

## Paquimeningitis relacionada con IgG4 y la visión. Reporte de caso

### Ophthalmological manifestations of IgG4-related pachymeningitis. A case report

Diego Paredes<sup>1</sup>, Paulina Liberman<sup>1</sup>, José Miguel Chahuan<sup>2</sup>, Cristián Salgado<sup>1</sup>

#### Resumen

**Introducción:** la inmunoglobulina G4 es un subtipo de inmunoglobulina G que corresponde a menos del 5% del total de inmunoglobulinas. Niveles elevados de esta molécula se han asociado con el desarrollo de diferentes patologías. **Método:** presentación de caso clínico. **Resultados:** se presenta el caso de una mujer de 51 años que consultó por disminución de agudeza visual, escotoma central en ojo izquierdo y edema de papila bilateral. Se encontraron signos compatibles con paquimeningitis en la resonancia nuclear magnética. También presentó aumento de presión de apertura en la punción lumbar. En el estudio de laboratorio se observó un aumento en los niveles plasmáticos de IgG4, lo cual llevó al diagnóstico de paquimeningitis relacionada con IgG4. La paciente fue tratada con corticoides y azatioprina, con excelente evolución posterior al normalizar agudeza visual y campos visuales. **Conclusión:** en este artículo se describen tres elementos importantes a considerar en estos pacientes: pérdida de visión, edema de discos ópticos y cambios en campo visual.

**Palabras clave:** paquimeningitis; hipertensión intracraneal; campos visuales; oftalmología; IgG4; neurooftalmología.

#### Abstract

**Introduction:** G4 immunoglobulin is 5% of total immunoglobulins in plasma. Elevated levels of this protein are associated with several diseases. **Methods:** clinical case report. **Results:** we report a case of a 51-year-old woman who presented with loss of vision, a central scotoma over her left eye and bilateral optic disc edema. She had findings compatible with pachymeningitis based on magnetic resonance imaging. She also exhibited an increased opening pressure in lumbar puncture. In the laboratory workup, we found a two-fold increase in IgG4 levels, which led to a diagnosis of pachymeningitis related to IgG4. The patient was treated accordingly with corticosteroids and azathioprine. The patient experienced excellent progression with complete recovery of her visual acuity and normalization of the visual fields. **Conclusion:** there is three elements to consider in these patients: vision loss, optic disc edema and visual field changes.

**Keywords:** pachymeningitis; intracranial hypertension; visual fields; phthalmology; IgG4; neuro-ophthalmology.

Fecha de envío: 12 de mayo de 2019 - Fecha de aceptación: 02 de marzo de 2020

#### Introducción

La inmunoglobulina G4 (IgG4) es un subtipo de anticuerpo IgG que abarca menos del 5% del total de inmunoglobulinas G en sujetos sanos. Recientemente se ha planteado que niveles elevados de este anticuerpo se asocian con el desarrollo de ciertas patologías como pancreatitis esclerosante (Hamano *et al.*, 2001). La enfermedad relacionada con IgG4 se ha asociado con compromiso de diferentes parénquimas como glándulas salivales, vía biliar, tejido periorbitario, riñones, pulmones, linfonodos, meninges, aorta, glándula mamaria, próstata, tiroides, pericardio y piel (Stone *et al.*, 2012).

El hallazgo histológico característico de esta patología se caracteriza por infiltrados densos linfoplasmocitarios ricos en células plasmáticas IgG, fibrosis estoriforme y flebitis obliterante (Deshpande *et al.*, 2012).

En este artículo se describe el caso de un paciente con manifestaciones oftalmológicas asociadas a paquimeningitis relacionada con IgG4. Se presenta la evolución clínica de este paciente durante dos años de seguimiento junto con las estrategias terapéuticas utilizadas en este caso.

