

casos clínicos

Policondritis recidivante asociada a enfermedad por IgG4

Jesica Gallo¹, Federico Jauk², Eduardo Henares³, Sergio Paira⁴

¹Hospital Central de Reconquista "Olga Stucky de Rizzi" – Reconquista (Santa Fe), ²Servicio de Anatomía Patológica Hospital Italiano (Buenos Aires), ³Servicio de Anatomía Patológica Hospital JM Cullen (Santa Fe), ⁴Servicio de Reumatología Hospital JM Cullen (Santa Fe)

RESUMEN

Palabras clave:

Inmunoglobulina IgG4, enfermedad relacionada con IgG4, Policondritis recidivante

La policondritis recidivante (RP) es un trastorno autoinmune sistémico poco frecuente que se caracteriza por episodio y deterioro progresivo de la inflamación del cartílago. Aproximadamente el 30% de los pacientes con RP tienen enfermedad concurrente. Sin embargo, hay tres casos previos reportados de RP relacionado con enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4 (IgG4-RD).

Nosotros presentamos otro caso de una mujer de 37 años que desarrolló RP aproximadamente 1 año antes del diagnóstico de IgG4-RD. La asociación entre ER- IgG4 y RP sigue sin estar clara.

ABSTRACT

Key words:

Immunoglobulin IgG4, Immunoglobulin G4-related disease, Relapsing Polychondritis

Relapsing polychondritis (RP) is a rare systemic autoimmune disorder characterized by the episodic and progressive deterioration of cartilage inflammation. Approximately 30% patients with RP have concurrent disease. However, there are three cases reports of RP complicated by immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD).

Here we report another case of a 37-year-old female who developed RP approximately 1 years before IgG4-RD diagnosis. The association between IgG4-RD and RP remains unclear.

Correspondencia:

jesigallo@hotmail.com

Introducción

La enfermedad relacionada a IgG4 (ER-IgG4) es una condición fibroinflamatoria que presenta distintas manifestaciones clínicas que compromete variados órganos, tales como el páncreas, glándula salival y lagrimal (Enfermedad de Mikulicz), piel, tracto biliar, peritoneo, pulmón, riñón y aorta etc. Cursa con la formación de masas, esclerosante con buena respuesta a los corticoides. Histopatológicamente presenta infiltrado linfoplasmocitario, fibrosis estoriforme, flebitis obliterante y en algunos casos infiltrado eosinofílico. La policondritis recidivantes (PR) es una rara enfermedad caracterizada por una inflamación recurrente del cartílago. Aunque la causa de PR no es aun bien cono-

cida, se cree que una etiología autoinmune está estrechamente involucrada. A pesar de que 25-35% de los pacientes con PR tienen una enfermedad autoinmune, la coexistencia de PR y ER-IgG4 es rara. Describimos un caso clínico de policondritis y compromiso cutáneo asociado a enfermedad por IgG4.¹

Caso clínico

Mujer de 37 años de edad, con antecedentes rinitis crónica y asma de comienzo en el adulto (28 años) que presenta desde hace un año tumefacción de pabellones auriculares

bilateral, con nódulos cutáneos periauriculares de coloración eritematosa y doloroso, siendo derivado al reumatólogo con diagnóstico presuntivo de Policondritis. Al examen físico se constata aumento del cartílago auricular y nódulos indurados, eritematosos y dolorosos junto con adenopatías latero cervicales y occipitales, acufenos bilaterales y artritis de pequeñas articulaciones. (FOTO 1) Se solicitan serologías virales y bacterianas las cuales fueron negativas, FR, Anti CCP, ANCA C Y P, FAN (Hep2), DNA (criptidia), anti Ro, La, Sm, Rnp, cadenas livianas en sangre y orina negativos, C3 y C4 normales, PCR 12 (VR: 0,0 a 5 mg/L) , VSG 34 (VR: hasta 15 mm/hs), gamapatía policlonal, con aumento de IgM, IgG, IgE. Subclases IgG Ig1,IgG2,IgG3,IgG4 resultando elevadas IgG1 15150.00 mg/l (vr: 3150-8550 mg/l) IgG2 (vr: 6094.00 mg/l (VR :640-4950 mg/l), IgG4 2371,60 mg/dl (VR: 110-1570mg/l). Se realiza audiometría que informa hipoacusia sensorio neural leve con leve compromiso de tono agudos; examen oftalmológico normal. En tomografías de cabeza y cuello se observa adenopatías latero cervicales, occipitales; en tórax infiltrado pulmonar en vidrio esmerilado y en abdomen adenopatías retro aorticas. Se realiza biopsia de los pabellones auriculares (piel y cartílago auricular); en la cual en la primera biopsia informaba en piel infiltrado inflamatorio con fibrosis y el cartílago sin compromiso.

