

## Qual o Seu Diagnóstico?

### Infiltração Cutâneo-Mucosa Perioral

Mariana Batista<sup>1</sup>, Diana Ferreira<sup>2</sup>, Francisca Morgado<sup>1</sup>, José Carlos Cardoso<sup>1</sup>, Maria José Julião<sup>3</sup>, Margarida Gonçalo<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>3</sup>Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>4</sup>Clínica de Dermatologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

**PALAVRAS-CHAVE** – Doenças Autoimunes; Doenças da Glândula Submandibular Imunoglobulina G; Sialadenite.

## Dermatology Quiz

### Perioral Mucocutaneous Infiltration

**KEYWORDS** – Autoimmune Diseases; Immunoglobulin G; Sialadenitis; Submandibular Gland Diseases.

#### QUAL O SEU DIAGNÓSTICO?

Mulher de 75 anos, caucasiana, sem antecedentes pessoais de relevo, observada por tumefação labial e da região submandibular com desconforto oral progressivo e xerostomia, com 2 anos de evolução. Referenciada à consulta de dermatologia para realização de testes cutâneos por suspeita de reação alérgica a nova prótese dentária que mudara há 2

anos, por intolerância à primeira.

O exame físico demonstrou a presença de uma massa pétreo submandibular, imóvel, bilateral, em continuidade com placas submucosas, indolores, de superfície bosselada e consistência dura, ocupando os lábios superior e inferior e parte da mucosa jugal, recobertas por pele e mucosa normais. Tinha ainda adenopatias cervicais e supraclaviculares de consistência dura (Fig. 1).



**Figura 1** - Infiltração submandibular bilateral (A). Placas labiais submucosas pétreas (B).

**Apresentações e Prêmios:** O presente trabalho foi apresentado como caso clínico no XVII Congresso Nacional de Dermatologia e Venereologia, 1- 3 de Dezembro de 2017, no Porto.

**Presentations and Prizes:** The present study was presented as a clinical case in the XVII Congresso Nacional de Dermatologia e Venereologia, 1- 3 December de 2017, Porto.

**Correspondência:** Mariana Batista

Serviço de Dermatologia - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra  
Praceta Prof. Mota Pinto - 3000-075, Coimbra, Portugal - Tel.: +351 239 400 420

