

Pseudotumor Inflamatório do Fígado Relacionado A IGG4: Particularidades de um Diagnóstico Raro

IgG4 Related Inflammatory Pseudotumor of the Liver: Particularities of a Rare Diagnosis

Raquel Maia¹, Marta Jonet¹, João Serôdio¹, Catarina Favas¹, António Alves^{2,3}

Resumo

O pseudotumor inflamatório do fígado (PIF), é uma lesão tumoral não-neoplásica rara que constitui uma resposta inflamatória exagerada a uma agressão – infecção/trauma/doença autoimune. Recentemente foi estabelecida relação com IgG4. Apresenta-se o caso de um homem de 57 anos com adenocarcinoma da próstata e alcoolismo crónico, com febre e dor abdominal. Analiticamente, apresentava leucocitose (16100/uL), proteína-C-reativa e velocidade de sedimentação elevadas (52,7 mg/dL e 130 mm/h, respectivamente) e padrão de citólise hepática. Em tomografia computadorizada observaram-se nódulos hepáticos, sugestivos de secundarismo/lesão primitiva multifocal. Alfafetoproteína e serologias de vírus hepatotrópicos, foram negativas. Foi identificada bacteriemia a *Streptococcus viridans* e instituída antibioterapia dirigida, sem subsequente desaparecimento das lesões hepáticas. A determinação de IgG4 sérica foi de 188 mg/dL. A biópsia hepática mostrou proliferação fibroblástica com arranjo estoriforme, compatível com PIF e plasmócitos IgG4+. Sob corticoterapia, houve desaparecimento das lesões. O diagnóstico de PIF associado a IgG4 é raro, mas o prognóstico é habitualmente bom após corticoterapia.

Palavras-chave: Imunoglobulina G; Neoplasias do Fígado.

Introdução

Os pseudotumores inflamatórios constituem lesões tumorais não-neoplásicas, de etiologia não totalmente esclarecida. Admite-se que surjam na dependência de uma resposta inflamatória desajustada a uma agressão, seja ela infecciosa, traumática ou secundária a disrupção imune. Recentemente, foi admitido poder também tratar-se de uma doença relacionada com IgG4.¹ A primeira referência na literatura a pseudotumor inflamatório, foi feita por Brunn em 1939. No entanto, apenas em 1954, pelo seu

Abstract

Liver's inflammatory pseudotumor (LIP) is a rare, benign, nonneoplastic mass, that constitutes an exaggerated inflammatory response to an aggression – infection/trauma/auto-immune disease. Recently, an IgG4-related LIP has been recognized. We present a 57-year-old male with prostatic adenocarcinoma and chronic alcoholism with fever and abdominal pain. Laboratory tests showed leucocytosis (16100/uL), elevated C-reactive protein (52.7 mg/dL), high sedimentation rate (130 mm/h) and hepatic cytolysis. Hepatic nodules, suspicious of secondary/primary lesions were observed by computerized tomography. Alpha-fetoprotein and serotypes for hepatotropic viruses were negative. Streptococcus viridans was isolated in the blood cultures and targeted antibiotic therapy was started. Fever disappeared but hepatic lesions remained. Increased level of serum IgG4 (188 mg/dL) was observed. The liver biopsy showed myofibroblast proliferation with storiform pattern, suggesting LIP, and IgG4+ plasmocytes. Steroid therapy was initiated successfully. The diagnosis of IgG4 related LIP is rare, however, the prognosis is usually good after a course of steroid therapy.

