

NOTA TÉCNICA 3513IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO**CÂMARA/VARA:** VARA ÚNICA**COMARCA:** Caxambu**I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:****IDADE:** 47 anos**SEXO:** Feminino**PEDIDO DA AÇÃO:** micofenolato de mofetila 500 mg**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** J848, H05.1**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** controlar sintomas**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG-59793**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2023.0003513**II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

Requisita parecer acerca do medicamento pleiteado

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

No caso em tela está descrito

14/12/2018-revisão de lâmina presença de plasmáticos IgG4(40 % dos plasmáticos), histiócitos CD 68, DD163 S100**06/06/2022** Em decorrência do achado de plasmáticos IgG4+ o pode corresponder doença relacionada IgG4. Não é possível afastar vasculite orbitaria . Sugere investiga doença autoimune**22/06/2022** TC de tórax opacidade em vidro fosco focos de consolidação em organização com piora do padrão em relação a TC 18/03/2022**09/10/2022** – achados compatíveis com pneumonite intersticial**15/12/2023** ??? Erro de data – exames dentro da normalidade negativo para Lupus Eritematoso Sistêmico

Micofenolato de mofetila é indicado para evitar a rejeição de órgãos transplantados e para o tratamento de rejeição que não esteja respondendo ao tratamento habitual em pacientes adultos que tenham recebido transplante de rins, coração ou fígado. Micofenolato de mofetila deve ser usado juntamente com a ciclosporina A e corticosteroides. Micofenolato de mofetila é um potente inibidor da enzima IMPDH, responsável pela proliferação e diferenciação de linfócitos, uma das principais células envolvidas no processo de rejeição de órgãos em casos de transplantes. Com menos linfócitos no sangue, diminuem também as chances de rejeição. Para evitar a rejeição, o micofenolato de mofetila está indicado logo depois do transplante.

O micofenolato de mofetila está disponível no SUS para o transplante cardíaco , transplante hepático, transplante renal, e lupus eritematoso sistêmico (M93, L93, M32-1, M32-8) .

No caso em tela o diagnóstico não está definido ainda , presumida doença autoimune a hipótese é de H05.1 e J84.8, doença relacionada a IgG4.

A **doença relacionada à IgG4(IgG4-RD)** é uma **doença** crônica imuno-mediada que muitas vezes se manifesta com envolvimento de múltiplos órgãos e massas semelhantes a tumores que afetam mais frequentemente o pâncreas, ductos biliares, glândulas lacrimais, tecidos orbitais, glândulas salivares, pulmões, rins, tecidos

IgG4 é o menos comum dos 4 subtipos de IgG. Sua função provavelmente varia de acordo com o contexto; na doença alérgica, considera-se que desempenhe um papel imune-inibidor na prevenção de reações anafiláticas a alérgenos. Também foi relatado ser útil na autoimunidade e na neoplasia, mas sua função nesses contextos é menos bem estabelecida. IgG4-RD tem uma ampla variedade de manifestações que são unificadas por seus achados histopatológicos e resposta ao tratamento.

A maioria dos pacientes são homens de meia-idade a mais velhos, mas a doença pode afetar pessoas de qualquer idade e sexo.

As manifestações clínicas da IgG4-RD costumam ser massas semelhantes a tumores ou hipertrofia de órgãos, que resultam de infiltração tecidual densa por células imunes e expansão da matriz extracelular. Um ou mais órgãos são afetados; os 11 órgãos considerados típicos da IgG4-RD são pâncreas, ductos biliares, glândulas lacrimais, tecidos orbitais, glândulas salivares, pulmões, rins, tecidos retroperitoneais, aorta, meninges e tireoide.

A maioria dos pacientes tem envolvimento de múltiplos órgãos no momento do diagnóstico, mas tende a ter um fenótipo dominante. Um estudo de 2019 identificou proporções aproximadamente iguais dos seguintes fenótipos clínicos.

Doença pancreato-hepato-biliar

O envolvimento pancreático geralmente se manifesta como uma pancreatite autoimune (tipo 1, relacionada à IgG4) e pode assumir a forma de

- Massa pancreática obstrutiva, com icterícia indolor e alargamento pancreático difuso
- Pancreatite aguda com dor abdominal e náuseas
- Pancreatite crônica latente e insidiosa com atrofia pancreática, insuficiência pancreática exócrina e/ou diabetes mellitus evidente

Pode ocorrer colangite esclerosante relacionada à IgG4, geralmente em pacientes que também têm pancreatite autoimune. Essa combinação é altamente sugestiva de IgG4-RD.