Al cabo de 5 meses, se repite nuevamente por empeoramiento del cuadro una segunda biopsia: presentando infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario en piel y cartílago y marcada fibrosis no estoriforme, leve infiltrado de eosinófilos, ausencia de flebitis obliterante. Acúmulos de neutrófilos en cartílago auricular. (foto 2)

Se solicita, inmunohistoquímica en piel y cartílago presentado un 30 % de células IgG4 por alto campo y un rango IgG4/IgG mayor a 40 % (foto 3). Por lo cual se comienza con tratamiento con pulsos de corticoides 1gr/día y luego continuar con 1mg/kg/día dosis descendientes, metotrexato 15mg semanal y ácido fólico. Mejorando los síntomas y la hipoacusia de la paciente.

Discusión

La enfermedad por ER- IgG4 es una condición fibroinflamatoria que afecta glándulas exocrinas, adenopatías y tejidos extranodales tales como páncreas, glándula salival y lagrimal (enf. Mickulicz), tracto biliar, peritoneo, glándula pituitaria, pulmón, riñón y aorta. Histológicamente presenta infiltrado linfoplasmocitario, fibrosis estoriforme, flebitis y eosinófilos, con valores elevados de IgG4 sérico y en tejido detectados por Inmunohistoquímica. Hay órganos, como glándulas lagrimales, salivales, pulmón, adenopatías, donde no se encuentran todas las características histológicas juntas.

La policondritis recidivante es una enfermedad inflamatoria idiopática del cartílago caracterizada por periodos de remisión.¹ El diagnóstico esta basado en la presencia de condritis auricular bilateral, poliartritis seronegativa no erosiva, inflamación ocular, daño audio vestibular, y confirmación histológica con los criterios Mc Adam y col. Nuestro paciente presentaba tres de las cuatros manifestaciones clínica (compromiso del cartílago auricular, poliartritis, hi-

Foto 1



Foto 2



poacusia) y criterios histológicos.

En la policondritis auricular, la infiltración de neutrófilos es observado en las etapas tempranas. Subsecuentemente en las fases medias y tardías se puede encontrar infiltrados de células plasmáticas y linfocitarias.¹

Aproximadamente el 30 % los pacientes PR tienen coexistencia con alguna enfermedad autoinmune, como vasculitis, LES, y síndromes mielodisplásico, vasculares, enfermedad tiroidea autoinmune.²

Escasas comunicaciones han sido publicadas acerca de la asociación de ambas entidades.

Yamasue y col. Describen un paciente en el cual la PR precedió al comienzo de la ER-IgG4. Paciente de 63 años con dolor e inflamación oreja bilateral y recurrente junto con la disminución de la visión, visión borrosa y artritis migratoria, posteriormente comienza con tos seca y disnea al ejercicio. Tomografía computada detecta neumonía intersticial, inflamación de glándulas submaxilares bilaterales, linfadenopatía mediastinal e hilar bilateral y varios nódulos en ambos riñones. Niveles séricos de IgG e IgG4 elevados. No se vieron células IgG4 positivas en el cartílago auricular. Este, solo mostro un infiltrado de células inflamatorias y fibrosis consistente con PR. Biopsias de pulmón y renales presentaron infiltración de células plasmática IgG4 positivas y fibrosis. Le diagnosticaron una ER-IgG4 14 meses después del comienzo de la PR. También la terapia con corticoides mejoro los síntomas y los hallazgos tomográficos.³

Horai y col describen otro caso de un hombre de 79 años diagnosticado de PR, deformidad auricular y pigmentación bilateral, poli adenopatías y daño audiovestibular.