Keywords: Immunoglobulin G; Liver Neoplasms.

aspecto mimetizante de neoplasia, foi designado como lesão pseudotumoral, por Umiker. O envolvimento do pulmão e da órbita é o mais comum, no entanto, já foram identificados pseudotumores inflamatórios em praticamente todos os tecidos.²

O pseudotumor inflamatório do fígado (PIF) foi pela primeira vez descrito em 1953 por Pack e Baker e tem maior expressão nos países asiáticos. O PIF constitui uma entidade nosológica rara e afecta sobretudo crianças e adultos jovens, com predomínio do sexo masculino.³ A prevalência de PIF relacionada com IgG4, é ainda menor, restringindo-se a referências pontuais na literatura. Na maioria dos casos, os PIF tratam-se de massas solitárias, com localização no lobo direito do fígado, sendo o diagnóstico em lesões múltiplas menos provável. Os doentes estão, na sua maioria, assintomáticos ao diagnóstico. Em situações menos frequentes, pode cursar com sintomatologia inespecífica (febre, mialgias e artralguas) ou ainda com icterícia e dor abdominal, por envolvimento das vias biliares. O exame

¹Serviço de Medicina IV, Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca, Amadora, Portugal

²Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca, Amadora, Portugal

³Instituto de Anatomia Patológica, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal



Figura 1: Imagens de ecografia hepática, obtidas após resolução de quadro infeccioso, ao 16º dia de internamento hospitalar. Fígado globoso, com várias áreas de heterogeneidade e hipoeogenicidade mal definidas do parênquima hepático, no lobo direito, a maior área com 88 mm, apresentando algumas áreas líquidas centrais. No segmento VII, identifica-se uma área de 96 mm, com menor ecogenicidade e limites geográficos mal definidos, no seio da qual se destacam duas lesões nodulares melhor definidas, hipoeogénicas, com halo espesso. Estas alterações são sugestivas de secundarismo e/ou zonas de necrose/abcedificação.

objectivo pode ser inocente ou demonstrar hepatomegalia. Imagiologicamente o PIF traduz-se como uma lesão mimetizante de carcinoma hepatocelular (CHC). A tomografia computadorizada (TC) é fundamental no diagnóstico diferencial entre estas duas entidades. Uma determinação de IgG4 sérica elevada é preditiva mas é não patognomónica de PIF relacionado com IgG4. A suspeita clínica/analítica de doença relacionada com IgG4, deve ser corroborada por histologia.⁴

Caso Clínico

Apresenta-se o caso de um homem de 57 anos, com adenocarcinoma da próstata, diverticulose cólica, hipertensão arterial e alcoolismo crónico, com quadro de febre e dor abdominal localizada ao hipocôndrio direito com 6 horas de evolução. Ao exame físico, apresentava hepatomegalia dolorosa. Analiticamente, a destacar leucocitose (16100/uL), proteína-C-reativa (PCR) 52,7 mg/dL, velocidade de sedimentação (VS) 130 mm/h, padrão de citólise hepática (aspartato aminotransferase 176 UI/L e alanina aminotransferase 226UI/L) e lesão renal aguda AKIN 3 (creatinina sérica 2,5 mg/dL). Foi admitida sépsis grave (de ponto partida indeterminado), colhidas hemoculturas e iniciada antibioterapia empírica de largo espectro. Apesar das medidas instituídas o doente evoluiu com instabilidade hemodinâmica com necessidade de internamento em unidade de cuidados intensivos. Do estudo subsequente efectuado, constatou-se em ecografia abdominal, a presença de 4 nódulos (o maior com 9 cm) no lobo hepático direito, sugestivos de secundarismo/lesão primitiva multifocal. A TC mostrou formação nodular extensa no lobo direito (9 cm de diâmetro), hipodensa com captação periférica de contraste e três outras formações nodulares no segmen-

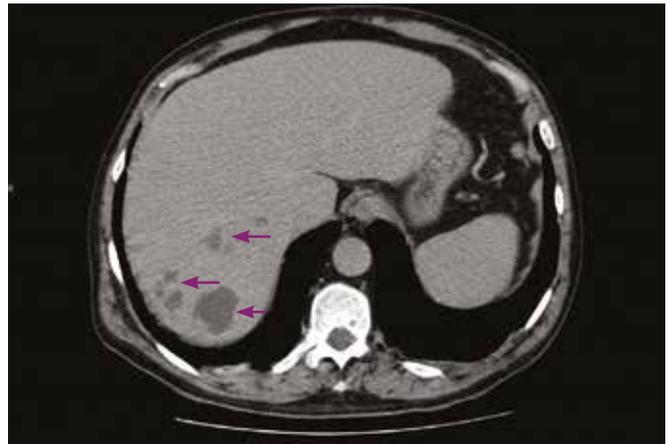


Figura 2: Imagens de tomografia computadorizada obtidas após resolução de quadro infeccioso, ao 18º dia de internamento hospitalar. Observam-se 4 formações nodulares hepáticas (a maior no segmento VII, com 78 mm de maior diâmetro), heterogéneas, com captação periférica de contraste.

