

Afección del sistema nervioso central en la enfermedad relacionada con IgG4: descripción de un caso y revisión de la bibliografía

Adriana L. Vanegas-García, Yamile Calle-López, Carlos H. Zapata, Diana M. Álvarez-Espinal, Yesid A. Saavedra-González, Juan C. Arango-Viana

Introducción. La enfermedad relacionada con IgG4 es una entidad clínica multisistémica recientemente descrita y que se presenta con diferentes manifestaciones clínicas. Los órganos que están afectados con mayor frecuencia son el páncreas, la vía biliar y las glándulas salivales, y es menos frecuente la afección del sistema nervioso central.

Caso clínico. Mujer de 33 años con alteraciones cognitivas, alucinaciones, cefalea, síndrome convulsivo, sinusitis maxilar con afección ósea y evidencia de paquimeningitis y panhipofuitarismo, con biopsia meníngea que confirmó una enfermedad relacionada con IgG4, tras haberse descartado causas secundarias. Se inició tratamiento con glucocorticoides y azatioprina, sin recaídas después de 12 meses de seguimiento.

Conclusiones. Se debe considerar el diagnóstico de enfermedad relacionada con IgG4 en casos de paquimeningitis hipertrófica e hipofisitis, incluso sin que se acompañen de otras manifestaciones sistémicas, siempre que se hayan descartado otras causas más frecuentes. El tratamiento de elección son los glucocorticoides, y puede ser necesario añadir otro inmunosupresor como ahorrador de esteroides y para evitar las recaídas. Se necesitan estudios prospectivos para evaluar las diferentes manifestaciones clínicas y paraclínicas y establecer los resultados del tratamiento a largo plazo.

Palabras clave. Convulsiones. Enfermedad relacionada con IgG4. Hipofisitis. IgG4. Paquimeningitis hipertrófica. Sistema nervioso central.

Introducción

La enfermedad relacionada con IgG4 es un trastorno multisistémico recientemente conocido [1]. Los órganos que con mayor frecuencia están afectados son el páncreas, la vía biliar y las glándulas salivales [2]. Es poco frecuente que se afecte el sistema nervioso central, pero se ha descrito afección meníngea, parenquimatosa e hipofisaria [3]. Notificamos el caso de una mujer con manifestaciones neuropsiquiátricas y neuroendocrinas secundarias a una enfermedad relacionada con IgG4, confirmada por biopsia meníngea.

Caso clínico

Mujer de raza negra, de 33 años, sin antecedentes personales o familiares de interés, con cuadro clínico de tres años de evolución que inició con episodios psicóticos y paranoides, convulsiones focales y síntomas respiratorios superiores. En una tomografía axial computarizada contrastada de cráneo se encontró sinusitis frontal bilateral y maxilar derecha,

con afección del hueso maxilar. No se comunicó realce meníngeo ni lesiones parenquimatosas. La biopsia de senos paranasales reveló fibrosis angiocéntrica eosinofílica, con aislamiento de microorganismos propios de la cavidad oral; no se realizaron estudios de inmunohistoquímica en esta muestra.

Recibió tratamiento con clindamicina 600 mg/8 h durante 42 días, fluconazol 400 mg/día durante 90 días y prednisolona 0,5 mg/kg/día durante tres meses, con mejoría tanto de los síntomas respiratorios como de los neurológicos. Un año después presentó aumento en la frecuencia de las convulsiones pese al tratamiento anticonvulsionante, cefalea frontal, disminución progresiva de la agudeza visual bilateral, galactorrea, oligomenorrea, pérdida de peso y episodios de hipotensión.

En la exploración física se encontró presión arterial de 90/55 mmHg, anosmia bilateral, agudeza visual bilateral de cuenta dedos a 50 cm, campimetría por confrontación sin recorte y fondo de ojos sin edema de papila, sin otros hallazgos relevantes. En los estudios complementarios no se encontró evidencia de afección pulmonar, renal, cutánea ni organomegalias. El estudio del líquido cefalorraquídeo

Servicio de Reumatología; Hospital Universitario de San Vicente Fundación (A.L. Vanegas-García). Grupo de Reumatología; Universidad de Antioquia (A.L. Vanegas-García). Servicio de Neurología (Y. Calle-López, C.H. Zapata); Servicio de Medicina Interna (D.M. Álvarez-Espinal, Y.A. Saavedra-González); Departamento de Patología (J.C. Arango-Viana); Facultad de Medicina; Universidad de Antioquia; Medellín, Colombia.

