

# Enfermedad relacionada con IgG4 en paciente con antecedente de linfoma MALT gástrico: un gran reto diagnóstico y terapéutico

## *IgG4 related disease in a patient with a history of gastric MALT lymphoma: a great diagnostic and treatment challenge*

Beatriz Lacruz-Escalada<sup>1</sup>, Jesús Ibáñez-Olcoz<sup>1</sup>, Jesús María Elizalde-Eguinoa<sup>2</sup>, Joao Modesto-Dos Santos<sup>1</sup>, Julio Sánchez-Álvarez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona.

<sup>2</sup> Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona.

### ABSTRACT

We describe a case of a 57-year-old woman with a history of gastric MALT lymphoma and interstitial nephritis attributed to chemotherapy. In the study of chronic diarrhea, we found an atrophic pancreas, with elastase deficiency. Autoimmune pancreatitis is suspected. A significant elevation of serum IgG4 was observed. With these data, a review of the renal biopsy performed 10 months earlier was carried out. Immunohistochemistry reveals a significant number of IgG4-producing plasma cells. In the lungs, the patient has nodules, adenopathies and infiltrates. The diagnosis we arrived at is IgG4-related disease.

**Keywords:** Immunoglobulin G4-Related Disease, Autoimmune Pancreatitis, Nephritis, Interstitial, Lymph Nodes.

### RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 57 años con antecedentes de linfoma MALT gástrico y nefritis intersticial atribuida a la quimioterapia. En el estudio de diarrea crónica encontramos un páncreas atrófico, con deficiencia de elastasa. Se sospecha pancreatitis autoinmune. Se comprueba una elevación importante de IgG4 sérica. Con estos datos, se procede a la revisión de la biopsia renal realizada 10 meses antes. La inmunohistoquímica revela un número significativo de células plasmáticas productoras de IgG4. En los pulmones, la paciente tiene nódulos, adenopatías e infiltrados. El diagnóstico al que llegamos es Enfermedad relacionada con IgG4.

**Palabras clave:** Enfermedad relacionada con Inmunoglobulina G4, Pancreatitis autoinmune, Nefritis intersticial, Ganglios linfáticos, Nódulos pulmonares múltiples.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad relacionada con IgG4 se considera un trastorno sistémico, crónico e inflamatorio autoinmune que se caracteriza por el agrandamiento de los órganos afectados, niveles elevados de IgG4 en plasma con abundante infiltración de plasmocitos con IgG4 y fibrosis.<sup>1</sup>

### HISTORIA CLÍNICA

#### Antecedentes, enfermedad actual, exploración física

Acude a nuestra consulta una mujer de 57 años con antecedentes de linfoma gástrico de tipo tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) (1999) con remisión completa, gastritis multifocal atrófica, insuficiencia renal crónica 3b (monorrena, riñón derecho afecto de nefritis intersticial) y nódulos pulmonares con quantiferón positivo (2011) que presenta deposiciones blandas amarillentas postprandiales de dos meses de evolución asociado a dolor abdominal cólico y pérdida de unos 8 Kg de peso en un año. Además refiere tos con expectoración desde hace unos meses y aparición de pequeñas lesiones cutáneas dispersas, algunas vesiculosas.

En la exploración física destaca dolor leve a la palpación en epigastrio así como presencia de pápulas y pústulas aisladas en tronco y palmas, valoradas por Dermatología como pustulosis exantemática de etiología no aclarada ya que no se realizó biopsia cutánea.

#### Pruebas complementarias

En el análisis realizado, presenta discreta leucocitosis con neutrofilia y linfocitosis, serie roja y plaquetas normales. Creatinina de 1,49 mg/dl y elevación de velocidad de sedimentación globular a 38 mm/hora. Gamma-Glutamiltransferasa de 144 U/L, bilirrubina y demás enzimas hepáticas normales.

Alfa-Amilasa 127 U/L y lipasa normal. Inmunoglobulina G elevada de 1733 mg/dL (550 - 1630), subclases Ig G1 864 mg/dL (490-1140), Ig G2 695 mg/dL (150 - 660), Ig G3 55 mg/dL (20-110), Ig G4 841 mg/dL (8 - 140). Inmunoglobulina A y M normal. Anticuerpos ASCA, AMA, ASMA, ANCA, Celiaquía negativos. Elastasa fecal < 15 microgrs/gramo (> 200 mcg/g). Baciloscopia y cultivo para BK: Negativos, por lo que se descartó infección activa tuberculosa.

La paciente tenía realizado un TAC abdominal 10 meses antes al tiempo que se realizó la biopsia renal (Fig. 1), donde se observaba un páncreas atrófico, riñón izquierdo pequeño, riñón derecho de 9.8 cm, morfología lobulada y áreas hipodensas que no captan el CIV, de aspecto infiltrativo y algunas seudonodulares.

