

Artículo original

Compromiso oftálmico en enfermedad relacionada con IgG4

Ophthalmic involvement in IgG4-related disease

Luisina Victoria Zunino¹, Romina Calvo¹, Alejandro Varizat², María Marcela Schmid³, Jesica Gallo⁴, Alberto Ortiz¹, Sergio Paira¹

RESUMEN

¹ Servicio de Reumatología, Hospital J. M. Cullen, Santa Fe, Argentina

² Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital J. M. Cullen, Santa Fe, Argentina

³ Servicio de Reumatología, Hospital Regional de Reconquista, Santa Fe, Argentina

⁴ Servicio de Reumatología, Hospital Ángela I. de Llano, Corrientes, Argentina

Introducción: la enfermedad oftálmica relacionada con IgG4 (EOR-IgG4) presenta una frecuencia del 11-59%. Pocos estudios describen las disparidades con los pacientes con ER-IgG4 extraoftálmica (NO EOR-IgG4).

Objetivos: describir las características clínicas, imagenológicas, anatomopatológicas, resultados de laboratorio y tratamiento de la EOR-IgG4, y compararlas con las de los pacientes NO EOR-IgG4.

Materiales y métodos: se realizó un estudio descriptivo sobre una cohorte de 54 pacientes con ER-IgG4. Se reclutaron 16 pacientes con EOR-IgG4 y 38 con NO EOR-IgG4. Se compararon ambos grupos.

Resultados: la EOR-IgG4 predominó en mujeres. El 75% presentó afectación oftálmica bilateral. El antecedente de asma se asoció al grupo NO EOR-IgG4 ($p=0,018$). Los pacientes con EOR-IgG4 presentaron niveles séricos menores de IgE e IgG total, y la glándula lagrimal fue la estructura más afectada. Predominó el infiltrado linfoplasmocitario y eosinofílico, siendo la fibrosis estoriforme más frecuente que la no estoriforme en el grupo EOR-IgG4.

Conclusiones: si bien los resultados fueron similares a lo reportado previamente, en discordancia con otras series, encontramos asociación negativa entre el asma y los niveles de IgG total sérica en los pacientes EOR-IgG4.

Palabras clave: enfermedad relacionada con IgG4; enfermedad ocular; enfermedades orbitarias.

ABSTRACT

Revista Argentina de Reumatología 2023; Vol. 34 (51-59)

Introduction: IgG4-related ophthalmic disease (IgG4-ROD) presents a frequency of 11-58.8%. Few studies describe the disparities with patients with extraophthalmic IgG4-related disease (NOT IgG4-ROD).

Objectives: describe the clinical, imaging, pathological characteristics, laboratory results, and treatment of IgG4-ROD characteristics; and compare them with those of the NOT IgG4-ROD patients.

Materials and methods: a descriptive study was carried out on a cohort of 54 patients with ER-IgG4. 16 patients with IgG4-ROD and 38 with NOT IgG4-ROD were recruited. The data was analyzed with the SPSS Statistics 19 software.

Contacto de la autora: Luisina Victoria Zunino

E-mail: luly.04.zunino@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 23/06/23

Fecha de trabajo aceptado: 30/06/23

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

Key words: IgG4-RD; eye disease; orbital diseases.

Results: IgG4-ROD predominated in women. 75% presented bilateral ophthalmic involvement. A history of asthma was associated with the NOT IgG4-ROD group ($p=0,018$). Patients with IgG4-ROD presented lower serum levels of IgE and total IgG, and the lacrimal gland was the most affected structure. Lymphoplasmacytic and eosinophilic infiltrates predominated, with storiform fibrosis being more frequent than non-storiform in the IgG4-ROD group.

Conclusions: although the results were similar to those previously reported, in disagreement with other series, we found a negative association between asthma and serum total IgG levels with EOR-IgG4 patients.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es una enfermedad fibroinflamatoria sistémica (sincrónica o metacrónica), inmunomediada, caracterizada por lesiones formadoras de masa y pseudotumores, un infiltrado denso linfoplasmacítico con abundantes células positivas para IgG4, fibrosis estoriforme, flebitis obliterante y, frecuentemente, niveles séricos elevados de IgG4. Se ha estandarizado la denominación de enfermedad oftálmica relacionada con IgG4 (EOR-IgG4) al compromiso por ER-IgG4 de la órbita y/o sus anexos, incluyendo a la glándula y el conducto lagrimal, músculos extraoculares, párpados, tejidos blandos orbitarios, senos paranasales, huesos orbitarios, nervios craneales y esclerótica.

Varios estudios informaron una frecuencia de afectación oftálmica en ER-IgG4 sistémica del 11-59%¹⁻³, y hay pocas publicaciones que comparen pacientes con ER-IgG4, con y sin compromiso ocular^{3,4}.

