No es IgG4 todo lo que reluce…

XIV REUNIÓN GEAS

GRUPO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

21-22 OCTUBRE 2021 Madrid HOTEL MELIÁ AVENIDA AMÉRICA

María Folgueras Gómez, Claudia Morán Castaño, Carmen Alonso Llada, Rubén Díaz Díaz, Julia Carmona González, Elena Vaquero, López, Raúl Sánchez Niño, Dolores Colunga Argüelles.
HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS (HUCA)

No es IgG4 todo lo que reluce…

1. INTRODUCCIÓN
2. CASO CLÍNICO
3. DISCUSIÓN
4. CONCLUSIONES

1. INTRODUCCIÓN

Condición **fibroinflamatoria inmune mediada** capaz de afectar *a casi cualquier órgano* lo que supone un difícil diagnóstico diferencial.

Características:

- Infiltrado linfoplasmocítico rico en células plasmáticas IgG4 positiva
- Hipereosinofilia
- IgG4 sérica elevada

- Fibrosis (“patrón estoriforme”)
- Flebitis obliterante

Buena respuesta a **corticoides**

2. CASO CLÍNICO

Mujer 59 años.

Antecedentes personales:

- GMNSI IgG kappa sin seguimiento.

Historia clínica:

➢ Julio 19 → **Edema palpebral derecho,** *2 años de evolución*.
Proptosis leve
↓ agudeza visual

Exploración física:

- Exoftalmometría 19/16
- Edema palpebral e hiperemia conjuntival OD
- Amaurosis OD

- Exploración general normal

Pruebas complementarias

- TC craneal: paquimeningitis hipertrófica extensa hemisférica derecha afectando a fascículo óptico

Sospecha enfermedad por IgG4

Bolos (x3) 125 mg 6-MP

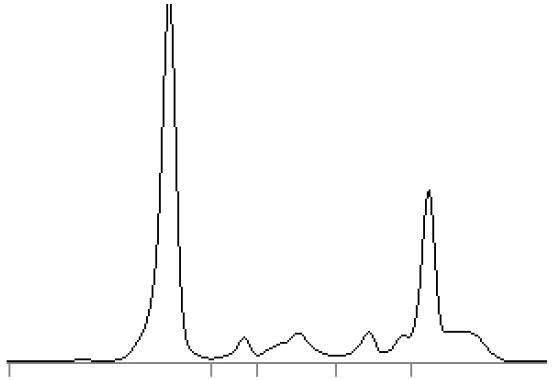
INGRESO HOSPITALARIO

2. CASO CLÍNICO

Ingreso

Pruebas complementarias

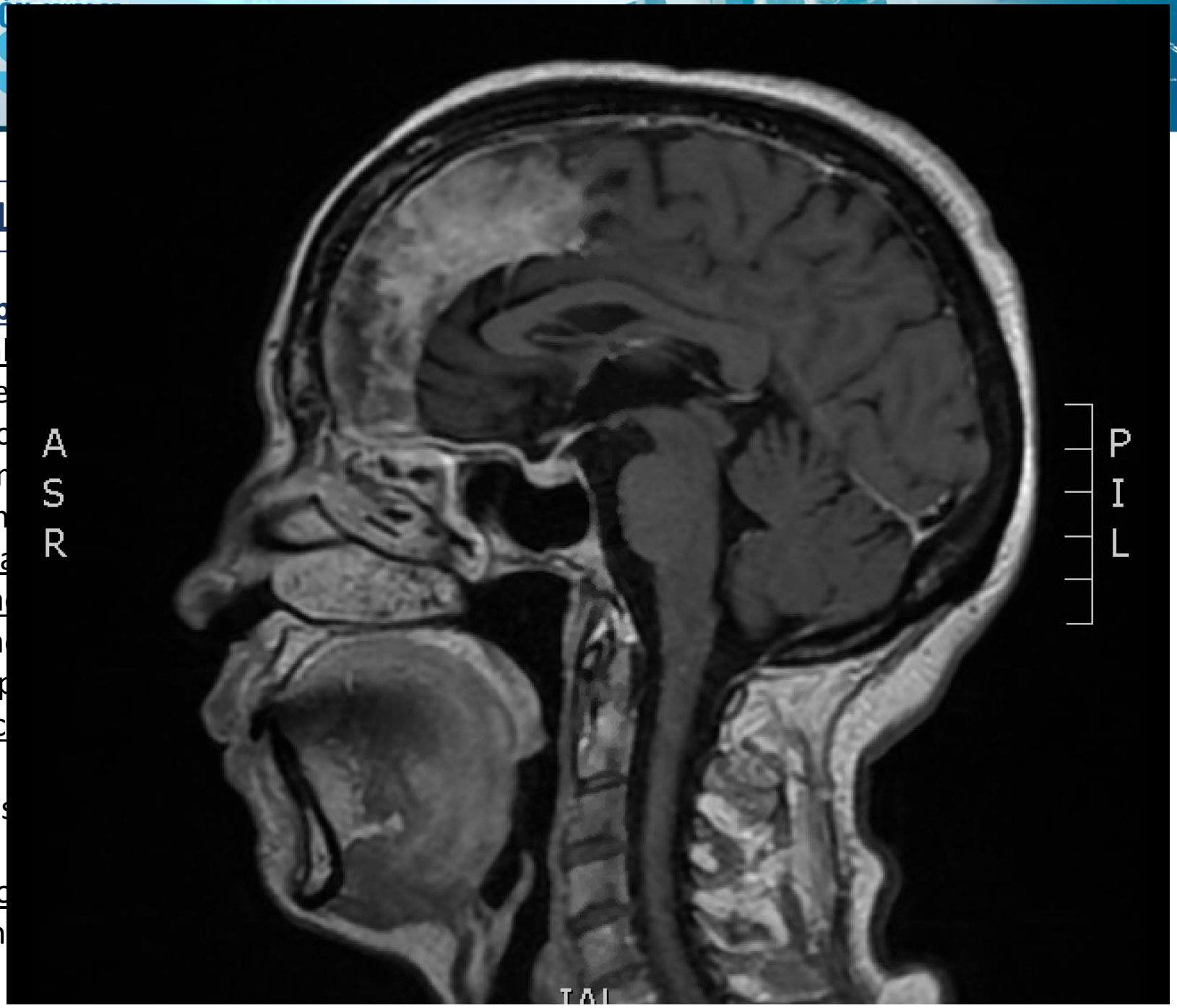
- RM craneal: Paquimeningitis hipertrófica de predominio hemisférico derecho con afectación importante del seno cavernoso y extensión a través de V3.
- Analítica completa: Cr 1,06 mg/dl, resto anodino.
- Orina: normal
- Autoinmunidad: normal (incluyendo ANA, ENAs, AF, ANCA, antiPR3)
- Proteinograma: **Pico monoclonal de 21,3 g/l** en gamma
- Inmunofijación en suero: **pico monoclonal IgG kappa**
- Inmunofijación en orina: normal
- Indice Kappa libre/lambda libre **4,7**
- Cuantificación de inmunoglobulinas: **IgG 20,37, IgG4 10,7**
- Citometría de flujo en sangre periférica: No plasmablastos ni leucemicación por linfoma NH.
- LCR: Glucosa nomral, Proteínas 85 g/l, 34 leucocitos con 98% linfocitos
- Citometría de flujo en LCR: normal
- Electroenfoque LCR: **6 bandas oligoclonales muy juntas** → idénticas al suero del paciente
- PET/TC: sin otros datos añadidos.



