

Posible enfermedad por IgG4 asociada con alojenosis iatrogénica. Caso clínico

Possible IgG4 disease associated with iatrogenic allogeneic disease. Case report



Tamayo Carbón C.A.M

C. Alicia M. TAMAYO CARBÓN*, C. Miguel HERNÁN ESTÉVEZ DEL TORO**, Diana K. CUASTUMAL FIGUEROA***, María Isabel VARGAS MÉNDEZ****

Resumen

Presentamos un caso de paciente con alojenosis iatrogénica que tras ser intervenido quirúrgicamente, cursa con pancreatitis aguda de etiología no precisada con valores séricos elevados de inmunoglobulina 4 (IgG4). La asociación con la buena respuesta terapéutica al tratamiento esteroideo unida al antecedente de síndrome autoinmune inflamatorio sistémico inducido por adyuvantes, insuficiencia renal crónica con biopsia que reportó atrofia tubular severa con fibrosis, pseudotumores intestinales, pérdida de peso, diarrea y dolores óseos asociados, hizo pensar que el agente desencadenante de la respuesta inmunológica pudo ser el estímulo que elevó la IgG4 sérica llevando al diagnóstico de posible enfermedad relacionada con IgG4.

Abstract

We present a case with iatrogenic allogeneic disease who, after undergoing surgery, presented acute pancreatitis of unspecified etiology with elevated serum levels of immunoglobulin 4 (IgG4). The association with a good therapeutic response to steroid treatment coupled with a history of adjuvant-induced systemic inflammatory autoimmune syndrome, insufficiency chronic kidney disease with biopsy that reported severe tubular atrophy with fibrosis, intestinal pseudotumors, weight loss, diarrhea and associated bone pain, suggested that the immunogenic agent that triggers the immune response could be the stimulus to raise serum IgG4 leading to the diagnosis of possible IgG4 disease.

Palabras clave IgG4, Alojenosis iatrogénica, Síndrome ASIA, Enfermedades relacionadas con IgG4.

Nivel de evidencia científica 4d Terapéutico

Recibido (esta versión) 20 julio / 2023

Aceptado 20 noviembre / 2023

Key words IgG4, Iatrogenic allogeneic disease, ASIA syndrome, IgG4-related diseases.

Level of evidence 4d Therapeutic

Received (this version) July 20 / 2023

Accepted November 20 / 2023

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún interés financiero relacionado con el contenido de este artículo.

Financiación: No hubo fuentes externas de financiación para este trabajo.

* Especialista en Cirugía Plástica y Caumatología, Profesora Titular e Investigador Auxiliar, Jefe de Servicio.

** Especialista en Reumatología, Profesor e Investigador Titular.

*** Médico Residente de Cirugía Plástica y Caumatología.

**** Especialista en Cirugía Plástica y Caumatología.
Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba.

Introducción

El síndrome autoinmune inflamatorio sistémico inducido por adyuvantes (ASIA) es una entidad en la que el elemento desencadenante a la respuesta inmunológica con formación de autoanticuerpos es una sustancia con alto grado de antigenicidad.⁽¹⁾ Son múltiples las manifestaciones inmunológicas que caracterizan a este síndrome, que se ha desarrollado a partir de la inyección de rellenos sintéticos permanentes como expresión sistémica de la alojenosis iatrogénica, enfermedad definida como tal por el Dr. Felipe Coiffman en el año 2008 en esta misma revista como aquella producida por la inyección de sustancias alógenas⁽²⁾ (alogenosis, porque es producida por sustancias alógenas, es decir, ajenas al organismo e iatrogénica, porque la producen los médicos o las personas que inyectan estas sustancias). A pesar de tratarse de una activación del sistema inmunológico, hasta donde hemos podido conocer, no se plantea el aumento de las inmunoglobulinas (IgG).

Presentamos un caso en el que se demostró el aumento de IgG4, IgG1 e IgG2 en el curso de la enfermedad por inyección de rellenos sintéticos permanentes.