(1) Departamento de Oftalmología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

(2) Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Autor de correspondencia: [diparedes@uc.cl](mailto:diparedes@uc.cl)



### Caso clínico

Mujer de 51 años de edad con antecedente de tabaquismo consultó por un cuadro de 45 días de evolución caracterizado por cefalea opresiva asociada a un escotoma central en el ojo izquierdo (OI) de 2 semanas de evolución. Junto a ello presentaba vértigo postural también de 2 semanas de evolución. La paciente fue derivada a nuestro centro para ser hospitalizada para estudio.

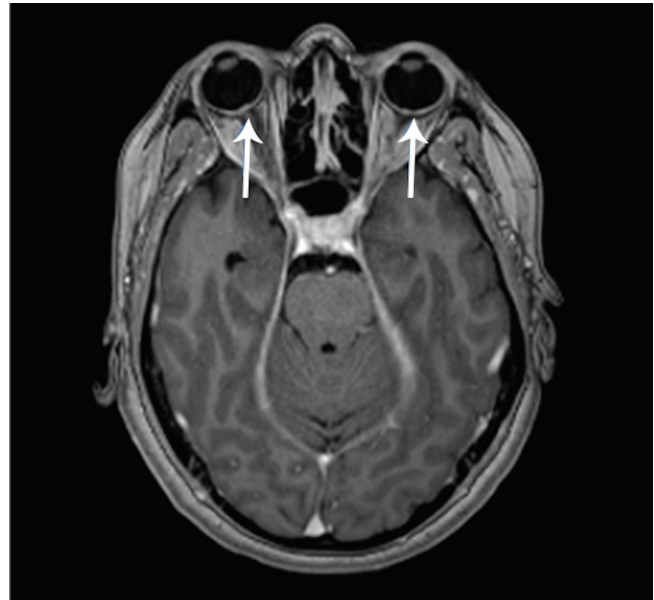
Al ingreso la paciente presentaba agudeza visual de 1,0 en ojo derecho (OD) y de 0,2 en OI. Respecto a la visión de colores, en ambos ojos lograba distinguir 9 de 10 láminas de Ishihara. Las pupilas eran isocóricas y reactivas a la luz, sin defecto pupilar aferente relativo. Al examen en lámpara de hendidura el polo anterior era normal y destacaba edema de papila bilateral al fondo de ojo. La evaluación por neurología no evidenció signos de focalidad, ni cerebelares o meníngeos.

En el estudio de laboratorio inicial, se observaba una elevación leve de transaminasas, ALT de 30 IU/L (N < 30 IU/L), AST de 34 IU/L (N < 30 IU/L) y GGT de 156 IU/L (N < 30 IU/L). En el perfil lipídico destacaban triglicéridos en 623 mg/dL (< 150 mg/dL). La función renal, glucosa plasmática y parámetros inflamatorios se encontraban dentro de rangos normales.

Se realizó una resonancia nuclear magnética contrastada con gadolinio que demostró un engrosamiento difuso de paquimeninges, el cual era más marcado en el tentorio (Figura 1), junto con edema bilateral de discos ópticos (Figura 2).



**Figura 1:** Resonancia nuclear magnética contrastada con gadolinio. Muestra engrosamiento paquimeninges a nivel del tentorio.



**Figura 2:** Resonancia nuclear magnética contrastada con gadolinio. Muestra edema de papila bilateral

Por estos hallazgos se inició estudio de autoinmunidad: los anticuerpos antinucleares, panel de antígenos nucleares extractables, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, anti mieloperoxidasa, anticuerpos anti proteinasa 3 citoplasmática, factor reumatoideo, anticuerpos antiDNA, anticuerpos anti proteínas citrulinada, anticuerpos antimitocondriales, anti músculo liso y complemento C3 y C2 y ECA se encontraban en rangos normales. El estudio infeccioso también fue negativo (hepatitis B, hepatitis C, VIH, RPR y quantiferon TB). Exámenes de función tiroidea y de orina resultaron normales.

