

# RELATO DE CASO: DOENÇA RELACIONADA A IgG4

## CASE REPORT: IgG4-RELATED DISEASE

MARIA EDUARDA GUIMARÃES LEAL<sup>1\*</sup>, DRIENA COSTA BATISTA<sup>1</sup>, CAROLINE COUTINHO PIRES<sup>1</sup>, ALLETHÉA ROBERTHA SOUZA E SILVA<sup>2</sup>, DANIELA MARIA EDILMA JAPIASSÚ CUSTÓDIO<sup>3</sup>, LETÍCIA LOPES COIMBRA<sup>4</sup>

1. Médicas residentes em reumatologia pela Universidade Federal do Tocantins; 2. Médico reumatologista, mestre, preceptor da residência de reumatologia da Universidade Federal do Tocantins; 3. Médico reumatologista, preceptor da residência de reumatologia da Universidade Federal do Tocantins, 4. Médico reumatologista

\* Quadra 706 Sul, Alameda 02, Residencial Monte Sinai, Palmas, Tocantins, Brasil. CEP: 77022-368. [mariaeduardaleal1992@hotmail.com](mailto:mariaeduardaleal1992@hotmail.com)

Recebido em 18/02/2021. Aceito para publicação em 26/04/2021

### RESUMO

A doença relacionada a IgG4 é uma afecção crônica, de etiologia ainda desconhecida e rara, não havendo dados epidemiológicos de prevalência e incidência, sendo aparentemente, mais comum no sexo masculino, entre adultos e idosos. É resultado da ativação de linfócitos T citotóxicos CD4+, ativados pelos linfócitos B IgG4+ e consequente produção de granzimas A e B, IL-1b, IFN-a e TGF-b resultando em fibrose tecidual. Se manifesta com o crescimento expansivo de algum órgão ou com formação de massas, sendo o pâncreas, trato hepatobiliar, glândulas salivares, órbitas, linfonodos, aorta e retroperitônio os mais acometidos. Esses achados, somados ao aumento sérico de IgG4 e achados histopatológicos compatíveis, definem o diagnóstico. Os corticoides são considerados a base do tratamento e o início precoce, é sem dúvida, fundamental para manter a funcionalidade do órgão.

**PALAVRAS-CHAVE:** Imunoglobulina G; IgG4; fibrose; revisão.

### ABSTRACT

IgG4-related disease is a chronic condition, the etiology of which is still unknown and rare, with no epidemiological data on prevalence and incidence, being apparently more common in males, among adults and the elderly. It is the result of the activation of CD4 + cytotoxic T lymphocytes, activated by IgG4 + B lymphocytes and the consequent production of granzymes A and B, IL-1b, IFN-a and TGF-b resulting in tissue fibrosis. It manifests with the expansive growth of some organ or with the formation of masses, with the pancreas, hepatobiliary tract, salivary glands, orbits, lymph nodes, aorta and retroperitoneum being the most affected. These findings, added to the serum increase in IgG4 and compatible histopathological findings, define the diagnosis. The basis of treatment is considered corticosteroids and early initiation is undoubtedly essential to maintain the organ's functionality.

**KEYWORDS:** immunoglobulin G; IgG4; fibrosis; revision

## 1. INTRODUÇÃO

Descrita pela primeira vez em 1961, a Doença Relacionada à IgG4 não era reconhecida como uma condição sistêmica até 2003<sup>1,2</sup>.

A doença relacionada a IgG4 é uma condição fibroinflamatória recorrente-remitente caracterizada clinicamente por lesões tumefativas, elevação de IgG4 sérica na maioria, mas não em todos os casos, e uma resposta imediata aos glicocorticoides<sup>3</sup>.

Se manifesta com o crescimento expansivo de algum órgão ou com formação de massas, sendo o pâncreas, trato hepatobiliar, glândulas salivares, órbitas, linfonodos, aorta e retroperitônio os mais acometidos. Esses achados, somados ao aumento sérico de IgG4 e achados histopatológicos compatíveis, definem o diagnóstico<sup>4,5,6,7</sup>.

O objetivo desse relato de caso sucinto é descrever um caso confirmado de doença relacionada a IgG4 e contribuir para a melhor visibilidade e reconhecimento da precoce doença.

## 2. CASO CLÍNICO

Paciente, 53 anos, sexo masculino, relata que em dezembro de 2019 iniciou quadro de nódulos em região inguinal, axilar e cervical associado a episódios de febre não aferida, sudorese noturna e perda ponderal de aproximadamente 18kg em 3 meses. Em fevereiro de 2020 houve surgimento de tosse seca, negava hemoptise. Avaliado pela infectologia onde foi excluído causas infecciosas.

Encaminhado a hematologia devido suspeita de doença linfoproliferativa. Realizados exames laboratoriais, tomografia de tórax, abdome e pelve e biópsia de massa localizada em região inguinal esquerda.