La IgG4 es una subclase de IgG que normalmente representa entre el 3 y el 6% del total de IgG sérica, considerando como valores normales entre 1 y 135 mg/dl, con valores medios de 35-50 mg/dl. La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es una condición fibroinflamatoria caracterizada por lesiones tumefactivas, infiltración de células plasmáticas ricas en IgG4, flebitis obliterante y, a menudo pero no siempre, concentraciones séricas elevadas de IgG4.⁽³⁾ La definición de la enfermedad fue propuesta en 2003 a partir de la observación de lesiones extrapancreáticas en pacientes con pancreatitis autoinmune, afectando al tracto biliar, retroperitoneo y glándulas salivales, apareciendo posteriormente al diagnóstico de la pancreatitis autoinmune o incluso, como más tarde se demostró, en ausencia de afectación pancreática.

La cronicidad de la enfermedad, la capacidad de respuesta a la inmunosupresión y la asociación con autoanticuerpos, respaldan una etiología autoinmune, pero faltan pruebas definitivas.⁽⁴⁾ La ER-IgG4 a menudo se presenta con agrandamiento de órganos que imita un tumor y puede afectar a las glándulas lacrimales, órbitas, glándulas salivales mayores, páncreas, conductos biliares, retroperitoneo, pulmones, riñones, aorta, paquimeninges, ganglios linfáticos y glándula tiroides.⁽⁵⁾

Aunque la ER-IgG4 se reconoció originalmente hace casi 2 décadas como una entidad de enfermedad sistémica distinta, la persistente falta de familiaridad con su existencia dicta que una gran proporción de pacientes posiblemente permanezca sin diagnosticar.

Presentamos este caso clínico con el objetivo de resaltar el posible diagnóstico de ER-IgG4 en una paciente con alojenosis iatrogénica.

Caso clínico

Mujer de 47 años de edad con antecedente de inyección de rellenos sintéticos permanentes como sustancias modelantes en glúteos a los 37 años, a quien se le diagnosticó en 2018 (8 años después de la inyección) alojenosis iatrogénica con criterios de síndrome de ASIA, insuficiencia renal crónica secundaria a nefritis intersticial, osteoporosis e hipertensión arterial controlada con tratamiento farmacológico.

Ingresa en el año 2020 en el Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras de la Habana, Cuba, para extracción quirúrgica de material aloplástico en región glútea. Al interrogatorio de ingreso la paciente presenta eritema, aumento de consistencia, prurito e hiperemia en región glútea posterior a inyección de material alógeno de origen desconocido, según relata ella misma. Refiere además dolor en zona sacra, imposibilidad para la deambulación y para mantenerse en bipedestación, pérdida de aproximadamente 20 kg. de peso en 1 mes, fracturas costales patológicas y 3 a 4 episodios de diarrea diarios.

Los exámenes complementarios al ingreso muestran: leucocitos $9.50 \times 10^9/L$, hemoglobina 131 g/l, hematocrito 50%, plaquetas 340000, coagulograma sin evidencia de alteraciones, glucosa 5.09 mmol/L, creatinina 302 $\mu\text{mol/L}$, colesterol total 1.91 mmol/L, triglicéridos 0.35 mmol/L, antifosfolípidos IgG/IgM cribados negativo, ANCA negativo, amilasa 83 u/L.

Por antecedentes de diarreas crónicas y pérdida de peso se solicitan estudios endoscópicos con los siguientes resultados. Panendoscopia: micronódulos en antro y cuerpo de estómago. Colonoscopia: a 35 cm se observa pólipo redondeado ubicado en sigmoide. Reporte de biopsias: gastritis crónica severa activa, *Helicobacter pylori* positivo, ileitis crónica ligera, colitis crónica específica, adenoma vellosa, displasia epitelial de alto grado y colitis crónica inespecífica. La paciente recibe tratamiento por Gastroenterología, que refiere que es apta para intervención quirúrgica.