En la biopsia renal realizada se observan signos de nefropatía inflamatoria intersticial crónica: En zona túbulo-intersticial se apreciaban focos de infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario. Predominio de células T (CD3+). Escasos linfocitos B. Células plasmáticas maduras. Túbulos y glomérulos normales.

Figura 1. Áreas hipodensas en riñón derecho

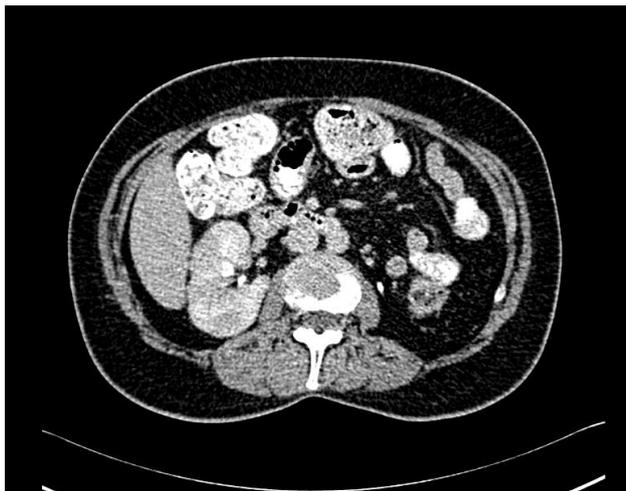
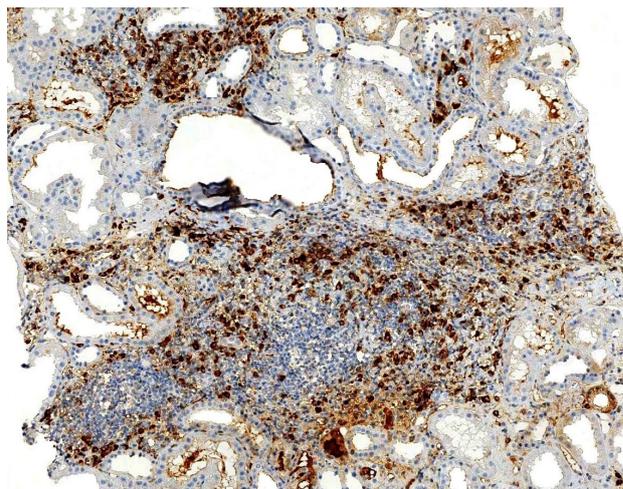


Figura 2. Tinción de células plasmáticas para IgG4 en la biopsia renal



En la revisión de la biopsia renal tras encontrar una elevación plasmática de IgG4, se encontró un número significativo de células plasmáticas en el intersticio, positivas con el anticuerpo anti-IgG4. (Fig. 2)

## EVOLUCIÓN

Ante la evolución clínica se solicita un TAC torácico donde se observan adenopatías mediastínicas paratraqueales bilaterales e hiliares pequeñas. Derrame pleural izquierdo leve, consolidación parenquimatosa en LII y pequeñas consolidaciones parcheadas en LSD, LM y LID. Nódulos pequeños en ambos hemitórax con crecimiento de alguno en LM y llingula.

Posteriormente 2 meses después se realizó una ecoendoscopia donde se observa el páncreas pequeño, con ecogenicidad dishomogénea. En cuerpo, área con aparente mayor heterogeneidad que no parece un carcinoma.

También se realizó una ecografía tiroidea donde se observa el tiroides de tamaño normal con aumento de la señal Doppler glandular, imágenes milimétricas nodulares marcadamente hipo-aneicoicas en ambos lóbulos y glándulas submaxilares hipoecoicas con pequeñas áreas seudonodulares más hipoecoicas en su interior.

## DIAGNÓSTICO

Con todo ello se llega al diagnóstico de enfermedad relacionada con IgG4, con manifestaciones clínicas de pancreatitis crónica con páncreas atrófico e insuficiencia pancreática. Nefritis intersticial, micronódulos pulmonares y adenopatías intratorácicas. Derrame pleural izquierdo, consolidación parenquimatosa en LII y pequeñas consolidaciones parcheadas en LSD, LM y LID. Probable tiroiditis y submaxilitis crónica.

Se instauró tratamiento con 32 mg diarios de metilprednisolona. Hubo que disminuir la dosis rápidamente debido a complicación con

miopatía esteroidea. La insuficiencia renal permanece estable con una dosis baja de 2,5 mg. de metilprednisolona. La reposición de enzimas pancreáticas soluciona la diarrea y no hay signos de mayor afección pulmonar.

