

Casos clínicos

Exoftalmos bilateral por compromiso orbitario debido a enfermedad relacionada con IgG4

Bilateral exophthalmos due to orbital involvement due to IgG4-related disease

Pablo Finucci Curi¹, María Emilia Sattler¹, Marcos Roberto Matteoda²

RESUMEN

¹ Sección Reumatología, Hospital San Martín, Paraná, Entre Ríos, Argentina
² Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Clínica Modelo, Paraná, Entre Ríos, Argentina

Palabras clave: exoftalmos; IgG4; cabeza y cuello; órbita.

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) se caracteriza por el compromiso fibrótico e infiltrado linfoplasmocitario con predominio de células IgG4 en uno o varios órganos. El fenotipo limitado a la cabeza y el cuello abarca el compromiso de las glándulas lagrimales y salivares, enfermedad orbitaria, paquimeningitis, hipofisitis, tiroiditis, mastoiditis y compromiso de senos paranasales. Las manifestaciones orbitarias pueden incluir proptosis uni o bilateral, miopatía cicatrizal de los músculos extraoculares, inflamación orbitaria y dolor que pueden simular a la oftalmopatía de Graves. La enfermedad oftálmica relacionada con IgG4 puede presentarse con compromiso de músculos extraoculares y de grasa orbitaria, y usualmente se confunde con afección orbitaria por enfermedad de Graves. Se presenta el caso de un varón de 58 años, con historia de exoftalmos bilateral de más de 15 años de evolución, en quien se arriba al diagnóstico de ER-IgG4 y cuya resonancia magnética de órbitas evidencia un patrón característico de compromiso de músculos extraoculares.

Revista Argentina de Reumatología
2023; Vol. 34 (40-42)

Contacto del autor: Pablo Finucci Curi
E-mail: pablofinu@hotmail.com
Fecha de trabajo recibido: 18/03/23
Fecha de trabajo aceptado: 10/04/23

Conflictos de interés: los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

Key words: exophthalmos; IgG4; head and neck; orbit.

ABSTRACT

IgG4-related disease (IgG4-ER) is characterized by fibrotic involvement and lymphoplasmacytic infiltrate with IgG4 cells predominance in one or several tissues. The head and neck phenotype includes lacrimal and salivary gland involvement, orbital disease, pachymeningitis, hypophysitis, thyroiditis, mastoiditis, and sinus involvement. Orbital manifestations may include unilateral or bilateral proptosis, extraocular muscles scarring, orbital inflammation, and pain that may mimic Graves' ophthalmopathy. IgG4-related ophthalmic disease may present with extraocular muscles and orbital fat involvement and is often confused with orbital Graves' disease. We present the case of a 58-year-old man, with a history of bilateral exophthalmos of more than 15 years, in whom the diagnosis of IgG4-ER was reached and whose orbits magnetic resonance showed a characteristic pattern of extraocular muscle involvement.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) se caracteriza por el compromiso fibrótico e infiltrado linfoplasmocitario con predominio de células IgG4 en uno o varios órganos¹. Actualmente se reconocen cuatro fenotipos clínicos: el pancreato hepato biliar, la fibrosis retroperitoneal con o sin aortitis, el fe-

notipo limitado a la cabeza y el cuello, y aquel con afección sistémica. El fenotipo limitado a la cabeza y el cuello abarca el compromiso de las glándulas lagrimales y salivares, enfermedad orbitaria, paquimeningitis, hipofisitis, tiroiditis, mastoiditis y compromiso de los senos paranasales². Las manifestaciones orbitarias pueden incluir proptosis uni o bilateral, miopatía cica-