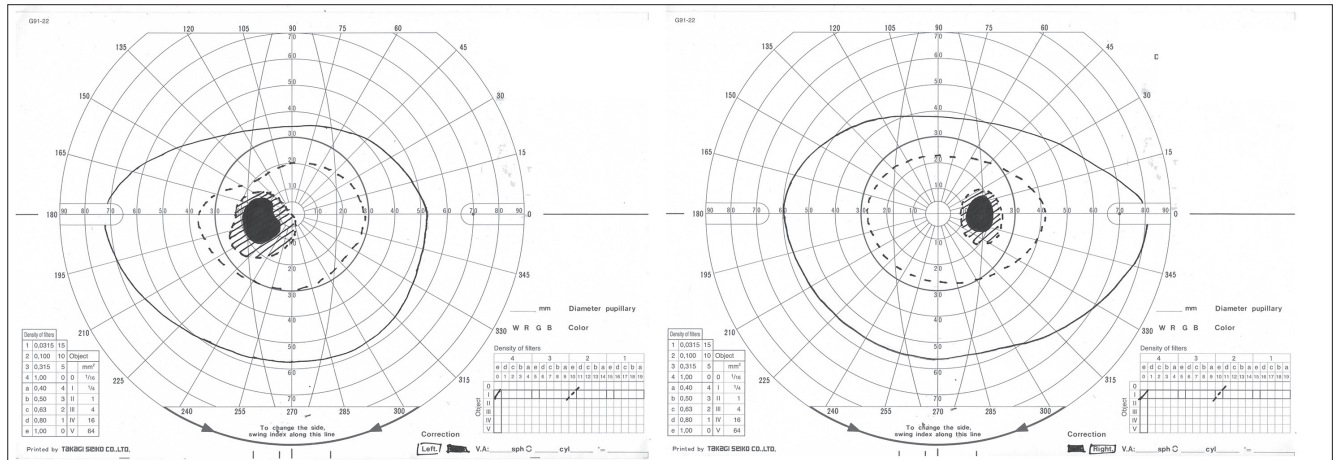
La punción lumbar mostró una presión de apertura de 240 mm de H<sub>2</sub>O (N 90 a 180 mmH<sub>2</sub>O). El análisis citoquímico del líquido cefaloraquídeo mostró un recuento de leucocitos de 5 mg/mL (N < 5/mL), eritrocitos de 20/mL (N 0 - 10 /mL), proteínas de 27 mg/dL (N 20 - 40 mg/dL), glucosa 54 mg/dL (N 46 a 61 mg/dL). La adenosin deaminasa fue de 19 U/L/min (RI: ≤10 U/L/min), junto con ello, el estudio para cryptococcus y el frotis directo para bacilos resultaron negativos.

La paciente fue dada de alta con diagnóstico de hipertensión endocraneana, paquimeningitis de etiología incierta e hipertriglicéridemia. Se inició tratamiento con acetazolamida 250 mg cada 8 h y gemfibrozilo.

El resto de los exámenes solicitados fueron informados posterior al alta. El nivel total de inmunoglobulinas era normal, pero sus valores de IgG4 eran de 271 mg/dL, muy alejado del rango normal de 6,1 a 121,4 mg/dL. Otros valores de IgG, se encontraban en rango normal. El TAC de abdomen y pelvis mostró coledocitis y esteatosis hepática sin otros hallazgos patológicos.

Debido al compromiso visual se realizó una perimetría de Goldmann en el segundo día de evolución. Este examen mostró aumento

de tamaño de la mancha ciega bilateral, mayor en ojo izquierdo (Figura 3).

