

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Casos clínicos

Compromiso ocular (conjuntivitis/escleritis) como forma de presentación en la ER-IgG4 en edad pediátrica

Ocular involvement (conjunctivitis/scleritis) as a form of presentation in ER-IgG4 in pediatric age

Luisina Zunino, Romina Calvo, Alberto Ortiz, Sergio Paira

RESUMEN

Servicio de Reumatología, Hospital JM Cullen, Santa Fe, Argentina

Palabras clave: compromiso ocular en ER-IgG4; pediatría; ojo; conjuntivitis; IgG4

Revista Argentina de Reumatología 2024; Vol. 35 (49-53)

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) en edad pediátrica posee manifestaciones que difieren a la de los adultos. En la literatura solo existen comunicaciones de casos y algunas revisiones sistemáticas. Además, el compromiso ocular en esta población (EOR-IgG4), si bien es común en niños, sigue estando mal definido por la rareza de la enfermedad y la falta de sospecha de la misma, lo que acarrea un diagnóstico tardío. Se describe el caso clínico de una paciente de 12 años con EOR-IgG4 con retraso diagnóstico de 4 años. Presentó conjuntivitis, escleritis, ptosis, edema y dolor ocular unilateral, sin compromiso extraoftálmico; IgG4 y relación IgG4/IgG sérica aumentadas, afectación de vientre central de músculo recto interno izquierdo y compromiso de párpado en imágenes. La muestra de anatomía patológica mostró un infiltrado linfoplasmocitario, con inmunohistoquímica compatible con ER-IgG4. Destacamos la importancia de que los médicos pediatras tengan en cuenta esta enfermedad y conozcan sus distintas formas de presentación en esta población.

ABSTRACT

Contacto de la autora: Luisina Zunino
E-mail: luly.04.zunino@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 16/4/2024
Fecha de trabajo aceptado: 10/6/2024

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

Key words: ocular involvement in ER-IgG4; pediatrics; eye; conjunctivitis; IgG4.

IgG4 related disease (ER-IgG4) in pediatric age has manifestations that differ from the ones of adults. There are only case reports and some systematic reviews in the literature. Furthermore, ocular involvement in this population (EOR-IgG4), although common in children, continues to be poorly defined due to the rarity of the disease and the lack of suspicion of it, which leads to a late diagnosis. The clinical case of a 12-year-old patient with EOR-IgG4 with a diagnostic delay of 4 years is described. She presented conjunctivitis, scleritis, ptosis, edema and ocular pain, unilaterally, without extra-ophthalmic involvement. Increased IgG4 and serum IgG4/IgG ratio, involvement of the central belly of the left internal rectus muscle and involvement of the eyelid on images. The pathology anatomy sample showed a lymphoplasmacytic infiltrate, with immunohistochemistry compatible with ER-IgG4. We highlight the importance of pediatric doctors taking this disease into account and knowing its different forms of presentation in this population.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es una enfermedad fibroinflamatoria sistémica inmunomediada. En pediatría solo hay reportes de casos publicados, con presentaciones diversas y distintas a las de los adultos, sin existir criterios de clasificación, diagnóstico, ni guías de tratamiento específicas. Estos hechos, sumados a que esta entidad no suele ser considerada como diagnóstico diferencial por los pediatras, hacen que la enfermedad esté subdiagnosticada, exista retraso diagnóstico y que algunos pacientes tengan un tratamiento tardío o cirugías innecesarias.

Presentamos el caso de una niña de 12 años con ER-IgG4 con un retraso diagnóstico de 4 años.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 8 años que presentaba ojo rojo en conjuntiva tarsal, edema y eritema de párpado superior izquierdo, tratada inicialmente con glucocorticoides y analgésicos sin mejoría. Posteriormente recibió tratamiento en tres oportunidades por conjuntivitis.

Al año siguiente, presentó nuevamente episodio de ojo rojo, fotofobia, ptosis y dolor ocular homolateral recibiendo gotas oftálmicas con glucocorticoides (Figura A).

A los 10 años presentó evento similar homolateral. Se diagnosticó celulitis orbitaria y recibió antibioticoterapia endovenosa durante una semana. Por persistencia del cuadro, se solicitó TAC de cráneo y se observó agrandamiento fusiforme del vientre central del músculo recto interno izquierdo (Figura C). Se realizó biopsia de conjuntiva tarsal y bulbar que evidenció epitelio conjuntival con leve espongirosis, a nivel subepitelial exocitosis de

linfocitos y plasmocitos, neutrófilos y vasos telangiectásicos asociados a leve infiltrado linfocitario perivascular superficial con numerosas células plasmáticas.