Correspondencia:

Dra. Adriana Lucía Vanegas García. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de San Vicente Fundación. Calle 64, n.º 51 D 154. Medellín, Colombia.

E-mail:

adrianavanegas@gmail.com

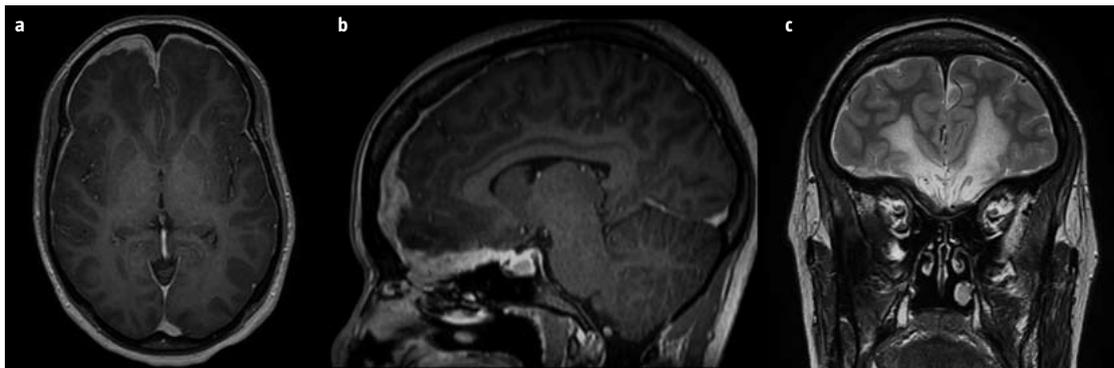
Aceptado tras revisión externa: 07.06.16.

Cómo citar este artículo:

Vanegas-García AL, Calle-López Y, Zapata CH, Álvarez-Espinal DM, Saavedra-González YA, Arango-Viana JC. Afección del sistema nervioso central en la enfermedad relacionada con IgG4: descripción de un caso y revisión de la bibliografía. Rev Neurol 2016; 63: 119-24.

© 2016 Revista de Neurología

Figura 1. Resonancia magnética cerebral. a) T₁ contrastada: realce paquimeningeo frontal y lesiones hipointensas en la sustancia blanca bifrontal; b) T₁ contrastada: engrosamiento frontobasal de la duramadre que afecta a la silla turca; c) FLAIR: hiperintensidades en la sustancia blanca bifrontal, en concordancia con las hipointensidades visualizadas en 'a'.



fue normal y descartó infección bacteriana y tuberculosis. Las serologías para lúes y virus de la inmunodeficiencia humana fueron negativas. Se documentó hiperprolactinemia, hipotiroidismo central e hipocortisolismo. La eritrosedimentación, la proteína C reactiva, la calcemia y la calciuria fueron normales. Los anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos por inmunofluorescencia indirecta y análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas fueron negativos. Tenía niveles séricos de IgG elevados (3.600 mg/dL; normal: 700-1.600 mg/dL), pero no se tuvo acceso a la medición de los niveles séricos de la IgG4.

La resonancia magnética contrastada encefálica mostró paquimeningitis hipertrófica frontobasal bilateral que afectaba a la silla turca y afectación parenquimatosa inflamatoria subcortical de ambos lóbulos frontales (Fig. 1).

La biopsia meníngea reveló infiltrado inflamatorio mononuclear y plasmocitario con distribución estoriforme, cuerpos de Russell intraplasmocitarios, flebitis obliterante y más de 10 células plasmáticas positivas para IgG4 por campo de alto poder a 40× en la inmunohistoquímica (Figs. 2 y 3). Las tinciones especiales y los cultivos para hongos y micobacterias fueron negativos.