Es llevada a cirugía realizándose extracción del material aloplástico por método abierto, sin complicaciones transoperatorias ni postoperatorias inmediatas. El procedimiento se realizó bajo anestesia general orotraqueal, en decúbito prono, con incisión cutánea extendida en el contorno glúteo interno desde región sacra hasta surco subglúteo, respetando 4 cm de distancia del pliegue

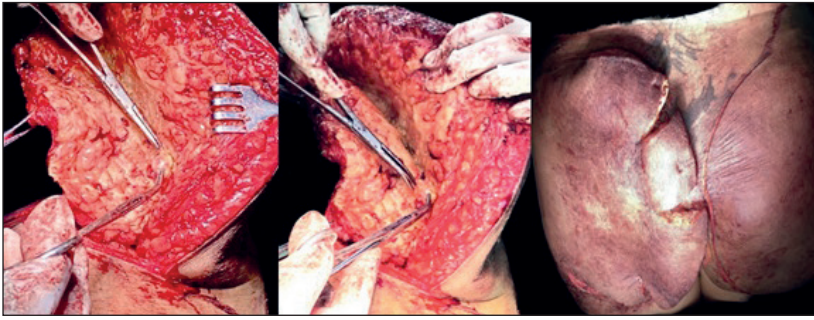


Figura 1. Extracción de sustancia modelante y exéresis de piel excedente.

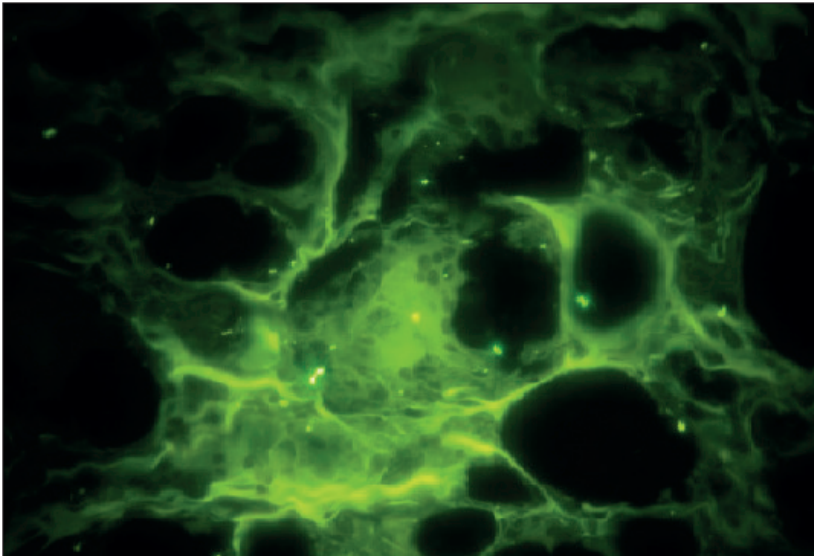


Figura 2. Estudio anatomopatológico por inmunofluorescencia. Líneas más fluorescentes que corresponden a los depósitos de inmunoglobulinas

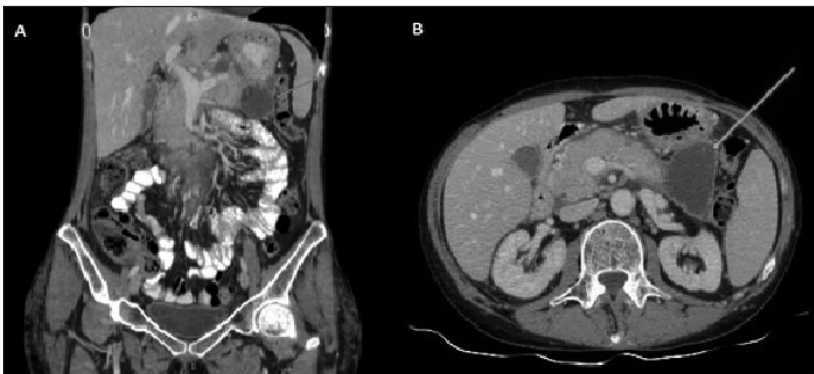


Figura 3. Tomografía Axial Computarizada con contraste endovenoso y oral en fase venosa Cortes selectivos coronal (A) y axial (B) a la altura de epigastrio, se observa a nivel de la cola pancreática imagen expansiva hipodensa con respecto a la glándula pancreática, homogénea que presenta pared fina la cual no muestra realce con el material del contraste, que contacta sin producir efecto de masa con órganos huecos concomitantes (pared posterior del estómago y ángulo esplénico del colon). Sin dilatación del conducto pancreático principal. En posible relación con pseudoquistes pancreáticos. Pared posterior del estómago engrosada. Pequeñas adenopatías para-aórticas izquierdas e interaortocava de aspecto inflamatorio.