El presente trabajo se llevó a cabo con los objetivos de describir las características clínicas, imagenológicas, anatomopatológicas, resultados de laboratorio y tratamientos de la EOR-IgG4 y, en forma secundaria, comparar a estos con pacientes con ER-IgG4 sin compromiso ocular (NO EOR-IgG4).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de descriptivo sobre una cohorte de 54 pacientes reclutados por los Servicios de Reumatología del Hospital J.M. Cullen (Santa Fe), Hospital Regional de Reconquista (Santa Fe) y el Hospital Ángela I. del Llano

(Corrientes), con diagnóstico de ER-IgG4, según el cumplimiento de los criterios diagnósticos integrales de Umehara 2011 y/o su revisión 2020^{5,6}, de 2014 a 2021. A todos los pacientes se le aplicaron, además, los criterios de clasificación del American College of Rheumatology/European League against Rheumatism (AECC, ACR/EULAR) 2019⁷ y los criterios de Goto 2014 para EOR-IgG4⁸.

Se recabaron y analizaron datos concernientes al perfil demográfico, antecedente de asma, manifestaciones clínicas, resultados de laboratorio, hallazgos histopatológicos, radiológicos (tomografía computada [TC] y/o resonancia magnética nuclear [RMN]) y tratamientos.

Se definió como xeroftalmia al resultado de Test de Schirmer y/o Break up time positivos.

Las determinaciones de laboratorio evaluadas respondieron a los valores de diagnóstico iniciales, incluyendo: hemograma, eosinófilos, eritrosedimentación (VSG), proteína C reactiva (PCR) cuantitativa, concentraciones séricas de IgE, IgG y subtipo IgG4, y FAN (HEp-2). Puntos de corte: anemia (Hb <12 g/dl en mujeres y <13 g/dl en hombres), leucopenia (GB <4000/ μ L), linfopenia (leucocitos <1500/ μ L), eosinofilia (eosinófilos >500/ μ L), IgG4 \geq 135 mg/dl (a su vez se subclasificó en: mayor al valor de corte pero menor a dos veces del límite superior normal, mayor a dos veces del límite superior normal pero menor a 5, y mayor a cinco veces del límite superior normal), FAN (Hep-2) + (\geq 1/160), PCR >5 mg/L y en VSG el límite superior se calculó según edad y sexo: edad en años/2 para hombres y (edad en años +10)/2 para mujeres⁹. Se tuvieron en cuenta valores séricos de IgG4 \geq 2,8 e IgG2 \geq 5,3 g/l para evaluar su relación con el compro-

miso extraoftálmico según lo publicado¹⁰⁻¹¹. Las muestras anatomopatológicas no contaron con tinción con elastina, lo cual es necesario para la correcta visualización de la flebitis obliterante.

Se revisaron los regímenes de medicación inicial, la duración de los inmunosupresores y su respuesta en los pacientes con EOR-IgG4. La respuesta al tratamiento se clasificó como respuesta completa y respuesta parcial. La respuesta completa se definió como mejoría clínica y/o radiológica total, y la respuesta parcial como remisión clínica y/o radiológica incompleta. La recaída se definió como la reaparición de síntomas o empeoramiento clínico y/o radiológico, con o sin elevación del nivel de IgG4 sérico. Se clasificó a los pacientes con EOR-IgG4 según los cuatro fenotipos clínicos de ER-IgG4 descriptos por Wallace, et al.¹².

En una segunda etapa, con los 54 pacientes se hizo una comparación entre el grupo EOR-IgG4 y el grupo NO EOR-IgG4. Los datos se recopilaron y organizaron en una base de datos en Excel, y para su análisis estadístico se utilizó el software SPSS Statistics 19. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias y porcentajes, mientras que las variables continuas como medias con su desvío estándar (DE) si su distribución era normal, y como mediana y rango intercuartílico en caso de anormalidad. La comparación de proporciones se realizó por test de chi-cuadrado y test exacto de Fisher, y la comparación de medias y medianas con la prueba T y con test no paramétricos. Se consideró significancia estadística a un valor de $p \leq 0,05$.

Los participantes otorgaron su consentimiento informado para la recolección y publicación de los datos. El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de la institución.

RESULTADOS

Se incluyeron 54 pacientes, de los cuales 16 eran del grupo EOR-IgG4 y 38 NO EOR-IgG4. De los pacientes EOR-IgG4, 13/44 fueron admitidos por el Servicio de Reumatología del Hospital J. M. Cullen, 1/8 por el Hospital Regional de Reconquista y 2/2 por el Hospital Ángela I. de Llano.