Dados los hallazgos histopatológicos, radiológicos y el cuadro clínico compatible, se diagnosticó enfermedad relacionada con IgG4 y se inició tratamiento con prednisolona 1 mg/kg/día, azatioprina 2 mg/kg/día, levetiracetam 500 mg/12 h y suplemento de calcio y levotiroxina. Tuvo resolución de la cefalea, mejoría de la agudeza visual hasta llegar

a 20/30 en ambos ojos y control del síndrome convulsivo. Se logró el descenso progresivo de la dosis de prednisolona hasta 5 mg/día, sin recaídas después de ocho meses de tratamiento. No se han realizado mediciones de la IgG ni de la IgG4 durante el seguimiento.

Discusión

La enfermedad relacionada con IgG4 es una condición fibroinflamatoria que puede afectar prácticamente a cualquier órgano, y es menos frecuente la afectación del sistema nervioso central [4]. El reconocimiento de esta entidad clínica ha permitido asignar el diagnóstico de enfermedad relacionada con IgG4 a algunos casos previamente clasificados como paquimeningitis hipertrófica idiopática o hipofisitis idiopática [5]. Lin et al [3] publicaron las características clínicas de 118 pacientes con enfermedad relacionada con IgG4 y encontraron predominio en los hombres, con una edad media de 53 años. Los síntomas más frecuentes fueron inflamación de las glándulas lacrimales (32,2%), linfadenopatías (65,3%), sialoadenitis (64,4%), dacrioadenitis (50,8%), pancreatitis autoinmune (38,1%), afección pulmonar (27,1%), periaortitis y fibrosis retroperitoneal (26,3%), prostatitis (35,4%), afección renal (24,6%), colangitis esclerosante (17,8%), sinusitis (12,7%) y pseudotumor inflamatorio (8,5%). La fibrosis mediastinal, la afección cutánea, la tiroiditis esclerosante, la hipofisitis, la orquitis y la colitis fueron infrecuentes. En la mayoría se documentó afec-

ción multiorgánica. El 61,9% de los pacientes tenía historia de alergias, incluyendo rinitis alérgica y asma. Los niveles séricos de IgG4 se encontraron elevados en el 97,5% de los pacientes y se correlacionaron con el número de órganos afectados [3].

En cuanto a la afección del sistema nervioso central, se ha comunicado paquimeningitis hipertrófica [6,7], hipofisitis [7] y, en menor grado, afectación parenquimatosa [8]. En una revisión sistemática [9] se describieron 33 pacientes con paquimeningitis hipertrófica por enfermedad relacionada con IgG4 confirmada por biopsia, de los cuales el 64% eran hombres. El síntoma principal fue la cefalea (67%). Otros síntomas fueron parálisis de los nervios craneales (33%), alteración visual (21%), paresia (15%), parestesias (12%) e hipoacusia (9%), y menos comunes son las convulsiones (6%) y el deterioro cognitivo (3%). Se plantea que los síntomas focales (alteraciones visuales y paresia de los nervios craneales) pueden correlacionarse con fenómenos compresivos secundarios a la hipertrofia de la duramadre, y que las manifestaciones más globales (cefalea y convulsiones) pueden ser secundarias a la inflamación extensa de la duramadre basal o hemisférica. Recientemente se publicaron otros dos casos de paquimeningitis hipertrófica, uno de ellos con hipofisitis [6,7].

Otros autores también han descrito pacientes con hipofisitis por enfermedad relacionada con IgG4 que presentaron diabetes insípida e hipopituitarismo, incluyendo insuficiencia suprarrenal, hipogonadismo e hipotiroidismo con resonancia magnética que muestra hipertrofia de la pituitaria, captación supraselar y ensanchamiento del tallo hipofisario [7,10,11]. Takahashi et al estudiaron a 170 pacientes con hipopituitarismo o diabetes insípida central para estimar la prevalencia de la hipofisitis por enfermedad relacionada con IgG4. Midiendo las concentraciones séricas de IgG4, establecieron la afección de otros órganos y realizaron análisis de inmunohistoquímica para detectar la infiltración de células IgG4 positivas. Diagnosticaron siete pacientes con hipofisitis por enfermedad relacionada con IgG4 correspondientes al 4% del total de los pacientes y al 30% de los pacientes con hipofisitis no explicada por tumores o alteraciones congénitas. Cuatro tenían afección de otros órganos en el momento del inicio de los síntomas endocrinos [12]. Se ha descrito también la presencia de síntomas motores focales asociados a deterioro cognitivo [4] y afección subcortical de predominio periventricular [13]. Uno de los pacientes descritos tenía afectación en la hoz del cerebro que se extendía al lóbulo frontal derecho, similar a lo encontrado en la paciente descrita [8].