**E-mail:** sousabatistamariana@gmail.com

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.29021/spdv.76.2.844>

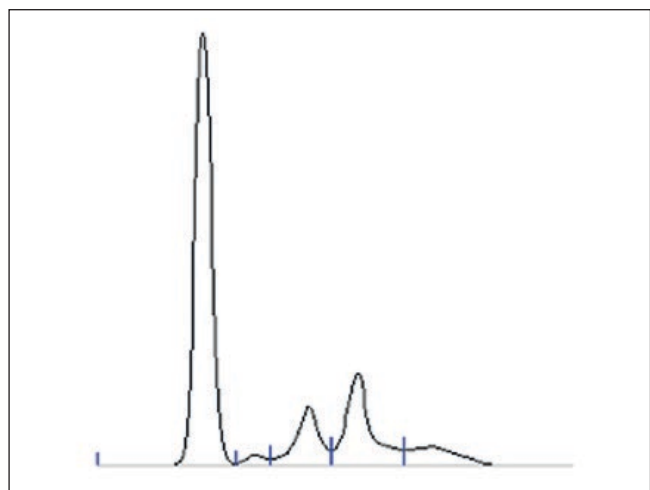
**Recebido/Received**

06 Setembro/September 2017

**Aceite/Accepted**

25 Janeiro/January 2018

## Qual o Seu Diagnóstico?



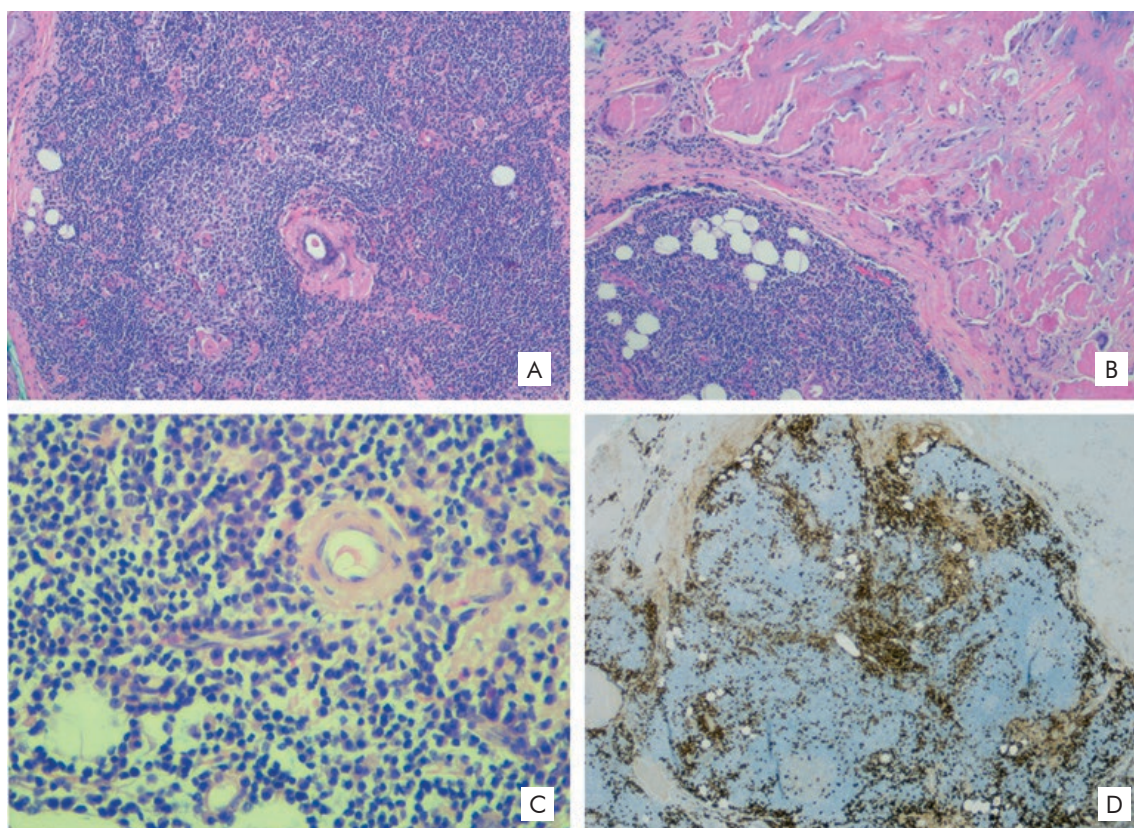
**Figura 2** - Proteinograma electroforético sanguíneo sugerindo gamapatia biclonal IgG  $\kappa$  e IgM  $\lambda$ .

Os testes epicutâneos para despiste de reação alérgica à prótese dentária não revelaram qualquer positividade.

No estudo complementar não foram identificadas alterações do hemograma nem do estudo bioquímico do sangue e urina, incluindo marcadores de inflamação, perfil hormonal tiroideu e paratiroideu, ou marcadores de autoimunidade, mas realçava-se hipergamaglobulinémia no proteinograma electroforético, à custa sobretudo de IgG e de IgM, que estavam contudo dentro dos valores normais (IgG 14.50 g/L, IgM 1.20 g/L, IgE 95 UI/mL). (Fig. 2).

A biópsia labial demonstrou infiltrado linfóide denso (CD3+, CD20+) e plasmócitos policlonais (CD138+) com raros eosinófilos envolvendo e substituindo as glândulas salivares, sem fenómenos de vasculite e com depósitos de material amorfo eosinófilo, não amiloide (Fig. 3).