El examen histológico del cartílago auricular izquierdo mostro destrucción con infiltración de plasmocitos IgG4 positivas. Niveles séricos de IgG4 fueron normales. Sugiriendo que la IgG4 puede estar comprometida en la patogénesis y etiología de la PR. No hubo afectación de otros órganos.¹

Al igual de lo hallado en nuestro paciente, no hubo afectación de otros órganos hasta el momento y la biopsia también encontró infiltrado linfoplasmocitario intenso con marcada presencia de fibrosis correspondiendo en una etapa media a tardía con 1 año de evolución, con marcación positiva para células IgG4 e IgG en tejidos auricular (cartílago y piel) biopsiado.

Pero, al contrario de Horai y col. cuyo paciente tenía niveles séricos de IgG4 normales (quizás por haber recibido previamente corticoterapia), el caso, aquí descrito, presento elevación de IgM, IgE, IgG, y subclases de IgG1, IgG2 y IgG4.

Nagayama y col, comunicaron un paciente con PR que desarrolla una enfermedad relacionada con IgG4 (páncreas y riñones). Los autores sugieren que esta relación podría haber sido accidental, dado que la ER-IgG4 ocurrió 20 años después del diagnóstico de PR y ésta ha estado con poca actividad cuando se desarrollo la ER-IgG4.⁴

Muchas manifestaciones de ER-IgG4, tales como enfermedad de Mikulicz y pancreatitis autoinmune, presentan compromiso de glándulas exocrinas por lo cual la afectación de glándulas sebáceas auriculares podría ser considerada como otro posible mecanismo patogénico en este caso.

Si bien el compromiso de piel no está bien descrito en la ER-IgG4, la comunicación de casos de IgG4 publicados

Foto 3

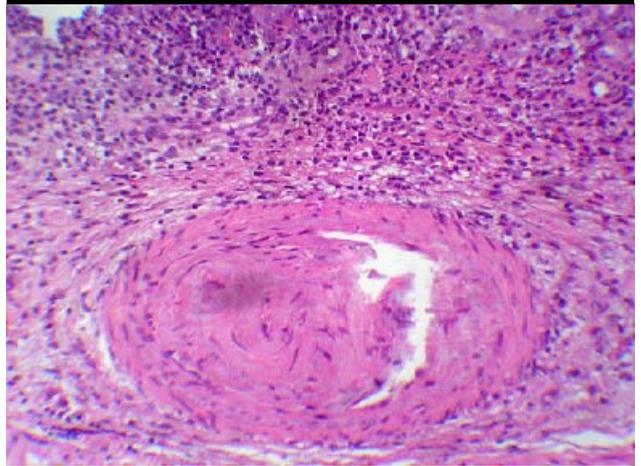
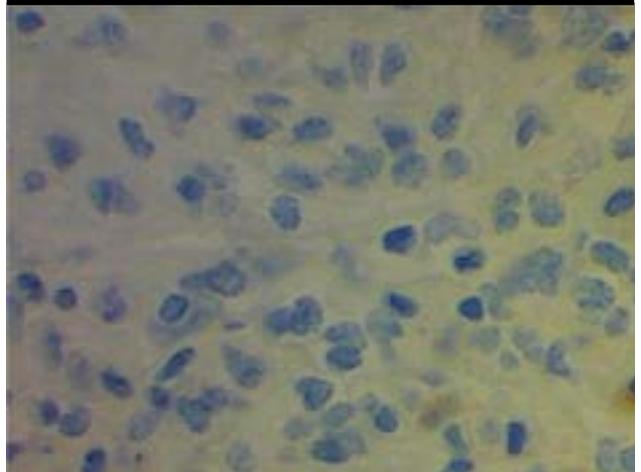


Foto 4



con manifestaciones cutáneas describen lesiones tipo nódulos eritematosos y placas con predilección en región peri auricular, mejillas y región mandibular. También se ha observado isquemias digitales (fenómeno Raynaud y gangrenas de los dedos con característica vasculitis), purpura/ petequias, vasculitis urticariana, pseudolinfomas, hiperplasia linfoide con eosinofilia y plasmocitosis cutánea.⁵

Sato et al comunica 9 casos de linfa adenopatías relacionadas a IgG4 de los cuales 3 presentaron lesiones subcutáneas de tipo placas induradas en región peri auricular y cara⁶; también Cheuk et al describe dos casos de pseudolinfomas cutáneo por ER-IgG4⁷; y Yamaguchi col. describe un paciente con lesiones papulares nódulos en espalda, tórax y extremidades superiores diagnosticándose como plasmocitosis cutánea.⁵

Nuestro paciente presentaba lesiones cutáneas en ambas orejas con la presencia de nódulos indurados, dolorosos y eritematosos encontrándose en su histopatología infiltrado linfoplasmocitario y fibrosis con células IgG4 positiva, por lo cual también debemos considerar la manifestación cutánea como una asociación a dicha enfermedad.