to IV, de menores dimensões, mas de características idênticas, em provável relação com CHC multifocal/secundarismo. Alfa-fetoproteína, serologias de vírus hepatotrópicos, vírus Epstein-Barr e vírus da imunodeficiência humana, foram negativos. Posteriormente foi confirmado isolamento de *Streptococcus viridans* em hemoculturas, tendo-se excluído endocardite. Sob antibioterapia dirigida, observou-se resolução do quadro séptico. Nesta fase, repetiu-se ecografia hepática e TC abdominal, com persistência das lesões nodulares (Fig.s 1, 2 e 3), sendo realizada biópsia hepática que, para além de aspectos sugestivos de cirrose hepática, revelou um intenso infiltrado inflamatório misto em estroma de colagénio com fibroblastos e áreas de fibrose, compatível com pseudotumor inflamatório (Fig.s 4 e 5). A determinação sérica de IgG4 foi 188 mg/dL (normal: 3-200 mg/dL). A pesquisa de anticorpos anti-nucleares e anti-mitocôndria foi negativa. Assim, admitiu-se PIF na dependência de bacteriémia a *Streptococcus viridans*. Pela persistência das lesões hepáticas após resolução do quadro séptico, decidiu-se pelo início de prednisolona (PDN) na dose de 0,5 mg/kg/dia. Após 1,5 meses de corticoterapia, constatou-se total desaparecimento das lesões. Sob desmame de corticoterapia até 5 mg PDN/dia, observou-se reaparecimento das lesões em ressonância magnética e novo aumento dos parâmetros inflamatórios, pelo que se optou por novo incremento da dose de PDN (até 20 mg/dia), com subsequente redução lenta e progressiva. O doente manteve corticoterapia em baixa dose (\leq 5 mg PDN/dia) até 2 anos após início do quadro. Desde então, o doente manteve-se totalmente assintomático, com estudos imagiológicos seriados inocentes e valores seriados de VS e PCR negativos, respectivamente inferiores a 20 mm/h e 0,30 mg/dL.

Tendo em conta recrudescência de PIF sob desmame de corticoterapia, necessidade de corticoterapia prolongada e determinação de IgG4 sérica próxima do limite superior da normalidade, foi colocada a hipótese de PIF em relação com IgG4, tendo sido pedida revisão histológica. Nesta revisão constataram-se áreas de fibrose, em parte com arranjo estoriforme e prolifera-



Figura 3: Imagens de tomografia computadorizada obtidas após resolução de quadro infeccioso, ao 18º dia de internamento hospitalar. Observam-se 4 formações nodulares hepáticas (a maior no segmento VII, com 78 mm de maior diâmetro), heterogêneas, com captação periférica de contraste.

ção de miofibroblastos acompanhado de intenso infiltrado inflamatório misto com predomínio de plasmócitos; foram ainda identificadas imagens sugestivas de flebite obliterante. Na imunohistoquímica, contaram-se 71 plasmócitos IgG4+ num campo de grande ampliação (Fig. 6). Estes aspectos são sugestivos de doença relacionada com IgG4. IgG não interpretável, pelo que não foi calculado ratio IgG/IgG4.

Admite-se assim que o caso exposto se trate de PIF relacionado com IgG4, associado a uma infecção sistêmica grave.

Discussão

Múltiplas foram as etiologias colocadas para os PIF. Foi especulada a relação temporal com viagens a países asiáticos; com a existência de doença biliar e com a infecção gastro-intestinal⁵; com a existência de carcinomas gástricos⁶ e pseudoquistos pancreáticos⁷ e, mais recentemente, foi proposta a sua associação com IgG4.