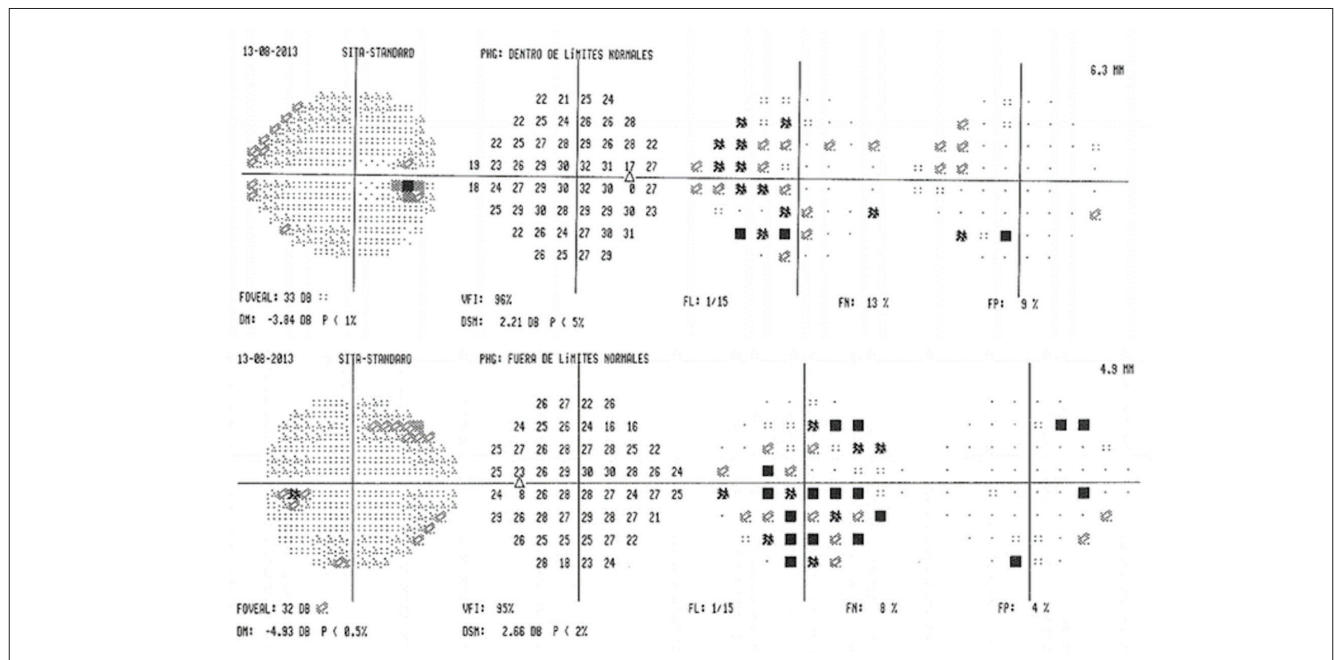


**Figura 3:** Campimetría de Goldmann. Muestra aumento de tamaño de mancha ciega en bilateral, mayor en ojo izquierdo

Un mes posterior al alta, la paciente persistía con cefalea sin deterioro de la función visual, y el fondo de ojo mostraba persistencia del edema de papila, más prominente en OI. Se inició terapia inmunosupresora con prednisona a dosis de 1 mg/Kg/día + azatioprina 3mg/kg/día con buena tolerancia lográndose suspender los corticoides a los 4 meses después.

había desaparecido. En el examen, se constató una agudeza visual de 1,0 en OD y 0,7 en OI. Sus pupilas eran isocóricas y reactivas a la luz, sin defecto pupilar aferencia relativo. En las láminas de Ishihara, la paciente lograba ver 10/10 láminas en OD y 9/10 en OI. Al fondo de ojo se observa palidez leve de la mitad nasal de la papila óptica en OD y ausencia de edema de papila en OI. Al analizar el campo visual (Humphrey 24-2 SITA-Standard) a cinco meses de iniciado el cuadro se observó una mejoría en relación al aumento previo de la mancha ciega (Figura 4).

A los cinco meses de evolución, la paciente consultó en neurooftalmología donde relata que su escotoma central en ojo izquierdo



**Figura 4:** Campimetría computarizada 24-2. A los cinco meses de presentación, muestra aumento de tamaño de mancha ciega en ambos ojos.

Durante el seguimiento, se constató que el edema de papila disminuyó, y los nervios ópticos adquirieron apariencia normal a los siete meses de seguimiento. Estos cambios se asociaron con un incremento en la agudeza visual a 1,0 en OD y 0,8 en OI. Es importante considerar que la paciente presentó hipertensión ocular asociada al tratamiento con corticoides, la cual fue tratada con Latanoprost, que se suspendió al finalizar el tratamiento esteroideo.

