



ACOMETIMENTO DA MEDULA ÓSSEA NA DOENÇA RELACIONADA A IGG4: UMA REVISÃO DE LITERATURA

GABRIELA PEREIRA BARRETO; LAURA ALMEIDA DE ARAÚJO; CAMILA MARIA
BEDER RIBEIRO GIRISH PANJWANI

RESUMO

Introdução: A doença relacionada a IgG4 (IgG4-RD) é uma doença autoimune fibroinflamatória relativamente rara capaz de afetar quase todos os órgãos do corpo. É uma doença recente na literatura e sua etiologia ainda não está bem estabelecida. Apesar de pouco frequente na literatura, IgG4-RD com manifestações na medula óssea é relevante para a hematologia por ser um possível diagnóstico diferencial para sintomas hematológicos. **Objetivo:** Analisar a literatura existente sobre o acometimento da medula óssea em IgG4-RD, considerando suas manifestações, formas de diagnóstico e tratamento. **Material e métodos:** Estudo de revisão bibliográfica feito através das bases de dados PubMed, LILACS e SciELO, com os descritores “IgG4-RD”, “IgG4-related Disease” e “Bone marrow”, e com os operadores booleanos “OR” e “AND”. Foram incluídos artigos publicados entre 2015 e 2024 em inglês, português ou francês. A partir dessa busca, foram achados 40 artigos, todos no PubMed. Os critérios de exclusão foram não estar disponível na íntegra e não se relacionar ao tema deste estudo. Assim, foram selecionados 6 artigos. **Resultados e discussão:** Não é comum que a medula óssea seja acometida em IgG4-RD, mas esse acometimento pode ser suspeitado em pacientes com fatores de risco epidemiológicos para IgG4-RD, por exemplo, homens de meia-idade ou idosos, que apresentem pancitopenia ou alterações da medula óssea ao PET-CT após exclusão de neoplasias malignas. Manifestações de IgG4-RD em outros sistemas são úteis para o raciocínio clínico, mas podem estar ausentes. Para auxiliar o diagnóstico, a presença de plasmócitos IgG4+ em material biopsiado é altamente sugestiva de IgG4-RD com acometimento da medula óssea. A partir desse diagnóstico, os tratamentos tradicionalmente usados para qualquer manifestação de IgG4-RD obtêm bons resultados. **Conclusão:** A IgG4-RD acomete raramente a medula óssea e seu diagnóstico é difícil. É necessário que o hematologista tenha em mente IgG4-RD como um possível diagnóstico após a exclusão de outras doenças hematológicas. O exame clínico detalhado e a biópsia de medula óssea são necessários para esse diagnóstico e o tratamento subsequente.

Palavras-chave: Autoimunidade; hematologia; biópsia.

1 INTRODUÇÃO

A doença relacionada a IgG4 (IgG4-RD) é uma doença autoimune relativamente rara capaz de afetar quase todos os órgãos do corpo. É uma doença recente na literatura e sua etiologia ainda não está bem estabelecida. Ela é mediada por IgG4 e é caracterizada pela fibrose estoriforme, inflamação e flebite obliterativa decorrentes da infiltração de células B IgG4+ nos tecidos acometidos, o que gera uma tumefação do órgão que é característica de IgG4-RD e que pode ser confundida com massas neoplásicas. Também são achados comuns em IgG4-RD a elevação do nível sérico de IgG4 e atividade anormal de linfócitos T (Karadeniz e Vaglio, 2020). Entretanto, não há nenhum achado patognomônico, uma vez que é possível o acometimento de quase qualquer órgão pela doença. Glicocorticóides configuram o

tratamento de primeira linha, e podem ser complementados com drogas modificadoras de doença reumática (DMARDs), como o Rituximab (Wallace et al., 2024).

Manifestações hematológicas e linfóides são frequentes em pacientes diagnosticados com IgG4-RD, os quais podem apresentar eosinofilia, hipergamaglobulinemia e linfadenopatia (Chen *et al.*, 2019). Apesar de pouco frequente na literatura, IgG4-RD associada a manifestações na medula óssea (MO) é um processo patológico relevante para o hematologista por ser um possível diagnóstico diferencial de patologias graves, como mieloma múltiplo e linfoma.