Figura 2. Biopsia de meninges. a) Duramadre con denso infiltrado inflamatorio mononuclear y células plasmáticas, patrón de distribución estoriforme (flechas), H-E a 10×; b) Células plasmáticas con cuerpos de Russell (flecha blanca), tipo de célula dominante en el medio de infiltrado inflamatorio y de múltiples células eosinófilas. Nótese la obliteración del vaso venoso conocida como flebitis obliterante (flecha negra), H-E a 40×.

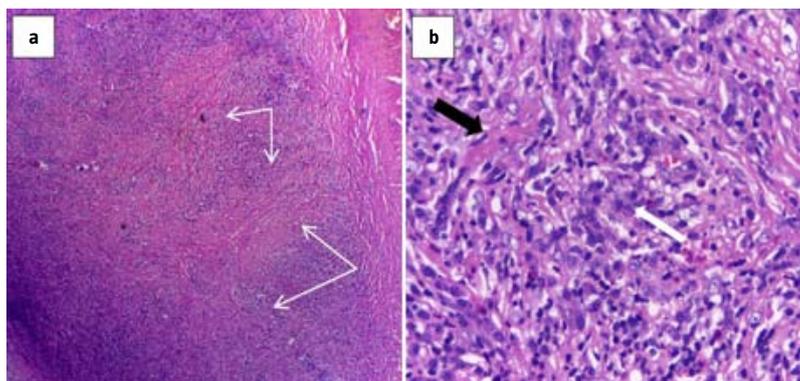
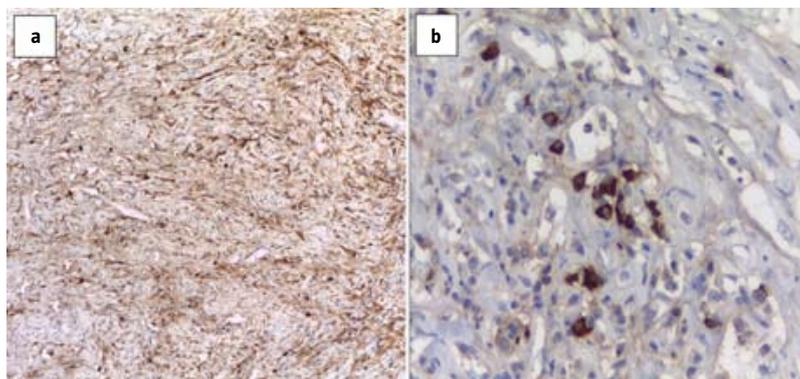


Figura 3. Inmunohistoquímica para IgG4 en una biopsia de meninges. a) Múltiples células plasmáticas positivas para IgG4 que infiltran las capas meníngeas a 10×; b) Se observan más de 10 células plasmáticas positivas para IgG4 por campo de alto poder a 40×.



En los pacientes con sospecha de afectación neurológica por enfermedad relacionada con IgG4 es imprescindible descartar enfermedades granulomatosas, infecciosas o no (tuberculosis, sarcoidosis y granulomatosis con poliangeítis), y neoplásicas (linfoma principalmente) antes de realizar el diagnóstico de enfermedad relacionada con IgG4 (diagnóstico de exclusión) [5,8]. En la resonancia magnética se encuentra engrosamiento dural (localizado o difuso), masas en las meninges e hiperintensidad de la hipófisis, que realzan con el contraste [9]. En los casos comunicados a los que se les realizó estudio

de líquido cefalorraquídeo, éste se describe claro, con niveles variables de proteínas (44-260 mg/dL), sin bandas oligoclonales, con glucosa normal, células entre 1 y 112/ μ L de predominio linfocítico, sin células anormales y elevación de los niveles de IgG4 [14].

