

-7- ENFERMEDAD PULMONAR RELACIONADA CON IG-G4 COMO HALLAZGO INCIDENTAL TRAS RESECCIÓN QUIRÚRGICA DE CARCINOMA PULMONAR

Autores: E. Israel Rodríguez Alvarado, M. Teresa Gómez Hernández, Marcelo Jimenez.

Centro de trabajo: Cirugía Torácica. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

La enfermedad relacionada con inmunoglobulina G4 (ER-IgG4) es un proceso autoinmune sistémico, recientemente reconocido, que agrupa una serie de enfermedades que comparten ciertas características patológicas, serológicas y clínicas (1). Aunque afecta más frecuentemente a páncreas, glándulas salivales y ganglios linfáticos, puede comprometer casi cualquier estructura del organismo. La afectación pulmonar aislada es poco frecuente (2). Sin embargo, la mayor diversidad de presentaciones clínicas y radiológicas se da a nivel pulmonar. La enfermedad pulmonar relacionada con IgG4 puede manifestarse en forma de engrosamiento broncovascular, engrosamiento pleural, afectación intersticial o como nódulo pulmonar solitario u opacidades en vidrio deslustrado que en ocasiones simulan cáncer de pulmón, por lo que el diagnóstico diferencial es obligado (1). Sin embargo, la coexistencia de ER-IgG4 pulmonar y cáncer de pulmón en la misma lesión ha sido descrita en contadas ocasiones (3,4,5).

Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de cáncer de pulmón con afectación ganglionar mediastínica que fue tratada con resección quirúrgica; el estudio anatomopatológico de la lesión evidenció también enfermedad pulmonar relacionada con IgG4.

Se trata de una paciente de 70 años, exfumadora de 50 paq/año con antecedentes personales de lupus discoide y fibrilación auricular que es remitida a nuestro servicio por hallazgo incidental de una masa pulmonar en la radiografía de tórax. La paciente no refería síntomas respiratorios. La tomografía axial computarizada (TAC) mostraba una masa de contornos espiculados de 6cm en contacto con pleura parietal y con proyecciones hacia cisura mayor, además de adenopatías hiliares y mediastínicas de 10mm (**Figura 1**). La tomografía por emisión de positrones (PET) mostró un aumento del acúmulo de fluorodeoxiglucosa-F18 en la masa con un SUVmax de 9.2, así como adenopatías hipermetabólicas en regiones paratraqueal derecha superior (SUVmax de 4) e inferior (SUVmax de 6.7), subcarinal (SUVmax de 5.4) e hilar pulmonar derecha (SUVmax de 4.4) (**Figura 2**). Se realizó una biopsia transbronquial guiada por ecobroncoscopia (EBUS) de las adenopatías hiliares y mediastínicas, resultando la adenopatía subcarinal positiva para metástasis de adenocarcinoma (TTF1+). La paciente fue entonces diagnosticada de adenocarcinoma de pulmón cT3N2M0, estadio IIIB. La espirometría reveló una capacidad vital forzada (CVF) de 111%, un volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) de 87% y una capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) de 66%. Tras discusión del caso en sesión multidisciplinar, se decidió realizar resección quirúrgica y linfadenectomía seguida de quimio y radioterapia de acuerdo con las recomendaciones de las últimas evidencias disponibles. Sin embargo, durante la semana previa a la intervención quirúrgica, la paciente desarrolló una pericarditis y un derrame pericárdico que obligaron a posponer la intervención. El derrame pericárdico fue drenado percutáneamente y la pericarditis tratada con colchicina y antiinflamatorios. Tras la resolución de cuadro, se solicitó un nuevo TAC de reevaluación que mostró una disminución considerable del tamaño de la lesión que en ese momento medía 36mm (**Figura 3**). Finalmente, la paciente fue intervenida; se llevó a cabo una lobectomía superior derecha más linfadenectomía sistemática por video-toracoscopia. El resultado anatomopatológico fue compatible con adenocarcinoma con patrón de crecimiento lepidico, acinar y papilar de 8mm de diámetro transversal mayor y metástasis de adenocarcinoma en área 7. A nivel del

pulmón no tumoral, se encontró un infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario extenso con formación de centros germinales, fibrosis estoriforme, flebitis obliterativa, atrofia del parénquima pulmonar y atrapamiento alveolar con reacción neumocitaria marcada. El estudio inmunohistoquímico mostró células IgG4 positivas en más de 10 células plasmáticas por campo. Estos hallazgos fueron concluyentes para el diagnóstico de ER-IgG4 pulmonar. La evolución postoperatoria de la paciente fue satisfactoria y fue dada de alta al 5º día postoperatorio sin complicaciones.