Figura 4. Pre y posoperatorio A. Preoperatorio en bipedestación B. Posoperatorio 21 días decúbiteo prono C. Postoperatorio a los 6 meses en bipedestación.

interglúteo. Disecamos a nivel del plano supraaponeurótico y extrajimos parte del producto en forma de bloque de consistencia acartonada con perlas integradas que se separaban por cavernas con contenido aceitoso, respetando 1 cm de profundidad desde la piel. Realizamos hemostasia exhaustiva, escisión del exceso de piel en la región medial, colocación de drenajes y sutura mediante planos hasta la piel (Fig. 1).

Tomamos una muestra del tejido infiltrado resecado y la enviamos para estudio histopatológico, que reportó proceso inflamatorio crónico xantulogranulomatoso con cuerpo extraño en la grasa; tejido celular subcutáneo con calcificación y marcada fibrosis esclerosante alrededor de múltiples estructuras quísticas de tamaño variable.⁽⁶⁾ La inmunofluorescencia fue positiva para repuesta inmunológica, pudiendo observarse líneas más fluorescentes que corresponden a los depósitos de inmunoglobulinas (Fig. 2).

A los 8 días de postoperatorio, la paciente inicia con distensión abdominal, dolor en hemiabdomen superior y anorexia. Interconsultamos con Cirugía General, que indica suspender vía oral y paso de sonda nasogástrica por sospecha de dilatación gástrica aguda. Además, se solicitan estudios paraclínicos y estudios de imagen diagnósticos con los siguientes reportes: leucocitos $16.9 \times 10^9/L$, hemoglobina 86g/L, hematocrito 27%, plaquetas 489000, colesterol 1.85 mmol/L, triglicéridos 0.55 mmol/L, coagulograma sin evidencia de alteraciones, ionograma normal, gases arteriales adecuados y amilasa 723.27 u/L.

El ultrasonido abdominal mostró: área nodular mal definida heterogénea, hipocóica, que mide 3 x 2.6 cm, en íntimo contacto con el borde inferior de la cabeza del páncreas y otra que mide 3.6 x 3.2 cm, situada por debajo y detrás de la cabeza de esta glándula. Ambas estructuras son muy vascularizadas. En íntima relación con la cola del páncreas se evidencia colección multitabizada que mide 4 x 3 cm, encontrándose la glándula ligeramente engrosada. Resto sin alteraciones.

La tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen mostró: hepatomegalia

global, páncreas discretamente engrosado sin lesiones focales, conducto pancreático visible y pseudoquistes de 47 x 36 mm hacia la cola (Fig. 3)

El ultrasonido de glándulas salivales no presentó alteraciones.

Por el informe de los estudios paraclínicos complementarios y de las imágenes, en valoración conjunta con Cirugía General, llegamos al diagnóstico de pancreatitis aguda, continuando con sonda nasogástrica y suspensión de vía oral. La paciente presenta evolución tórpida, por lo cual se requiere su traslado y manejo en unidad de cuidados intensivos (UCI) con control de amilasas que se incrementaron hasta niveles de 1140 u/L, lo que motivó indicación de tratamiento con esteroides por el antecedente de síndrome de ASIA, con mejoría clínica en 72 horas, disminución de amilasa a 415 u/L, mejoría de los síntomas iniciales y adecuada tolerancia por vía oral, por lo cual la paciente es trasladada nuevamente a sala de hospitalización.