Analisando a literatura, o facto de haver preferencial distribuição das lesões no lobo hepático direito, de se terem documentado tumores inflamatórios síncronos e de haver descrita a resolução de lesões pseudomoraes sob antibioterapia⁸⁻¹⁰, veio apoiar a hipótese de um agente infeccioso sistêmico. No entanto, são escassas na literatura as referências a isolamentos microbiológicos, em biópsia ou hemoculturas. Quando identificados, prevalecem parasitas, cocos Gram positivos, *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*.^{5,8,11} No caso exposto, foi confirmado o isolamento de *Streptococcus viridans* (coco Gram positivo), o que está concordante com a literatura.

A doença relacionada com IgG4 mais frequente é a pancreatite autoimune de tipo 1, no entanto, qualquer órgão pode estar envolvido.¹² O envolvimento hepático é mais raro, estando identificados na PubMed apenas 14 casos de PIF relacionados com IgG4.

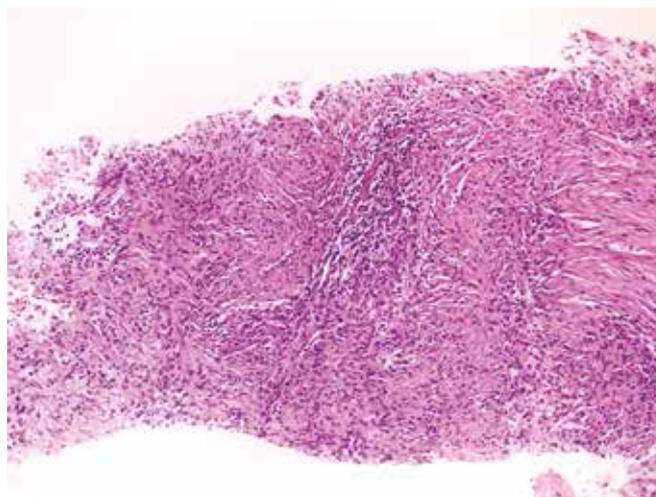


Figura 4: Ampliação média, corada com hematoxilina e eosina: Fragmento de biópsia hepática em que se observa uma proliferação de células fibroblásticas/miofibroblásticas, com áreas de fibrose em parte com arranjo estoriforme. No centro da figura observa-se infiltrado inflamatório na periferia de uma estrutura vascular, que favorece tratar-se de flebite obliterante.

Mediante a existência de dúvida diagnóstica, entre PIF e CHC ou associação a IgG4, impõe-se a caracterização histológica.

No caso clínico apresentado, o doente mostrava sinais de cirrose hepática, pelo que a evolução para CHC neste contexto era provável. A existência de metastização hepática isolada secundária a neoplasia prostática é rara. Por outro lado, o doente apresentou-se com um quadro agudo, com infecção sistêmica grave e sem sintomas consumptivos evidentes, o que torna menos provável a hipótese de atipia subjacente. Não obstante, a determinação sérica de IgG4 superior a 135 mg/dL (valor estabelecido na literatura como *cut-off* para suspeição de doença por IgG4) e a morosidade no desmame da corticoterapia, inclusivamente com recrudescência das lesões, faziam levantar a suspeita de uma doença rara, relacionada com IgG4.

A caracterização histológica é o método de eleição para o esclarecimento etiológico destas lesões e faz-se por biópsia hepática. A constatação da existência de matriz de colagénio densamente hialinizado com infiltrado de células plasmáticas e fibroblastos dispersos, sobretudo em veias de grande e médio calibre sugere PIF.¹⁰ A presença de áreas de fibrose com arranjo estoriforme, de flebite obliterante, de plasmócitos IgG4+ numa concentração superior a 10 células/campo de alta potência e de um ratio IgG4/IgG superior a 40% em biópsia hepática, conferem características histológicas prováveis de corresponder a doença por IgG4.^{4,13}