Recientemente, la ER-IgG4 ha sido definida como una enfermedad autoinmune única que agrupa múltiples enfermedades fibroinflamatorias considerados previamente como entidades independientes. Ha sido calificada como la nueva gran simuladora puesto que imita el comportamiento de tumores, enfermedades inflamatorias e infecciosas, lo que hace que su diagnóstico sea difícil y que, a menudo, su tratamiento sea incorrecto dando lugar a una progresión de la enfermedad (6). El gold estándar para el diagnóstico, al margen del órgano afecto, es la identificación de características histopatológicas típicas (infiltración linfoplasmocitaria, fibrosis estoriforme y flebitis obliterativa) en el contexto de una infiltración significativa de células plasmáticas IgG4 positivas (1). Se asocia en el 60-80% de los pacientes a niveles séricos de IgG4 elevados (7,8).

Algunos estudios sugieren que los pacientes con ER-IgG4 tienen un mayor riesgo de desarrollar tumores, incluyendo cáncer de pulmón, páncreas, colon y linfomas (9). Sin embargo, la coexistencia de cáncer de pulmón y ER-IgG4 pulmonar en una masa pulmonar es extremadamente rara. Por el contrario, existen varios casos publicados de lesiones por ER-IgG4 pulmonar que simulaban tumores pulmonares (10,11,12,13).

Tanto en los tres casos publicados en la literatura (3,4,5), como en el caso descrito, el patrón anatomopatológico fue adenocarcinoma.

Respecto a las pruebas diagnósticas, es necesario destacar el hecho de que, a pesar de que el componente tumoral de la masa era tan sólo de 8mm, la medida metabólica de la lesión era de 5.2cm, lo que indica que la ER-IgG4 pulmonar asocia un incremento del metabolismo glicídico (10,11,12,13).

La mayoría de las recomendaciones abogan por un tratamiento precoz del ER-IgG4 con terapia inmunosupresora. Sin embargo, también se ha descrito la resolución de la enfermedad pulmonar de manera espontánea (14). En el caso descrito, la lesión pulmonar medía inicialmente 60mm y su tamaño se redujo considerablemente tras el tratamiento antiinflamatorio.

Consideramos que, aunque el cáncer de pulmón forma parte del diagnóstico diferencial de la ER-IgG4 pulmonar, existe la posibilidad de coexistencia de ambas patologías, por lo que proponemos una evaluación cuidadosa de caso, así como un seguimiento cercano de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet*. 2015; 385(9976):1460–71.
2. Ardila-Suarez O, Abril A, Gómez-Puerta JA. Enfermedad relacionada con IgG4: revisión concisa de la literatura. *Reumatol Clin*. 2017;13(3):160-166.
3. Inoue T, Hayama M, Kobayashi S, Oyaizu T, Nakazato Y, Honma K, et al. Lung cancer complicated with IgG4-related disease of the lung. *Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia*. 2014;20 Suppl:474-7.
4. Tashiro H, Takahashi K, Nakamura T, Komiya K, Kimura S, Sueoka-Aragane N. Coexistence of lung cancer and immunoglobulin G4-related lung disease in a nodule: a case report. *J Med Case Rep*. 2016 May 9;10(1):113.
5. Zen Y, Inoue D, Kitao A, et al. IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1886-93.
6. Erlij D, Ramos D, Montaña J, Kusnir P, Correa G, Neira O. IgG4-related disease, the new "great mimicker": report of one case. *Rev Med Chil*. 2014 May;142(5):646-50.
7. Stone JH. Mechanisms of disease. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012;366:539-51.
8. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S et al. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. *Arthritis Rheum* 2015;67:2466–75.
9. Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Ishigami K, et al. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*. 2012;22(3): 414–8.
10. Okubo T. Immunoglobulin G4-related disease presenting as a pulmonary nodule with an irregular margin. *Respirology Case Reports*, 5 (1), 2017, e00208.
11. Zehnder A, Kocher GJ, Seitz M, Schmid RA. IgG4-related disease of the lung: a rare differential diagnosis to lung cancer after positive positron emission tomography and biopsy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;52:1003–4.
12. Nakazawa S, Shimizu K, Nakano T, Kakegawa S, Atsumi J, Kamiyoshihara M, Hirato J, Takeyoshi I. An immunoglobulin G4-related disease mimicking postoperative lung cancer recurrence. *Mod Rheumatol*. 2012 Sep;22(5):787-90.
13. De Jong WK, Kluin PM, Groen HM. Overlapping immunoglobulin G4-related disease and Rosai-Dorfman disease mimicking lung cancer. *Eur Respir Rev*. 2012 Dec 1;21(126):365-7.
14. Baltaxe E, Shulimzon 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(1):e1-e3.

