

## Enfermedad relacionada con IgG4 con afectación pulmonar



### IgG4-Related Disease with Lung Involvement

Estimado Director:

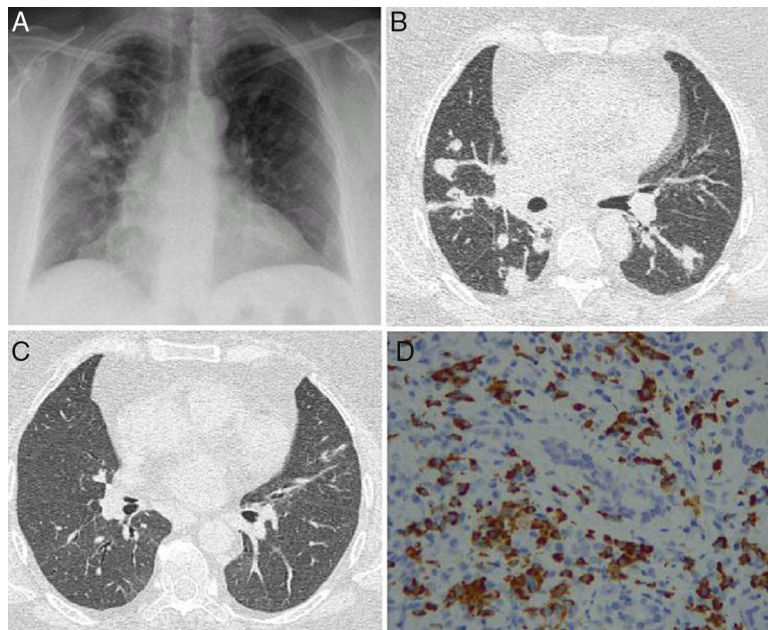
Presentamos el caso de una mujer de 52 años, sin antecedentes médicos de interés, que acude a urgencias por tos de 2 meses de evolución con expectoración blanquecina, astenia y febrícula. Se realizó una radiografía de tórax, que mostró consolidaciones pseudonodulares bilaterales de diferentes tamaños, con bordes mal definidos, predominando la afectación en hemitórax derecho y campos superiores (fig. 1A). Ante la sospecha inicial de proceso infeccioso recibe varios tratamientos ambulatorios con antibióticos sin obtener respuesta. La paciente empeora en unos días, apareciendo insuficiencia respiratoria y observando en la tomografía computarizada (TC) nódulos y consolidaciones en banda (fig. 1B,C). En la exploración física se aprecian tumoraciones palpebrales bilaterales levemente dolorosas, sin signos inflamatorios y no asociadas a síndrome seco, cuya biopsia descartó infiltración tumoral. Se realizó una broncoscopia con biopsia transbronquial que reveló parénquima pulmonar colapsado con pequeños agregados linfocitarios, un lavado broncoalveolar con 76% histiocitos, 8% segmentados y 16% linfocitos, cuyas poblaciones linfocitarias estaban constituidas en un 67% por linfocitos T (CD4+ 64%, CD8+ 26%), en un 11% por células NK y en un 22% por linfocitos B. La microbiología del broncoaspirado fue negativa. En la analítica sanguínea el hemograma era anodino, sin eosinofilia y con valores de inmunoglobulina (Ig) IgE, C3 y C4 normales. Sin embargo encontramos positividad para ANCA a título de 1/180 con patrón citoplasmático y para ANCA-PR3 (82,50 U/ml). Los anticuerpos antinucleares (ANA) y ANCA-MPO fueron negativos. En suero se detectó elevada la IgG (1.700 mg/dl) a expensas fundamentalmente de la subclase IgG4 (157 mg/dl) junto a un leve aumento de IgG3. Ante la sospecha de enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) se revisó la anatomía patológica de la glándula lacrimal, demostrando con técnicas específicas de inmunohistoquímica un

infiltrado inflamatorio intersticial con linfocitos, macrófagos y células plasmáticas que expresaban positividad citoplasmática para IgG4 (fig. 1D).

Se instauró tratamiento con metilprednisolona a dosis de 1 mg/kg, obteniendo mejoría clínico-radiológica en pocos días. Tras 2 meses asintomática y con resolución radiológica completa iniciamos la reducción progresiva de los corticoides. En este momento las pruebas de función pulmonar mostraban una alteración restrictiva moderada y disminución de la capacidad de difusión de CO (DLCO). Dos meses después reingresa por episodio de disnea súbita por tromboembolismo pulmonar con repercusión hemodinámica que requirió fibrinólisis, demostrando trombosis venosa profunda en miembros inferiores. El estudio de trombofilia fue negativo. Tras un año y medio de seguimiento reduciendo la dosis de corticoides, presentó un episodio de agudización con reaparición de la tos y de las lesiones pulmonares, controlado tras aumentar de nuevo los corticoides. Posteriormente se ha mantenido asintomática manteniendo 5 mg/día de prednisona.