Exames laboratoriais evidenciaram fator reumatoide positivo, consumo da fração C4 do complemento, eletroforese de proteínas com hipergamaglobulinemia, imunofixação sérica com pico monoclonal e aumento de VHS e PCR.

Tomografia de tórax revelou múltiplas linfadenomegalias na transição cervico-torácica e nas regiões axilares e presença de nódulos com densidade de partes moles em ambos os pulmões, sendo pelo menos 4 a direita, medindo o maior cerca de 0.5 cm situado no segmento medial do lobo médio e pelo menos 7 a esquerda, onde os maiores medem até 0.6cm de aspecto indeterminado. Tomografia de abdome com

múltiplas linfadenomegalias retroperitoniais esparsas, as maiores localizadas na região para-aortica esquerda e junto ao hilo hepático. Na tomografia de pelve nota-se a presença de múltiplas linfadenomegalias, mais evidentes nas regiões inguinais em ilíacas internas e externa, os maiores localizados a direita.

A biópsia de linfonodo inguinal esquerdo realizada em janeiro de 2020 evidenciou presença de atrofia cortical e hiperplasia paracortical com numerosos plasmócitos com expressão policlonal de cadeias leves de imunoglobulina kappa e lambda, número significativo de células IgG4 e raros eosinófilos.

Após resultado de biópsia sugestiva de doença relacionada a IgG4, foi realizado a dosagem de IgG4 sérica que revelou aumento expressivo, de 39.600 (VR: 135mg/dl).

Dessa forma define-se o diagnóstico de doença relacionada a IgG 4 com os seguintes critérios: tumoração ou massa difusa/localizada em um único ou múltiplos órgãos, níveis séricos de IgG4 >135mg/dl e achados histológicos de: Acentuada infiltração de linfócitos e plasmócitos e infiltração de cél. plasmocitárias IgG4 (+).

Iniciado tratamento com prednisona 0.6mg/kg e azatioprina 200mg/dia. Realizado novas tomografias em 3 meses com redução importante no volume e número de linfadenomegalias e do nível sérico de IgG4.

### 3. DISCUSSÃO

A doença relacionada a IgG4 é uma doença crônica, de natureza imunomediada que pode afetar um ou múltiplos órgãos, comprometendo sua função. Dados recentes sugerem que a doença predomina em pacientes adultos e idosos e é aparentemente mais frequente no sexo masculino<sup>4,8</sup>.

A doença sistêmica relacionada à IgG4 (DRIG4) resulta de função anormal da molécula de IgG4, que corresponde a 5% de todas imunoglobulinas<sup>4,6,10</sup>. Sua função é auxiliar o controle da resposta Th-2, através da reversão do pool de citocinas 4 e 13 (IL-4 e IL-13) em 10 (IL-10)<sup>9</sup>.

A apresentação clínica geralmente é indolente, com sinais e sintomas que se tornam evidentes ao longo de meses ou até anos. Febres altas e outras manifestações de inflamação sistêmica que mimetizam infecções estão classicamente ausentes, mas a perda de peso pode ocorrer durante o período subclínico. Uma longa história de alergias está presente em 30-40% dos pacientes no diagnóstico<sup>10</sup>.

O envolvimento de qualquer órgão é possível, mas os locais mais comuns de acometimento são o pâncreas, trato biliar, glândulas salivares maiores, glândulas lacrimais, retroperitônio e linfonodos<sup>1,4,5</sup>. O comprometimento pulmonar é raro, e quando presente, se associa a alguma outra manifestação<sup>4</sup>.

O paciente em questão apresenta comprometimento linfonodal e pulmonar com aumento volumétrico de linfonodos cervicais, axilares e inguinais, nodulações pulmonares e linfadenomegalias em região peri-aortica e junto ao hilo-hepático.

As anormalidades laboratoriais incluem níveis elevados de imunoglobulina E (IgE), eosinófilos séricos e IgG4, embora níveis normais de IgG4 ser observado em 20 - 30% dos pacientes. Elevação das provas inflamatórias de fase aguda como PCR, VHS e ferritina pode estar presente. Alguns pacientes apresentam positividade de fator reumatoide e consumo da fração C4 do complemento.<sup>6,9</sup> O nível sérico elevado de IgG4 pode ajudar no diagnóstico da doença, embora também possam ser encontrados em outras condições, incluindo infecções, doenças autoimunes, fibrose cística e neoplasia<sup>11</sup>.

O paciente do caso apresenta consumo de C4, fator reumatoide positivo, elevação de PCR e VHS e níveis séricos aumentados de IgG4.

O diagnóstico definitivo de doença relacionada a IgG4 requer confirmação histopatológica e correlação clínico-patológica. O exame histológico é obrigatório para excluir doenças neoplásicas ou inflamatórias que podem mimetizar a doença<sup>8,10</sup>.