A los 11 años, por nuevo episodio, consultó con el oftalmólogo de nuestro hospital quien nuevamente indicó glucocorticoides IM y gotas oftálmicas, y derivó a la paciente al Servicio de Reumatología.

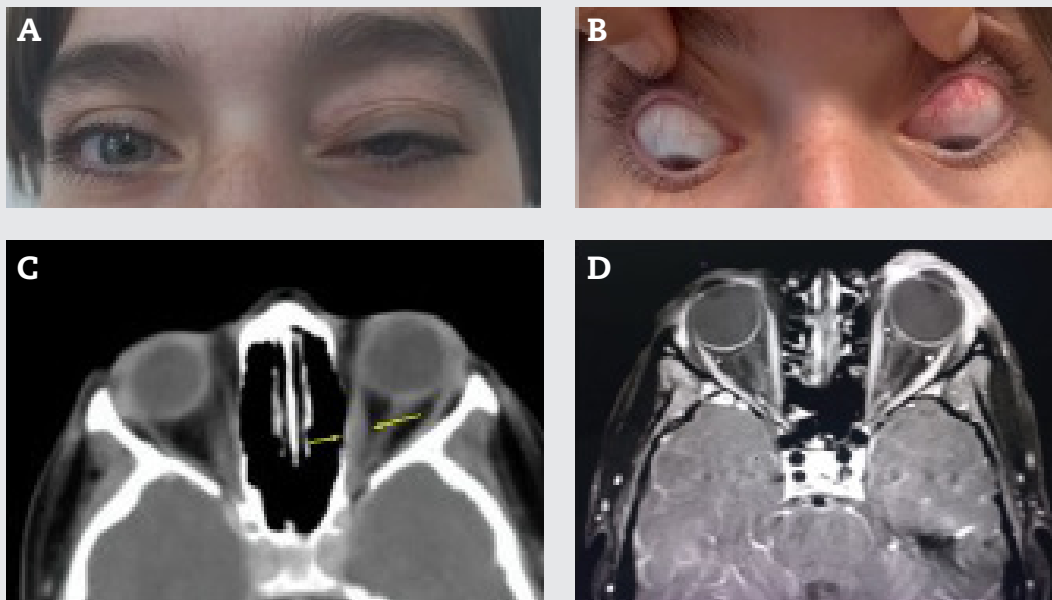
Se realizó laboratorio de rutina normal con reactantes de fase aguda, complemento y enzima convertidora de angiotensina normales. Presentó FAN en células hep-2, anti-DNA, anti-Ro, anti-La, anti-RNP, anti-Sm y ANCA negativos. Se solicitó IgA, IgE, IgM, IgG y sus subtipos, evidenciándose IgG4 sérica elevada: 186,7 mg/dl (VN: 1,6-115 mg/dl), con una relación sérica IgG4/IgG de 14,6%.

Se profundizó el estudio con TAC de tórax, abdomen y pelvis con contraste sin hallazgos patológicos, y RMN de órbitas que evidenció aumento de espesor e hiperintensidad en T2 a nivel palpebral izquierdo con refuerzo con contraste (Figura D).

El Servicio de Oftalmología informó buena motilidad ocular, ptosis sin afección del contorno palpebral, con atrofia de la piel del párpado, conjuntiva hiperémica (conjuntivitis) y escleritis (Figura B).

Se solicitó inmunomarcación de biopsia de conjuntiva tarsal y bulbar evidenciándose relación IgG4/IgG: 45% y recuento de células IgG4+ 5 hpf. Se diagnosticó enfermedad oftálmica relacionada con IgG4 y se trató con prednisona a dosis bajas, asociada a metotrexato. Actualmente la paciente, luego de 2 meses de tratamiento, persiste con ptosis palpebral, sin edema palpebral ni compromiso de músculos orbitarios.

Figura: A) Ptosis de ojo izquierdo; B) Escleritis en ojo izquierdo; C) TC de cráneo: agrandamiento fusiforme de vientre central del músculo recto interno de órbita izquierda; D) RM de órbitas, secuencia T2 fast: compromiso palpebral izquierdo que refuerza con contraste.