A los dos años de seguimiento, la paciente permanece estable, con agudezas visuales de 1,0 y 1,0 parcial en OD y OI

respectivamente. Examen pupilar dentro de límites normales al igual que la visión de colores. Ambas papilas son normales al fondo de ojo. La acetazolamida fue suspendida y la aziatioprina se mantuvo en las dosis previamente señaladas.

En el último control oftalmológico, dos años 6 meses después del inicio de los síntomas, la paciente presenta agudeza visual de 1,0 en ambos ojos, sin edema de papila y campos visuales dentro de los límites normales (Figura 5).

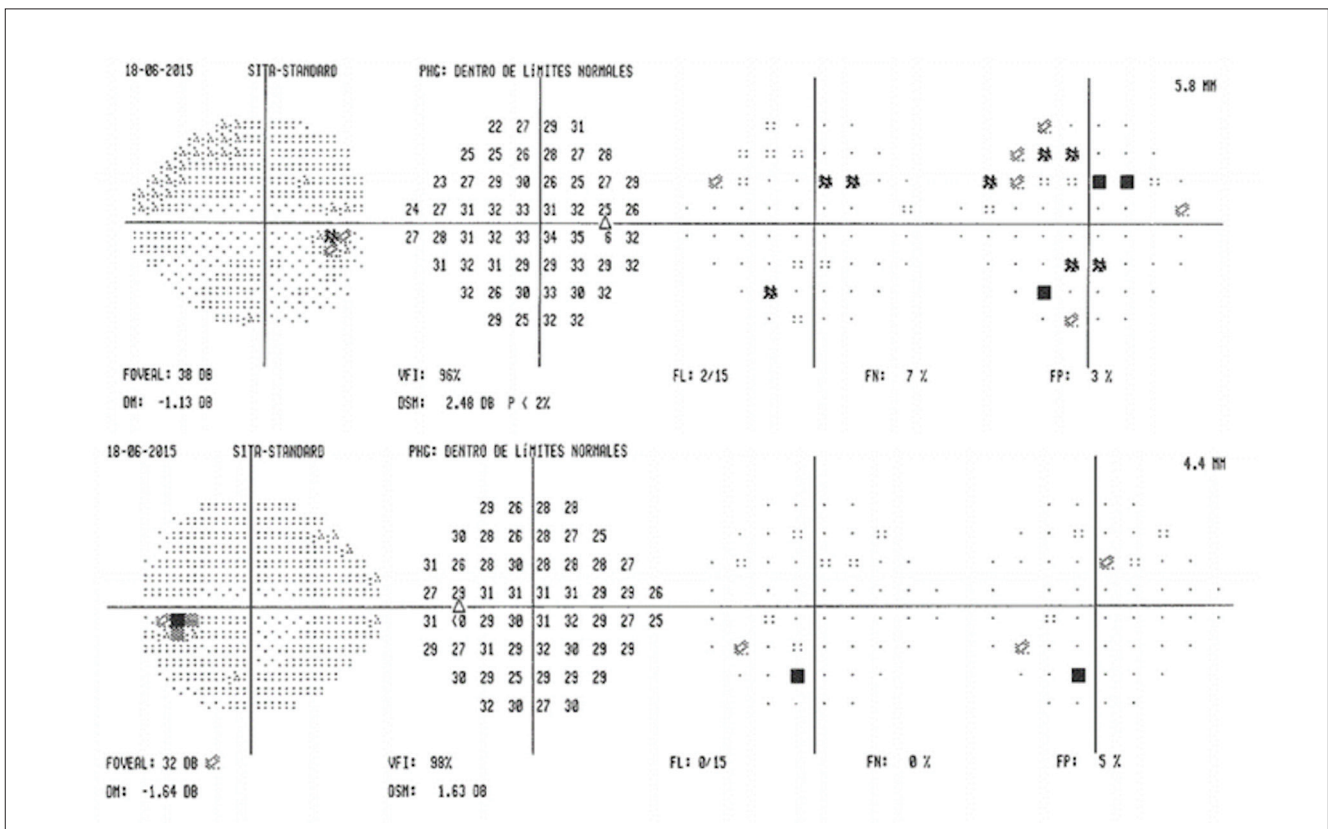


Figura 5: Campimetría computarizada 24-2. A los 2 años 6 meses de presentación completamente normal.

