

PAQUIMENINGITIS ASOCIADA A ENFERMEDAD POR IgG4

DAN ZIMELEWICZ OBERMAN¹, CAROLINA CUELLO ODERIZ², MATTEO BACCANELLI³,
SILVIA CHRISTIANSEN⁴, MARÍA CRISTINA ZURRÚ²

¹Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, ²Servicio de Neurología, ³Servicio de Neurocirugía,
⁴Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Resumen La paquimeningitis hipertrófica es una enfermedad infrecuente. Puede ser idiopática, secundaria a infección o enfermedad oncológica. Recientemente se la describió asociada a la enfermedad por IgG4, pudiendo ser esta la causa de muchas clasificadas como idiopáticas. Se presenta el caso de un hombre de 60 años de edad con historia de cefalea y epiescleritis, con respuesta parcial a corticoides. La resonancia magnética con contraste evidenciaba refuerzo meníngeo a nivel temporal y occipital izquierdo con extensión a la tienda del cerebelo. La biopsia meníngea demostró fibrosis e infiltrado linfoplasmocitario con más de 10 células plasmáticas IgG4 positivas por campo de gran aumento. El tratamiento con rituximab provocó mejoría clínica y radiológica. La paquimeningitis hipertrófica es una manifestación de la enfermedad por IgG4 y debe ser sospechada con la resonancia magnética y niveles plasmáticos altos de IgG4.

Palabras clave: paquimeningitis hipertrófica, enfermedad por IgG4

Abstract *Pachymeningitis associated with IgG4 disease.* Hypertrophic pachymeningitis is an infrequent disorder. It can be idiopathic or secondary to infectious, autoimmune or neoplastic disease. The recently described «IgG4-related disease» could be the origin of many cases considered cryptogenic. We present the case of a 60-year-old man, with a history of headache and episcleritis in both eyes, with partial response to corticoid therapy. The brain MR study with gadolinium showed enhancement and thickening of the dura mater, extending from lateral wall of left temporal and occipital lobes to ipsilateral tentorium. Meningeal biopsy showed fibrosis and lymphoplasmacytic infiltrate, with more than 10 IgG4+ plasma cells per high power field. After treatment with rituximab there was clinical improvement accompanied by the virtual disappearance of the alterations detected in neuroimaging. Hypertrophic pachymeningitis as a manifestation of IgG4-related disease can be based on MRI findings if plasma IgG4 are elevated.

Key words: hypertrophic pachymeningitis, IgG4-related disease

La enfermedad relacionada con la IgG4 fue descrita recientemente y se caracteriza por fibrosis inflamatoria, acompañada, o no, de concentraciones séricas aumentadas de IgG4. Tiene una mayor prevalencia en hombres, durante la quinta y sexta década de la vida¹. En el año 2003 Kamisawa y col. demostraron, en pacientes con pancreatitis autoinmune, el compromiso del tracto biliar, el retroperitoneo y las glándulas salivales; esto se asoció a un aumento de células plasmáticas IgG4 positivas en órganos afectados y no afectados. A partir de estos datos se estableció la característica sistémica de la enfermedad relacionada con la IgG4^{2,3}. A nivel intracraneal se describen cuadros de hipofisitis y paquimeningitis relacionados con la IgG4^{4,5}. En el presente trabajo comunicamos un caso de paquimeningitis hipertrófica secundaria a enfermedad relacionada con IgG4.

Caso clínico

Hombre de 60 años, con antecedentes de sinusopatía recurrente y alergia a drogas antiinflamatorias no esteroideas. Consultó por ojo rojo derecho y cefalea en hemisferio izquierdo. Se diagnosticó escleritis derecha e inició tratamiento local. A los 2 meses agregó cefalea holocraneana, claudicación mandibular, diplopía transitoria, otalgia y dolor a la palpación de la arteria temporal izquierda. Los exámenes de laboratorio mostraron proteína C reactiva ultrasensible de 196 mg/dl y ESD de 100 mm. El perfil inmunológico fue normal. La resonancia magnética (RM) de cerebro demostraba focos de gliosis isquémica crónica y engrosamiento meníngeo leve del borde libre de la tienda del cerebelo a la izquierda. El eco-Doppler de arterias temporales mostraba signo del halo en la arteria temporal izquierda. Se decidió confirmar con biopsia de arteria temporal que arrojó como resultado arteritis intimal leucocítica. Recibió prednisona 60 mg/día con mejoría del cuadro clínico. Al realizar descenso de los corticoides, presentó nuevamente cefalea, escleritis bilateral y episodio de neumonitis intersticial que mejoraron al reinstaurar los glucocorticoides. Inició tratamiento con azatioprina y luego pulsos de ciclofosfamida con respuesta parcial. La RM de cerebro evidenció marcada progresión del compromiso paquimeningeo (Fig. 1). Se realizó biopsia de meninges que evidenció fibrosis e informó la presencia de infiltrados linfoplasmocitarios con depósitos de

