

DOENÇA RELACIONADA A IgG4: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EM PACIENTE COM TUMOR TESTICULAR

IgG4 RELATED DISEASE: DIFERENTIAL DIAGNOSIS IN PATIENT WITH TESTICULAR TUMOR

RAUL EMIVAL PESSOA ARANTES¹, DANIELLA SILVA MENA², GABRIEL DO AMARAL CAVALCANTE³, EUSA MARIA DE PAULA CARNEIRO⁴

1. Cirurgião geral preceptor do programa de residência médica SES-DF do Hospital Regional do Gama; 2. Cirurgiã geral preceptora do programa de residência médica SES-DF do Hospital Regional do Gama; 3. Residente de cirurgia geral do Hospital Regional do Gama; 4. Patologista do Hospital Regional do Gama.

* AOS 7 bloco B 306, Octogonal, Brasília (DF), Brasil. CEP: 70660-072. cavalcante.g@gmail.com.br

Recebido em 20/06/2023. Aceito para publicação em 17/07/2023

RESUMO

Apresentação de caso clínico raro de acometimento testicular de longa evolução, em paciente jovem portador de doença relacionada à imunoglobulina G4 acometendo testículo esquerdo. O objetivo principal é expor um diagnóstico diferencial raro em caso de tumores testiculares. Após a realização de orquiectomia esquerda via acesso inguinal esquerdo foi identificado pelos resultados do anatomopatológico e imuno-histoquímica que se tratava de doença relacionada a IgG4 e não câncer de testículo.

PALAVRAS-CHAVE: Doença relacionada a imunoglobulina G4; IgG4; Tumor de testículo; Doença autoimune.

ABSTRACT

Presentation of a rare clinical case of a long-term testicular disease in young male patient with G4 immunoglobulin involving the left testicle. The main objective is to expose a rare differential diagnosis of testicular tumors. After being submitted to an orchiectomy by inguinal access it was diagnosed an IgG4 disease and not a testicular cancer by the results in the anatomopathological and immunohistochemical analysis.

KEYWORDS: G4 immunoglobulin disease; IgG4; IgG4-related disease; testicular tumor; auto-immune disease.

1. INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas de testículo representam cerca de 1% de todos os cânceres e 5% dos tumores urológicos. É a neoplasia maligna mais comum em homens de 15 a 35 anos^{1,2}. A incidência é aumentada em pessoas com histórico de criptorquidia. Geralmente inicia-se como nodulação não dolorosa na bolsa testicular. Porém, após feito o diagnóstico, com as terapêuticas aplicadas na atualidade este tipo de

patologia se torna extremamente curável.

Quanto à doença relacionada à imunoglobulina G4 (IgG4-RD), os achados epidemiológicos são difíceis de determinar por ser uma patologia rara. Foi estimada uma taxa de 1,4 por 100.000 pessoas com proporção 3:2 de homens para mulheres e mais incidente na 6ª década de vida³.

Os sítios mais frequentes relacionado a IgG4-RD incluem pâncreas, ductos biliares, glândulas lacrimais, tecidos orbitais, glândulas salivares, pulmões, rins, tecidos retroperitoneais, aorta, meninges, glândula tireoide. Nos órgãos urogenitais afetados podem ser observados rim, retroperitônio, ureter, bexiga, útero, testículo/epidídimo, região para-testicular, próstata e uretra⁴.

As imunoglobulinas são proteínas que fazem parte do sistema imune como anticorpos. São compostas por inúmeras imunoglobulinas diferentes agrupadas em 5 classes (IgM, IgG, IgA, IgE e IgD) sendo que a IgG possui 4 subclasses. A IgG4 é a menos frequente das subclasses de IgG, tendo como função a ação imunomoduladora e atividade anti-inflamatória, age também bloqueando a histamina dependente de IgE induzida por alérgenos nos basófilos⁵.