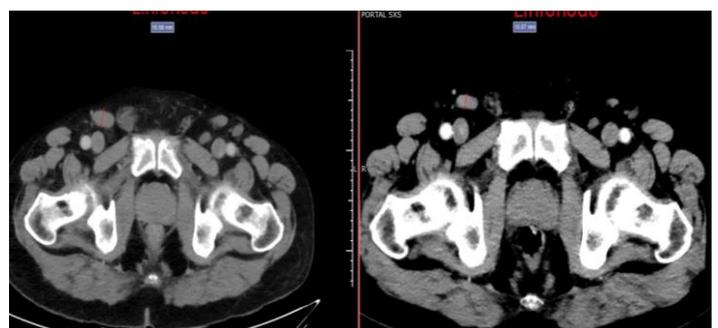
Diante do exposto, nosso paciente preenche os três critérios necessários para o diagnóstico da doença.

**Tabela 1.** Quando presentes: 1+2+3, é definido. 1+3, é provável. 1+2, é possível.

Critérios Diagnósticos Compreensivos (CCD) para IgG4-DR
1- Demonstração clínica de tumoração ou massa difusa/localizada em um único ou múltiplos órgãos
2. Níveis séricos de IgG4 >135mg/dl
3. Achados histológicos de: (i) Acentuada infiltração de linfócitos e plasmócitos, e fibrose (ii) Infiltração de cél. plasmocitárias IgG4 (+): taxa IgG4/IgG total >40%, >10 cél. IgG4 (+)/campo.

O tratamento tem como base os corticoides. 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.<sup>4,12</sup> Estudos não evidenciaram benefícios em doses maiores que 0,6mg/kg de prednisona.<sup>8</sup> Novos cursos de corticoide podem ser necessários em caso de recorrência, sendo indicado nessas situações drogas como azatioprina, micofenolato de mofetila e rituximabe<sup>1,4,5,6</sup>.

O paciente do relato apresentou aumento do volume linfonodal e aumento de provas inflamatórias com desmame da prednisona, por isso optamos por introduzir azatioprina, mantendo assim, a doença em remissão.



**Figura 1.** Redução volumétrica em linfonodo inguinal direito (marcado em vermelho). Inicialmente de 16 para 10mm após três meses de tratamento.

**Tabela 2.** Evolução dos níveis séricos de IgG4 após início do tratamento com corticosteroide e azatioprina.

21/02/2020	IgG 4 sérica: 39.600 mg/dl
16/03/2020	IgG 4 sérica: 2964 mg/dl
28/05/2020	IgG 4 sérica: 935 mg/dl
28/10/2020	IgG 4 sérica: 455 mg/dl

## 4. CONCLUSÃO

A doença relacionada a IgG4 é uma condição recentemente descrita cuja etiologia e a fisiopatologia ainda não foi esclarecida. É uma condição fibroinflamatória que pode afetar qualquer órgão e levar à formação de lesões pseudotumorais que requerem diagnóstico diferencial com doenças neoplásicas, inflamatórias e infecciosas.

O conhecimento sobre a doença é fundamental, pois o diagnóstico e o tratamento precoce garantem a manutenção da funcionalidade do órgão acometido.

## 5. REFERÊNCIAS

- [1] Sampaio YC, *et al.* Doença relacionada à IgG4: relato de um desafio diagnóstico. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2016. 14(2): 106-09.
- [2] Opritá R, *et al.* Overview of IgG4 – related Disease. *J Med Life.* 2017. 10(4): 203-07.
- [3] Wu Q, *et al.* Efficacy between high and medium doses of glucocorticoid therapy in remission induction of IgG4-related diseases: a preliminary randomized controlled trial. *Int J Rheum Dis.* 2017. 20(5): 639-46.
- [4] Vasconcelos JTS, *et al.* Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia, 1ª Ed. Barueri. São Paulo: Manole. 2019.
- [5] Tanure LA. Doença relacionada a IgG4. *Reumato Minas.* 2019. (1): 20-6.
- [6] Reis AN, *et al.* Doença relacionada à IgG4: uma revisão de literatura. *Renovare.* 2020. 7(3): 240-51.
- [7] Albuquerque GCM, *et al.* Apresentação periorbitária de doença relacionada ao IgG4. *Rev Bras Oftalmol.* 2018. 77(5): 286-88.
- [8] Fernandes DA, *et al.* Doença relacionada à IgG4: pancreatite autoimune e manifestações extrapancreáticas. *Radiol Bras.* 2016. 49(2):122-12.
- [9] Mendonça LO, *et al.* Doença sistêmica relacionada à IgG4 com linfopenia: relato de caso e breve revisão de literatura. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2017. 1(2): 226-30.
- [10] Della-Torre E; Lanzillota M; Doglioni C. Immunology of IgG4-related Disease. *Clin Exp Immunol.* 2015. 181(2): 191-206
- [11] Ishikawa H, *et al.* IgG4-related Disease in the differential diagnosis of lung nodules. *Respirology Case Reports.* 2020. 8(4): 1-3.
- [12] Suarez OA; Abril A; Puerta JAG. IgG4-related Disease: a concise review of the current literature. *Reumatol Clin.* 2017. 13(3): 160-66.