Ante el diagnóstico de pancreatitis aguda de etiología no precisada, la respuesta al tratamiento inmunosupresor unida al antecedente de una biopsia renal con reporte de atrofia tubular severa con fibrosis, nefritis intersticial importante y abundantes cilindros hialinos, nos llevaron a la sospecha de enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4), determinando valores séricos de IgG4 que resultaron elevados en 142 mg/dl.

La paciente evolucionó favorablemente y fue dada de alta hospitalaria a los 21 días de postoperatorio para garantizar los cuidados del área quirúrgica, que no presentó complicaciones.

El seguimiento postoperatorio fue trimestral hasta el año de la intervención, con evidencia de mejoría local y sistémica; la paciente manifestó su deseo de someterse a reintervención para extracción de la sustancia modelante remanente, a fin de continuar con su mejoría clínica (Fig. 4).

Discusión

Presentamos un caso de alopatología iatrogénica intervenida quirúrgicamente para extracción de la sustancia modelante en glúteos, que presentó pancreatitis aguda en el posoperatorio que nos guió a pensar en una enfermedad inmunológica en la que confluyeran sus múltiples afecciones, demostrándose elevación de la IgG4 sérica para sospecha de diagnóstico de ER-IgG4. Pudiera ser que en este caso el material que provocó la alopatología iatrogénica fuera también el desencadenante antigénico de la respuesta inmunológica con infiltración de linfocitos B en órganos como el páncreas y el riñón.

Aunque los criterios diagnósticos de la ER-IgG4 in-

cluyen la demostración de sus niveles altos por estudio anatomopatológico en el órgano afectado,⁽⁷⁾ no demostrada en este caso, mantuvimos como diagnóstico de presunción dicha enfermedad por tratarse de una paciente con pancreatitis aguda de etiología indefinida acompañada de pseudotumor pancreático, enfermedad renal crónica secundaria a nefritis intersticial por sustancias alógenas y valores séricos elevados de IgG4 en el curso de una enfermedad autoinmune, de forma similar a lo que reportan Löhr y col. en 2022.⁽³⁾

No existe un criterio internacionalmente aceptado para diagnóstico de la ER-IgG4. El grupo de Okazaki⁽⁸⁾ reporta unos criterios que permiten diagnosticar la enfermedad con elementos clínicos e imagenológicos junto con la elevación sérica de IgG4, como ocurrió en nuestro caso, por lo que teniendo en cuenta los reportes de Wallace y col.⁽⁹⁾ en 2020, clasificamos nuestro caso como posible ER-IgG4.

Según Ishikawa y col.,⁽¹⁰⁾ esta entidad se presenta con mayor frecuencia en mujeres, en correspondencia con nuestro caso clínico, aunque Kamisawa⁽¹¹⁾ refiere mayor incidencia en hombres. Respecto a la edad, ambos autores hacen referencia al diagnóstico entre la sexta y séptima décadas de vida, rango que supera la edad de nuestra paciente.

En comparación con otros casos reportados en la literatura, nuestro caso presenta a favor del diagnóstico de ER-IgG4 la demostración de la elevación de los valores séricos acompañada de daño de órganos señalados como típicos de la enfermedad, dígase páncreas, riñón e intestino. En los casos publicados se refieren a la sospecha de la enfermedad aún sin tener la certeza de la elevación de los niveles séricos, ni su demostración por inmunohistoquímica.^(3,5,8)

Antiguamente, la elevación de IgG4 sérica se asociaba a otros diagnósticos, estudiándose por separado cada enfermedad.⁽³⁾ En la actualidad, fueron agrupadas para darle la denominación de ER-IgG4. En el presente caso, al daño de los 3 órganos diana: páncreas, riñón e intestino, se sumó la pérdida marcada de peso (índice de masa corporal – IMC - 17.5 kg/m²), la afectación ganglionar inguinal, la presencia de diarreas crónicas y de dolores óseos con fracturas costales patológicas secundarias a osteoporosis, en concordancia con Lanzillotta y col.⁽¹²⁾ y Mbengue y col.⁽¹³⁾

A diferencia de lo planteado por Abud Mendoza,⁽¹⁴⁾ la expresión clínica de la ER-IgG4 es casi universal; las 2 presentaciones clásicamente descritas son la afección de glándulas salivales y lagrimales y la afección pancreática, que pueden ocurrir aisladamente o presentarse acompañando otros problemas orgánicos; así, puede haber afección de vías biliares y de glándulas salivales

asociada al proceso inflamatorio y fibrosante del páncreas. En nuestra paciente descartamos la afectación de las glándulas parótidas y salivales por ultrasonido.

