

ANEURISMA DE AORTA MEDIADA POR IGG4: PATOGÊNESE E ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA

IGG4-MEDIATED AORTIC ANEURYSM: PATHOGENESIS AND THERAPEUTIC STRATEGY

ANEURISMA AÓRTICO MEDIADO POR IGG4: PATOGÉNESIS Y ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

 <https://doi.org/10.56238/arev8n2-066>

Data de submissão: 12/01/2026

Data de publicação: 12/02/2026

Jean da Silva Lourenço

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA)

E-mail: jeansldem@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0009-0001-0879-0567>

Laura Vaz Monteiro Côdo

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA)

E-mail: lauravazmonteiro@hotmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-8781-4085>

Wesley Cristian Ferreira

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA)

E-mail: wcf030486@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6754-0384>

Camila Machado Rizzo

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA)

E-mail: camilamrizzo14@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-6283-7620>

Aline de Araújo Freitas

Doutora em Medicina Tropical e Saúde Pública

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA), Universidade Estadual de Goiás (UEG)

E-mail: alinefreitas2@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4480-4882>

Alisson Martins de Oliveira

Doutor em Ciências Biológicas

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA), Universidade Estadual de Goiás (UEG)

E-mail: alissonmartini@yahoo.com.br

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4982-0515>

Jalsi Tacon Arruda

Doutora em Ciências da Saúde

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA), Universidade Estadual de Goiás (UEG)

E-mail: jalsitacon@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7091-4850>

Rodrigo Scaliante de Moura

Doutor em Medicina Tropical e Saúde Pública

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA)

E-mail: rodrigoscaliant@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7982-9855>

RESUMO

O Aneurisma de Aorta Abdominal (AAA) é uma condição inflamatória crônica multifatorial, associada ao elevado risco de mortalidade, principalmente em caso de ruptura. A Doença Relacionada a IgG4 (DR-IgG4) tem sido implicada na patogênese de aneurismas aórticos, especialmente nos casos de aortite e periaortite, nos quais há infiltração tecidual por plasmócitos IgG4+, fibrose estoriforme e flebite obliterante. Este estudo realizou uma revisão integrativa da literatura, com buscas feitas no PubMed, utilizando descritores relacionados a IgG4 e Aneurisma de Aorta Abdominal. Os resultados indicam que a DR-IgG4 afeta grandes vasos, como a aorta, podendo levar ao desenvolvimento de aneurismas inflamatórios, particularmente na região infra-abdominal. A patogênese inclui inflamação mediada por células da imunidade inata e adaptativa, ativação do sistema complemento, angiogênese, ação de citocinas como IL-6 e APRIL, além da formação de tecidos linfoideos terciários na camada adventícia. A presença de adipócitos perivasculares também contribui para o processo inflamatório crônico. O tratamento é baseado em glicocorticoides, eficazes na indução da remissão, mas associados a efeitos adversos. Em casos refratários, utiliza-se imunossupressores ou terapias biológicas, como os anti-CD20. A compreensão do papel da IgG4 na patogênese do AAA permite maior precisão diagnóstica e pode favorecer abordagens terapêuticas personalizadas, contribuindo para a prevenção de complicações como a ruptura aneurismática. Destaca-se a necessidade de atenção clínica multidisciplinar e contínua atualização profissional frente a essa condição complexa e potencialmente fatal.

Palavras-chave: Aneurisma. Aneurisma Aórtico. Aorta Abdominal. Doença Relacionada a Imunoglobulina G4.