Fibrose retroperitoneal e/ou aortite

A IgG4-RD provavelmente é responsável pela maioria dos casos de fibrose retroperitoneal idiopática. Em geral, a fibrose é circunferencial ao redor da aorta (periaortite) ou somente sobre a parte anterolateral. A fibrose pode se estender inferiormente aos vasos ilíacos. A principal complicação é compressão ureteral que causa hidronefrose.

IgG4-RD também pode causar aortite não infecciosa da aorta torácica ou abdominal, que se distingue da fibrose retroperitoneal pela presença de espessamento ou realce circunferencial da parede aórtica mural nos exames de imagem. Às vezes, a aortite é complicada por aneurisma aórtico.

Doença limitada à cabeça e ao pescoço

As glândulas salivares maiores (p. ex., parótidas e/ou submandibulares) e glândulas lacrimais são comumente afetadas. As glândulas estão aumentadas bilateralmente e são indolores, mas geralmente sua função não está prejudicada. Níveis elevados de IgG4 e histopatologia característica ajudam a diferenciar IgG4-RD desses órgãos de doenças como síndrome de Sjögren e sarcoidose.

As órbitas podem ser afetadas. IgG4-RD é responsável por cerca de 25 a 50% dos casos de doença inflamatória orbital (anteriormente chamada pseudotumor orbital). IgG4-RD também pode causar miosite orbital.

Síndrome de Mikulicz clássica com envolvimento sistêmico

A síndrome de Mikulicz relacionada à IgG4 consiste no envolvimento combinado das glândulas lacrimais, parótidas e submandibulares. Quando associada a um nível sérico elevado de IgG4, essa manifestação é essencialmente diagnóstica da IgG4-RD.

Outros fenótipos

Pulmões e pleura podem estar envolvidos, às vezes com adenopatia hilar e nódulos pulmonares que podem lembrar sarcoidose. A histopatologia é essencial para diferenciar esses transtornos. Pode ocorrer doença pulmonar intersticial e causar deterioração significativa da função pulmonar, o que é incomum em pacientes sem doença pulmonar intersticial.

O envolvimento **renal** se manifesta mais frequentemente com uma nefrite tubulointersticial, geralmente com um comprometimento assintomático da função renal, às vezes exigindo diálise. Pode ocorrer proteinúria, algumas vezes no intervalo nefrótico, refletindo uma glomerulopatia associada, mas cilindros e/ou hematuria são infrequentes. Múltiplas massas renais e hipocomplementemia geralmente estão presentes.

Muitos outros tecidos podem estar envolvidos, incluindo pele, próstata, meninges e seios. Há evidências limitadas de envolvimento do encéfalo, trato gastrointestinal luminal, baço, medula óssea ou nervos periféricos.

A causa da IgG4-RD é desconhecida, mas considera-se que envolva a autoimunidade por causa da sua natureza crônica e insidiosa, o foco dos anticorpos nas autoproteínas (1) e a responsividade à imunossupressão. Caracteriza-se a IgG4-RD por infiltrado linfoplasmocitário denso composto de linfócitos T CD3+, linfócitos B ativados e plasmócitos com uma quantidade desproporcional expressando IgG4 (geralmente > 40% de todas as células que expressam IgG) (1). Classicamente, a inflamação progride ao longo do tempo para fibrose com um padrão "estoriforme" ou espiralado característico. Características adicionais incluem flebite obliterante e infiltrado eosinofílico leve. É importante ressaltar que o componente eosinofílico não deve estar mais proeminente do que o infiltrado linfoplasmocitário. A histopatologia pode diferir ligeiramente entre os tecidos; por exemplo, a fibrose estoriforme típica é menos comumente observada em glândulas lacrimais, parótidas e biópsias pulmonares. A maioria dos pacientes também tem níveis séricos elevados de IgG4, mas alguns têm níveis normais

Manifestações gerais comuns de IgG4-RD incluem linfadenopatia e perda ponderal. A perda ponderal é especialmente comum quando há envolvimento de múltiplos órgãos e/ou insuficiência pancreática exócrina. A febre é altamente incomum na IgG4-RD e deve levar à consideração de diagnósticos alternativos.

Outras manifestações são específicas aos órgãos afetados.