2. CASO CL

Pruebas comp

- RM craneal
  importante
- Analítica co
- Orina: norm
- Autoinmun
- Proteinogra
- Inmunofija
- Inmunofija
- Indice Kapp
- Cuantificac
- Citometría
- LCR: Glucos
- Citometría
- Electroenfo
- PET/TC: sin



2. CASO CLÍNICO

Ingreso

IgG4-Related Hypertrophic Pachymeningitis
Clinical Features, Diagnostic Criteria, and Treatment

Lucy X. Lu, PhD; Emanuel Della-Torre, MD; John H. Stone, MD, MPH; Stephen W. Clark, MD, PhD

- **LCR:**
  - Líquido claro con glucosa normal con **proteínas normales o elevadas** y grado variable de **pleiocitosis linfocítica**.
  - Presencia de **bandas oligoclonales**

→ Alteración de la barrera hematoencefálica o bien afectación meníngea.

No diferencia paquimeningitis por IgG4 *frente a otras paquimeningitis inflamatorias*.

2. CASO CLÍNICO

Ingreso

Pruebas complementarias

- RM craneal: Paquimeningitis hipertrófica de predominio hemisférico derecho con afectación importante del seno cavernoso y extensión a través de V3.
- Analítica completa: Cr 1,06 mg/dl, resto anodino.
- Orina: normal
- Autoinmunidad: normal (incluyendo ANA, ENAs, AF, ANCA, antiPR3)
- Proteinograma: **Pico monoclonal de 21,75 g/l** en gamma
- Inmunofijación en suero: **pico monoclonal IgG kappa**
- Inmunofijación en orina: normal
- Indice Kappa libre/lambda libre **4,7**
- Cuantificación de inmunoglobulinas: **IgG 20,37, IgG4 10,7**
- Citometría de flujo en sangre periférica: No plasmablastos ni leucemicación por linfoma NH.
- LCR: Glucosa nomral, Proteínas 85 g/l, 34 leucocitos con 98% linfocitos
- Citometría de flujo en LCR: normal
- Electroenfoce LCR: **6 bandas oligoclonales muy juntas** → idénticas al suero del paciente
- PET/TC: sin otros datos añadidos.

Enfermedad por IgG4
+
GMNSI tipo IgG kappa

Prednisona 30 mg

2. CASO CLÍNICO

- 1 mes tras alta → Mejoría de proptosis
  ↓ agudeza visual

¿Y ahora?

¿Iniciamos tratamiento con el *siguiente escalón*?

2. CASO CLÍNICO

- 1 mes tras alta → Mejoría de proptosis
  ↓ agudeza visual

Pruebas complementarias: Se decide *biopsia meníngea*:

- Proliferación difusa e intensa de células plasmáticas y tejido fibroelástico engrosado
- IgG4 positiva difusa e IgG4/IgG>40%

Compatible con PAQUIMENINGITIS POR IgG4

- Citometría de flujo: Infiltración por linfoma B → *Linfoma de zona marginal o linfoma linfoplasmocitico*
- Inmunohistoquímica → Restricción de cadenas ligeras

