóstico da doença<sup>28</sup>:

- Infiltrado linfoplasmocitário;
- Fibrose estoriforme;
- Flebite obliterante;
- Infiltrado eosinofílico;
- Presença de IgG4.

As biópsias da pleura e pericárdio associadas à resposta terapêutica aos glicocorticoides confirmaram o diagnóstico de DRlgG4 em nossa paciente.

A DRIG4 é ainda de difícil reconhecimento na prática clínica, mas sempre tem que ser considerada como um diagnóstico diferencial em condições fibroinflatórias. A mensuração da IgG4 sérica e dos plasmoblastos sanguíneos nem sempre auxiliam no diagnóstico da doença.

## Referências

- Engelhart S, Glynn RJ, Schur PH. Disease associations with isolated elevation of each of the four IgG subclasses. *Semin Arthritis Rheum*. 2017; no prelo.
- Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012;366:539-51.
- Nirula A, Glaser SM, Kalled SL, Taylor FR. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:119-24.
- Rispens T, Ooievaar-De Heer P, Vermeulen E, Schuurman J, Van der Neutkolschoten M, Aalberse RC. Human IgG4 binds to IgG4 and conformationally altered IgG1 via Fc-Fc interactions. *J Immunol*. 2009;182:4275-81.
- Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S, Stone JH. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:2466-75.
- Anchez-Castanon M, las Heras-Castano G, Lopez-Hoyos M. Autoimmune pancreatitis: an underdiagnosed autoimmune disease with clinical, imaging and serological features. *Autoimmun Rev*. 2010;9:237-40.
- Kubo K, Yamamoto K. IgG4-related disease. *Int J Rheum Dis*. 2016;19:747-62.
- Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, Vinay MS, Emanuel DT, Lee H, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:190-5.
- Deshpande V, Zen Y, Chan JKC, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25:1181-92.
- Thompson A, Whyte A. Imaging of IgG4-related disease of the head and neck. *Clin Radiol*. 2017; no prelo.
- Narayan AK, Baer A, Fradin J. Sonographic findings of IgG4-related disease of the salivary glands: case report and review of the literature. *J Clin Ultrasound*. 2017; no prelo.
- Khosroshahi A, Stone JH. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:57-66.
- Takahashi H, Yamamoto M, Suzuki C, Naishiro Y, Shinomura Y, Imai K. The birthday of a new syndrome: IgG4-related diseases constitute a clinical entity. *Autoimmun Rev*. 2010;9:591-4.
- Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Takaoka M. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J Gastroenterol*. 2011;46:277-88.
- Sah RP, Chari ST, Pannala R, Sugar A, Claim JE, Ley MJ, et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010;139:140-8.
- Cheuk W, Chan JK. IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. *Adv Anat Pathol*. 2010;17:303-32.
- Soliotis F, Mavragani CP, Plastiras SC, Rontogianni D, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. IgG4-related disease: a rheumatologist's perspective. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:724-7.
- Ishida A, Furuya N, Nishisaka T, Nishisaka T, Mineshita M, Miyazawa T. IgG4-related Pleural Disease Presenting as a Massive Bilateral Effusion. *J Bronchology Interv Pulmunol*. 2014;21:237-41.
- Erlj D, Ramos D, Montana J, Kusnir P, Correa G, Neira O. IgG4-related disease, the new "great mimicker": Report of one case. *Rev Med Chil*. 2014;142:646-50.
- Ishida M, Hodohara K, Furuya A, Fujishiro A, Okuno H, Yoshii M, et al. Concomitant occurrence of IgG4-related pleuritis and periaortitis: a case report with review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7:808-14.
- Choi JH, Sim JK, Oh JY, Lee EJ, Hur GY, Lee SH, et al. A Case of IgG4-Related Disease Presenting as Massive Pleural Effusion and Thrombophlebitis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2014;76:179-83.
- Rossi G, Marchioni A, Guicciardi N, Cadioli A, Cavazza A. Recurrent pleural and pericardium effusions in a white woman with IgG4-related syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:802-3.
- Della Torre E, Mattoo H, Mahajan VS, Carruthers M, Pillai S, Stone JH. Prevalence of Atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease. *Allergy*. 2014;69:269-72.
- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001;344:732-8.
- Harano Y, Honda K, Akiyama Y, Kotajima L, Arioka H. A case of IgG4-Related Hypophysitis presented with Hypopituitarism and Diabetes Insipidus. *Clin Med Insights Case Rep*. 2015;8:23-6.
- 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;134:679-87.
- Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:1812-9.
- Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1688-99.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:

Leonardo Oliveira Mendonça

E-mail: leonardo.oliveira.mendonca@gmail.com