Hamano et al comunicaron la asociación de altas concentraciones de IgG4 en el suero e infiltrados de células plasmáticas positivas para IgG4 en las biopsias de pacientes con pancreatitis autoinmune [15]. Estos hallazgos se han observado en otros órganos, conforman las características histopatológicas de la enfermedad relacionada con IgG4 y son: infiltrado linfoplasmocítico denso, fibrosis con patrón estoriforme (en radio de rueda de carro), flebitis obliterante, flebitis sin obliteración del lumen e infiltrado ocasional por eosinófilos [16,17]. El consenso de expertos sobre los hallazgos histopatológicos de la enfermedad relacionada con IgG4 [18] concluyó que, aunque la biopsia es una ayuda en el proceso, para el diagnóstico definitivo es necesario tener un contexto clínico e imaginológico apropiado. Dicho consenso apoyó tres grados de certeza diagnóstica basados en los hallazgos histopatológicos: altamente sugestivo, probable o insuficiente para enfermedad relacionada con IgG4, de acuerdo con si tenían dos o más, una o ninguna característica histopatológica, respectivamente. Los hallazgos histopatológicos de la paciente son altamente sugestivos de enfermedad relacionada con IgG4 por presentar infiltrado linfoplasmocítico denso, fibrosis con patrón estoriforme y flebitis obliterante (Fig. 2). La inmunohistoquímica para IgG4 en meninges es positiva si hay más de 10 células por campo de alto poder [18]. Este hallazgo es importante, principalmente cuando los niveles en el suero de IgG4 son normales. La relación tisular de células plasmáticas positivas para IgG4/IgG > 40% se considera un parámetro opcional a la sola tinción de IgG4 para el diagnóstico de enfermedad relacionada con IgG4 y no fue determinada en este caso [5,18].

Se ha generado controversia sobre a qué pacientes tratar, teniendo en cuenta que algunos pacientes pueden ser asintomáticos o cursar con síntomas autolimitados [1]. Sin embargo, puede presentarse un daño de órgano diana independiente o no de los síntomas, por lo que el consenso internacional para el manejo de la enfermedad relacionada con IgG4 recomienda tratar a los pacientes con enfermedad sintomática e individualizar el manejo según el órgano afectado, y es urgente iniciar el tratamiento en la paquimeningitis, la aortitis, la fibrosis retroperitoneal, la nefritis tubulointersticial, la pericarditis, la pancreatitis o la estenosis de las vías biliares [19].

Los glucocorticoides son la primera línea de tratamiento, lo que se basa en datos extrapolados de pacientes con pancreatitis autoinmune, en quienes se demostró una rápida mejoría sintomática, pero con recaídas de más del 20% [20]. Un estudio de Kamisawa et al que analizó a 563 pacientes con pancreatitis autoinmune, de los cuales el 82% fueron tratados con prednisolona 30-40 mg/día, demostró que aunque un 74% de los pacientes obtuvo remisión espontánea, el 98% de los pacientes tratados con glucocorticoides obtuvo remisión (en seis meses de promedio); sin embargo, las recaídas fueron del 20-24% independientemente de la dosis empleada, y sólo el 63% de los pacientes disminuyó los niveles séricos de IgG4 con respecto al basal, lo cual demuestra que este examen no es un buen predictor de remisión [21]. Los glucocorticoides se han evaluado en manifestaciones extrapancreáticas en estudios observacionales pequeños que han mostrado resultados similares en cuanto a respuesta sintomática inicial, pero no existen estudios que definan el régimen adecuado o el esquema de descenso de las dosis [22]. Ghazale et al, en 53 pacientes con colangitis asociada a IgG4, utilizaron prednisolona 40 mg/día durante cuatro semanas con descenso de 5 mg/semana hasta completar 11 semanas de tratamiento; sin embargo, el 53% de los pacientes recayó al suspender los glucocorticoides [23].