ABSTRACT

Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a multifactorial chronic inflammatory condition associated with a high risk of mortality, especially in cases of rupture. IgG4-related disease (IgG4-RD) has been implicated in the pathogenesis of aortic aneurysms, particularly in cases of aortitis and periaortitis, where there is tissue infiltration by IgG4+ plasma cells, storiform fibrosis, and obliterative phlebitis. This study conducted an integrative literature review, with research performed in PubMed using

descriptors related to IgG4 and abdominal aortic aneurysm. The results indicate that IgG4-RD affects large vessels, such as the aorta, and may lead to the development of inflammatory aneurysms, particularly in the infra-abdominal region. The pathogenesis includes inflammation mediated by innate and adaptive immune cells, complement system activation, angiogenesis, the action of cytokines such as IL-6 and APRIL, and the formation of tertiary lymphoid tissues in the adventitial layer. The presence of perivascular adipocytes also contributes to the chronic inflammatory process. Treatment is based on glucocorticoids, effective in inducing remission, but associated with adverse effects. In refractory cases, immunosuppressants or biological therapies, such as anti-CD20 antibodies, are used. Understanding the role of IgG4 in the pathogenesis of AAA allows for greater diagnostic precision and can favor personalized therapeutic approaches, contributing to the prevention of complications such as aneurysmal rupture. The need for multidisciplinary clinical attention and continuous professional updating in the face of this complex and potentially fatal condition is highlighted.

Keywords: Aneurysm. Aortic Aneurysm. Abdominal Aorta. Immunoglobulin G4-Related Disease.

RESUMEN

El aneurisma aórtico abdominal (AAA) es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial asociada a un alto riesgo de mortalidad, especialmente en casos de ruptura. La enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD) se ha implicado en la patogénesis de los aneurismas aórticos, particularmente en casos de aortitis y periaortitis, donde hay infiltración tisular por células plasmáticas IgG4+, fibrosis estoriforme y flebitis obliterante. Este estudio realizó una revisión bibliográfica integradora, con búsquedas realizadas en PubMed utilizando descriptores relacionados con IgG4 y aneurisma aórtico abdominal. Los resultados indican que la IgG4-RD afecta a grandes vasos, como la aorta, y puede conducir al desarrollo de aneurismas inflamatorios, particularmente en la región infra-abdominal. La patogénesis incluye la inflamación mediada por células inmunes innatas y adaptativas, la activación del sistema del complemento, la angiogénesis, la acción de citocinas como IL-6 y APRIL, y la formación de tejidos linfoides terciarios en la capa adventicia. La presencia de adipocitos perivasculares también contribuye al proceso inflamatorio crónico. El tratamiento se basa en glucocorticoides, eficaces en la inducción de la remisión, pero asociados a efectos adversos. En casos refractarios, se utilizan inmunosupresores o terapias biológicas, como los anticuerpos anti-CD20. Comprender el papel de la IgG4 en la patogénesis del AAA permite una mayor precisión diagnóstica y puede favorecer enfoques terapéuticos personalizados, contribuyendo a la prevención de complicaciones como la ruptura aneurismática. Se destaca la necesidad de atención clínica multidisciplinaria y actualización profesional continua ante esta condición compleja y potencialmente fatal.

Palabras clave: Aneurisma. Aneurisma Aórtico. Aorta Abdominal. Enfermedad Relacionada con Inmunoglobulina G4.

1 INTRODUÇÃO

O Aneurisma da Aorta Abdominal é uma doença vascular, caracterizada por uma dilatação da aorta na região do abdômen, podendo ser assintomática. É considerada grave, com alta taxa de mortalidade, com o aumento da probabilidade em pessoas que já têm um histórico familiar da doença (Kashashima *et al.*, 2018a; Alemany *et al.*, 2024). Sua etiopatogenia envolve uma combinação de fatores que levam ao enfraquecimento da parede da artéria, resultando na dilatação. No entanto, ainda é motivo de muitos estudos devido a sua classificação multifatorial (Kashashima *et al.*, 2018b; Prucha *et al.*, 2019).

Esse aneurisma é uma condição inflamatória crônica, marcada por um infiltrado inflamatório rico em macrófagos, linfócitos T e B, e células polimorfonucleadas na parede vascular, observa-se degeneração e fragmentação das fibras de elastina (Pradhan-Nabzdyk *et al.*, 2014; Ito *et al.*, 2025). Esse processo inflamatório compromete toda a estrutura da parede vascular, resultando na degradação da matriz extracelular. Estudos demonstraram que o aneurisma da aorta abdominal pode ser ocasionado pela inflamação da parede da aorta (aortite) ou por uma inflamação que se estende no tecido ao redor da aorta (periaortite), ambos são sintomas da Doença Relacionada a IgG4 (DR-IgG4) (Prucha *et al.*, 2019; Tyagi; Safal; Tyagi, 2019).