Recibido: 1-VII-2016

Aceptado: 8-XI-2016

Dirección postal: Dan Zimelewicz Oberman, Instituto Universitario, Hospital Italiano, Potosí 4234, 1199 Buenos Aires, Argentina
e-mail: dan.zimelewicz@hospitalitaliano.org.ar

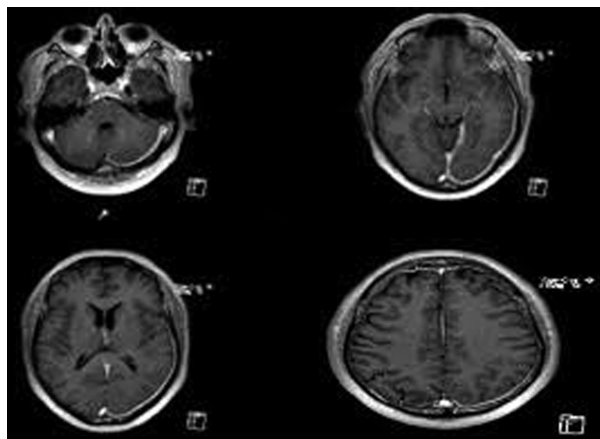


Fig. 1.— Corte axial de RM de encéfalo con contraste en secuencia T1: se observa realce de la duramadre en la región parietal, occipital y la tienda del cerebelo en el lado izquierdo, compatible con paquimeningitis.

IgG4 por inmunomarcación y más de 10 células plasmáticas IgG4 positivas por campo de gran aumento (40x) (Fig. 2), por lo que no hubo necesidad de realizar serología de la misma. Actualmente el paciente se encuentra asintomático realizando dos ciclos de rituximab por mes.

Discusión

La paquimeningitis craneal hipertrófica (PMCH) es un trastorno fibroinflamatorio crónico raro, caracterizado por un engrosamiento focal o difuso de la duramadre que cursa con diversos déficits neurológicos⁶. Se la ha asociado con muchas entidades como enfermedades neoplásicas, inflamatorias, infecciosas y autoinmunes que pueden causar engrosamiento difuso de la paquimeninge^{5,7}. La asociación entre PMCH y arteritis de la temporal está poco descrita, se piensa que la afección arterial por la vasculitis se extiende por los vasos que irrigan la duramadre^{7,8}. A pesar de la evaluación de la PMCH existen algunos casos sin causa aparente, denominados paquimeningitis craneal hipertrófica idiopática. PMCH idiopática es un diagnóstico de exclusión y una biopsia meníngea es esencial para excluir otras causas conocidas⁶. La característica histopatológica es clave para establecer un diagnóstico de enfermedad relacionada a IgG4. La presencia de lesiones tumefactas, un denso infiltrado linfoplasmocítico rico en células plasmáticas IgG4 positivas, fibrosis con patrón arremolinado y, a menudo pero no siempre, una concentración de IgG4 sérica elevada confirman el diagnóstico. La RM y las características histopatológicas de nuestro paciente son compatibles con PMCH relacionada a enfermedad por IgG4. Lindstrom y col.⁵ establecieron como criterio diagnóstico la presencia de al menos 10 células IgG4 positivas por campo de gran aumento. Los hallazgos histopatológicos en esta entidad se caracterizan por: una duramadre fibrosada y engrosada asociada con

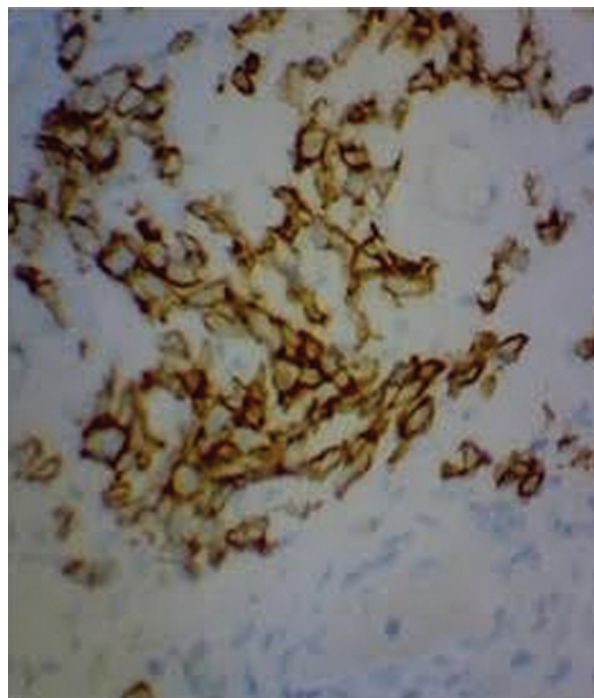


Fig. 2.— Biopsia de meninges en donde se observa infiltrado linfoplasmocitario y depósitos de IgG4 por técnicas de inmunomarcación.

un infiltrado de células inflamatorias crónicas, constituido principalmente por linfocitos y células plasmáticas⁴. Se han comunicado hasta en el 10% de los casos de PMCH hallazgos de granulomas⁹. Chan SK y col.¹⁰ propusieron que al menos una proporción de los casos descritos en la literatura como PMCH idiopática podría formar parte de la enfermedad relacionada con IgG4, debido a que algunos pacientes tienen otras manifestaciones clínicas compatibles con la enfermedad, tales como colangitis y pseudotumor orbital.