Dessa forma, este trabalho tem como objetivo analisar a literatura existente em busca dos conhecimentos mais atuais acerca das manifestações de IgG4-RD na MO, assim como as formas de diagnóstico e de tratamento.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica feito através das bases de dados PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), com os descritores “IgG4-RD”, “IgG4-related Disease” e “Bone marrow”, e com os operadores booleanos “OR” e “AND”. Foram incluídos artigos publicados entre 2015 e 2024 em inglês, português ou francês. A partir dessa busca, foram achados 40 artigos, todos no PubMed. Os critérios de exclusão foram não estar disponível na íntegra e não se relacionar ao tema deste estudo. Assim, foram selecionados 6 artigos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise da literatura demonstrou que o acometimento de MO em pacientes diagnosticados com IgG4 é raro, e os seis relatos encontrados dessa manifestação foram escolhidos para integrar esta revisão.

Ichiki *et al.*, (2016) relatam o caso de uma mulher de 61 anos com história e achados compatíveis com anemia, além de linfonodos palpáveis. Exames laboratoriais evidenciaram um baixo nível de hemoglobina, albumina e ferro, e níveis elevados de IgG e IgG4. PET-CT revelou maior captação em diversos órgãos, e em braço, coluna vertebral e ílio, sem lesões líticas ou esclerosantes na tomografia computadorizada (TC). No aspirado de MO, não foram encontradas alterações nas linhagens celulares e havia plasmocitose. A biópsia de MO mostrou infiltração de linfócitos e de plasmócitos, com plasmócitos CD138+ espalhados e metade desses IgG4+. Havia também infiltração de plasmócitos IgG4+ em outros tecidos, de forma que foi possível o diagnóstico de IgG4-RD. Com a dose de 0,5 mg/kg/dia de prednisolona oral, houve melhora do quadro, diminuição do nível sérico de IgG4 e normalização dos exames laboratoriais.

Kim *et al.*, (2020) tratam de um homem de 63 anos, com falência renal, diagnosticado com IgG4-RD há um ano por biópsia renal, com dor abdominal e erupção cutânea surgidos há um mês. A PET-CT mostrou hiperatividade de MO. Nos exames laboratoriais, foi constatada leucocitose, trombocitopenia e eosinofilia, alguns eritrócitos nucleados, elevação sérica de IgG e IgG4, poiquilocitose e formação de rouleaux no sangue periférico, e gamopatia policlonal na eletroforese de proteínas séricas. O aspirado de MO mostrou plasmocitose e hiperplasia eosinofílica. O exame imunohistoquímico da biópsia de MO constatou a presença de plasmócitos CD138+, IgG+ e IgG4+, sem restrição da expressão das cadeias kappa/lambda. A imunofenotipagem por citometria de fluxo revelou plasmócitos atípicos tanto em sangue periférico como em MO, sendo a diferença entre eles a expressão de CD56, uma vez que essa expressão não ocorreu em sangue periférico. O paciente foi tratado com altas doses de esteróides e foi obtida a melhora tanto do quadro hematológico quanto dos outros sintomas.

Liu, Wang e Su (2022) descreveram dois casos. O primeiro foi de um homem de 68 anos com dor abdominal e piora da função renal. Os exames laboratoriais mostraram anemia, leucopenia discreta e trombocitopenia, além de hipergamaglobulinemia policlonal na eletroforese de proteínas séricas. PET-CT demonstrou alterações em diversos órgãos sem evidenciar acometimento de MO. O diagnóstico de IgG4-RD foi confirmado através da biópsia renal. Foram excluídas neoplasias hematológicas a partir da análise da MO. No aspirado, não foram encontrados plasmócitos. A biópsia mostrou plasmócitos CD138+ e IgG+, sendo metade IgG4+. O paciente foi tratado com prednisolona 40 mg/dia com melhora dos sintomas e normalização do hemograma.