A Doença Relacionada a IgG4 é uma condição crônica inflamatória que afeta múltiplos órgãos, formando massas semelhantes a tumores. É caracterizada por concentrações elevadas de IgG4 sérica e tumefação ou infiltrado tecidual de células plasmáticas secretoras de IgG4 (Umeshara *et al.*, 2012; Klotzka *et al.*, 2025). Pode afetar qualquer órgão, todavia, está mais associada ao sistema cardiovascular afetando principalmente a aorta e seus principais ramos (Kashashima; Zen, 2011; Nikiphorou; Galloway; Fragoulis, 2020).

No contexto do envolvimento cardiovascular, a aortite ou periaortite relacionada a IgG4 pode ocasionar aneurismas da aorta na porção torácica ou abdominal (Oyama-Manabe *et al.*, 2020; Nackenhorst *et al.*, 2023). As características histopatológicas relacionadas a DR-IgG4 incluem, além da infiltração plasmática positiva para IgG4, fibrose estoriforme e flebite obliterante (Sedhom; Sedhom; Strair, 2017; Mizushima *et al.*, 2021).

Lesões vasculares relacionadas a imunoglobulina IgG4 podem ocasionar situações de risco de morte, devido a formação de aneurismas com potencial de ruptura (Kashashima *et al.*, 2018a; Pérez-García *et al.*, 2019). Diante dessas informações, este estudo realizou uma revisão integrativa da literatura para elucidar a patogênese envolvida na formação do Aneurisma de Aorta Abdominal e abordagens terapêuticas.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura, que é um método de pesquisa que permite a síntese e a análise do conhecimento científico já produzido sobre um determinado tema. Tem a finalidade de sumarizar resultados de outras pesquisas possibilitando uma compreensão mais aprofundada do fenômeno investigado. Assim, permite a combinação de dados de estudos com diferentes abordagens metodológicas afim de elucidar uma lacuna do conhecimento.

Para a condução desta revisão, foram seguidas as seis etapas metodológicas preconizadas pela literatura especializada (Mendes, Silveira; Galvão, 2008): 1) identificação do tema e formulação da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de estudos (amostragem ou busca na literatura); 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados (categorização dos estudos); 4) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; 5) interpretação dos resultados; e 6) apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

A primeira etapa da revisão consistiu na identificação do problema de pesquisa e na formulação da questão norteadora, elemento central que direciona todas as etapas subsequentes. Para garantir a clareza, especificidade e objetividade da pergunta, foi utilizada a estratégia PICO (População/Paciente, Intervenção, Comparação e Outcome/Desfecho).

- P (População/Paciente): Pacientes (ou modelos de estudo, ex: amostras de tecido, modelos animais) com Aneurisma da Aorta Abdominal (AAA).
- I (Intervenção/Interesse): A atividade ou presença de IgG4 (ex: níveis séricos elevados, infiltração de plasmócitos IgG4+ na parede da aorta, doença relacionada à IgG4).
- C (Comparação): Pacientes com AAA, mas com baixa ou nenhuma atividade de IgG4 (ou controles saudáveis, ou comparação com outras imunoglobulinas, dependendo do desenho dos estudos primários).
- O (Outcome/Desfecho): Dados sobre a fisiopatologia (ex: inflamação, fibrose, progressão do aneurisma, risco de ruptura) E a identificação/discussão de abordagens terapêuticas (ex: terapias imunomoduladoras, alvos terapêuticos).

Com base neste PICO foi desenhada a questão norteadora desta pesquisa, definida como: "Qual o papel da IgG4 na fisiopatologia do Aneurisma da Aorta Abdominal e quais são as implicações terapêuticas dessa atividade?". A estruturação da pergunta de pesquisa utilizando os componentes PICO facilita a definição dos termos de busca e dos critérios de elegibilidade dos estudos.