- Biopsia de médula ósea: normal

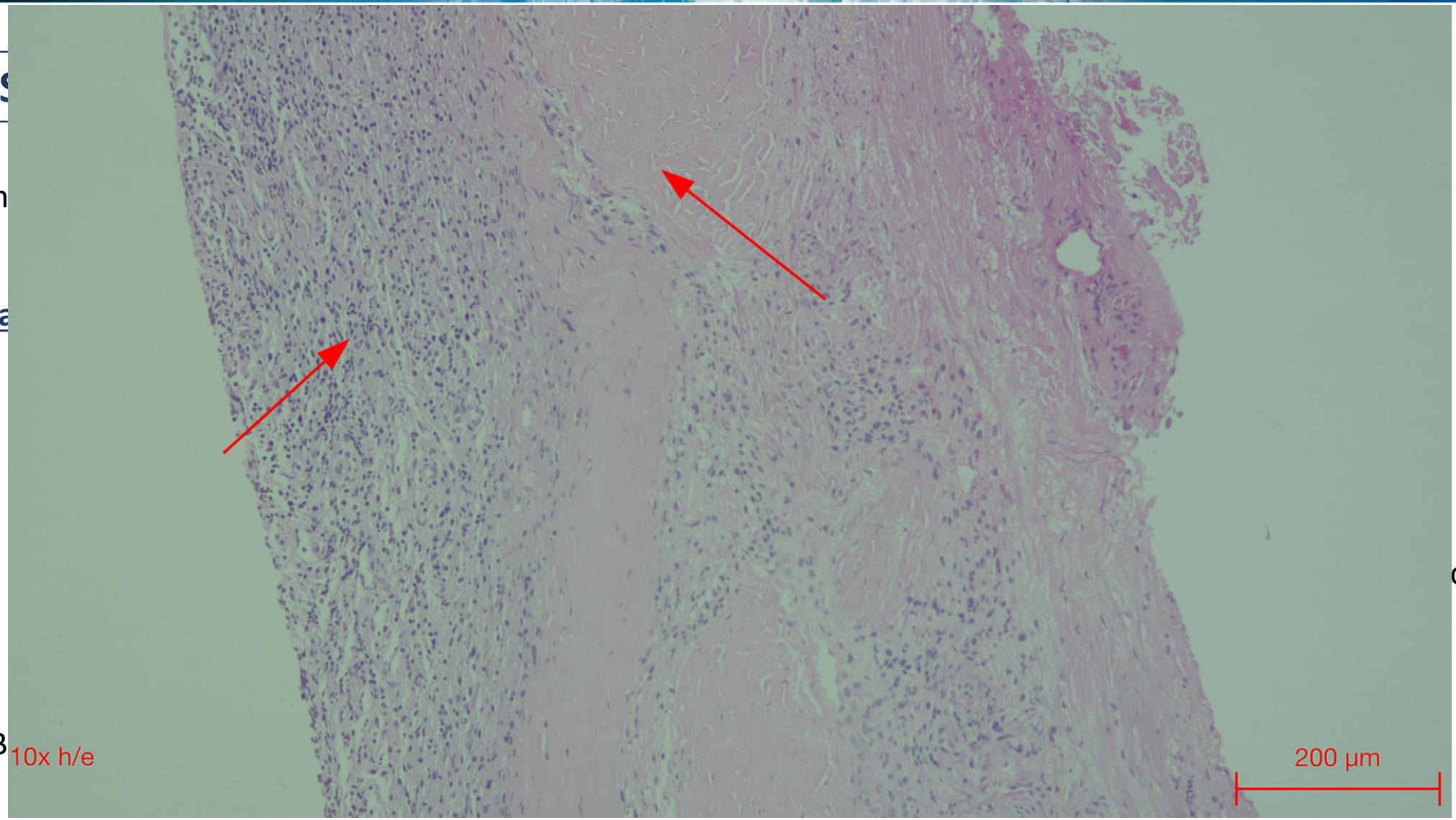
2. CAS

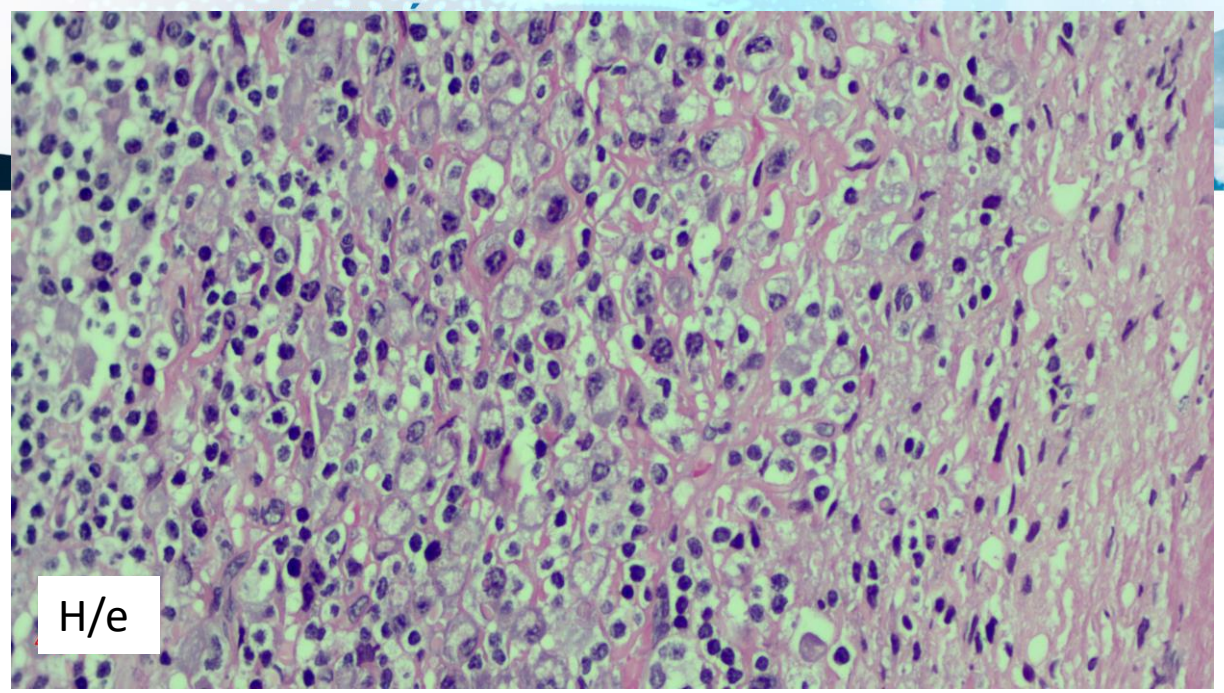
➢ 1 m

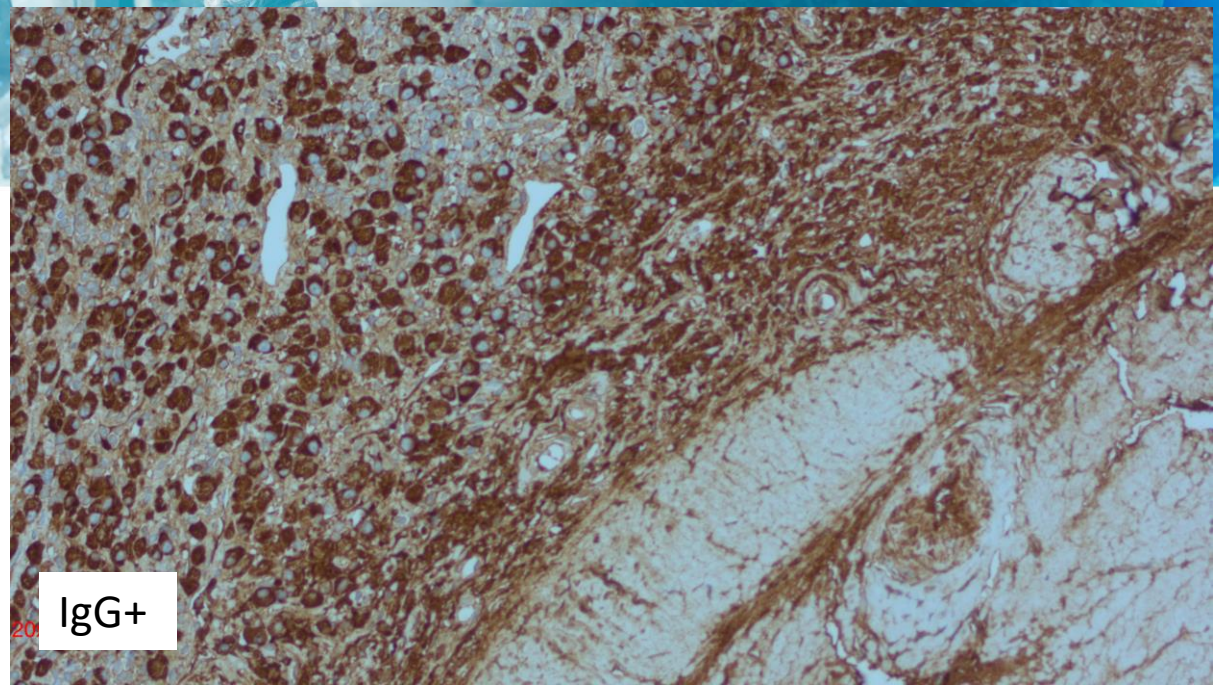
Prueba

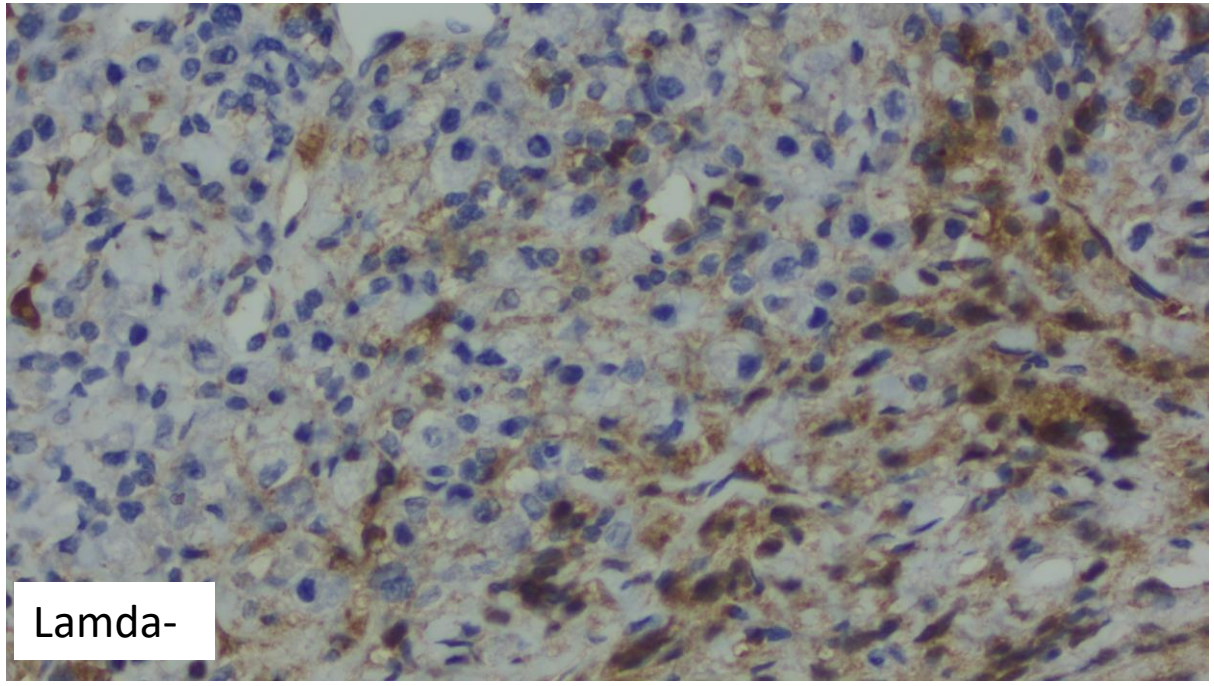
- ○
- ○
- ○ co
- ○