Los datos demográficos se resumen en la Tabla 1. Todos los pacientes cumplieron con los criterios diagnóstico de IgG4-EOR publicados en 2011 y revisados en 2020. Un total de 14 pacientes alcanzó el valor de corte de ≥ 20 puntos de los criterios de clasificación (AECG) del

ACR/EULAR de 2019 para IgG4-ER⁷, con una media de 32 (RIC 20) puntos, y ninguno cumplió con los criterios de exclusión ($n=16$). En cuanto a los criterios Goto 2014, 3 pacientes fueron clasificados como definitivos, 3 como probables, 5 como posibles y 5 no cumplieron con los mismos.

Doce pacientes (75%) presentaron afectación oftálmica bilateral. En la mayoría de los casos, la presentación inicial fue oftálmica (68,7%), y fueron el dolor ocular (45,4%), el edema de párpados (36,6%) y la proptosis (36,6%) las presentaciones más frecuentes. El resto de las manifestaciones y sus frecuencias se describen en la Tabla 2.

Las manifestaciones extraoftálmicas de ER-IgG4 se informaron en el 75% de los casos y consistieron en afectación de la glándula salival mayor 66,6% ($n=8$), páncreas 33% ($n=4$), hepatobiliar 25% ($n=3$), ganglios linfáticos y renal 16% ($n=2$), paquimeninges, retroperitoneo y tiroides 8,3% ($n=1$).

Un total de 15 pacientes contó con determinación de IgG4 sérica, de los cuales 11 presentaron elevación de la misma, con una mediana de 157 mg/dl (RIC 50-857). El 37,5% ($n=6$) tuvo un nivel sérico de IgG4 por encima del valor de corte, pero menor a dos veces del límite superior normal. El 6% ($n=1$) tuvo más de dos veces del límite superior normal pero menor a 5, y el 25% ($n=4$) por encima de cinco veces el límite superior normal. Este dato contrasta con los valores de IgG sérica total, donde solo se evidenció elevación en el 18,8% ($n=3$) de los casos, con una mediana de 1200 mg/dl (RIC 887-1509). Solo 6 de 12 pacientes presentaron valores de IgG4 $\geq 2,8$ g/l y 4 de 10 pacientes valores de IgG2 $\geq 5,3$ g/l.

Se pudo observar elevación de inmunoglobulina E (IgE) en el 50% ($n=8$) de los pacientes, con una mediana de 191,5 UI/ml (RIC 93,17-594,5) y eosinofilia en el 25%.

El valor VSG se vio aumentado en el 86% de los casos ($n=13$), con una mediana de 54 mm/h (RIC 29,75-73). Solo 4 pacientes de 10 que presentaban determinación de PCR cuantitativa, mostraron valores elevados de la misma, con una mediana de 3,9 mg/L (RIC 1-13,5).

Se obtuvieron imágenes de órbitas de 14 pacientes, de las cuales 6 correspondían a tomografía computada, 3 a resonancia magnética y 5 pacientes presentaron ambos estudios. Las imágenes se obtuvieron de siete instituciones diferentes (Figuras 1 y 2). El 57,1% de los casos presentó compromiso orbitario bilateral.

La estructura anatómica más frecuentemente afectada fue la glándula lagrimal, seguida de la grasa intra y extraconal, y los músculos extraoculares. Los resultados se detallan en Tabla 3. La afectación de los músculos extraoculares se caracterizó por presentarse en el vientre muscular, respetando las inserciones de los mismos.

El análisis anatomopatológico estuvo disponible en 15 (93,7%) casos: oftálmico en el 60% (n=9) y de tejido extraoftálmico en el 40% (n=6). De los tejidos oftálmicos, 7 fueron de glándula lagrimal y 2 de músculo extraocular. En cuanto a los tejidos extraorbitarios, se obtuvieron muestras de glándula salival mayor en 2 casos, ganglio linfático en 2 casos, y una biopsia retroperitoneal y de tumor de base de cráneo. El infiltrado linfoplasmocitario denso fue la característica principal informada tanto en las biopsias de tejido ocular presentándose en el 100% de las mismas, como en el 83,3% de las biopsias de tejido extraocular.

Las muestras oculares informaron en un 55,5% (n=5) infiltrados eosinofílicos, seguido de fibrosis estoriforme en el 44,4% (n=4), fibrosis no estoriforme en el 33,3% (n=3), flebitis obliterante en el 22,2% (n=2) y en los centros germinales en el 22,2% (n=2) de las biopsias. La inmunohistoquímica para células plasmáticas positivas IgG4 se realizó en 7 de las 9 muestras oculares, mostrando una relación IgG4/IgG $\geq 40\%$ en el 42,8% (n=3), con un recuento de células plasmáticas IgG4+/HPF ≥ 10 y < 50 en el 28,5% (n=2) de las biopsias y un recuento de células plasmáticas IgG4+/HPF ≥ 50 en 42,8% (n=3) de los casos. En 2 casos se observó una relación IgG4/IgG $< 40\%$ y un recuento de células plasmáticas IgG4+/HPF < 10 .