Para a seleção da amostra desta revisão, foram definidos critérios de elegibilidade claros, visando garantir que os estudos incluídos respondessem adequadamente à questão norteadora.

Critérios de inclusão: estudo de pesquisa original (estudos observacionais, experimentais, relatos de caso, séries de caso), publicações em inglês disponíveis na íntegra, no período entre 2015 e 2025, focando nas evidências mais recentes sobre o tema. Foram excluídos da amostra final: editoriais, cartas ao editor, comentários, notas técnicas, capítulos de livros e teses ou dissertações não publicadas como artigos; estudos que não abordavam a relação direta entre a IgG4 e o AAA.

A busca dos estudos foi realizada nos meses de setembro e outubro de 2025, na base de dados eletrônicos de ciências da saúde: MEDLINE/PubMed (U.S. National Library of Medicine). A estratégia de busca foi construída utilizando uma combinação dos descritores (DeCS/MeSH) e palavras-chave (termos livres) definidos anteriormente, referentes à População (Aneurisma da Aorta Abdominal) e ao Interesse (IgG4). A lógica booleana aplicada foi: (Termos do "Bloco AAA") AND (Termos do "Bloco IgG4").

Foram definidos os descritores (DeCS/MeSH): Aortic Aneurysm, Abdominal, Inflammatory Aortic Aneurysm, Immunoglobulin G4-Related Disease, Therapeutics, Drug Therapy, combinados com operadores booleanos, e os termos foram utilizados em inglês. A estratégia de busca foi: ("aortic aneurysm, abdominal"[MeSH Terms] OR ("aortic"[All Fields] AND "aneurysm"[All Fields] AND "abdominal"[All Fields]) OR "abdominal aortic aneurysm"[All Fields] OR "aortic aneurysm abdominal"[All Fields]) AND ((("inflammatories"[All Fields] OR "inflammatory"[All Fields]) AND ("aortic aneurysm"[MeSH Terms] OR ("aortic"[All Fields] AND "aneurysm"[All Fields]) OR "aortic aneurysm"[All Fields])) AND ("immunoglobulin g4 related disease"[MeSH Terms] OR ("immunoglobulin"[All Fields] AND "g4 related"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "immunoglobulin g4 related disease"[All Fields] OR ("immunoglobulin"[All Fields] AND "g4"[All Fields] AND "related"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "immunoglobulin g4 related disease"[All Fields]) AND ("therapeutical"[All Fields] OR "therapeutically"[All Fields] OR "therapeuticals"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "therapeutic"[All Fields]) AND ("drug therapy"[MeSH Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms]). Os resultados obtidos nas diferentes bases de dados foram exportados para um gerenciador de referências (Mendeley) para a remoção inicial das duplicatas.

A seleção dos estudos seguiu as recomendações PRISMA (2020) e foi conduzida em duas fases distintas, realizadas por dois revisores independentes (JSL e LVMC) para mitigar vieses de seleção:

1. Triagem inicial por título e resumo: títulos e resumos de todos os artigos identificados (após a remoção das duplicatas) foram lidos e avaliados de forma cega pelos dois revisores,

aplicando-se os critérios de elegibilidade.

2. Triagem por texto completo: os artigos que não foram excluídos na Fase 1 foram recuperados para leitura e análise do texto completo. Os revisores aplicaram novamente os critérios de inclusão e exclusão para determinar a elegibilidade final.

As discordâncias entre os revisores em ambas as fases foram resolvidas por consenso. Nos casos em que o consenso não foi alcançado, um terceiro revisor (RSM) foi consultado para tomar a decisão final. Ao término deste processo, os artigos que atenderam a todos os critérios de inclusão constituíram o *corpus* final de análise desta revisão integrativa. O fluxograma completo do processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos é apresentado na seção de Resultados (conforme modelo PRISMA 2020).