## DISCUSIÓN

La enfermedad relacionada con IgG4 produce un engrosamiento difuso o focal, con formación de masas o nódulos en varios órganos, de forma sincrónica o metacrónica, debido a la infiltración prominente de linfocitos y plasmocitos con fibrosis.<sup>2</sup>

Se desconoce la prevalencia de la enfermedad, la patogenia de esta enfermedad tiene una base autoinmune, con funciones importantes para las células B y T especialmente las células T auxiliares foliculares y CD4. Los anticuerpos IgG4 no parecen ser patógenos en sí mismos.<sup>3</sup>

Los órganos afectados incluyen el sistema nervioso central, lagrimal/salival, glándulas tiroideas, pulmones, páncreas, conducto biliar, hígado, tractos gastrointestinales, riñones, próstata, retroperitoneo, ganglios linfáticos, etc.<sup>2</sup>

Los síntomas clínicos varían dependiendo del órgano afecto y en muchos casos el tratamiento es efectivo con corticoides.<sup>2</sup>

El pronóstico no está claro, sin embargo, algunos pacientes pueden presentar complicaciones graves como ictericia obstructiva debido a lesiones hepáticas, vesiculares o pancreáticas, hidronefrosis debido a fibrosis retroperitoneal o respiratorias debido a lesiones pulmonares.<sup>2</sup>

En nuestro caso, se ha llegado al diagnóstico de Enfermedad relacionada con IgG4 de acuerdo con los criterios de Umehara<sup>4</sup> con afectación de varios órganos, ya que en el momento del diagnóstico la paciente tenía pancreatitis crónica con páncreas atrófico e insuficiencia pancreática, nefritis intersticial, micronódulos pulmonares, adenopatías intratorácicas, infiltrados parcheados pulmonares, proba-

ble tiroiditis y submaxilitis crónica. Además, presentaba elevaciones notables de IgG4, por encima de 5 veces el valor normal y en la biopsia renal una proporción significativa de células productoras de IgG4.

Otros procesos pulmonares se diferencian sobre todo por la biopsia. En nuestra paciente no se ha hecho biopsia de lesiones pulmonares pero el hecho de encontrar células plasmáticas con expresión de IgG4 en otra localización (riñón) hace pensar en una misma causa para todos los órganos afectados.

La paciente recibió tratamiento con corticoides con evolución clínica favorable como otros casos presentados en la bibliografía.<sup>5,6</sup>

Las neoplasias pueden ser complicaciones en el tiempo del diagnóstico o en el seguimiento de pacientes con esta enfermedad.<sup>7</sup>

Al revisar la literatura no hemos encontrado casos de linfoma MALT gástrico previos a la enfermedad relacionada con IgG4 pero la relación existe en varios casos de linfoma MALT orbitario. Se cree que existe una relación entre el tumor y la inflamación porque la enfermedad relacionada con IgG4 puede ser un antecedente para el desarrollo de linfoma, particularmente linfoma MALT dentro del tejido orbitario.<sup>8</sup>

## CONCLUSIÓN

La asociación de pancreatitis, incluida la forma crónica con insuficiencia pancreática, nefritis intersticial y afección pulmonar con infiltrados, nódulos y adenopatías nos debe hacer sospechar en una Enfermedad relacionada con IgG4. La nefritis intersticial se suponía causada por quimioterapia para linfoma. Tras la revisión retrospectiva de la biopsia renal hemos llegado al diagnóstico de enfermedad por IgG4. Es un ejemplo de la utilidad de la labor integradora del médico internista.

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

### FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

### CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Ishigami K, Yajima H, Shimizu Y, Obara M, Yamamoto H, Himi T, Imai K, Shinomura Y. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*. 2012;22(3):414-8.
2. Okazaki K, Uchida K, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M, Nishio A. Recent concepts of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;41(2):126-38.
3. Haralampos M Moutsopoulos, MD, FACP, FRCP, Master ACR George E Fragoulis, MD John H Stone, MD, MPH. Pathogenesis and clinical manifestations of IgG4-related disease. UpToDate. 2022. <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-clinical-manifestations-of-igg4-related-disease>.
4. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohara K, Sumida T, Tanaka Y, Mimori T, Chiba T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):21-30.
5. Higashioka K, Yoshida K, Oryoji K, Kamada K, Mizuki S, Tsukamoto H, Yokota E, Akashi K. A Case of Immunoglobulin G4-Related Disease with Extensive Multiorgan Involvements. *Case Rep Rheumatol*. 2015;2015:392893.
6. Saravanan M, Alexander S, Matthai SM, Korula A, Varughese S, Tamilarasi V. Immunoglobulin G4-related tubulointerstitial nephritis associated with interstitial pulmonary disease: Report of a case with review of literature. *Indian J Nephrol*. 2015;25(2):113-6.
7. Ishida M, Hodohara K, Yoshida K, Kagotani A, Iwai M, Yoshii M, Okuno H, Horinouchi A, Nakanishi R, Harada A, Yoshida T, Okabe H. Occurrence of anaplastic large cell lymphoma following IgG4-related autoimmune pancreatitis and cholecystitis and diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(11):2560-8.
8. Oleś K, Składzień J, Szczepański W, Okoń K, Leszczyńska J, Bojanowska E, Bartuś K, Mika J. Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) in the orbit: mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphomas. *Med Sci Monit*. 2015;21:1043-50.