En las muestras de tejido extraoftálmico se observó la presencia de infiltrados eosinofílicos y centros germinales en el 50% (n=3) de los casos, seguido de fibrosis estoriforme y no estoriforme en igual proporción en el 33,3% (n=2), y solo una muestra evidenció flebitis no obliterante. La inmunohistoquímica para células plasmáticas positivas IgG4 se realizó en todas las biopsias (n=6), informando un recuento de células plasmáticas IgG4+/HPF ≥ 10 en el 100% y una proporción de células plasmáticas IgG4+/IgG+ $\geq 40\%$ en el 50%.

Se registraron los datos de tratamiento y seguimiento de 15 pacientes, con una mediana de seguimiento de 13 meses (RIC 3-70) y un tiempo máximo de seguimiento de 64 meses. La mediana de duración de tratamiento de inmu-

nosupresores fue de 20 meses (RIC 7-38). Solo 2 pacientes recibieron monoterapia con glucocorticoides, y 13 terapia combinada de glucocorticoides e inmunosupresores.

En cuanto a los fármacos modificadores de la enfermedad convencionales (FAME), se utilizó metotrexato en el 84,6% (n=11) de los casos, seguido de mofetil micofenolato y azatioprina en el 7,7% (n=1), y rituximab en el 26,6%. En todos los casos la terapéutica se continuó con terapia combinada con FAME más corticoides a dosis descendentes. La dosis de inducción de prednisona fue generalmente entre 0,5 y 1 mg/kg/día con descenso gradual y de metilprednisolona 1 g/día por vía intravenosa durante 3 días (en 2 pacientes). El 53,3% de los pacientes alcanzó una respuesta completa y 3 presentaron recaída, uno por abandono de tratamiento y dos durante la reducción gradual.

Se compararon las características clínicas, de laboratorio y anatomopatológicas de 16 pacientes con diagnóstico de EOR-IgG4 con 38 pacientes con ER-IgG4 extraocular (NO EOR-IgG4). Se observó que EOR-IgG4 se presentó con mayor frecuencia en mujeres (75% versus 58%; p=0,19), a una edad media de inicio de síntomas más temprana (44,2 \pm 14,5 versus 47,6 \pm 14,9; p=0,63), con un tiempo de demora hasta la consulta mayor (18 meses), aunque dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

El antecedente de asma fue mayor en el grupo sin compromiso ocular (p=0,02). Los síntomas constitucionales se observaron en ambos grupos, sin diferencias significativas. En ambos grupos predominó el compromiso multiorgánico en similares proporciones. Evaluando las diferentes estructuras afectadas, se pudo encontrar una tendencia, que no fue estadísticamente significativa, en el compromiso pulmonar a favor del grupo NO EOR-IgG4 (Tabla 4).

En la Tabla 5 se muestran los resultados de laboratorio de ambos grupos. Se observó una elevación de IgE sérica en 29 pacientes de nuestra muestra (53,7%). La proporción fue mayor en el grupo sin compromiso ocular correspondiendo al 79,3% versus el 50% en el grupo EOR-IgG4 (p=0,07). El nivel de IgG sérica total se elevó en el 62,5% de los casos NO EOR-IgG4 versus el 30,8% del grupo EOR-IgG4, resultando estadísticamente significativo (p=0,05). Con respecto al valor de IgG2 $\geq 5,3$, se presentó en el 40% y de IgG4 $\geq 2,8$ en el 50% de los pacientes con EOR-IgG4 versus el 64% y 74% de los pacientes NO EOR-IgG4, res-

pectivamente. Ninguno de estos hallazgos fue estadísticamente significativo.

Se compararon los hallazgos anatomopatológicos de nueve biopsias de pacientes del grupo EOR-IgG4 y 43 biopsias extraoftálmicas correspondientes al grupo sin compromiso ocular. Al realizar el análisis comparativo, no se obtu-

vieron resultados estadísticamente significativos. En ambos grupos predominó el infiltrado linfoplasmocitario seguido del eosinofílico. En el grupo EOR-IgG4 fue más frecuente la fibrosis estoriforme que la no estoriforme (44,4% y 33,3% respectivamente), lo contrario a lo observado en el grupo NO EOR-IgG4 (Tabla 6).