DISCUSIÓN

El compromiso ocular en la ER-IgG4 se denomina enfermedad orbitaria relacionada con IgG4 (EOR-IgG4). Su frecuencia en los adultos se estima entre 17%-23%, sin estar clara esta frecuencia en niños. En adultos es más frecuente en hombres, con mayor afectación de las glándulas lagrimales, compromiso bilateral en un 60% y compromiso extraoftálmico entre un 70%-80%. Un 30% presenta elevación sérica de IgG4, con infrecuente hallazgo de flebitis obliterativa y fibrosis estoriforme. Este grupo presenta una alta frecuencia de recaídas.

La ER-IgG4 pediátrica tiene una forma de presentación diferente a la población adulta. Se da más frecuentemente en mujeres, excepto en la serie de Lu et al.¹ que informó predominio en hombres. Existe mayor frecuencia de manifestaciones oftalmológicas, con afectación de músculos extraoculares y tejidos blandos orbitarios, usualmente unilateral, e infrecuente compromiso de glándulas lagrimales. El compromiso extraocular suele ser raro. Histopatológicamente presenta infiltrado linfoplasmocitario y fibrosis e infrecuentemente flebitis obliterativa y fibrosis estoriforme.

En casos pediátricos de EOR-IgG4 se han descrito distintos tipos de afectación²⁻⁴. Smerla et al.⁵ describieron un caso con tumefacción indolora del párpado superior, órbita y ptosis. Realizaron una revisión de la literatura de 13 pacientes pediátricos con compromiso ocular (44%), 10 mujeres y 3 hombres. La afectación más frecuente fue la inflamación/protrusión unilateral (84,6%) y el compromiso de párpados (46,1%). Solo 23% presentó compromiso extraoftálmico. La IgG4 sérica estuvo elevada en el 38,5% de los casos. Las imágenes mostraron un 53,8% de compromiso de músculos extraoftálmicos y un 23% de compromiso óseo. Histológicamente observaron infiltrado linfoplasmocítico, 6/11 (54,5%) presentaron fibrosis, pero solo un paciente tuvo fibrosis estoriforme y dos flebitis obliterante.

La afectación conjuntival es rara en la EOR-IgG4⁶⁻⁷. Ruyu et al.⁶ comunicaron el primer caso pediátrico con infiltración conjuntival y ptosis como manifestación ocular inicial. Tres años después la paciente desarrolló compromiso de glándula lagrimal, con buena respuesta a glucocorticoides y rituximab. Recientemente se ha descrito la asociación de conjuntivitis leñosa con ER-IgG4, una rara forma de conjuntivitis crónica que ocurre

principalmente en la infancia y la adolescencia, de difícil tratamiento, caracterizada por pseudomembranas fibrinosas sobre la conjuntiva⁸⁻⁹.

Con respecto a nuestro caso, la paciente presentó compromiso ocular unilateral, sin afectación extraoftálmica, elevación sérica de IgG4, numerosas células plasmáticas en la biopsia e inmunohistoquímica de cinco células IgG4+ por alto campo con una relación IgG4/IgG de 45%. Cuando aplicamos los criterios diagnósticos integrales y de clasificación para ER-IgG4, la paciente cumplía solo ER-IgG4 posible y 15 puntos para ACR/EULAR¹⁰⁻¹¹. Esto puede deberse a que la conjuntivitis no forma parte de estos criterios. Además, los numerosos tratamien-

tos previos con glucocorticoides podrían haber disminuido el número de células IgG4 positivas. Como describimos anteriormente, en la EOR-IgG4 la presencia de fibrosis estoriforme y flebitis obliterante es infrecuente. Esto hace que, al momento de aplicarle los criterios anatómopatológicos a la paciente, la misma no llegue a cumplirlos. No existen criterios diagnósticos específicos para pediatría ni guías de tratamiento. Hara et al.¹² aplicaron los criterios en la población pediátrica y solo un 20% lo cumplió.

Las comunicaciones de casos y revisiones sistemáticas que existen sobre ER- IgG4 pediátrica se resumen en la Tabla, junto con los casos evaluados en nuestro Servicio^{1-5,13-15}.

Tabla: Comunicaciones de casos y revisiones sistemáticas de la literatura sobre el compromiso de ER-IgG4 en edad pediátrica y observaciones en serie de nuestro centro no publicadas al momento.