Envolvimento pancreático pode ser indolor, às vezes com icterícia se há uma massa pancreática obstrutiva, ou pode causar dor abdominal e náuseas se houver pancreatite aguda. Alguns pacientes apresentam pancreatite crônica mais latente e insidiosa e sintomas de insuficiência pancreática exócrina (p. ex., flatulência, distensão abdominal, esteatorreia, desnutrição, perda ponderal) e/ou insuficiência pancreática endócrina (p. ex., hiperglicemia assintomática ou diabetes mellitus franco).

Fibrose retroperitoneal manifesta-se mais frequentemente com dor no flanco ou nas costas, mas em geral é assintomática e identificada incidentalmente em exames de imagem abdominais. A aortite é quase sempre assintomática e identificada apenas incidentalmente por exames de imagem ou no pós-operatório após a ressecção da aorta.

Em geral, o envolvimento das **glândulas salivares e lacrimais** causa aumento bilateral indolor, mas pode ser assimétrico. Boca e/ou olhos secos são incomuns.

O envolvimento orbital pode causar proptose, dor orbital, edema periorbital ou dor aos movimentos extraoculares.

O **envolvimento pulmonar** pode ser assintomático ou causar tosse, dispneia ou pleurisia.

Diagnóstico da doença relacionada com IgG4

- Biópsia
- Dosagem de IgG4
- Níveis séricos de complemento (C3 e C4)
- Imagens seletivas

Suspeita-se do diagnóstico de IgG4-RD em pacientes que apresentam qualquer um dos fenótipos clínicos descritos acima. Deve-se considerar as outras causas a seguir de manifestações semelhantes:

- Envolvimento das glândulas salivares e lacrimais: síndrome de Sjögren, sarcoidose, HIV, hepatite C, linfoma, tumores da glândula salivar
- Envolvimento pulmonar: sarcoidose, granulomatose com poliangeíte, fibrose pulmonar idiopática, malignidade, tuberculose
- Envolvimento pancreático: pancreatite aguda ou crônica, câncer pancreático.
- Envolvimento aórtico: arterite de células gigantes
- Envolvimento retroperitoneal: linfoma, sarcoma, granulomatose com poliangeíte, doença de Erdheim-Chester
- Linfadenopatia: sarcoidose, linfoma, doença de Rosai-Dorfman, doença de Erdheim-Chester

Critérios de classificação para IgG4-RD publicados em 2019 , incluem 32 critérios de exclusão que podem ajudar a fazer um diagnóstico diferencial. Embora esses critérios não sejam projetados para fins diagnósticos, eles oferecem uma estrutura para pensar sobre a doença, incluindo exames sugeridos e interpretação dos resultados.

Embora o diagnóstico de IgG4-RD possa ser feito sem biópsia em um subconjunto de pacientes no contexto clínico apropriado (p. ex., síndrome de Mikulicz), quando associada a níveis séricos elevados de IgG4, a biópsia geralmente é necessária para distinguir a IgG4-RD de outras causas de lesões semelhantes a tumor e/ou linfadenopatia. A imunocoloração com IgG4 e IgG só deve ser realizada se há pelo menos 2 dos 3 achados histopatológicos a seguir: infiltrado linfoplasmocitário denso, fibrose estoriforme e flebite obliterante. Uma maior quantidade de plasmócitos IgG4+ na biópsia por si só é inespecífico e deve ser associado a outros achados para diagnosticar IgG4-RD.

Deve-se realizar exames de imagem transversais (TC, RM) das áreas clinicamente afetadas (p. ex., órbitas, tórax, abdome e pelve). Exames de imagem de outras áreas costumam ser feitos para monitorar manifestações assintomáticas (p. ex., fibrose retroperitoneal).

Os níveis séricos de IgG4 estão elevados em apenas 60 a 70% dos pacientes com IgG4-RD; elevações não são diagnósticas e devem ser interpretadas com cautela. Doenças alérgicas crônicas são uma causa frequente de uma leve elevação dos níveis séricos de IgG4.