### Discusión

La paquimeningitis es una enfermedad poco frecuente. Previamente la mayoría de los casos de esta patología se atribuían a tuberculosis o sífilis (Naffziger, 1949). Sin embargo, durante la década de los '90 la mayoría de los casos eran atribuidos a causas idiopáticas (Lam et al., 1994). Actualmente, se piensa que varios de los casos que eran considerados previamente como idiopáticos podrían estar relacionados con IgG4. La enfermedad relacionada con IgG4 se describió inicialmente como una patología más frecuente en hombres entre 40 y 50 años; generalmente de ocurrencia primaria en cabeza y cuello. Actualmente, se conoce que la prevalencia de paquimeningitis es similar en hombres y mujeres (Zen et al., 2010).

La fisiopatología de la paquimeningitis no es totalmente entendida. Hay ciertos hallazgos que suponen un proceso de autoinmunidad y fenómenos alérgicos. Se cree que IgG4 se podría relacionar con la tolerancia a alérgenos y con la respuesta inmune a ciertas infecciones, pero su rol fisiológico exacto persiste no del todo conocido (Fragoulis & Moutsopoulos, 2010).

La enfermedad oftalmológica relacionada con IgG4 puede tener diversas manifestaciones. Por ejemplo, pacientes con pancreatitis relacionada a IgG4 presentan compromiso de glándula lagrimal en 40% de los casos (Hamano et al., 2006). Otras manifestaciones descritas incluyen alteraciones en los músculos extraoculares, vía lagrimal, nervio trigémino, escleritis, xantogranuloma y compromiso

destrutivo de huesos orbitarios (Wallace *et al.*, 2014). El aumento de volumen orbitario asociado a inflamación de esas estructuras se denomina pseudotumor orbitario o inflamación orbitaria relacionada con IgG4 (Lindfield *et al.*, 2012).

La literatura de manifestaciones oftálmicas de la paquimeningitis asociada a IgG4 es, bajo nuestro conocimiento, no existente. A pesar de esto, hay reportes de paquimeningitis idiopática que describe una presentación clínica caracterizada por cefalea, edema de papila bilateral y pérdida de visión (Lam *et al.*, 1994). La paciente reportada en este caso clínico, se presentó según lo comunicado en la literatura.

Un incremento de la presión intracraneal ha sido descrito en pacientes con paquimeningitis hipertrófica idiopática (Riku & Kato, 2003) y recientemente en un caso de paquimeningitis relacionada con IgG4 (Williams *et al.*, 2015). Sin embargo, un síndrome de baja presión intracraneana se ha asociado con paquimeningitis hipertrófica idiopática (Deus Silva *et al.*, 2003). Nosotros sostenemos que el espectro de alteraciones de presión intracraneal en una misma enfermedad se podría relacionar con una alteración en la fluídica del líquido cefalorraquídeo. Se ha descrito, mediante resonancia nuclear magnética, que existe una distensión del espacio subaracnoideo perióptico debido a una obstrucción entre el nervio óptico y la cisterna quiasmática (Hiraka *et al.*, 2012). Nosotros creemos que los cambios adicionales en flujos de líquido cerebro espinal podrían estar ocurriendo y podrían ser en parte responsables de la variabilidad de la presión intracraneal.