Uma vez confirmado histologicamente o diagnóstico de PIF, a resolução cirúrgica não é opção. Relativamente à abordagem conservadora, não existe até ao momento consenso. Admite-se que, uma vez identificada a causa subjacente e efectuado o tratamento em conformidade, haja resolução das lesões inflamatórias pseudotumorais. O papel da corticoterapia como terapêutica adjuvante está também pouco esclarecido no PIF, reser-

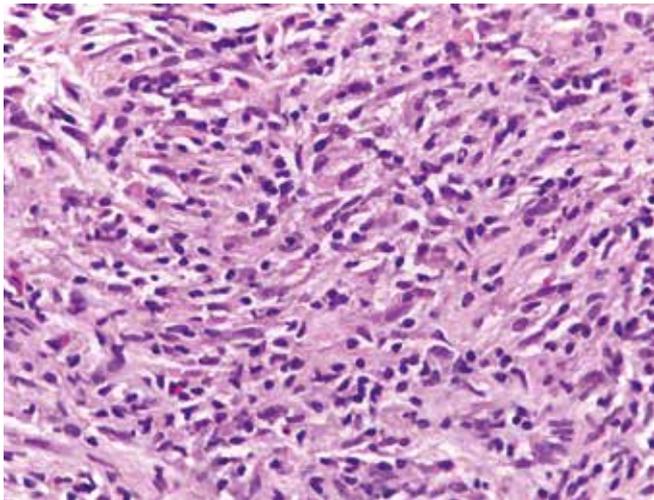


Figura 5: Grande ampliação, corada com hematoxilina e eosina: Para além da proliferação de células fibroblásticas/miofibroblásticas, observa-se um infiltrado inflamatório misto com linfócitos, eosinófilos e um predomínio de plasmócitos.

vando-se o seu uso ao controlo sintomático e à diminuição do tamanho das lesões, nos casos refractários à antibioterapia.^{10,14} Nos casos de PIF relacionado com IgG4, o uso de corticoterapia é consensual como primeira linha terapêutica, reservando-se o uso de fármacos modificadores de doença (metotrexato, azatioprina e leflunomida) e/ou terapêutica biológica (rituximab, infliximab), aos casos refractários à corticoterapia.^{4,13,15} No caso clínico exposto, houve necessidade de efectuar um desmame moroso e gradual da corticoterapia, por recrudescência das lesões hepáticas. No entanto, na ausência de descompensação metabólica e na presença de uma dose de PDN maioritariamente inferior a 5 mg/dia, decidiu-se por não associar terapêutica poupadora de corticoides.

Em conclusão, apesar de pouco frequente, é mandatório suspeitar de PIF no diagnóstico diferencial de massas hepáticas, sobretudo se os achados analíticos/imagiológicos não forem típicos de CHC/secundarismo. O grau de suspeição deve ser ainda maior num doente sem sintomas consumptivos e com quadro infeccioso sistémico subjacente. Mediante casos de PIF refractários a antibioterapia, com significativa melhoria após instituição de corticoterapia e valor de IgG4 sérico superior a 135 mg/dL, deve pensar-se numa eventual relação com IgG4. O estudo histológico corrobora o diagnóstico. Uma vez estabelecido diagnóstico de PIF, com ou sem relação com IgG4, o tratamento é médico. ■

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Direito à Privacidade e Consentimento Informado: Os autores declaram que nenhum dado que permita a identificação do doente aparece neste artigo.

Protecção de Seres Humanos e Animais: Os autores declaram que não foram realizadas experiências em seres humanos ou animais.