Outros exames que podem ser úteis são

- Urinálise, painel metabólico completo: envolvimento renal
- Amilase e lipase séricas, hemoglobina A1c, elastase fecal: envolvimento pancreático
- Níveis séricos de complemento C3 e C4: baixos na nefrite tubulointersticial relacionada à IgG4 e em alguns outros fenótipos
- Níveis de IgG total e IgE total

Um nível elevado de IgG total (hipergamaglobulinemia) ou uma proporção elevada de globulina/albumina indicam a ativação das células secretoras de anticorpos que é típico, mas não específico, da IgG4-RD. A elevação na IgG total provavelmente reflete o acúmulo de autoanticorpos. Elevações acentuadas do nível total de IgE (muitas vezes 5 a 10 vezes o limite superior do normal) são comuns em pacientes com IgG4-RD. Esses valores costumam ser acentuadamente mais altos do que o nível de IgE em pacientes com asma ou doença atópica crônica; sua relação com a fisiopatologia da IgG4-RD permanece desconhecida, embora o nível elevado de IgE total seja um preditor independente de recidiva da IgG4-RD.

Prognóstico para doença relacionada com IgG4

Como a maioria das doenças imunomediadas, não existe cura, mas a IgG4-RD é muito tratável. Grande parte da lesão de órgão nessa doença resulta de atrasos no diagnóstico e desenvolvimento insidioso de comprometimento e lesão de órgãos após a remissão induzida por tratamento.

Tratamento da doença relacionada com IgG4

- Corticoide
- Terapia direcionada a linfócitos B com rituximabe

O tratamento da IgG4-RD visa reduzir a inflamação, induzir a remissão e preservar a função do órgão. Tipicamente, massas semelhantes a tumor ou aumento de órgãos devem normalizar-se após o tratamento. Quando os órgãos não conseguem se normalizar em resposta a altas doses de corticoides ou terapia com depleção de células B, isso geralmente indica fibrose irreversível, que é comum em pacientes com fibrose retroperitoneal, envolvimento de órgãos de longa data ou diagnóstico incorreto.

O tratamento inicial é com um corticoide oral (p. ex., prednisona, 30 a 40 mg, 1 vez por dia), administrado por 2 a 4 semanas e então diminuído ao

longo de 2 a 3 meses. O rituximabe é frequentemente utilizado como uma opção poupadora de esteroides quando os pacientes são maus candidatos a corticoides (p. ex., aqueles com diabetes não controlado) e pode ser usado para induzir ou manter a remissão quando os pacientes não toleram a redução dos corticoides ou experimentam recorrência da doença dentro de 12 meses após interromper esses medicamentos. O rituximabe é quase universalmente eficaz no tratamento da IgG4-RD ativa .

Alguns pacientes exigem procedimentos cirúrgicos, como implante de stent, para aliviar a obstrução mecânica dos ureteres ou ducto colédoco.

Pontos-chave

- A doença relacionada à IgG4 (IgG4-RD) é uma doença crônica imunomediada que muitas vezes se manifesta com envolvimento de múltiplos órgãos e massas semelhantes a tumores que afetam mais frequentemente o pâncreas, ductos biliares, glândulas lacrimais, tecidos orbitais, glândulas salivares, pulmões, rins, tecidos retroperitoneais, aorta, meninges e glândula tireoide.
- IgG4-RD não causa febre e tipicamente se manifesta de forma insidiosa.
- Os níveis séricos de IgG4 costumam estar elevados, mas esse achado não é altamente sensível nem específico.
- Mais frequentemente, o diagnóstico baseia-se em uma combinação de achados clínicos, radiológicos, histopatológicos e de imunocoloração com ênfase na amostragem tecidual.
- O tratamento inclui corticoide e, frequentemente, rituximab.

IV – CONCLUSÕES:

- ✓ Caso em tela a suspeita é doença IgG4 tendo como manifestação de fibrose pulmonar e orbitaria (J848 , H05.1)
- ✓ De acordo com a literatura consultada o tratamento indicado é corticoide e rituximab e não micofenolato de mofetila
- ✓ Trata-se de medicamento de alto custo a cargo da SES

V – REFERÊNCIAS:

- ✓ Portal do CONITEC
- ✓ Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al: The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol* 72(1):7-19, 2020. doi:10.1002/art.41120
- ✓ Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS, et al: Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 55(6):1000-1008, 2016. doi:10.1093/rheumatology/kev438
- ✓ Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al: International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 67(7):1688-99, 2015. doi: 10.1002/art.3
- ✓ Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al: Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 25(9):1181-1192, 2012. doi:10.1038/modpathol.2012.72
- ✓ Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al: Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis* 78(3):406-412, 2019. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214603
- ✓ Perugino CA, Stone JH: IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nat Rev Rheumatol* 16(12):702-714, 2020. doi: 10.1038/s41584-020-0500-7. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32939060.

VI – DATA: 11 agosto 2023

NATJUS – TJMG