A doença relacionada à imunoglobulina G4 (IgG4-RD) é uma doença fibroinflamatória incomum que costuma afetar vários órgãos e tecidos com massas que se assemelham a um tumor com crescimento caracteristicamente indolor. Possui padrão de formação de lesões tumefativas em vários locais, uma aparência histopatológica com denso infiltrado linfoplasmocitário rico em plasmócitos IgG4+ e fibrose estoriforme e frequentemente a elevação sérica de IgG4 superior a 135mg/dl⁶.

O diagnóstico requer biópsia ou estudo da peça cirúrgica. O histopatológico inclui duas das três seguintes características: Infiltrado linfoplasmocítico denso; Fibrose, organizada pelo menos focalmente em um padrão estoriforme; Flebite obliterante. Outras características histopatológicas associadas à doença relacionada a IgG4 inclui flebite sem obliteração do

lúmen e aumento do número de eosinófilos, porém isoladamente não são sensíveis nem específicas⁶.

A imunohistoquímica é essencial, porém por vezes não seja necessária em casos simples e possui especificidade aceitável quando presentes mais de 30 células plasmáticas IgG4 + por campo de alta potência (hpf)⁶.

2. CASO CLÍNICO

Paciente sexo masculino, 24 anos de idade, com histórico de trauma testicular há cinco anos. Desde então, referiu aumento volumétrico progressivo de testículo esquerdo, de consistência pétrea, porém sem queixas álgicas. Procurou o pronto-socorro de cirurgia geral do HRG devido aumento testicular esquerdo percebido, porém negava queixas álgicas ou sinais flogísticos durante consulta. Ao exame físico apresentava testículo esquerdo de cerca de 12 cm de consistência endurecida e nódulos sólidos, sem sinais de hidrocele em bolsa testicular. Testículo contralateral de consistência e volume habitual.

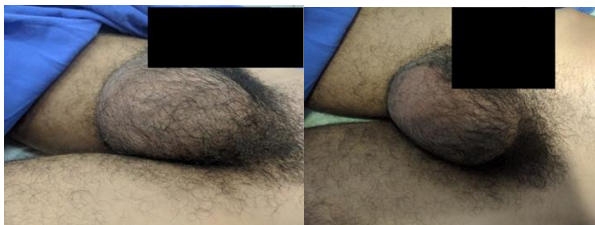


Figura 1. Aspecto clínico do paciente no pré-operatório.

Laboratório inicial com testosterona total 902ng/dL, alfa-fetoproteína 2,87ng/mL (referência: < 10ng/mL), BHCG < 1mUI/mL (referência: < 1 mUI/mL) e DHL 119 U/L (referência: < 248 U/L).

Tomografia computadorizada de tórax: Parênquima pulmonar com densidade habitual, sem evidência de consolidações ou comprometimento intersticial difuso. Traqueia, brônquios principais e lobares prévios, sem espessamento parietal significativo. Ausência de derrame pleuro-pericárdico. Coração com dimensões e morfologia preservadas. Aorta torácica e artérias pulmonares principais prévias. Não foram caracterizadas linfonodomegalias nas cadeias ganglionares torácicas. Esôfago torácico com calibre preservado. Partes moles sem alterações. Estruturas ósseas do arcabouço torácico de aspecto preservado. OPINIÃO: Estudo tomográfico do tórax sem alterações dignas de nota.

Tomografia computadorizada de abdome superior, inferior e pelve com contraste: Fígado de topografia, morfologia e dimensões preservadas, sem alterações focais. Pâncreas, baço e glândulas adrenais de aspecto tomográfico habitual. Rins tópicos, de contornos e dimensões preservadas, sem evidências de cálculos ou hidronefrose, concentrando simetricamente o meio de contraste. Não há evidências de líquido livre ou pneumoperitônio na cavidade abdominal. Linfonodos proeminentes para aórticos à esquerda, medindo o maior 1,6 x 1,3 cm, indeterminados. Volumosa lesão expansiva no testículo esquerdo, com realce

heterogêneo pós contraste, de aspecto suspeito para envolvimento neoplásico primário.

Paciente foi submetido a orquiectomia esquerda via acesso inguinal esquerdo, sem intercorrências. Peça anatômica de cerca de 12cm com aspecto sólido.