	Karim et al. N=25	Lu et al. N=10	Marie et al. N= 22	Akca et al. N=8	Hara et al. N=135	Cullen N=7
Edad media	13 años	Entre 9 y 17 años	18,4 años	13,4 años		21,3 años
Sexo	63% femenino	70% masculino	55% femenino	1:1	48,1% femenino	85,7% femenino
IgG4 sérica	70% elevada	70% elevada	64% elevada	37,5 % elevada	60% elevada	43% elevada
Órganos afectados	Ocular 44% (n=11) Pancreatitis 12% (n=3) Renal 12% (n=3)	Mikulicz 70% (n=7) Linfadenopatías 40% (n=4) Pancreatitis 30% (n=3)	Linfadenopatías 59% (n=13) Ocular 49% (n=9) Glándula lagrimal 27% (n= 6) Glándulas salivales 31% (n=7) Renal 31% (n=7)	Ocular 75% (n=6) Linfadenopatías 13% (n=1) Sialoadenitis 1 3% (n=1) Pancreatitis 13% (n=1) Pulmón 13% (n=1)	Ocular 39% Glándula salival 22% Linfadenopatías 47% (16/34)	Ocular 57% (4/7) Pancreato-hepato-biliar 28,6% (2/7) Renal 14,3% (1/7) Neurológico 14,3% (1/7) Hipoacusia neurosensorial 60% (3/5)

CONCLUSIONES

Es importante que los oftalmólogos y pediatras tengan en cuenta esta entidad y conozcan sus distintas formas de presentación.

Agradecimientos

A las médicas oftalmólogas, Dra. Carolina Reyt por la derivación de la paciente y a la Dra. Noelia Piermattei por el control clínico de la misma.

BIBLIOGRAFÍA

- Lu H, Teng F, Zhang P, et al. Differences in clinical characteristics of IgG4-related disease across age groups: a prospective study of 737 patients. *Rheumatology* 2021;60:2635-2646. doi:10.1093/rheumatology/keaa651.
- Griepentrog GJ, Vickers RW, Karesh JW, et al. A clinicopathologic case study of two patients with pediatric orbital IgG4-related disease. *Orbit* 2013;32:389-391.
- Kalapesi FB, Garrott HM, Moldovan C, et al. IgG4 orbital inflammation in a 5-year-old child presenting as an orbital mass. *Orbit* 2013;32:137-140.
- Sane M, Chelnis J, Kozielski R, et al. Immunoglobulin G4-related sclerosing disease with orbital inflammation in a 12-year-old girl. *JAAPOS* 2013; 17:548-550.

5. Smerla R G, Rontogianni D, Fragoulis G E. Ocular manifestations of IgG4-related disease in children. More common than anticipated? Review of the literature and case report. *Clinical Rheumatology* 2018;37:1721-1727.
6. Qi SR, Hébert M, You E, et al. Conjunctival infiltration in a child as a rare manifestation of IgG4-related disease. *Cornea* 2022;41:496-498.
7. Li A, Plesec TP, Mileti L, et al. Isolated conjunctival inflammation as a manifestation of IgG4-related disease. *Cornea* 2018;0:1-3.
8. Li J, Liu R, Ren T, et al. A case of IgG4-positive ligneous conjunctivitis mistaken for a conjunctival mass. *Diagnostic Pathology* 2023;18:77.
9. Chiang WY, Liu TT, Huang WT, et al. Co-existing ligneous conjunctivitis and IgG4-related disease. *Indian J Ophthalmol* 2016 Jul;64(7):532-534.
10. 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.
11. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, 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.
12. Hara S, Yoshida M, Sanada H, et al (2024). Pediatric IgG4-related disease: a descriptive review. *Expert Review of Clinical Immunology* 2024;97-119.
13. Karim F, Loeffen J, Bramer W, et al. IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatric Rheumatology* 2016;14:1-9.
14. de Sainte Marie B, Ebbo M, Grados A, et al. A descriptive study of IgG4-related disease in children and young adults. *Autoimmunity reviews* 2022;21(4):103035.
15. Kaya Akca Ü, Atalay E, Kasap Cüceoglu M, et al. IgG4-related disease in pediatric patients: a single-center experience. *Rheumatology international* 2022;42(7):1177-1185.