O segundo caso foi de um homem de 38 anos em investigação de insuficiência renal com fadiga, dissmia e perda ponderal. Ao exame físico, foi notado o aumento de glândulas submandibulares e linfadenopatia. Exames laboratoriais revelaram eosinofilia e hiperglobulinemia. A PET-CT mostrou o aumento de captação em rins, glândulas submandibulares e diversos ossos: escápulas, coluna vertebral, esterno, costelas, pelve e fêmur, sugerindo acometimento de MO. O paciente foi diagnosticado com nefrite intersticial por IgG4-RD a partir da biópsia renal, que mostrou o padrão de fibrose estoriforme característico da doença e a infiltração de plasmócitos IgG4+. Não houve realização de aspirado ou biópsia de MO. O paciente foi tratado com prednisolona, plasmaférese e ciclos de Rituximab, e evoluiu bem.

Tang *et al.*, (2017) trouxe o caso de uma mulher de 41 anos com síncope e palidez. Exames laboratoriais demonstraram anemia e trombocitopenia. Foi feita uma biópsia de MO, que revelou plasmocitose com 15% de células CD138+, sem restrição da expressão das cadeias kappa/lambda e a maioria dos plasmócitos sendo IgG4+. A imunofixação de proteínas séricas revelou IgG4, kappa e lambda elevados sem gamopatia monoclonal. A paciente não tinha nenhuma outra queixa e não foi encontrada nenhuma outra alteração em outros órgãos ou sistemas. Foi feito o tratamento com prednisolona e a paciente evoluiu com melhora da anemia.

Tarte *et al.*, (2021) abordaram o caso de um homem de 42 anos com dor abdominal, diarreia, pleurite, dispneia e edema bilateral de membros inferiores, além de história de fadiga, febre, perda ponderal e sudorese noturna. Uma biópsia de linfonodo inguinal três meses antes mostrou hiperplasia folicular reativa e plasmócitos politípicos. O hemograma evidenciou anemia e trombocitopenia. Eletroforese de proteínas séricas e imunofixação foram sugestivas de IgG4-RD e o paciente foi tratado e recebeu alta em uso de prednisona 60 mg/dia. Retornou um mês depois com pleurite, dor abdominal e diarreia. O diagnóstico de IgG4-RD foi fechado a partir da biópsia de linfonodo, que mostrou abundância de plasmócitos, sendo cerca de metade deles IgG4+. Houve também comprometimento renal devido à doença. A hemoglobina caiu para 7,0 g/dL, sem alterações de ferro ou ferritina. A biópsia de MO demonstrou hiperplasia megacariocítica, mielofibrose discreta e plasmocitose discreta. Cerca de 20% dos plasmócitos eram IgG4+. O paciente foi tratado com prednisona 60 mg e ciclos de Rituximab, com resolução do quadro.

Uyl *et al.*, (2019) relatam o caso de um homem de 76 anos com fadiga, sudorese noturna e perda ponderal, sem alterações no exame físico. Os exames laboratoriais evidenciaram velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa elevados, hipergamaglobulinemia policlonal com cadeias leves livres kappa e lambda elevadas e proteína M negativa. Na ressonância magnética, foram notadas lesões ósseas hipodensas na crista ilíaca e nas colunas torácica e lombar, com biópsia negativa para malignidade, com foco de fibrose e presença de plasmócitos politípicos, eosinófilos e mastócitos. Na PET-CT, havia múltiplas lesões difusas com avidéz a FDG na coluna vertebral, que se apresentaram escleróticas na TC, e massa epidural na torácica sem compressão da medula espinal. A biópsia de vértebra lombar mostrou fibrose importante com padrão estoriforme e presença de

plasmócitos, linfócitos e fibroblastos, incluindo plasmócitos IgG4+ como maioria. Havia expressão policlonal das cadeias kappa/lambda. O paciente foi tratado com a dose inicial de 40 mg/dia de prednisolona e ocorreu remissão dos sintomas, normalização do nível de IgG4 plasmático e desaparecimento da massa epidural.

Os artigos mostram que as manifestações na MO parecem seguir o perfil epidemiológico de IgG4-RD, acometendo principalmente homens de meia-idade e idosos (Floreani *et al.*, 2021). Em todos os casos analisados, com exceção do segundo paciente apresentado por Liu, Wang e Su (2022), o acometimento da MO foi comprovado através da presença de plasmócitos IgG4+ no material biopsiado, assim como ocorre no envolvimento de outros órgãos em IgG4-RD. É interessante ressaltar que o caso descrito por Tang *et al.*, (2017) foi o único a apresentar apenas as manifestações em MO, sem a identificação de outros órgãos afetados.