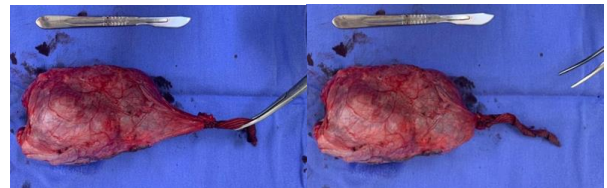


Figura 2. Produto de orquiectomia esquerda.

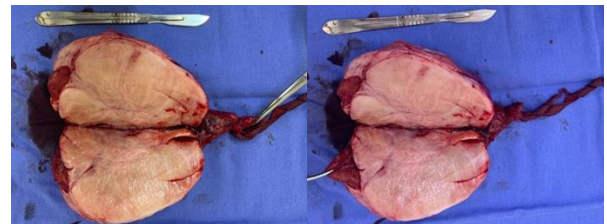


Figura 3. Aspecto macroscópico do tecido tumoral.

Histopatológico: Testículo esquerdo, enviado parcialmente seccionado, medindo 12,0x9,5x7,0 cm. Superfície externa lisa. Aos cortes presença de lesão bem delimitada, de aspecto homogêneo, firme, de coloração branco acinzentada, medindo 10,5x9,0 cm. Cordão espermático visualizado. Espécime representado por condição fibro-inflamatória, mostrando proliferação fibrosa difusa, com feixes de colágeno bastante esclerótico e grande número de células plasmáticas de permeio.

Observa-se ainda a presença de agregados linfoides. Presença de microtúbulos testiculares residuais. Epidídimo não visualizado. Cordão espermático livre de lesão. Os achados histopatológicos são sugestivos da Doença esclerosante relacionada à Imunoglobulina G4.

Paciente encaminhado para seguimento em serviço especializado de reumatologia.

Durante seguimento ambulatorial, realizou exame de imuno-histoquímica para complementação diagnóstica, tendo resultado focalmente positivo para presença de anticorpos IgG4 na tumoração: Trata-se de lesão nodular densamente collagenizada, com esparsos fibroblastos sem atipias e infiltrado linfoplasmocitário de permeio. Os linfócitos são predominantemente pequenos e sem atipias. O estudo imuno-histoquímico destacou a infiltração plasmocitária (CD138+, figura 4) e identificou esparsas células IgG4-positivas (relação IgG4/IgG 10%). Estes achados são de lesão fibro-inflamatória benigna, favorecendo pseudotumor

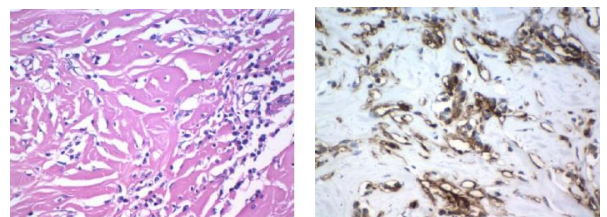


Figura 4. Estudo imuno-histoquímico evidenciando infiltração plasmocitária.

3. DISCUSSÃO

Devido à gravidade, a primeira hipótese a ser levantada de massa sólida testicular deve ser tumor testicular até que se prove o contrário. A orquiectomia radical é o tratamento de escolha podendo ser optado por inserção de prótese testicular com baixo potencial de complicação. A cirurgia poupadora de testículo é factível em casos selecionados, principalmente quando há forte suspeita de lesão benigna ou com massa testicular solitária ou ainda em tumores testiculares bilaterais⁷.

As manifestações urológicas do IgG4-RD são muitas e podem acometer qualquer órgão do trato geniturinário. É importante que o urologista tenha conhecimento dessa doença, bem como de suas manifestações clínicas, seus critérios diagnósticos e seu tratamento, a fim de oferecer um melhor atendimento aos pacientes⁴.

Alguns casos de pseudotumores para testiculares relacionados à IgG4-RD foram relatados em pacientes com idade entre 19 e 52 anos. Na ultrassonografia, a aparência é a mesma de um tumor para testicular, e o diagnóstico é sugerido pela história do paciente e pela resposta ao tratamento com corticoides ou pelo resultado da peça cirúrgica após o tratamento cirúrgico definitivo^{8,9,10}.