Após a seleção final dos estudos, as etapas subsequentes foram focadas na extração, avaliação da qualidade e síntese dos dados para responder à questão norteadora. A extração dos dados dos estudos incluídos foi realizada de forma pareada e independente pelos mesmos dois revisores (JSL e LVMC) que atuaram na seleção.

Para garantir a sistematização e reduzir o risco de viés de transcrição, foi utilizado um instrumento de coleta de dados estruturado (planilha no Microsoft Excel[®]), desenhado especificamente para esta revisão, contemplando os seguintes itens de interesse:

- Identificação: Autores, ano de publicação, país de origem do estudo.
- Metodologia: Tipo de estudo (ex: observacional, experimental *in vivo*, *in vitro*, relato de caso), tamanho da amostra (se aplicável).
- População (PICO): Características dos pacientes ou modelos de estudo com Aneurisma da Aorta Abdominal (AAA).
- Interesse (PICO): Principais achados sobre a atividade da IgG4 (ex: níveis séricos, infiltração tecidual, marcadores inflamatórios).
- Desfechos (PICO):
 - Fisiopatologia: Conclusões sobre o papel da IgG4 na progressão, inflamação, fibrose ou ruptura do AAA.
 - Terapêutica: Abordagens terapêuticas testadas ou sugeridas (ex: imunossupressores, terapia biológica) e seus respectivos resultados.

As extrações dos dois revisores foram comparadas, e as discrepâncias foram resolvidas por consenso. Todos os estudos incluídos foram submetidos a uma avaliação crítica da sua qualidade

metodológica e nível de evidência. Esta etapa não teve como objetivo excluir estudos de baixa qualidade, mas sim ponderar a força das evidências na discussão final.

A etapa final consistiu na análise e interpretação dos dados extraídos e avaliados, culminando na apresentação da síntese do conhecimento. Devido à heterogeneidade metodológica dos estudos (uma característica esperada em revisões integrativas, especialmente em temas fisiopatológicos), não foi possível realizar uma meta-análise estatística.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os mecanismos patogênicos subjacentes ao aneurisma de aorta induzido por IgG4 permanecem em processo de elucidação, embora estudos recentes (Mizushima *et al.*, 2024; Yoshikai *et al.*, 2025) ofereçam insights fundamentais. É imperativo distinguir a aortite (o insulto inflamatório inicial) da aneurismogênese (a falha estrutural subsequente). Esta separação entre o processo imunomediado e o desfecho morfopatológico é crucial para a compreensão da história natural da doença.

No espectro cardiovascular, a DR-IgG4 manifesta-se predominantemente em grandes vasos. Enquanto a aortite ascendente exibe um perfil histológico peculiar, com frequente acometimento de linfonodos periadventiciais, a apresentação abdominal, muitas vezes descrita como Periaortite Crônica (PC-IgG4), caracteriza-se por um denso manguito fibrótico perivasculares, com predileção pela região infrarenal (Nikiphorou; Galloway; Fragoulis, 2020).

A prevalência da DR-IgG4 apresenta variações significativas na literatura, refletindo não apenas disparidades metodológicas entre as coortes, mas também os inerentes desafios diagnósticos da patologia. Estimativas contemporâneas sugerem uma incidência de 4,6 a 5,3 por 100.000 indivíduos na população geral, com uma curva de crescimento observada nos últimos anos (Wallace *et al.*, 2023; Tribovane; Montilva, 2024). No entanto, Khan *et al.* (2024) ponderam que tais números podem estar subestimados em virtude do subdiagnóstico clínico, o que mascara a real carga epidemiológica da doença.