La ER-IgG4 es una entidad de reciente descripción con una prevalencia en nuestro medio desconocida, ya que los datos epidemiológicos disponibles provienen de poblaciones asiáticas<sup>1</sup>. La IgG4 es la inmunoglobulina menos abundante en el suero (<5%)<sup>2</sup> y tiene una estructura similar al resto, pero con puentes disulfuro entre sus cadenas que la hace inestable, permitiendo su separación y la neoformación de puentes con otros fragmentos de IgG4. Se generan así moléculas divalentes con capacidad de formar nuevos inmunocomplejos y pobre capacidad de activar el complemento, por lo que se ha considerado una inmunoglobulina con propiedades antiinflamatorias. Sin embargo, la IgG4 se puede encontrar elevada en algunas enfermedades autoinmunitarias y se postula que, como respuesta inmunológica inducida por un desencadenante desconocido, se producirían citocinas e infiltración de linfocitos B que derivarían en células plasmáticas secretoras de IgG4 y sobreexpresión del factor de crecimiento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) con reconocida capacidad para promover fibrosis tisular.

La ER-IgG4 incluye diferentes entidades con afectación de uno o más órganos de forma sincrónica o metasincrónica<sup>3</sup> y que clásicamente se definían con nomenclatura propia<sup>4</sup>, como tiroiditis



**Figura 1.** A) Imagen posteroanterior de radiografía de tórax con consolidaciones de predominio derecho. B) Corte axial de TC en el que se observan masas y nódulos asociando consolidaciones. C) Corte axial de TC de tórax con resolución de las lesiones pulmonares tras terapia corticoidea. D) Tejido glandular lacrimal que muestra un infiltrado inflamatorio intersticial a expensas de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas, mostrando estas últimas positividad citoplasmática para IgG4 (IgG4/IgG > 40%).

fibrosante (Riedel), fibrosis retroperitoneal (Ormond), pancreatitis autoinmune o enfermedad de Mikulicz, entre otras. Para su diagnóstico la sospecha clínica es fundamental, ya que en la presentación inicial el cuadro puede ser inespecífico y abigarrado, haciendo que el paciente migre por diferentes consultas retrasando el diagnóstico que finalmente se realiza combinando criterios clínicos, analíticos e histológicos<sup>5</sup>. La dificultad aumenta teniendo en cuenta que en un 16% de enfermos los valores IgG4 aparecen espúreamente normales<sup>6</sup> y que también puede existir aumento de IgE<sup>7</sup> y eosinofilia periférica en hasta un 25%<sup>8</sup>. La afectación pulmonar (vía aérea, intersticial, pleural o mediastínica)<sup>9,10</sup> se da en un 14% de casos pero es más frecuente el compromiso de páncreas, glándulas salivares, lacrimales y riñón. Es importante considerar que también puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes o neoplasias<sup>11</sup> y que se han descrito casos con resolución espontánea<sup>12</sup>. En el diagnóstico diferencial a nivel pulmonar consideramos las neoplasias, infecciones y enfermedades intersticiales. En nuestro caso la TC de tórax sugería un adenocarcinoma de crecimiento lepidico, ya que se observaban consolidaciones peribroncovasculares y múltiples nódulos pulmonares bilaterales con adenopatías paratraqueales derechas y supraclaviculares izquierdas. Finalmente, la titulación de IgG4 y la anatomía patológica fueron concluyentes.

Finalmente, si bien la ER-IgG4 no se ha descrito a día de hoy asociada a enfermedad tromboembólica, sí se ha relacionado con fenómenos de inflamación vascular arterial aórtica y de arterias periféricas<sup>13</sup>. Por lo tanto, considerar que esta enfermedad predisponga a daño vascular o que condicione un estado de hipercoagulabilidad nos parece una posibilidad de interés añadido que justificaría una especial atención en el seguimiento de los pacientes o para actualizar las recomendaciones de profilaxis tromboembólica.

## Bibliografía

1. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001;344:732-8.
2. Yount WJ, Dörner MM, Kunkel HG, Kabat EA. Studies on human antibodies VI. Selective variations in subgroup composition and genetic markers. *J Exp Med*. 1968;127:633-46.
3. Pieringer H, Parzer I, Wöhrer A, Reis P, Oppl B, Zwerina J. IgG4-related disease: An orphan disease with many faces. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:110.

4. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3061-7.
5. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012;22:21-30.
6. Khosroshahi A, Cheryk LA, Carruthers MN, Edwards JA, Bloch DB, Stone JH. Brief report: Spuriously low serum IgG4 concentrations caused by the prozone phenomenon in patients with IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:213-7.
7. Della Torre E, Mattoo H, Mahajan VS, Carruthers M, Pillai S, Stone JH. Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease. *Allergy*. 2014;69:269-72.
8. Khosroshahi A, Deshpande V, Stone JH. The clinical and pathological features of IgG4-related disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13:473-81.
9. Inoue D, Zen Y, Abo H, Gabata T, Demachi H, Kobayashi T, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology*. 2009;251:260-70.
10. Ryu JH, Sekiguchi H, Yi ES. Pulmonary manifestations of immunoglobulin G4-related sclerosing disease. *Eur Respir J*. 2012;39:180-6.
11. Ebbo M, Grados A, Bernit E, Vély F, Boucraut J, Harlé JR, et al. Pathologies associated with serum IgG4 elevation. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:602809.
12. Baltaxe E, Shulimzona T, Lieberman S, Rozenman J, Perelman M, Segel MJ. Enfermedad pulmonar relacionada con IgG4 - Tres casos no tratados con resultado benigno. *Arch Bronconeumol*. 2016;52:e1-L52.
13. Kasashima S, Kawashima A, Endo M, Matsumoto Y, Kasashima F, Zen Y, et al. A clinicopathologic study of immunoglobulin G4-related disease of the femoral and popliteal arteries in the spectrum of immunoglobulin G4-related periarteritis. *J Vasc Surg*. 2013;57:816-22.

Dionis Fernandez García<sup>a</sup>, Montserrat León Fábregas<sup>b,\*</sup>,  
Nuria Mancheño Franch<sup>b</sup> y Véronique Benavent Corai<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitari i Politècnic, Valencia, España

<sup>b</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari i Politècnic, Valencia, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mont1151@separ.es](mailto:mont1151@separ.es) (M. León Fábregas).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.05.021>  
0300-2896/

© 2018 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Terapia combinada en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda: alto flujo por cánula nasal y ventilación mecánica no invasiva



### Combination Therapy in Patients with Acute Respiratory Failure: High-Flow Nasal Cannula and Non-Invasive Mechanical Ventilation

Estimado Director:

La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) es un tratamiento de primera línea en el manejo de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda y crónica agudizada<sup>1</sup>. Los protocolos y guías clínicas recomiendan inicialmente su uso continuo hasta que se estabiliza el fallo respiratorio del paciente, introduciendo posteriormente periodos de descanso que el paciente aprovecha para relacionarse, aseo, comida y aliviar la piel de la presión de la mascarilla<sup>2</sup>. Durante estos periodos, el paciente recibe habitualmente oxigenoterapia por gafas nasales o mascarilla Venturi, regulando el flujo de oxígeno/FiO<sub>2</sub> para mantener saturaciones del 88-92%<sup>3</sup>. En el caso de pacientes más graves o inestables, estos periodos de descanso se

acompañan de disnea significativa o desaturación importante que requiere FiO<sub>2</sub> elevada, por encima del 50%, para su corrección. En estos casos es habitual volver a conectar al paciente al respirador, privándole de estos periodos de descanso de la VMNI. Presentamos el caso de un paciente con fallo respiratorio agudo en quien se utilizó alto flujo por cánula nasal (AFCN) como terapia alternativa durante los periodos de desconexión de la VMNI.

Mujer de 83 años diagnosticada de síndrome de hipoventilación-obesidad, en tratamiento con VMNI nocturna. La paciente presentaba una hernia umbilical gigante que ocasionaba importante compromiso ventilatorio. Acudió a urgencias por disnea y bajo nivel de conciencia, objetivándose PA: 158/86 mmHg; FC: 86 lpm; FR: 32 lpm; SatO<sub>2</sub> del 86%, con O<sub>2</sub> a 6 lpm y un Glasgow de 10. En la exploración física destacaba: cianosis periférica, taquipnea y respiración abdominal. La ACP mostraba crepitantes y roncus bilaterales. En la analítica destacaba un BNP de 241 mg/dl y Leuc: 10.400 (NEU: 70,6%). La PCR para influenza tipo A-subtipo H1 fue positiva. La gasometría arterial mostró un pH de 7,07; pO<sub>2</sub>: 38 mmHg; pCO<sub>2</sub>: 107 mmHg; HCO<sub>3</sub>: 31 mg/dl. En la radiografía de tórax se identificaba una opacidad basal derecha con borramiento del ángulo costofrénico izquierdo. Se estableció el diagnóstico