Tabla 1: Datos demográficos de los pacientes.		
Frecuencia de afectación ocular		29,6% (16/54)
Sexo de los pacientes	Femenino	12 (75%)
	Masculino	4 (25%)
Edad media de diagnóstico (DE)		46,4 años (±15,266)
Edad media de inicio de síntomas (DE)		44,8 años (±15,222)
Mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico		17 meses (RIC 5,5, 33)
Antecedente de asma		4/11 (25%)
Fenotipos	Pancreato-hepato-biliar	0
	Fibrosis retroperitoneal y/o aortitis	0
	Enfermedad limitada a la cabeza y cuello	8 (50%)
	Síndrome de Mikulicz clásico con compromiso sistémico	8 (50%)

DE: desvío estándar; RIC: rango intercuartílico.

Tabla 2: Características clínicas iniciales (n=16).		
Afectación bilateral		75% (12/16)
Síntomas iniciales oculares		68,7% (11/16)
Síntomas iniciales oculares	Dolor ocular	45,4% (5/11)
	Edema de párpados	36,6% (4/11)
	Proptosis	36,6% (4/11)
	Xeroftalmia	18,1% (2/11)
	Dacrioadenitis	18,1% (2/11)
	Lagrimeo	18,1% (2/11)
	Diplopía	9% (1/11)
	Alteración de la agudeza visual	9% (1/11)
	Alteración de la motilidad ocular	9% (1/11)
Síntomas iniciales extraoculares		25% (4/16)
Síntomas iniciales oculares y extraoculares		6,25% (1/16)

Tabla 3: Compromiso imagenológico (tomografía axial computada y/o resonancia magnética) 14/16.		
Glándula lagrimal		10 (71,4%)
Grasa orbitaria intra y extraconal		7 (50%)
Músculo extraocular		5 (35,7%)
Músculo extraocular afectado	Recto lateral	3/5 (60%)
	Recto medial	3/5 (60%)
	Recto inferior	3/5 (60%)
	Recto superior	2/5 (40%)

Tabla 3: Compromiso imagenológico (tomografía axial computada y/o resonancia magnética) 14/16.

Senos paranasales		4 (28,5%)
Senos paranasales afectados	Etmoidal	4/4 (100%)
	Maxilar	3/4 (75%)
	Frontal	1/4 (25%)
Párpados		2 (14,3%)
Hueso orbitario		2 (14,3%)
Nervio infraorbitario		1 (7,14%)
Esclerótica		1 (7,14%)
Tendón de músculo extraocular		0

Tabla 4: Comparación entre pacientes con EOR-IgG4 y NO EOR-IgG4.

		EOR-IgG4 (n=16)	NO EOR-IgG4 (n=38)	p valor
Sexo femenino		12 (75%)	22 (58%)	0,19
Edad de consulta (años, media, DE)		46,6 (15,1)	50,1 (14,5)	0,75
Edad de inicio de síntomas (años, media, DE)		44,2 (14,5)	47,6 (14,9)	0,63
Tiempo de evolución hasta el diagnóstico (meses, mediana, RIC)		18 (2,2-45,7)	12 (17,8-42)	0,73
Compromiso	Monoorgánico	6 (37,5%)	11 (29%)	0,38
	Multiorgánico	10 (62,5%)	27 (71%)	
Antecedentes de asma		4 (25%)	23 (60,5%)	0,02
Síntomas constitucionales		7 (46,7%)	19 (50%)	0,53
Adenopatías		5 (31,3%)	19 (50%)	0,17
Compromiso pulmonar		2 (12,5%)	14 (36,8%)	0,07
Compromiso pancreato-hepatobiliar		4 (25%)	18 (47,4%)	0,11

EOR-IgG4: enfermedad oftálmica relacionada con IgG4; NO EOR-IgG4: enfermedad oftálmica relacionada con IgG4 sin compromiso ocular; DE: desvío estándar; RIC: rango intercuartílico.

Tabla 5: Comparación analítica entre pacientes con EOR-IgG4 y NO EOR-IgG4.