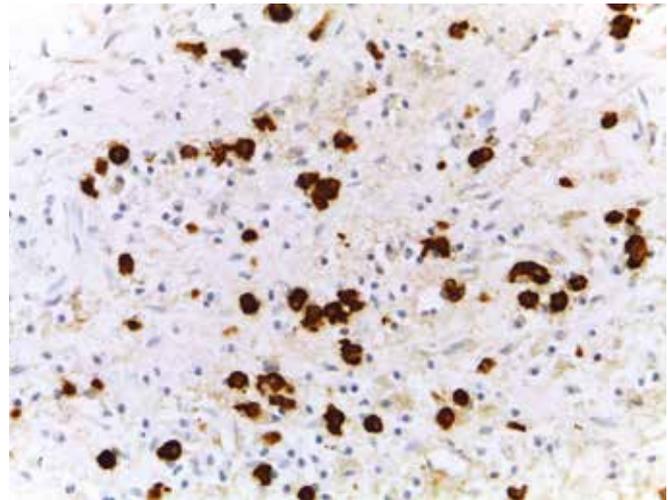


Figura 6: Grande ampliação, imunohistoquímica - IgG4: No estudo imunohistoquímico identificaram-se numerosos plasmócitos com positividade para IgG4, tendo-se contado até 71 num campo de grande ampliação (não representado na totalidade nesta figura).

Correspondência: Raquel Maia - araquelmia@gmail.com
Serviço de Medicina IV, Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca, Amadora, Portugal
IC19, 2720-276 Amadora, Portugal

Recebido: 09/10/2017

Aceite: 13/12/2017

REFERÊNCIAS

1. Shibata M, Matsubayashi H, Aramaki T, Uesaka K, Tsutsumi N, Sasaki K, et al. A case of IgG4-related hepatic inflammatory pseudotumor replaced by an abscess after steroid treatment. *BMC Gastroenterol.* 2016;16:89.
2. Narla LD, Newman B, Spottswood SS, Narla S, Kolli R. Inflammatory pseudotumor. *Radiographics.* 2003;23:719-29.
3. Levy S, Sauvanet A, Diebold MD, Marcus C, Da Costa N, Thieffin G. Spontaneous regression of an inflammatory pseudotumor of the liver presenting as an obstructing malignant biliary tumor. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:371-4.
4. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012;25:1181-92.
5. Le Borgne J, Lehur PA, Bitar O, Prunet D, Rochedreux A, Lenne Y. Les pseudo-tumeurs inflammatoires du foie. A propos de deux cas. *Chirurgie.* 1991;117:840-6; discussion 6-7.
6. Grouls V. Pseudolymphoma (inflammatory pseudotumor) of the liver. *Zentralbl Allg Pathol.* 1987;133:565-8.
7. Collina G, Baruzzi G, Eusebi V. Inflammatory pseudotumor of the liver: report of two cases. *Tumori.* 1987;73:407-12.
8. Lupovitch A, Chen R, Mishra S. Inflammatory pseudotumor of the liver. Report of the fine needle aspiration cytologic findings in a case initially misdiagnosed as malignant. *Acta Cytol.* 1989;33:259-62.
9. Rosa B, Moutinho-Ribeiro P, Pereira JM, Fonseca D, Lopes J, Amendoira I, et al. Ghost tumor: an inflammatory pseudotumor of the liver. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;8:630-3.
10. Balabaud C, Bioulac-Sage P, Goodman ZD, Makhlof HR. Inflammatory pseudotumor of the liver: a rare but distinct tumor-like lesion. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;8:633-4.
11. Kawaguchi T, Mochizuki K, Kizu T, Miyazaki M, Yakushijin T, Tsutsui S, et al. Inflammatory pseudotumor of the liver and spleen diagnosed by percutaneous needle biopsy. *World J Gastroenterol.* 2012;18:90-5.
12. Pieringer H, Parzer I, Wohrer A, Reis P, Oppl B, Zwerina J. IgG4-related disease: an orphan disease with many faces. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:110.
13. Umehara H, Nakajima A, Nakamura T, Kawanami T, Tanaka M, Dong L, et al. IgG4-related disease and its pathogenesis-cross-talk between innate and acquired immunity. *Int Immunol.* 2014;26:585-95.
14. Pfeifer L, Agaimy A, Janka R, Boxberger F, Wein A, Neurath MF, et al. Complete long-term remission of an inflammatory pseudotumor under corticosteroid therapy. *Case Rep Oncol.* 2011;4:304-10.
15. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol.* 2012;22:1-14.