La dosis de glucocorticoides empleada depende de la evaluación del beneficio sobre el órgano afectado y el riesgo de recaída. Kamisawa et al sugieren usar prednisolona 0,6 mg/kg/día durante 2-4 semanas, con descenso de la dosis en 3-6 meses hasta 5 mg/día, dejando una dosis de mantenimiento de 2,5-5 mg/día hasta completar tres años, con recaídas del 25% [24]. En los pacientes en los que no es posible disminuir la dosis de glucocorticoides por recaídas o en quienes los síntomas persisten a pesar de su uso, se aconseja dar un medicamento inmunosupresor adicional [19]. Es controvertido iniciarlos desde el comienzo del tratamiento, como terapia ahorradora de glucocorticoides y para evitar las recaídas al suspenderlos. El grupo japonés [24] recomienda su uso solamente en casos refractarios. Otros grupos [25] prefieren el inicio de terapia conjunta para disminuir de forma temprana la dosis de glucocorticoides recibida, además de contrarrestar la alta tasa de recaídas. Existen descripciones de casos y estudios observacionales pequeños en los que se ha utilizado azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida y rituximab, con resultados prometedores. No obstante, no existen ensayos prospectivos que muestren la real eficacia y seguridad de dichos fármacos en esta enfermedad [19]. Carruthers et al estudia-

ron a 30 pacientes con enfermedad relacionada con IgG4. El 87% de los pacientes recibió tratamiento inicial con rituximab, sin glucocorticoides, y el 77% tuvo mejoría de un índice de actividad que incluía parámetros clínicos, paraclínicos e histológicos en un período menor de seis meses, con una tasa de recaídas a un año del 23% [26].

En conclusión, la enfermedad relacionada con IgG4 es una condición fibroinflamatoria, heterogénea, que puede afectar a cualquier órgano, y es menos frecuente la afectación del sistema nervioso central; histológicamente se caracteriza por infiltrado linfoplasmocítico denso rico en células plasmáticas IgG4, fibrosis estoriforme y flebitis obliterante, pero es necesario descartar otras enfermedades inflamatorias, infecciosas y neoplásicas antes de realizar su diagnóstico. Los glucocorticoides son la primera línea de tratamiento, con la adición de otros agentes inmunosupresores como ahorradores de esteroides o en caso de recurrencia, pero son necesarios ensayos clínicos que comprueben su eficacia especialmente al suspender los glucocorticoides. A medida que avance el conocimiento sobre esta enfermedad, evolucionará el algoritmo de tratamiento. Es necesario tener un alto nivel de sospecha para diagnosticarla, especialmente cuando hay manifestaciones neurológicas aisladas. En el caso que presentamos se destaca la afectación parenquimatosa e hipofisaria (además de la paquimeningitis y sinusitis), y la excelente respuesta al tratamiento con glucocorticoides (hasta lograr dosis bajas) y azatioprina sin recaídas después de 12 meses de seguimiento.