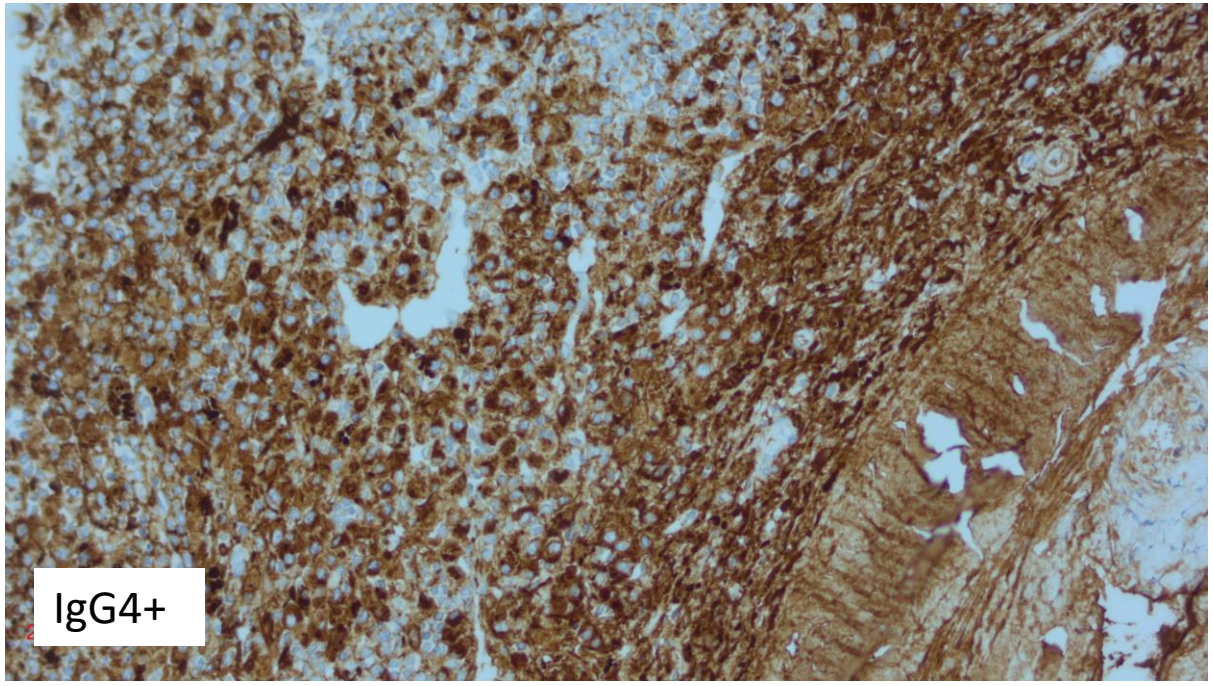
- B

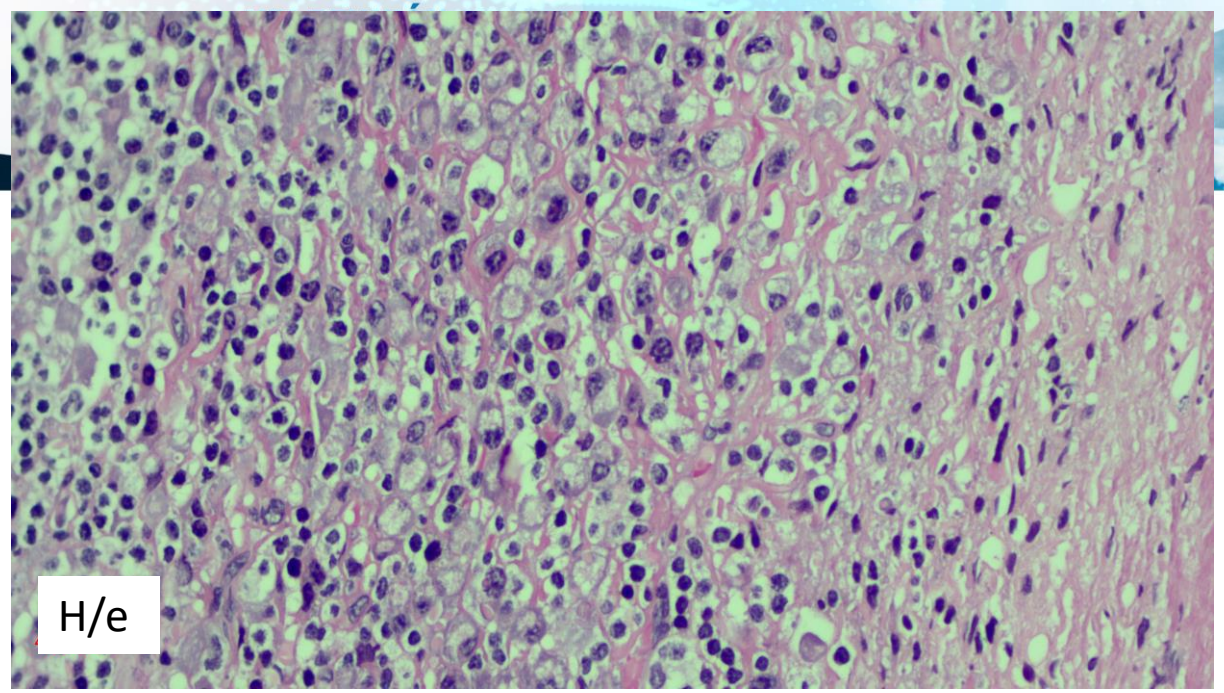


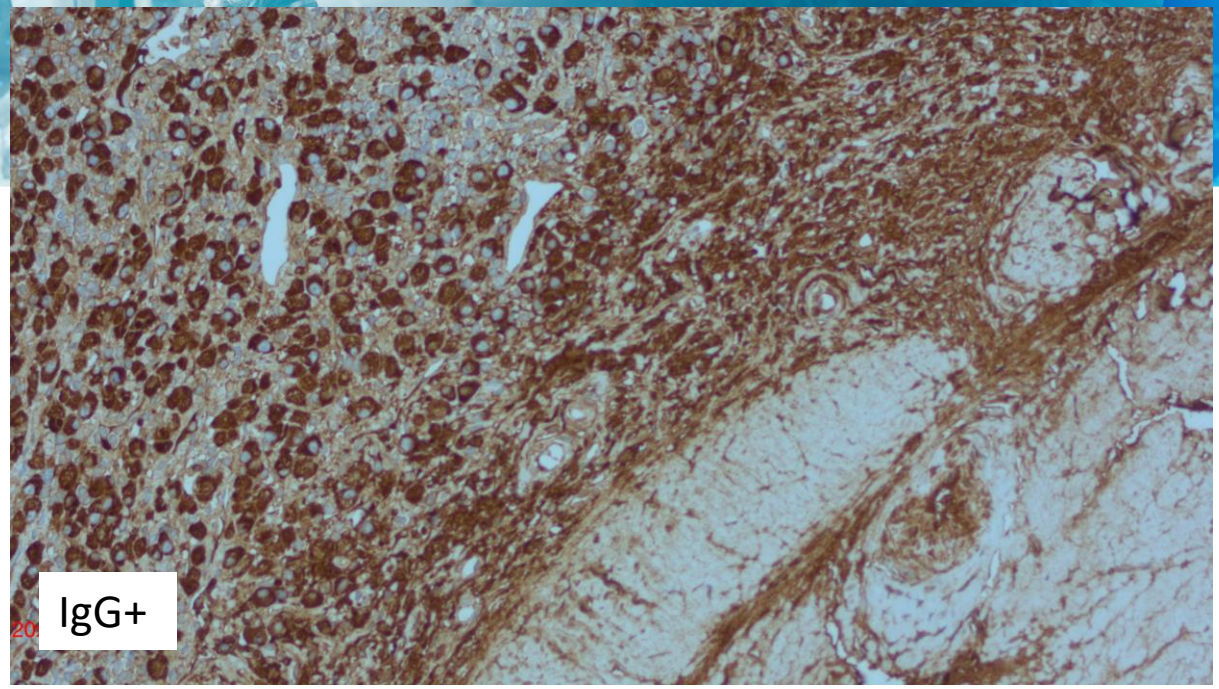

H/e

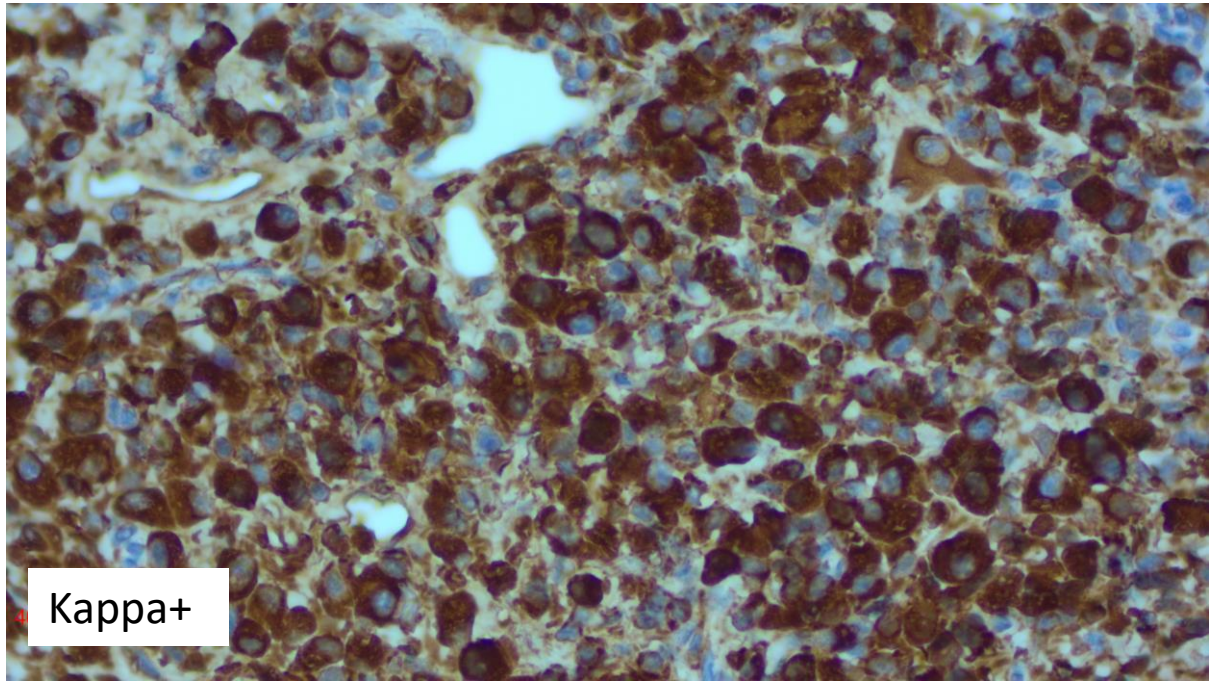

IgG+

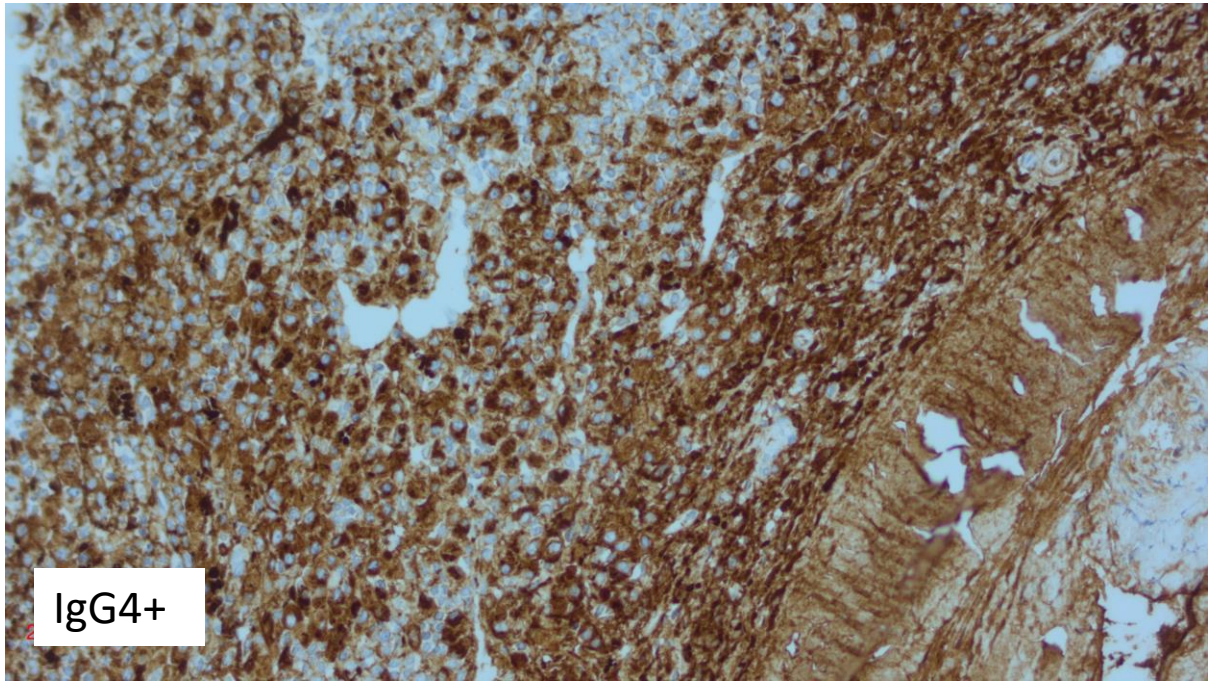

Lamda-


IgG4+


H/e


IgG+


Kappa+


IgG4+

2. CASO CLÍNICO

- 1 mes tras alta → Mejoría de proptosis
  ↓ agudeza visual

Pruebas complementarias: Se decide *biopsia meníngea*:

- Proliferación difusa e intensa de células plasmáticas y tejido fibroelástico engrosado
- IgG4 positiva difusa e IgG4/IgG>40%

Compatible con PAQUIMENINGITIS POR IgG4

- Citometría de flujo: Infiltración por linfoma B → *Linfoma de zona marginal o linfoma linfoplasmocitico*
- Inmunohistoquímica → Restricción de cadenas ligeras