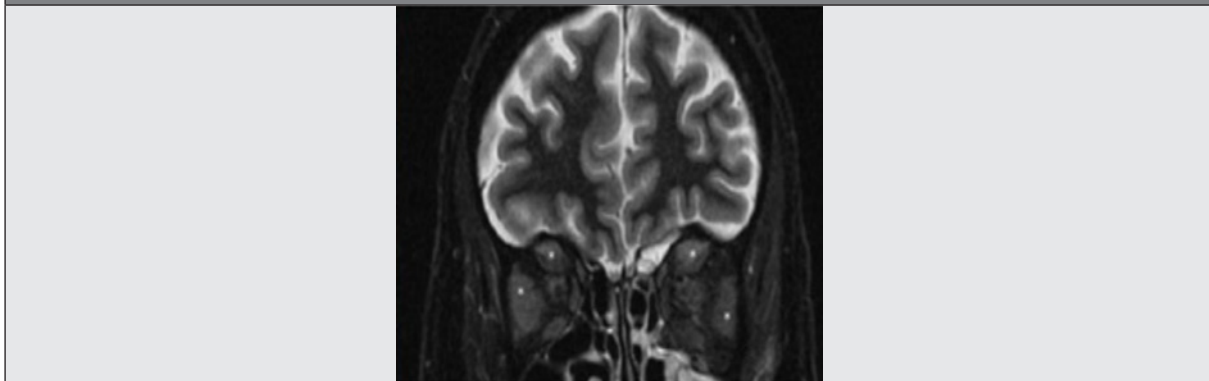
trizal de los músculos extraoculares, inflamación orbitaria y dolor que pueden simular a la oftalmopatía de Graves³.

Caso clínico

Paciente masculino, de 58 años, con historia de más de 15 años de evolución de exoftalmos asociado a parotidomegalia, ambos de compromiso bilateral. Durante el transcurso de su enfermedad fue evaluado en reiteradas ocasiones sin arribar al diagnóstico y al momento de la consulta se encontraba medicado de manera empírica con prednisona 10 mg/día. El examen clínico confirma la presencia de exoftalmos y parotidomegalia bilaterales, así como tumefacción de los párpados. El laboratorio revela valores normales de inmunoglobulinas, con aumento en el valor de IgG4 (164 mg/dl). El hemograma, la velocidad de sedimentación globular y las pruebas de función tiroidea resultan normales; los anticuerpos (ANA, anti ADN, anti-Ro, anti-La, antirreceptor de la TSH), negativos. La resonancia magnética (RM) de las órbitas evidencia aumento del espesor de los músculos extrínsecos del ojo de forma bilateral

a predominio de músculos rectos externos y superiores (Figura), y aumento del tamaño y señal heterogénea de ambas glándulas parótidas. La biopsia de la glándula parótida muestra un parénquima con intenso infiltrado linfoplasmocitario, con formación de folículos linfoides con centros germinales prominentes y fibrosis periductal, con 8 células plasmáticas IgG4 (+) por campo de alto poder y una relación IgG4+/células plasmáticas IgG+ >40%. El cuadro se asume como ER-IgG4 dado que el paciente reúne criterios de clasificación del *American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology (ACR/EULAR 2019)*⁴, ya que cumple el criterio de entrada por compromiso orbitario y de glándulas salivales; no posee criterios de exclusión y la sumatoria del puntaje de los criterios de inclusión es > a 20 por el compromiso bilateral de las glándulas parótidas, el valor elevado de IgG4 sérica y las características citadas en la biopsia. El paciente es tratado con metotrexato 15 mg semanales y descenso paulatino de corticoides, logrando importante disminución de la tumefacción parotídea y leve mejoría del exoftalmos.

Figura : Aumento del espesor de los músculos extrínsecos del ojo en forma bilateral a predominio en músculos rectos externos y superiores (asteriscos).



DISCUSIÓN

La enfermedad oftálmica relacionada con IgG4 puede presentarse con compromiso de músculos extraoculares y de grasa orbitaria, y usualmente se confunde con afección orbitaria por enfermedad de Graves⁵, siendo esta última la enfermedad orbitaria más común que cursa con exoftalmos⁶. La ER-IgG4 debe considerarse cuando el compromiso orbitario se asocia a tumefacción glandular y los músculos rectos la-

terales son los más comprometidos, mientras que en la enfermedad de Graves el compromiso radica sobre todo en los músculos rectos medios e inferiores (los cuales están respetados en la ER-IgG4), y se puede asociar a engrosamiento del nervio óptico y destrucción del hueso adyacente⁵. Por otro lado, suele existir retracción palpebral y alteración en las pruebas de función tiroidea⁷. En la oftalmopatía por enfermedad de Graves eutiroidea, el nivel de anticuerpos con-