Los criterios diagnósticos de enfermedad relacionada con IgG4 persisten en desarrollo. La histopatología es el método más habitual para realizar el diagnóstico debido a que niveles plasmáticos elevados de esta inmunoglobulina pueden estar ausentes hasta en 30% de los pacientes (Lu *et al.*, 2014). Sin embargo, niveles que exceden el rango normal por un factor de 2 son considerados altamente sugerentes de la presencia de enfermedad (Khosroshahi *et al.*, 2011). En la paciente de este caso clínico, el diagnóstico fue realizado mediante una presentación clínica compatible, niveles plasmáticos de IgG4 que excedían por 2 veces el valor máximo normal y una buena respuesta a terapia inmunosupresora.

El tratamiento se sustenta en la inmunosupresión. La enfermedad relacionada con IgG4 en todas sus ubicaciones presenta una buena respuesta a terapia de corticoides. Más allá de la mejoría clínica, se ha descrito un descenso de los niveles de IgG4 luego de iniciado la terapia con corticoides. En pacientes que requieren terapias esteroideas prolongadas, agentes inmunosupresores deben ser considerados para evitar los efectos adversos de los corticoides (Khosroshahi *et al.*, 2015). En el caso presentado, se inició terapia con azatioprina, sin embargo, no se pudo evitar las complicaciones

de terapia con corticoides a nivel ocular afortunadamente sin secuelas permanentes.

## Contribuciones

Ningún autor presenta conflictos de interés para la publicación de este trabajo.

## Referencias

- De Deus-Silva L, De Souza Queiroz L, De Araújo Zanardi V, Ghizoni E, Da Costa Pereira H, Silva Malveira GL. et al. (2003). Hypertrophic pachymeningitis: Case report. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* **61**, 107–111.
- Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T. et al. (2012). Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Modern Pathology* **25**, 1181–1192.
- Fragoulis GE & Moutsopoulos HM (2010). IgG4 syndrome: Old disease, new perspective. *Journal of Rheumatology* **37**, 1369–1370.
- Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, & Kawa S. (2006). Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *Journal of Gastroenterology* **41**, 1197–1205.
- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. (2001). High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *The New England Journal of Medicine* **344**, 732–738.
- Hiraka T, Koyama S, Kurokawa K, Tanji H, Iseki C, Wada M, et al. (2012). Reversible Distension of the Subarachnoid Space around the Optic Nerves in a Case of Idiopathic Hypertrophic Pachymeningitis. *Magnetic Resonance in Medical Sciences* **11**, 141–144.
- Khosroshahi A & Stone JH. (2011). A clinical overview of IgG4-related systemic disease. *Current Opinion in Rheumatology* **23**, 57.
- Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. (2015). International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis & Rheumatology* **67**, 1688–1699.
- Lam BL, Barrett DA, Glaser JS, Schatz NJ & Brown HH. (1994). Visual loss from idiopathic intracranial pachymeningitis. *Neurology* **44**, 694.
- Lindfield D, Attfield K & Mcelvanney A. (2012). Systemic immunoglobulin G4 (IgG4) disease and idiopathic orbital inflammation. *Eye* **26**, 623–629.
- Lu L, Della-Torre E, Stone J & Clark S. (2014). IgG4-Related Hypertrophic Pachymeningitis: Clinical Features, Diagnostic Criteria, and Treatment. *JAMA Neurology* **71**, 785.

Naffziger H. & Stern W. (1949). Chronic pachymeningitis; report of a case and review of the literature. *Arch Neurol Psychiatry* **62**, 383–411.

Riku S & Kato S. (2003). Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neuropathology: Official Journal of the Japanese Society of Neuropathology* **23**, 335.

Stone JH, Zen Y & Deshpande V. (2012). IgG4-related disease. *The New England Journal of Medicine* **366**, 539.

Wallace ZS, Deshpande V & Stone JH. (2014). Ophthalmic manifestations of IgG4-related disease: Single-center experience and literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* **43**, 806–817.

Williams T, Marta M. & Giovannoni G. (2016). IgG4-related disease: a rare but treatable cause of refractory intracranial hypertension. *Practical Neurology* **16**, 173.

Zen Y & Nakanuma Y (2010). IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *The American Journal of Surgical Pathology* **34**, 1812.