A tomografia computadorizada (TC) evidenciou calcificações das glândulas submandibulares, múltiplas adenopatias (cervicais, torácicas e abdominais), e fibrose retroperitoneal, sem sinais de envolvimento de outros órgãos. A biópsia da medula óssea não revelou alterações.



**Figura 3** - Biópsia da glândula salivar. (A) Infiltrado inflamatório denso circundando um ducto salivar (H&E x100). (B) Glóbulos de material hialino eosinofílico e fibrose periférica (H&E x100). (C) Detalhe do infiltrado inflamatório mostrando múltiplos linfócitos, plasmócitos e eosinófilos dispersos (H&E x200). (D) Estudo imunohistoquímico com positividade CD138 mostrando inúmeros plasmócitos circundando um lóbulo salivar (x40).

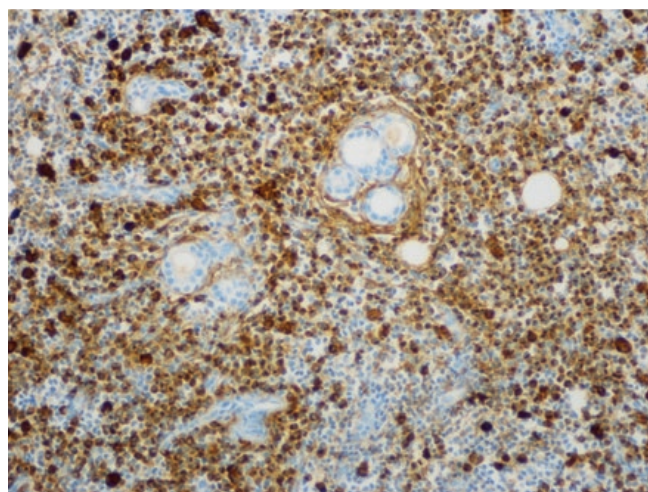
### DIAGNÓSTICO

#### SIALADENITE CRÔNICA ESCLEROSANTE COMO MANIFESTAÇÃO DE DOENÇA RELACIONADA COM IgG4

Perante o processo de sialadenite crônica progressiva e hipergamaglobulinemia foi colocada a hipótese clínica de doença relacionada com IgG4 (DR-IgG4) e, na realidade, ao caracterizar as subclasses de IgG verificamos elevação de IgG4 (1,2 g/L; N 0,3-2,0 g/L) com relação IgG4/IgG de 70,44% (N <40%). A revisão da lâmina histológica e o seu estudo imunohistoquímico mostrou que mais de 40% dos plasmócitos que infiltravam as glândulas eram IgG4+, com >10 células plasmáticas IgG4+/campo de grande aumento (Fig. 3), estando portanto reunidos critérios clínicos, laboratoriais, radiológicos e histopatológicos que permitiram confirmar o diagnóstico. A ausência de fibrose estoriforme neste caso não invalida o diagnóstico pois, como referido por Weindorf e Frederiksen, frequentemente esta não se observa nos casos com envolvimento ganglionar.<sup>1</sup> Não encontramos referência à presença de massas amorfas eosinofílicas, observadas no presente caso.

A sialadenite esclerosante crônica, descrita inicialmente como tumor de Küttner, foi uma das manifestações inicialmente englobada no espectro da doença fibro-inflamatória crônica, a DR-IgG4, que tipicamente tem envolvimento multiorgânico, no presente caso com fibrose retroperitoneal mas sem sinais clínicos ou laboratoriais de atingimento de outros órgãos até ao presente.