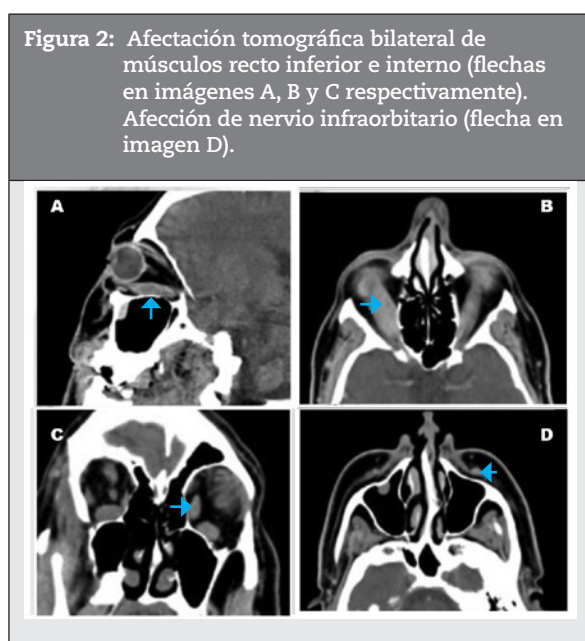
		EOR-IgG4	NO EOR-IgG4	p valor
Anemia (n=50)		3/16 (18,8%)	11/34 (32,4%)	0,26
Leucopenia (n=50)		0/16	1/34 (2,9%)	-
Linfopenia (n=49)		4/16 (25%)	8/33 (24,2%)	0,61
VSG (n=48)		5/15 (33,3%)	17/33 (51,5%)	0,20
PCR (n=41)		7/13 (53,8%)	13/28 (46,4%)	0,46
IgE UI/ml (n=41)	≥100	6/12 (50%)	23/29 (79,3%)	0,07
IgG mg/dl (n=45)	≥1455	4/13 (30,8%)	20/32 (62,5%)	0,05
IgG1 mg/dl (n=45)	Elevada*	6/12 (50%)	18/33 (54,5%)	0,52
IgG2 mg/dl (n=44)	Elevada*	2/11 (18,2%)	11/33 (33,3%)	0,29
	≥5,3 g/l	4/10 (40%)	22/34 (64,7%)	0,15
IgG3 mg/dl (n=44)	Elevada*	4/11 (36,4%)	12/33 (36,4%)	0,65
IgG4 mg/dl (n=47)	≥135	7/13 (53,8%)	22/34 (64,7%)	0,36
	≥2,8 g/l	6/12 (50%)	26/35 (74,3%)	0,11

EOR-IgG4: enfermedad oftálmica relacionada con IgG4; NO EOR-IgG4: enfermedad oftálmica relacionada con IgG4 sin compromiso ocular; VSG: valor de eritrosedimentación; PCR: proteína C reactiva.

* Elevada según valores de referencia de cada laboratorio.

Tabla 6: Comparación de la anatomía patológica entre los pacientes con EOR-IgG4 y NO EOR-IgG4.

Biopsias	Oftálmica (n=9)	Otros órganos (n=43)	p valor
Infiltrado linfoplasmocitario	9/9 (100%)	40/43 (93%)	0,56
Infiltrado eosinofílico	5/9 (55,6%)	26/43 (60,5%)	0,53
Fibrosis estoriforme	4/9 (44,4%)	14/43 (32,6%)	0,37
Fibrosis no estoriforme	3/9 (33,3%)	20/43 (46,5%)	0,37
Flebitis obliterante	2 (22,2%)	5 (11,6%)	0,35
Centros germinales	2/9 (22,2%)	10/43 (23,3%)	0,66
Infiltrado neutrofílico	2 (22,2%)	4 (9,3%)	0,27
Arteritis obliterativa	0	1 (2,3%)	-
Flebitis no obliterativa	0	2 (4,7%)	-
Foliculos linfoides	0	5 (11,6%)	-



DISCUSIÓN

Se describieron las características clínicas, imagenológicas, anatomopatológicas, de laboratorio y tratamiento en 16 pacientes con enfermedad oftálmica asociada a IgG4, y se compararon dichos hallazgos con ER-IgG4 sin compromiso ocular.

La frecuencia del compromiso ocular en los trabajos publicados fue del 11 al 58,8%^{1,2,3,7,13-15}. En nuestra serie fue del 29,6%, del cual el 37,5% se limitó exclusivamente a dicho órgano. En la EOR-IgG4, así como en el fenotipo cabeza y cuello, se observó una distribución igualitaria entre sexos^{3,13,15} e inclusive un predominio femenino en manifestaciones como dacrioadenitis¹⁶⁻¹⁷, hecho que se evidenció en este trabajo.

La edad media de inicio de síntomas en los pacientes EOR-IgG4 fue de 44,8 años ($\pm 15,22$), resultado similar a informes previos^{2,3,13}.

El antecedente de atopia y asma se ha descrito en mayor medida en pacientes de sexo femenino; este hallazgo no pudo reproducirse en nuestra muestra, donde solo el 25% de los pacientes con EOR-IgG4 presentó antecedente de asma, sin disparidad de sexo.

En cuanto a las características clínicas, se objetivó que los síntomas oftálmicos iniciales más frecuentes fueron proptosis, edema de párpados y dolor ocular. En menor porcentaje, xeroftalmia y disminución de la agudeza visual, esta última no fue un síntoma común en publicaciones anteriores^{2,3}.

Un gran número de pacientes presentó manifestaciones extraoftálmicas, y fueron las glándulas salivales mayores el sitio más afectado, hallazgo similar a estudios previos^{3,15,18}.