- Biopsia de médula ósea: normal

LNH indolente marginal Vs linfoplasmocítico leptomeningeo

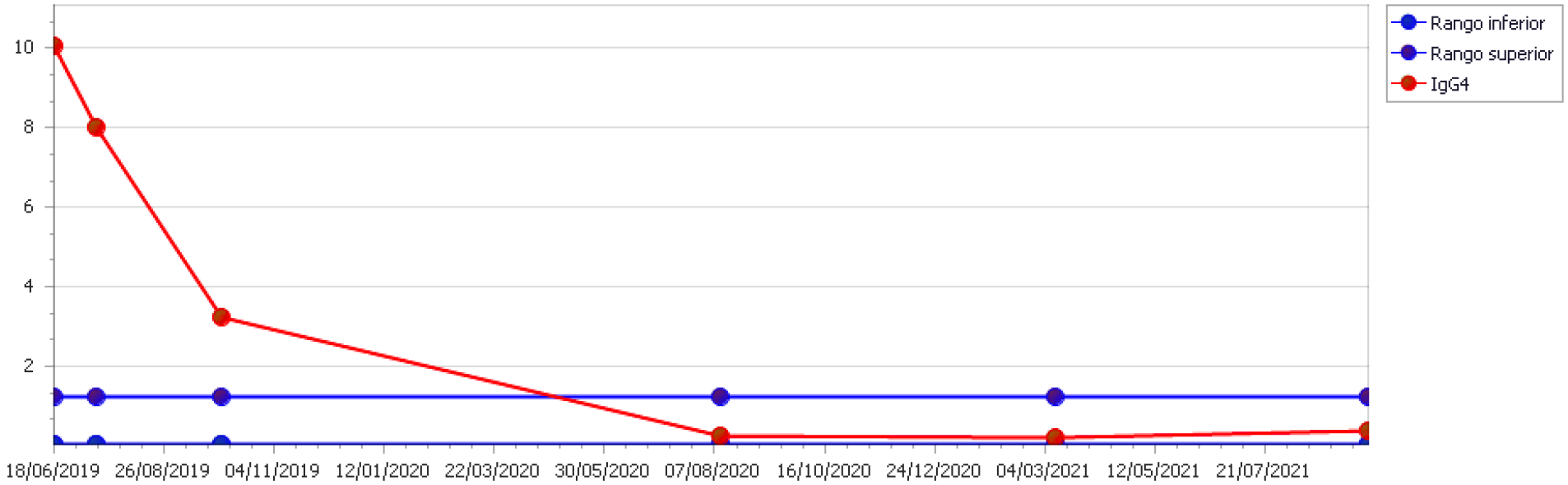
Rituximab + Bendamustina

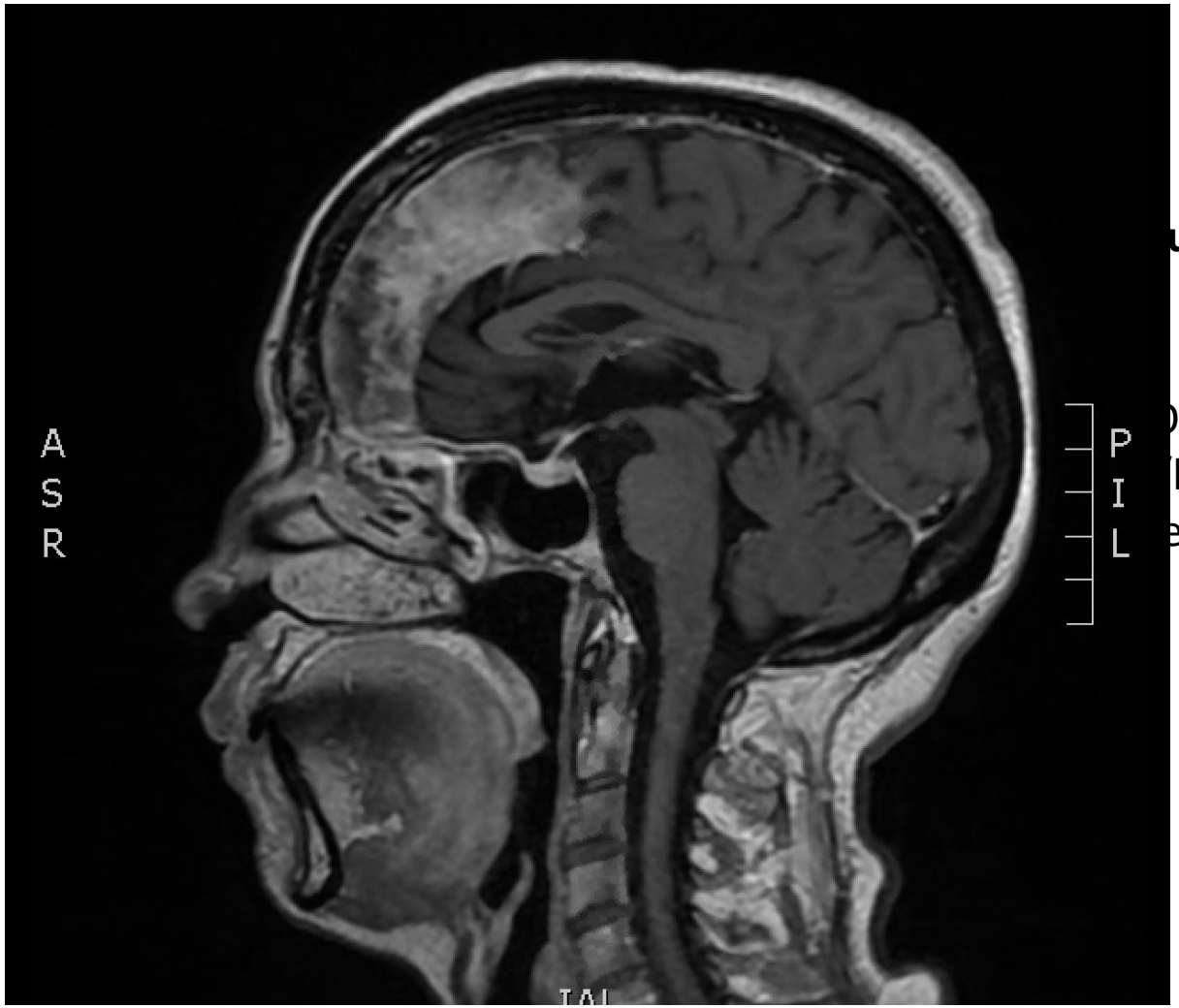
2. CASO CLÍNICO

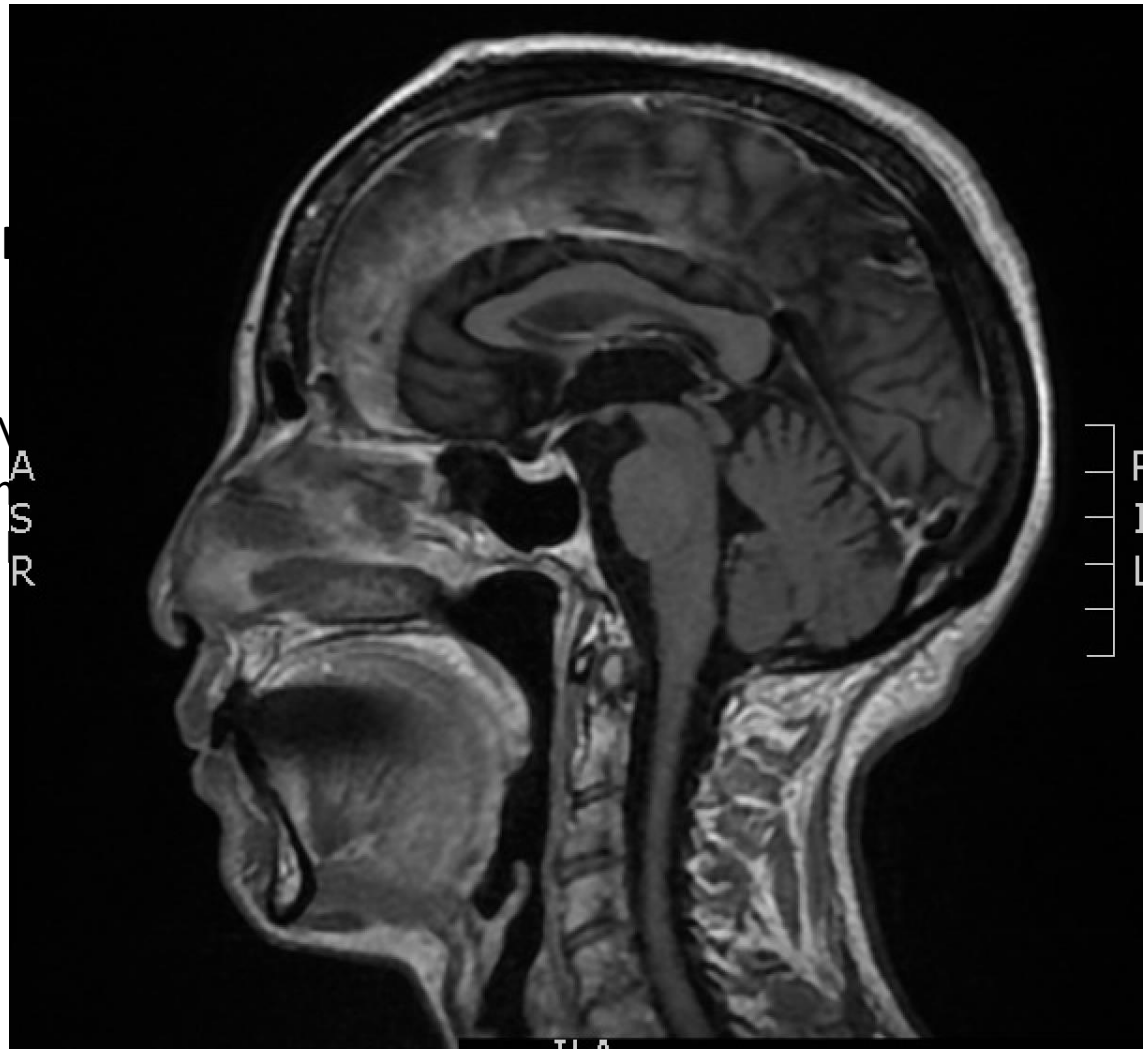
- Tras <u>tratamiento:</u> Se mantiene **pérdida de agudeza visual permanente**, por atrofia nervio óptico al diagnóstico

<u>Pruebas complementarias</u>:

- Reducción progresiva niveles IgG total e IgG4 hasta **NORMALIZACIÓN**
- Pequeño pico monoclonal IgG kappa con índice kappa/lambda normal
- <u>RM craneal</u>: mínimo engrosamiento residual de la pared lateral del seno cavernoso derecho.




A
S
R
P
I
L


A
S
R

3. DISCUSIÓN

- En zonas de difícil acceso para biopsia
- Localizaciones atípicas

} **EXCESIVA CONFIANZA** en las pruebas de imagen

- Realizar **estudio amplio** y **monitorización estrecha** para evitar errores diagnósticos.
- ¿Respuesta a **corticoterapia**?
- ¿**Criterios diagnósticos** suficientes?

3. DIS

- En z
- Estu

Criterios EULAR de inclusión	
Histopatología	
– biopsia que no aporta información relevante	0
– infiltrado linfocitario denso	4
– infiltrado linfocitario denso y flebitis obliterante	6
– infiltrado linfocitario denso y fibrosis glandular con o sin flebitis obliterante	13
Inmunotinción	0-16
Concentración de IgG4 en suero	
– normal o sin determinar	0
– superior a la normal, pero <2 × límite superior de la normalidad (LSN)	4
– desde 2 × hasta 5 × LSN	6
– ≥5 × LSN	11

3.

Afectación bilateral de glándulas lacrimales, glándulas salivales parótidas, sublinguales y submaxilares	