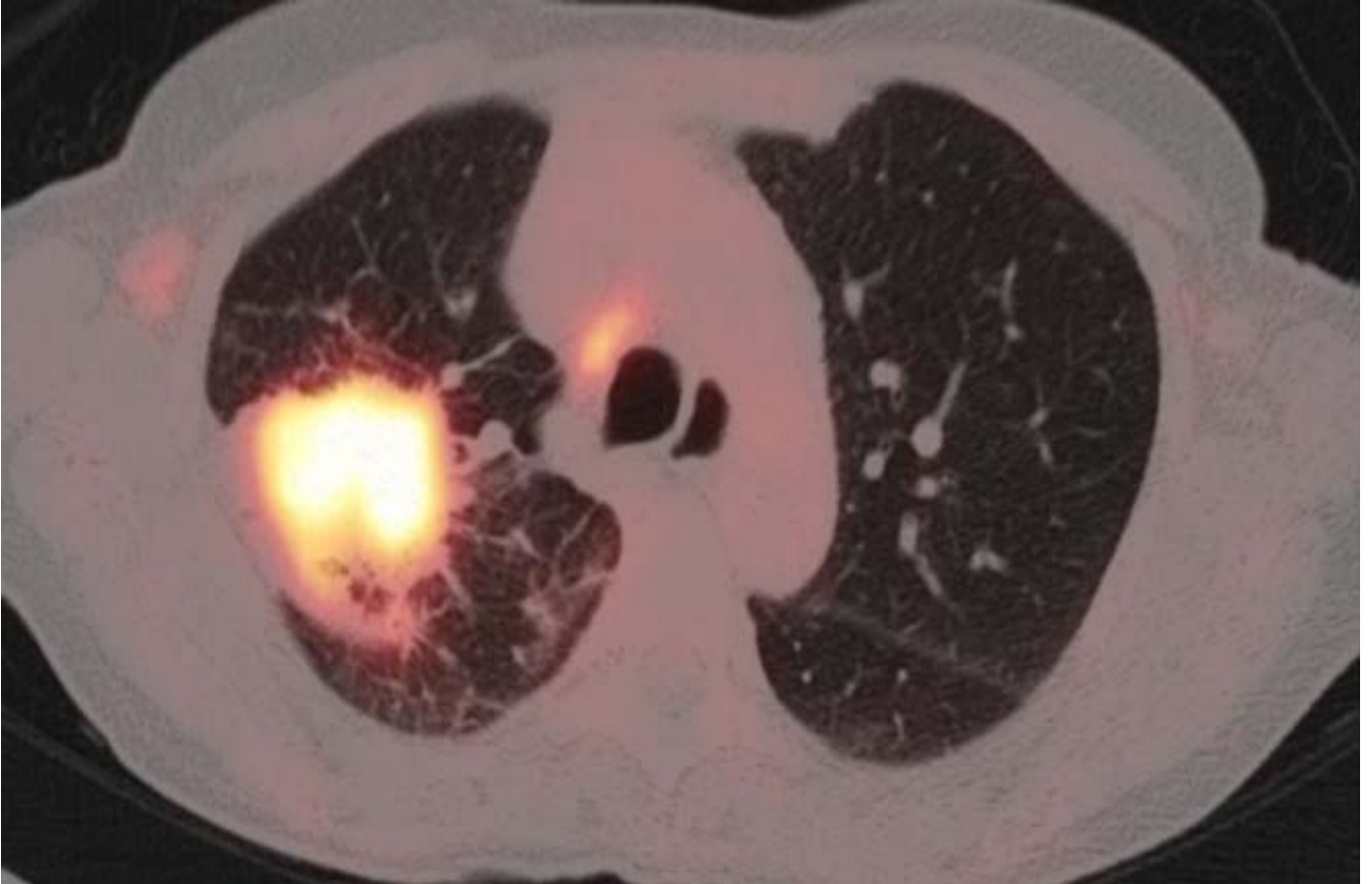
IMAGENES VINCULADAS

FIGURA 1



Masa pulmonar de bordes espiculados de 6 cm en segmento posterior de LSD en contacto y con engrosamiento irregular de cisura mayor en aproximadamente 3,4cm . Presenta tambien amplio contacto con superficie pleural en 4,5 cm. Asocia nódulos espiculados peritumorales y engrosamiento de tabiques interlobulillares en ambos lóbulos superiores.

FIGURA 2



Masa hipermetabólica en segmento posterior de LSD, de bordes espiculados, medida aproximada de 5.2 cm de eje mayor (medida metabólica), en contacto con la cisura mayor y pleura parietal (SUVmáx de 9.2). Adenopatías hipermetabólicas de hasta 1.2 cm de eje corto en regiones paratraqueal derecha superior (SUVmáx de 4) e inferior (SUVmáx de 6.7), subcarinal (SUVmáx de 5.4) e hilar pulmonar derecha (SUVmáx de 4.4). Incremento del metabolismo glicídico en ganglios localizados en regiones paratraqueal izquierda inferior (SUVmáx de 2.8) e hilar/perihiliar izquierda (SUVmáx de hasta 3.8).

FIGURA 3



Masa de bordes espiculados de aproximadamente 36 mm de diámetro máximo que se localiza en segmentos apical y posterior del LSD. Presenta múltiples proyecciones que alcanzan la pared torácica y la cisura mayor con engrosamiento de las misma en la zona de contacto. Adenopatía hiliar derecha de 11 mm.