En cuanto a los resultados de laboratorio, evidenciamos una mediana de concentración de

IgG4, IgG e IgE sérica semejante a la descrita en la bibliografía, pero con una frecuencia levemente menor¹⁴. El valor de VSG se vio aumentado en el 86% de los casos, sin poder reproducir esto con los valores de PCR cuantitativa; esto puede relacionarse con el menor incremento de reactantes de fase aguda de los pacientes con EOR-IgG4 en comparación con aquellos sin afectación ocular evidenciados en estudios previos^{3,19}.

Culver et al. observaron que dosajes séricos de IgG4 $\geq 2,8$ g/l se relacionaron con mayor porcentaje de recaídas, mayor compromiso extraocular, siendo útil para diferenciar ER-IgG4 de otras patologías¹⁰. En nuestro grupo de EOR-IgG4 solo el 50% de los pacientes presentó estos valores. Los niveles de IgG2 sérica $>5,3$ g/L proporcionaron una sensibilidad y especificidad del 80% y 91,7% respectivamente para diferenciar el compromiso ocular por ER-IgG4 del compromiso oftálmico causado por otras patologías¹⁰. En nuestro grupo de EOR-IgG4, solo el 50% de los pacientes presentó estos valores. Los niveles de IgG2 sérica $>5,3$ g/L (sensibilidad y especificidad del 80% y 91,7% respectivamente) se describieron como marcadores de compromiso ocular en esta enfermedad¹¹. Este valor fue hallado en 4/10 de nuestros pacientes.

Imagenológicamente, al igual que en los estudios previos²⁰, se encontró un predominio de afectación bilateral. La glándula lagrimal, la grasa intra y extraconal, y los músculos extraoculares fueron las estructuras más frecuentemente involucradas. Sin embargo, no se observó diferencia en cuanto a la afectación del músculo recto lateral por sobre los otros músculos, tal como en los estudios publicados²⁰. Además, la afectación de los senos paranasales y del nervio infraorbitario fue menor.

Los hallazgos histopatológicos de ER-IgG4 son ampliamente conocidos. Sin embargo, se ha descrito que, en la glándula lagrimal, la presencia de fibrosis estoriforme y flebitis obliterante no es frecuente^{2,15,19,21,22}. Este último también fue infrecuente en nuestra muestra y el hallazgo principal fue el infiltrado linfoplasmocitario denso, tanto en las biopsias oculares como en los tejidos extraoculares, acorde a resultados previos.

El tratamiento temprano es esencial para minimizar el daño que puede resultar de la enfermedad oftálmica relacionada con IgG4, sin embargo, no existen pautas específicas con res-

pecto al manejo de la misma. Los glucocorticoides son los agentes de primera línea para la inducción de la remisión en todos los pacientes con ER-IgG4²³, sin embargo, a pesar de la buena respuesta inicial, la monoterapia pocas veces logra un control sostenido de los síntomas, sumado a las complicaciones del tratamiento prolongado con los mismos. La terapia combinada desde el inicio es controvertida, existiendo nueva evidencia que la respalda. Linyang Gan et al. informaron que los pacientes que recibieron terapia combinada mostraron una tasa de recaída más baja¹⁵.

En los pacientes EOR-IgG4 la mediana de tiempo de tratamiento fue de 20 meses, siendo en el 85,7% de los casos terapia combinada. La recaída y el fracaso en el tratamiento de inducción son frecuentes, sobre todo cuando hay afectación de glándulas lagrimales^{4,24,25}. Sin embargo, en nuestro estudio se observó una baja frecuencia de recaída.

La definición de respuesta al tratamiento difiere según la bibliografía, existiendo un índice de respuesta ER-IgG4²⁶, el cual requiere de mediciones seriadas de IgG4 sérica; esto es poco reproducible sobre todo en la práctica hospitalaria, por lo que la respuesta se determina con el criterio del médico tratante mediante la clínica y las imágenes de control en el caso de contar con las mismas.

Pocos estudios realizan un análisis comparativo entre pacientes con EOR-IgG4 y pacientes con ER-IgG4 con compromiso extraocular^{3,4}. En nuestro estudio no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de comparación con respecto a las características clínicas, analíticas y anatomopatológicas, a excepción de la asociación negativa entre el antecedente de asma y los niveles de IgG total sérica con los pacientes con EOR-IgG4, en discordancia a lo comunicado por otros autores. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los valores séricos de IgG4 ($\geq 2,8$ g/l) e IgG2 ($\geq 5,3$ g/l) entre ambos grupos^{10,11}.

CONCLUSIONES

Si bien en la literatura latinoamericana existen pocos trabajos que hagan referencia al compromiso ocular en ER-IgG4, mediante este estudio se pudo observar que los datos se asemejan a lo publicado hasta la fecha, con diferencias en la frecuencia de afectación entre los músculos orbitarios y la histopatología. Comparativa-

mente se halló una asociación negativa entre el asma y los niveles de IgG total sérica con los pacientes con EOR-IgG4, en discordancia a lo reportado previamente.