Aunque la paciente de nuestro caso cursó con el síndrome ASIA, síndrome cuya expresión clínica involucra varios sistemas del organismo, no está reportada entre ellas la pancreatitis aguda ni la elevación de IgG4 sérica. Los criterios de Shoenfeld⁽¹⁾ se refieren a la elevación de autoanticuerpos y a la existencia de enfermedades del tejido conectivo, pero no a las inmunoglobulinas ni al daño glandular. Es por ello que sospechamos en esta paciente la existencia de ER-IgG4

Debemos tener presente la posibilidad de ER-IgG4 para poder diagnosticarla en los casos de enfermedades que cursan con una respuesta inmunológica inespecífica.

Conclusiones

Presentamos un caso con diagnóstico de aloigenosis iatrogénica en el que aparecieron elementos que hicieron considerar el diagnóstico de ER- IgG4, asociación que, hasta donde hemos podido conocer, no se encuentra reportada.

Dirección del autor

Dra. C. Alicia M. Tamayo Carbón
Servicio de Cirugía Plástica y Caumatología
Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras
San Lázaro número 701, esquina a Belascoain
Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba
Código postal 10400
Correo electrónico: aliciatamayo67@gmail.com

Bibliografía

1. **Tamayo Carbón AM, Estévez del Toro MH, Alvarado Salas R, Chong López A.** Síndrome autoinmune inflamatorio inducido por adyuvante después de la administración de un agente modelante con sintomatología de fibromialgia. *Rev Colomb Reumatol.* 2019;26(2):145-147.
2. **Coiffman F.** Aloigenosis iatrogénica: Una nueva enfermedad. *Cir. plást. ibero-latinoam.* 2008;34(1):01-10.
3. **Löhr JM, Vujasinovic M, Rosendahl J, Stone JH, Beuers U.** IgG4-related diseases of the digestive tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19(3):185-197.
4. **Perugino CA, Stone JH.** IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(12):702-714.
5. **Katz G, Stone JH.** Clinical Perspectives on IgG4-Related Disease and Its Classification. *Annu Rev Med.* 2022;73:545-462.
6. **Tamayo Carbón AM, García EV, Gálvez Chávez JC, Cuastumal Figueroa DK.** Open Method for Surgical Removal of Modeling Substance in a Patient with Iatrogenic Gluteal Alloigenosis. *Int J Transplant & Plastic Surg* 2022;6(1):000164
7. **Dias AB, Horvat N, Begnami MD, Abe ES, Viana PCC, Machado MCC.** Case report of IgG4-related appendiceal disease: A challenging disease. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(25):e20588.
8. **Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Takaoka M.** Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J Gastroenterol.* 2011;46:277-288.
9. **Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi HK, Della-Torre E, Dicaire JF, et al.** Classification Criteria Working Group. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):77-87.
10. **Ishikawa Y, Terao C.** Genetic analysis of IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.* 2020;30(1):17-23.
11. **Kamisawa T.** Immunoglobulin G4-related Disease: A New Systemic Disease Emerging in Japan. *JMAJ.* 2022;5(1):23-35.
12. **Lanzillotta M, Campochiaro C, Mancuso G, Ramirez GA, Capurso G, Falconi M, et al.** Clinical phenotypes of IgG4-related disease reflect different prognostic outcomes. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(9):2435-2442.
13. **Mbengue M, Goumri N, Niang A.** IgG4-related kidney disease: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Clin Nephrol.* 2021;95(6):292-302.
14. **Abud Mendoza C.** Enfermedades relacionadas con IgG4 (IgG4-RD), con horizonte no limitado a la enfermedad de Mikulicz. *Reumatol Clin.* 2013;9(3):133-135.