A PET-CT é um exame de grande auxílio ao diagnóstico ao mostrar alterações ósseas sugestivas de MO afetada, sobretudo em pacientes já diagnosticados com IgG4-RD ou com diversas manifestações em outros sistemas. Nesses pacientes, alterações laboratoriais também podem ser sugestivas de acometimento de MO, como a anemia e trombocitopenia, que foram os principais achados em comum nos artigos analisados, e são obtidas de forma mais barata do que a realização de PET-CT. O tratamento de IgG4-RD com manifestações em MO pode ser feito da mesma maneira que o tratamento de outros sistemas e órgãos afetados.

4 CONCLUSÃO

IgG4-RD raramente acomete a MO e o diagnóstico costuma ser difícil. Entretanto, é necessário que o hematologista tenha em mente IgG4-RD como um possível diagnóstico, sobretudo após a exclusão de outras doenças hematológicas mais frequentes e mais graves. O exame clínico detalhado e a biópsia de MO são necessários para esse diagnóstico e o tratamento subsequente. Por se tratar de uma patologia rara e recentemente descoberta, ainda há escassez na literatura sobre IgG4-RD, sobretudo com relatos de acometimento da MO. Isso dificultou a realização deste estudo e ressalta o quão necessários são mais estudos acerca dessa manifestação, que pode passar despercebida entre as inúmeras possíveis de IgG4-RD.

REFERÊNCIAS

- CHEN, L. Y. C.; MATTMAN A.; SEIDMAN M. A.; CARRUTHERS M. N. IgG4-related disease: what a hematologist needs to know. **Haematologica**, v. 104, n. 3, p. 444–455, 2019.
- FLOREANI, A.; OKAZAKI, K.; UCHIDA, K.; GERSHWIN M. E. IgG4-related disease: Changing epidemiology and new thoughts on a multisystem disease. **Journal of Translational Autoimmunity**, v. 4, p. 100074, 2021.
- ICHIKI, A.; HASHIMOTO, N.; UEDA, T.; HIRAIWA, S.; TAJIRI, T.; NAKAMURA, N.; ANDO, K.; YOKOYAMA, K. IgG4-related Disease with Bone Marrow Involvement. **Internal Medicine**, v. 55, n. 16, p. 2295–2299, 2016.
- KARADENIZ, Hazan ; VAGLIO, Augusto. IgG4-related disease: a contemporary review. **Turkish Journal of Medical Sciences**, v. 50, n. 7, p. 1616–1631, 2020.
- KIM, H. J.; YOU, E.; HONG, S.; PARK, C. A Case of IgG4-related Disease With Bone Marrow Involvement: Bone Marrow Findings and Flow Cytometric Immunophenotyping of Plasma Cells. **Annals of Laboratory Medicine**, v. 41, n. 2, p. 243–246, 2020.

LIU, S.; WANG, H.; SU, T. Active IgG4-related disease with bone marrow involvement: a report of 2 cases and case-based review. **European journal of medical research**, v. 27, n. 1, 2022.

TANG, S.; LIN, M.; DU, J.; LIU, Y.; HSIAO, H; LIU, T. IgG4-related disease with bone marrow involvement mimicking multiple myeloma. **British Journal of Haematology**, v. 177, n. 5, p. 673–673, 2017.

TARTE, N. N.; R, C. S.; ROCHA, J. A. L.; RINKER, E.; PATEL, N. IgG4-related disease with multiorgan involvement: a case-based review. **Rheumatology International**, v. 41, n. 6, p. 1169–1174, 2021.

UYL, D. E.; SPOTO, C. P. E.; BOER, M.; LEINER, T.; LEAVIS, H.; LEGUIT, R. J. First Report of IgG4 Related Disease Primary Presenting as Vertebral Bone Marrow Lesions. **Frontiers in Immunology**, v. 10, 2019.

WALLACE, Z. S.; KATZ, G.; HERNANDEZ-BARCO, Y. G.; BAKER, M. C. Current and future advances in practice: IgG4-related disease. **Rheumatology Advances in Practice**, v. 8, n. 2, p. rkae020, 2024.

ZHANG, L.; SMYRK, T. C. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related systemic diseases. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v. 3, n. 5, p. 491–504, 2010.