Bibliografía

- Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet* 2015; 385: 1460-71.
- Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 539-51.
- Lin W, Lu S, Chen H, Wu Q, Fei Y, Li M, et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients. *Rheumatology* 2015; 54: 1982-90.
- Regev K, Nussbaum T, Cagnano E, Giladi N, Karni A. Central nervous system manifestation of IgG4-related disease. *JAMA Neurol* 2014; 71: 767-70.
- Lindstrom KM, Cousar JB, Lopes MBS. IgG4-related meningeal disease: clinico-pathological features and proposal for diagnostic criteria. *Acta Neuropathol* 2010; 120: 765-76.
- Rodríguez-Castro E, Fernández-Lebrero A, López-Dequidt IA, Rodríguez-Osorio X, López-González FJ, Suárez-Peñaranda JM, et al. Paquimeningitis hipertrófica secundaria a enfermedad relacionada con IgG4: descripción de un caso y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol* 2015; 61: 308-12.
- Blanco-Cantó ME, Dávila-González P, López de Silanes C, Cuadrado-Pérez ML, Ortega G, Porta-Etessam J. Hipofisitis linfocitaria y paquimeningitis hipertrófica: descripción de un posible caso asociado a las patologías IgG4. *Rev Neurol* 2015; 60: 504-8.
- Li L, Tse PY, Tsang FC, Lo RC, Lui W, Leung GK. IgG4-related hypertrophic pachymeningitis at the falx cerebri with brain parenchymal invasion: a case report. *World Neurosurg* 2015; 84: 591. e7-10.
- Lu LX, Della-Torre E, Stone JH, Clark SW. IgG4-related hypertrophic pachymeningitis: clinical features, diagnostic criteria, and treatment. *JAMA Neurol* 2014; 71: 785-93.
- Harano Y, Honda K, Akiyama Y, Kotajima L, Arioka H. A case of IgG4-related hypophysitis presented with hypopituitarism and diabetes insipidus. *Clin Med Insights Case Rep* 2015; 8: 23-6.
- Ngaosuwan K, Trongwongsa T, Shuangshoti S. Clinical course of IgG4-related hypophysitis presenting with focal seizure and relapsing lymphocytic hypophysitis. *BMC Endocr Disord* 2015; 15: 64.
- Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Taniguchi M, Yamamoto M, Matsumoto R, et al. The prevalence of IgG4-related hypophysitis in 170 consecutive patients with hypopituitarism and/or central diabetes insipidus and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: 161-72.
- Joshi D, Jager R, Hurel S, Pereira SP, Johnson GJ, Chapman M, et al. Cerebral involvement in IgG4-related disease. *Clin Med* 2015; 15: 130-4.
- Della-Torre E, Passerini G, Furlan R, Roveri L, Chieffo R, Anzalone N, et al. Cerebrospinal fluid analysis in immunoglobulin G4-related hypertrophic pachymeningitis. *J Rheumatol* 2013; 40: 1927-9.
- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732-8.
- Kitagawa S, Zen Y, Harada K, Sasaki M, Sato Y, Minato H, et al. Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (Kuttner's tumor). *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 783-91.
- Chan SK, Cheuk W, Chan KT, Chan JKC. IgG4-related sclerosing pachymeningitis: a previously unrecognized form of central nervous system involvement in IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1249-52.
- 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.
- Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 1688-99.
- Khosroshahi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 67-71.
- 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.
- Bosco JJ, Suan D, Varikatt W, Lin MW. Extra-pancreatic manifestations of IgG4-related systemic disease: a single-centre experience of treatment with combined immunosuppression. *Intern Med J* 2013; 43: 417-23.
- Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706-15.
- Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Tanaka M. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol* 2010; 45: 471-7.
- Ebbo M, Daniel L, Pavic M, Seve P, Hamidou M, Andres E, et al. IgG4-related systemic disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. *Medicine* 2012; 91: 49-56.
- Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, Witzig TE, Wallace ZS, Hart PA, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1171-7.

Central nervous system in IgG4-related disease: case report and literature review

Introduction. IgG4-related disease is a recently described multisystemic clinical entity that can occur with different clinical manifestations. The most often affected organs are the pancreas, bile duct and salivary glands, with unusual central nervous system affection.

Case report. A 33 year old woman who presented with cognitive impairment, hallucinations, headache, convulsive syndrome, maxillary sinus inflammation with bone involvement and evidence of pachymeningitis and panhypopyuitarism with meningeal biopsy that confirmed IgG4-related disease, after ruling out secondary causes. Treatment was started with steroids and azathioprine without relapses after 12 months follow-up.

Conclusions. IgG4-related disease should be considered in cases of hypertrophic pachymeningitis and hypophysitis especially when no other cause has been found, even if they are not accompanied by other systemic disease manifestations, having ruled out other common causes. The treatment of choice is glucocorticoids and it could be needed to add another immunosuppressant agent as steroid sparing and to prevent relapses. Prospective studies are needed to evaluate the different clinical and paraclinical manifestations and to establish the results of long-term treatment.

Key words. Central nervous system. Hypertrophic pachymeningitis. Hypophysitis. IgG4. IgG4-related disease. Seizures.