– sin afectación	0
– afectación de 1 par	6
– afectación de ≥2 pares	14
Tórax	
– sin determinar o ninguno de los elementos mencionados está presente	0
– engrosamiento peribroncovascular y septal	4
– tejido blando similar a la banda paravertebral (paravertebral band-like) en el tórax	10
Páncreas y vías biliares	
– sin determinar o ninguno de los elementos mencionados está presente	0
– aumento difuso del páncreas (pérdida de lobulación)	8
– aumento difuso del páncreas y reborde en cápsula con baja densidad	11
– afectación del páncreas (una de las anteriores) y de las vías biliares	19

3. D

- E
- E

Riñón	
– sin determinar o ninguno de los elementos mencionados está presente	0
– hipocomplementemia	6
– engrosamiento de las pelvis renales/el tejido blando	8
– áreas bilaterales de baja densidad en la corteza renal	10
Espacio retroperitoneal	
– sin determinar o ninguno de los elementos mencionados está presente	0
– engrosamiento difuso de la pared de la aorta abdominal	4
– tejido blando periférico o anterolateral alrededor de la aorta infrarrenal o las arterias ilíacas	8
Los criterios de clasificación de la enfermedad relacionada con IgG4 se cumplen si el criterio de entrada se cumple, no hay criterios de exclusión y la puntuación total es **≥20.**	

4. CONCLUSIONES

El diagnóstico diferencial con procesos linfoproliferativos **PRECISA** biopsia con estudio morfológico e inmunohistoquímico completo

Sobre todo si → localizaciones atípicas

Pronóstico y tratamiento puede ser muy diferente

¡MUCHAS GRACIAS!