Ambas enfermedades comparten características tales como mecanismo autoinmune y la respuesta favorable a los corticoides, como fue en nuestro paciente.⁸

Por lo tanto, nosotros pensamos que la razón por la que la ER-IgG4 no fue investigada en pacientes con policondritis recidivante, es que la misma es una enfermedad rara y la ER-IgG4 es relativamente nueva. Quizás los casos descriptos en la literatura demostrando esta asociación, (cuatro hasta el momento), sean escasos y necesiten mayor investigación acerca de la inclusión de la PR dentro del cuadro de la ER-IgG4.

El simposio internacional de ER-IgG4, donde se documentó el consenso sobre las nomenclaturas, los asistentes acuerdan que un número de 5 comunicaciones de compromiso en cualquier órgano dado debiera ser publicado, antes que tal órgano pudiera ser incluido como una manifestación inusual de ER-IgG4. Existen criterios mínimos para proponer el compromiso de un nuevo órgano en la ER-IgG4:

1. Hallazgo histopatológico característico con células plasmáticas IgG4 y rango IgG4/IgG elevados.
2. Aumento de concentraciones séricas de IgG4.
3. Respuesta efectiva al Glucocorticoides
4. Referentes de otros compromisos de órganos consistente ER-IgG4.

En conclusión, el nuestro, es el cuarto caso comunicado de un compromiso cartilago auricular debido a ER-IgG4. Esto nos hace pensar, a la altura de los nuevos conocimientos que los pacientes con PR, podrían formar parte del espectro de esta nueva entidad; necesitando más casos donde podamos estudiar la prevalencia de IgG4 en pacientes con PR y su rol fisiopatológico en el desarrollo de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Horai Y, Miyamura T, Arase H, Kimura D, Shimada K, Ishida M, et al. A case of relapsing polychondritis associated with auricular cartilage infiltration of immunoglobulin IgG4-positive plasma cells and lung cancer. *Mod Rheumatol*. 2011; 21: 557-60.
2. McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1976 May;55(3):193-215.
3. Mari Yamasue, Shin-ichi Nureki, Hiroyuki Matsumoto, Takamasa Kan, Takehiro Hashimoto, Ryoichi Ushijima, Yuko Usagawa and Jun-ichi Kadota. Corticosteroid Therapy for a Patient with Relapsing Polychondritis Complicated by IgG4-Related Disease. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2016, 239, 223-230 Rel
4. Yoshikuni Nagayama, Mamiko Takayasu, Aya Wakabayashi, Hiromi Takayasu Yuichi Takano, Yoshihiko Inoue, and Ashio Yoshimura. New onset of immunoglobulin G4-related disease in a patient with relapsing polychondritis. *Mod Rheumatol*. Septiembre de 2017; 27 (5): 898-900.
5. Yamaguchi H, Moriki M, Ito T, Tokura Y. Cutaneous plasmocytosis as a skin manifestation of IgG4-related disease. *Eur J Dermatol*. 2013 julio-agosto; 23 (4): 560-562.
6. Sato Y 1, Takeuchi M, Takata K, Ohno K, Iwaki N, Orita Y, Goto N, Hida AI, Iwamoto T, Asano N, Ito T, Hanakawa H, Yanai H, Yoshino T. Clinicopathologic analysis of IgG4-related skin disease. *Mod Pathol*. 2013 Apr;26(4):523-32.
7. Cheuk, Wah MBBS, Lee, King-Chung MBBS, Chong, Lai-Yin MBBS; Yuen, Dr. Siu-Tsan, Chan, John KC MBBS. IgG4-related Sclerosing Disease: A Potential New Etiology of Cutaneous Pseudolymphoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1713-1719.
8. Fernandez-Flores A. The role of IgG4 in cutaneous pathology. *Rom J Morphol Embryol* 2012; 53: 221-31.