La escleritis asociada a enfermedad por IgG4 es una enfermedad atípica y poco descrita; sin embargo, en pacientes con casos de escleritis a repetición o que no ceden al tratamiento es importante considerar la enfermedad por IgG4 como un diagnóstico diferencial¹¹⁻¹³.

La primera línea de tratamiento son los glucocorticoides. Según Kamisawa y col.¹⁴ en un consenso realizado en Japón, sugieren un tratamiento inicial con prednisona 0.6 mg/kg/día por 2 a 4 semanas y luego un descenso de la dosis del corticoide en un período de 3 a 6 meses, para luego continuar con dosis bajas de mantenimiento por hasta 6 años. La mayoría responde bien al tratamiento con prednisona, sin embargo, las recaídas son frecuentes. Pacientes que tuvieron una respuesta incompleta a prednisona son tratados frecuentemente con inmunosu-

presores como la azatioprina o la ciclofosfamida, aunque no hay estudios que demuestren una superioridad de estas drogas. El rituximab se asocia a disminución de los niveles de IgG4 y mejoría clínica de la enfermedad¹⁵.

La PMCH es una forma de presentación de la enfermedad relacionada con la Ig G4 y debe ser incluida dentro de los diagnósticos diferenciales en los pacientes que se presentan con cefalea y progresión del compromiso meníngeo en la RM. La biopsia meníngea permite establecer el diagnóstico e instaurar un tratamiento adecuado.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Raina A, Yadav D, Krasinskas AM, et al. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large US center. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2295-306.
2. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732-8.
3. Stone JH, Chan JK, Deshpande V, Okazaki K, Umehara H, Zen Y. IgG4-related disease. *Int J Rheumatol* 2013; 2013: 532612.
4. Lee YS, Lee HW, Park KS, Park SH, Hwang JH. Immunoglobulin g4-related hypertrophic pachymeningitis with skull involvement. *Brain Tumor Res Treat* 2014; 2: 87-91.
5. Lindstrom KM, Cousar JB, Lopes MBS. IgG4-related meningeal disease: Clinico-pathological features and proposal for diagnostic criteria. *Acta Neuropathol* 2010; 120: 765-76.
6. Sylaja PN, Cherian PJ, Das CK, Radhakrishnan VV, Radhakrishnan K. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis. *J Neurosurg* 2002; 50: 53-9.
7. Joelson E, Ruthrauff B, Ali F, Lindeman N, Sharp FR. Multifocal dural enhancement associated with temporal arteritis. *Arch Neurol* 2000; 57: 119-22.
8. Tokushige S, Matsuura H, Hideyama T, Tamura K, Maekawa R, Shiio Y. Hypertrophic pachymeningitis as a potential cause of headache associated with temporal arteritis. *Intern Med* 2016; 55: 523-6.
9. Feringa ER, Weatherbee L. Hypertrophic granulomatous cranial pachymeningitis causing progressive blindness in a chronic dialysis patient. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975; 38: 1170-6.
10. Chan SK, Cheuk W, Chan K-T, Chan JKC. IgG4-related sclerosing pachymeningitis: a previously unrecognized form of central nervous system involvement in IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1249-52.
11. Ohno K, Sato Y, Ohshima K, et al. IgG4-related disease involving the sclera. *Mod Rheumatol* 2014; 24: 195-8.
12. Philippakis E, Cassoux N, Charlotte F, et al. IgG4-related disease masquerading as recurrent scleritis and chronic conjunctivitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2015; 23: 168-72.
13. Matsui S, Hebisawa A, Sakai F, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: Clinicoradiological and pathological features. *Respirology* 2013; 18: 480-7.
14. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2010; 45: 249-65.
15. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1171-7.

SOBRE LA NECESIDAD DEL LIBRE DIÁLOGO. [...]

Diálogo, sí. Pero no sofisticado ni catequístico, en los que siempre sale ganando el autor del libreto. Diálogo libre, herético, mal educado. Ya que al fin de cuentas la verdad tiene mucho que ver con la mala educación, puesto que la buena es atenerse a las normas consagradas. Razón por la cual los primeros filósofos griegos, que andaban recitando y bailando sus verdades por las calles y ferias, fueron a menudo tomados por locos y corridos a pedradas.

Ernesto Sábato (1911-2011)

Heterodoxia. Buenos Aires: Emecé, 1970, p 68