A doença relacionada à imunoglobulina G4 (IgG4-RD) é uma doença imunológica incomum que costuma afetar vários órgãos e tecidos com massas que se assemelham a um tumor e/ou aumento indolor. Geralmente nestes casos quando dosado o nível sérico de IgG4 está superior a 135mg/dl⁶, o tratamento da IgG4-RD visa reduzir a inflamação e interromper os efeitos da doença.

Os glicocorticoides sistêmicos são, atualmente, a abordagem de primeira linha para IgG4-RD, e as indicações são os sintomas. A dose inicial recomendada de prednisolona oral para indução da remissão é de 0,6 mg/kg/dia, administrada por 2-4 semanas. Esta dose é gradualmente reduzida para uma dose de manutenção de 2,5-5 mg/dia durante um período de 2-3 meses. Em caso de recorrência a terapia de manutenção geralmente é realizada por um período de até 3 anos, mas deve ser extremamente ponderada em idosos e pacientes diabéticos. Para IgG4-RD recidivante, a readministração ou aumento da dose de esteroide é eficaz, mas a adição de medicamentos imunomoduladores, como azatioprina, foi considerada apropriada. A depleção de células B com rituximabe (um anticorpo anti-CD20) é eficaz, mesmo em muitos pacientes nos quais o tratamento com drogas imunomoduladoras não teve sucesso. Os resultados clínicos, morfológicos e funcionais de curto prazo da maioria dos pacientes com IgG4-RD tratados com terapia esteroide são bons¹¹.

4. CONCLUSÃO

O presente estudo salienta a importância da análise anatomopatológica e imuno-histoquímica nos

diagnósticos diferenciais de tumores de testículo. O achado de causa rara de tumoração testicular como diagnóstico diferencial de câncer testicular possui grande relevância principalmente para o paciente, no que concerne o seguimento de sua patologia e terapêuticas propostas. O presente relato de caso de neoplasia benigna por doença do IgG4, raramente descrito na literatura, auxiliará na investigação de novos casos e definição diagnóstica mais precisa, além da documentação deste caso.

Tabela 1. Critérios para suspeição clínica e laboratorial associado a diagnóstico histopatológico e imunohistoquímico.

Critérios para suspeita e diagnóstico de IgG4-RD	
Aspectos clínicos:	Lesões tumorais aspecto solido em um ou vários sítios
Aspectos laboratoriais:	Níveis séricos de IgG4 maior que 135mg/dl (média de 769 mg/dl)
Pelo menos dois achados histopatológicos:	Infiltrado linfoplasmocítico denso
	Fibrose, organizada pelo menos focalmente em um padrão estoriforme.
	Flebite obliterante
Características histopatológicas associadas, porém isoladamente não são sensíveis nem específicas:	Flebite sem obliteração do lúmen
Característica imunohistoquímica	Mais de 30 células plasmáticas IgG4 + por campo de alta potência (hpf)

5. FINANCIAMENTO

Não houve financiamento externo para realização deste estudo.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Campbell-Walsh Urology, 11th Edition By Alan J. Wein, MD, PhD (Hon), FACS, Louis R. Kavoussi, MD, MBA, Alan W. Partin, MD, PhD and Craig A. Peters, MD. 2015; 2ª edição; p. 1680-1710
- [2] Rosen A, Jayram G, Drazer M, et al. Global trends in testicular cancer incidence and mortality. Eur Urol 2011; 60(2):374-9
- [3] Kanno A, Masamune A, Okazaki K, Kamisawa T, Kawa S, Nishimori I, Tsuji I, Shimosegawa T Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. Pancreas. 2015; 44(4):535-539
- [4] Carrillo-Córdova LD, Carrillo-Córdova CA, Vitar-Sandoval J, Jaspersen-Álvarez J, Villena-López EL, Carrillo-Esper R. Manifestaciones urológicas de la enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4 [Urological manifestations of the disease related to immunoglobulin G4]. Cir Cir. 2018; 86(1):63-70. Spanish. doi: 10.24875/CIRU.M18000004. PMID:

- 29681634
- [5] van de Veen W, Akdis M. Role of IgG4 in IgE-mediated allergic responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Nov; 138(5):1434-1435. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.022. Epub 2016 Aug 24. PMID: 27566454.
 - [6] V. Deshpande *et al.* Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease *Mod Pathol* <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.72> (2012)
 - [7] Ghoreifi A, Djaladat H. Management of Primary Testicular Tumor. *Urol Clin North Am*. 2019 Aug; 46(3):333-339. doi: 10.1016/j.ucl.2019.04.006. PMID: 31277728.
 - [8] de Buy Wenniger LM, Scheltema JM, Verheij J, *et al.* Testicular inflammation as a new manifestation of IgG4-associated disease. *Urology*. 2013; 82:e15-6.
 - [9] Bösmüller H, von Weyhern CH, Adam P, *et al.* Paratesticular fibrous pseudotumor —an IgG4-related disorder?. *Virchows Arch*. 2011; 458:109-13.
 - [10] Karashima T, Taniguchi Y, Shimamoto T, *et al.* IgG4-related disease of the paratestis in a patient with Wells syndrome: a case report. *Diagn Pathol*. 2014; 9:225.
 - [11] Kamisawa T, Okazaki K. Diagnosis and Treatment of IgG4-Related Disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017; 401:19-33. doi: 10.1007/82_2016_36. PMID: 28197739
 - [12] Soputro NA, Kapoor J, Popa I, *et al.* Excisão poupadora de testículos para doença paratesticular benigna relacionada a IgG4BMJ Case Reports CP 2021; 14:e243450
 - [13] Deshpande V. The pathology of IgG4-related disease: critical issues and challenges. *Semin Diagn Pathol*. 2012; 29(4):191-196. doi:10.1053/j.semdp.2012.08.001
 - [14] Peng F, Zuckerman JE. IgG4 related disease. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/kidneyigg4related.html>. Accessed January 25th, 2023.
 - [15] Fernandes DA, Kido RYZ, Barros RHO, Martins DL, Penachim TJ, Caserta NMG. Immunoglobulin G4-related disease: autoimmune pancreatitis and extrapancreatic manifestations. *Radiol Bras*. 2016 Mar/Abr; 49(2):122–125.
 - [16] Shams A, DAS A, Sinha M, Gulati N, Mehndiratta MM, Kaushik M, Gupta P. IgG4-Related Disease with Selective Testicular Involvement- A Rare Entity: Case Report with Review of Literature. *Turk Patoloji Derg*. 2021; 37(1):78-83. English. doi: 10.5146/tjpath.2020.01493
 - [17] Wang G, Zhuo N, Luo X, Tian F, Wen Z, Li J. IgG4-Related Disease With Testicular Involvement: A Case Report and Review of Literature. *Front Immunol*. 2021 Aug 10; 12:717902. doi: 10.3389/fimmu.2021.717902.
 - [18] Carrillo-Córdova LD, Carrillo-Córdova CA, Vitar-Sandoval J, Jaspersen-Álvarez J, Villena-López EL, Carrillo-Esper R. Urological manifestations of the disease related to immunoglobulin G4. *Cir Cir*. 2019; 86(1):57-64. doi: 10.24875/CIRUE.M18000009.
 - [19] de Buy Wenniger LM, Scheltema JM, Verheij J, Beuers U. Testicular inflammation as a new manifestation of IgG4-associated disease. *Urology*. 2013 Aug; 82(2):e15-6. doi: 10.1016/j.urology.2013.04.046.
 - [20] Krishna L, Krishnamoorthy S, Sekar H, Murali S, Swaminathan R, Kumaresan N: IgG4 related disease of epididymis, mimicking testicular malignancy – A rare entity. *Ann Urol Oncol* 2019; 2(1):46-49. <https://doi.org/10.32948/auo.2019.04.26>