Agradecimientos

A la Unidad de Investigación de la Sociedad Argentina de Reumatología (UNISAR).

Este estudio no recibió financiamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-related disease: baseline clinical and laboratory features in 125 patients with biopsy-proven disease. *Arthritis Rheumatology* Hoboken NJ 2015;67:2466-75.
- Ebbo M, Paciente M, Grados A, Groh M, Desblaches J, Hachulla E, Saadoun D, Audia S, Rigolet A, Terrier B, et al. Ophthalmic manifestations in IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(10):e6205.
- Zhao Z, Mou D, Wang Z, et al. Clinical features and relapse risks of IgG4-related ophthalmic disease: a single-center experience in China. *Arthritis Res Ther* 2021;23,98.
- Gan L, Luo X, Fei Y, et al. Ophthalmic involvement disparities in clinical characteristics of IgG4-related disease: a retrospective study of 573 patients. *BMC Ophthalmol* 2021 Dec 27;21(1):447.
- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol Jpn Rheum Assoc* 2012;22:21-30.
- Umehara H, Okazaki K, Kawa S, et al.; Research Program for Intractable Disease by the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Mod Rheumatol* 2021 May;31(3):529-533.
- Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Ann Rheum Dis* 2020 Jan;79(1):77-87.
- Goto H, Takahira M, Azumi A; Japanese Study Group for IgG4-Related Ophthalmic Disease. Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol* 2015; 59(1):1-7.
- Miller A, Green M, Robinson D. Simple rule for calculating normal erythrocyte sedimentation rate. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983 Jan 22;286(6361):266.
- Culver EL, et al. Elevated serum IgG4 levels in diagnosis, treatment response, organ involvement, and relapse in a prospective IgG4-related disease UK cohort. *Am J Gastroenterol* 2016 May;111(5):733-43.
- Chan ASY, Mudhar H, et al. Serum IgG2 and tissue IgG2 plasma cell elevation in orbital IgG4-related disease (IgG4-RD): potential use in IgG4-RD assessment. *Br J Ophthalmol* 2017 Nov;101(11):1576-1582.
- Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis* 2019 Mar;78(3):406-412.
- Kubota T, Moritani S. Orbital IgG4-related disease: clinical features and diagnosis. *ISRN. Rheumatol* 2012; 2012:412896.
- Zachary S, Wallace Z, Deshpande V, Stone JH. Ophthalmic manifestations of IgG4-related disease: single-center experience and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:806-817.
- Gan L, Luo X, Fei Y, Peng L, et al. Long-term outcomes of IgG4-related ophthalmic disease in a Chinese IgG4-related disease cohort. *Front Med* 2021;8:784520.
- Wang L, Zhang P, Zhang X, et al. Sex disparities in clinical characteristics and prognosis of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 403 patients. *Rheumatology* 2019;58(5):820-830.
- Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-Related Disease. *N Engl J Med* 2012;366 (6):539-51.
- Wu A, Andrew NH, McNab AA, Selva D. Bilateral IgG4-related ophthalmic disease: a strong indication for systemic imaging. *Br J Ophthalmol* 2016;100(10):1409-11.
- Gan L, Luo X, Fei Y, Peng L, et al. Ophthalmic involvement disparities in clinical characteristics of IgG4-related disease: a retrospective study of 573 patients. *BMC Ophthalmol* 2021 Dec 27;21(1):447.
- Tiegs-Heiden LJ, Eckel CH, Hunt FE, et al. Immunoglobulin G4-related disease of the orbit: imaging features in 27 patients. *American Journal of Neuroradiology* July 2014; 35(7):1393-1397.
- Wong AJ, et al. IgG4 immunostaining and its implications in orbital inflammatory disease. *PLoS One* 2014;9(10):e109847.
- Sato Y, Notohara K, Kojima M, Takata K, Masaki Y, Yoshino T. IgG4-related disease: historical overview and pathology of hematological disorders. *Pathology International* 2010;60(4):247-258.
- Khosroshahi A, Wallace ZS, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(7):1688.
- Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, Witzig TE, Wallace ZS, Hart PA, Deshpande V, Smyrk TC, Chari S, Stone JH. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1171. Epub 2015 Feb 9.
- Wang L, Zhang P, Wang M, et al. Failure of remission induction by glucocorticoids alone or in combination with immunosuppressive agents in IgG4-related disease: a prospective study of 215 patients. *Arthritis Res Ther* 2018;20:65.
- Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, Khosroshahi A. Development of an IgG4-RD responder index. *Int J Rheumatol* 2012;259408.