A DR-IgG4 caracteriza-se por produção anormal de IgG4 que se deposita nos tecidos causando marcado infiltrado linfoplasmocítico, fibrose estoriforme e obliteração



**Figura 4** - Estudo imunohistoquímico com positividade IgG4 mostrando elevada percentagem de plasmócitos IgG4+ (x100).

venosa.<sup>1</sup> Qualquer órgão pode ser afetado encontrando-se a sialadenite, a pancreatite e a linfadenite entre as manifestações mais frequentes.<sup>2</sup>

O diagnóstico baseia-se na correlação de critérios clínicos, laboratoriais e histológicos: 1) tumefação localizada ou difusa e/ou massas orgânicas únicas ou múltiplas; 2) concentração sérica de IgG4+ > 1,35 g/L; 3) achados histológicos típicos (infiltrado linfoplasmocítico e fibrose; infiltrado de células plasmáticas IgG4+; relação IgG4+/IgG+ > 40% com >10 células plasmáticas IgG4+/campo de grande aumento.<sup>3</sup> Importa recordar que uma concentração sérica de IgG4 elevada não é um marcador específico de DR-IgG4 uma vez que pode estar presente em diversos contextos (tumores malignos, doenças auto-imunes, doenças alérgicas).<sup>4,5</sup>

Síndrome de Sjögren, linfoma associado à mucosa do tecido linfóide (MALT) e sialadenite linfoepitelial são entidades a considerar no diagnóstico diferencial nesta forma de apresentação de DR-IgG4. Na síndrome de Sjögren tipicamente existem queixas de xerofthalmia e xerostomia com envolvimento das glândulas paratiróides, sendo incomum o atingimento exclusivo das glândulas submandibulares. Anticorpos anti-Ro/SSA e/ou anti-La/SSB positivos, ou a combinação de título elevado de ANAs e FR positivo suporta o diagnóstico. Histologicamente os achados podem sobrepor-se aos de DR-IgG4.

O linfoma MALT (linfoma de tecido linfóide associado à mucosa) caracteriza-se por uma proliferação de células B neoplásicas da zona marginal em associação a células linfóides em transformação e centros germinativos reactivos. Apesar de também poder existir hipergamaglobulinemia nas formas com diferenciação plasmocítica, a demonstração de monoclonalidade e mutações cromossômicas características permitem o diagnóstico.

A sialadenite linfoepitelial que frequentemente se observa na síndrome de Sjögren mas que pode ocorrer fora deste contexto caracteriza-se por numerosos infiltrados linfóides e dilatações quísticas dos ductos periféricos. Fibrose interlobular e células plasmáticas IgG4 estão tipicamente ausentes.

Os glicocorticóides, com resposta favorável habitual, são a primeira linha no tratamento da DR-IgG4, apesar de a recidiva ser frequente.<sup>6</sup> Outros agentes imunossupressores como azatioprina, metotrexato e rituximab constituem opções alternativas, sendo que o esquema terapêutico depende da extensão da doença. Perante o diagnóstico foi iniciada corticoterapia oral (0,5 mg/kg) com redução marcada da infiltração perioral e submandibular observada após 1 mês de tratamento, e comprovada por TC ao fim de 4 meses. No entanto, por evidência clínico-radiológica de progressão da fibrose retroperitoneal com surgimento de estenose ureteral e necessidade de colocação de Duplo J para alívio sintomático, a doente iniciou metotrexato (15 mg p.o./semana) com resposta clínica favorável.



## Qual o Seu Diagnóstico?

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

**Confidencialidade dos dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

**Protecção de pessoas e animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

**Consentimento dos Doentes:** Obtido.

*Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.*

*Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.*

*Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.*

*Protection of human and animal subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).*

*Patients consent: Obtained.*

### REFERÊNCIAS

1. Weindorf SC, Frederiksen JK. IgG4-related disease: a reminder for practicing pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 2017; 141:1476-83.
2. Wolfson AR, Hamilos DL. Recent advances in understanding and managing IgG4-related disease. *F1000Res.* 2017; 6:185.
3. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol.* 2012; 22:21-30.
4. Su Y, Sun W, Wang C, Wu X, Miao Y, Xiong H, et al. Detection of serum IgG4 levels in patients with IgG4-related disease and other disorders. *PLoS One.* 2015; 17;10:e0124233.
5. Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Mimori T, Chiba T. How to diagnose IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:e46.
6. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2009; 58: 1504-7.