tra el receptor de la hormona estimulante de la tiroides (*thyroid stimulating hormone*, TSH) está elevado, con función tiroidea normal³. Por su parte, múltiples estudios demostraron un aumento de la IgG4 sérica en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Graves comparados con pacientes eutiroideos. Los rasgos característicos en estos son: eosinofilia periférica, hipocogenicidad de la glándula tiroides, mayor prevalencia de compromiso orbitario y mejor respuesta al tratamiento antitiroideo con tendencia al desarrollo de hipotiroidismo⁸. En la ER-IgG4 menos frecuentemente se observa neuropatía óptica compresiva secundaria a efecto de masa por lesiones inflamatorias, que pueden resultar en pérdida de la visión. Los efectos de masa pueden ocurrir particularmente en pacientes con engrosamiento del nervio infraorbitario, lo cual se correlaciona significativamente con el aumento en los valores de IgG4 séricos³. Entre otros diagnósticos diferenciales de la ER-IgG4 con fenotipo de cabeza y cuello figuran la granulomatosis con poliangitis, sarcoidosis, malignidad e histiocitosis². Pacientes eutiroideos con exoftalmos y anticuerpos negativos contra el receptor de la TSH deben ser evaluados para ER-IgG4. Una vez diagnosticada, deben buscarse otras manifestaciones de la enfermedad y el seguimiento debe garantizarse de por vida³. El fenotipo de cabeza y cuello predomina en mujeres jóvenes con historia de atopía y los pacientes tienden a padecer una enfermedad más fibrótica, rebelde al tratamiento y con altas dosis acumuladas de corticoides. Es importante mencionar que los nuevos criterios de clasificación del ACR/EULAR 2019⁴ demostraron una excelente sensibilidad y especificidad (85,5% sensibilidad y 99,2% especificidad, logradas con el mejor umbral alcanzado de 20 puntos) para el diagnóstico con muy pocos falsos positivos. Se destacan porque no es mandatorio contar con biopsia o valores elevados de IgG4 sérica para arribar al diagnóstico y por ser uno de los primeros criterios de clasificación en Reumatología que posee criterios absolutos de exclusión basados en aspectos clínicos, serológicos, imagenológicos y patológicos, lo cual es particular-

mente útil para excluir patologías simuladoras de la ER-IgG4.

El tratamiento de la ER-IgG4 es individualizado y se basa en corticoides con o sin rituximab para la inducción, seguido de terapia de mantenimiento con fármacos de acción mediata, para lo cual se ha usado metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato, leflunomida y ciclosporina⁹.

CONCLUSIONES

Aquellos pacientes con exoftalmos que presentan función tiroidea normal, anticuerpos negativos contra el receptor de la TSH, y que no presenten otra causa evidente, deben ser evaluados para ER-IgG4. Confirmado el diagnóstico, es mandatorio el estudio para descartar otras manifestaciones de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ardila-Suarez O, Abril A, Gómez-Puerta JA. IgG4-related disease: a concise review of the current literature. *Reumatol Clin* 2017; 13:160-166. doi: 10.1016/j.reuma.2016.05.009.
2. Martín-Nares E, et al. IgG4-related disease: mimickers and diagnostic pitfalls. *J Clin Rheumatol* 2022; 28:e596-e604. doi: 10.1097/RHU.0000000000001787.
3. Erdei A, Steiber Z, Molnar C, et al. Exophthalmos in a young woman with no Graves' disease. A case report of IgG4-related orbitopathy. *BMC Ophthalmol* 2018;18(5). doi: 10.1186/s12886-018-0672-y.
4. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol* 2020 Jan;72(1):7-19. doi: 10.1002/art.41120. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31793250.
5. Martín-Nares E, et al. Distinctive imaging features between IgG4-related ophthalmic disease and Graves' orbitopathy: a comparative study. *Arthritis Rheumatol* 2019;71 (Suppl 10).
6. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9(12):724-34. doi: 10.1038/nrendo.2013.193.
7. Tooley AA, Salomao DR, et al. Distinguishing IgG4-related ophthalmic disease from Graves orbitopathy. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery* 2019;35(2):170-176. doi: 10.1097/IOP.0000000000001201.
8. Olejarz M, Szczepanek-Parulska E, Dadej D, et al. IgG4 as a biomarker in Graves' orbitopathy. *Mediators Inflamm* 2021;5590471. doi: 10.1155/2021/5590471.
9. Lanzillota M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease *BMJ* 2020;369:m1067 doi:10.1136/bmj.m1067.