Do ponto de vista fisiopatológico, as doenças relacionadas à IgG4 caracterizam-se como lesões fibroinflamatórias de caráter sistêmico. A densa infiltração tecidual por plasmócitos IgG4+ converge, na maioria dos pacientes, com a elevação das concentrações séricas de IgG4, ratificando o perfil multissistêmico da condição. Nesse contexto, o Aneurisma Inflamatório da Aorta Abdominal (AIAA) emerge como um subtipo fenotípico distinto, marcado por um expressivo espessamento da adventícia e infiltrado inflamatório transmural, guardando estreita correlação com a fibrose retroperitoneal idiopática (Prucha *et al.*, 2019). A participação da IgG4 transcende a árvore arterial,

integrando um espectro de lesões esclerosantes idiopáticas que incluem a pancreatite autoimune e a colangite esclerosante, sugerindo um mecanismo autoimune compartilhado entre essas diferentes apresentações orgânicas (Deshpande *et al.*, 2012; Kasashima *et al.*, 2018b; Mizushima *et al.*, 2024).

Em pacientes com aneurisma da aorta abdominal (AAA), a identificação de características histopatológicas condizentes com a DR-IgG4, aliada à densa presença de plasmócitos IgG4+, corrobora a hipótese de que o AAA compreende um grupo heterogêneo de condições inflamatórias com etiologias distintas (Liu *et al.*, 2020). É fundamental reconhecer que a patogênese do AAA não é orquestrada exclusivamente pela via da IgG4. Este fenômeno é influenciado por uma complexa interação de fatores biomecânicos, trombose intraluminal e estresse oxidativo. A apoptose das células musculares lisas da túnica média, desencadeada por radicais livres derivados de oxigênio e nitrogênio, e a consequente ativação de enzimas proteolíticas levam à degradação extensiva da matriz extracelular (Kessler *et al.*, 2022).

Este cenário sublinha a necessidade de uma atualização contínua dos profissionais de saúde, visto que a sobreposição desses mecanismos pode acelerar a progressão para desfechos fatais. No que tange especificamente ao papel da IgG4, a inflamação é uma característica intrínseca, caracterizada pelo recrutamento coordenado de células das imunidades inata e adaptativa. A diapedese leucocitária é favorecida pela neovascularização da túnica média (angiogênese), por alterações hemodinâmicas e pela ativação do sistema complemento (Taguchi *et al.*, 2024). Além disso, a adventícia atua como uma via de entrada crucial, onde os linfonodos periadventiciais e os vasa vasorum facilitam a infiltração imune.

Um achado histopatológico de particular interesse é o desenvolvimento de órgãos linfoideos terciários (OLTs) na adventícia. Estas estruturas organizadas resultam da colaboração entre linfócitos B, células dendríticas foliculares e linfócitos T auxiliares CD4+, estabelecendo um nicho de resposta imune crônica local (Spear *et al.*, 2015).

A atividade biológica do tecido adiposo perivascular (PVAT) exerce um papel determinante no recrutamento e na ativação de linhagens imunitárias. Por meio da secreção de adipocitocinas e mediadores pró-inflamatórios, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF α), a interleucina-6 (IL-6) e a IL-8, o PVAT estabelece um microambiente propício à mediação de respostas autoimunes locais (Suehiro *et al.*, 2021). Essa dinâmica integra a fisiopatologia vascular ao perfil metabólico do paciente, corroborando a influência de comorbidades e fatores de risco clássicos, como dislipidemias, sedentarismo e tabagismo, na gênese do aneurisma.

Nesse cenário, o influxo exacerbado de linfócitos T auxiliares CD4+ e macrófagos, aliado à intensificação do estresse oxidativo e da atividade proteolítica, constitui o alicerce para a cronicidade

da inflamação e a progressão da lesão tecidual (Kessler *et al.*, 2022). A convergência entre o desequilíbrio metabólico do PVAT e a infiltração plasmocitária, característica da DR-IgG4, potencializa a degradação da matriz extracelular, acelerando a fragilização da parede aórtica e elevando o risco de eventos catastróficos.

Evidências recentes elucidaram o papel da citocina APRIL (*A Proliferation-Inducing Ligand*), um membro da superfamília do fator de necrose tumoral (TNF), como um mediador crítico na patogênese do AAA induzido por IgG4. Esta citocina desempenha uma função central na ativação, proliferação e, fundamentalmente, na sobrevivência prolongada de linfócitos B e plasmócitos no microambiente vascular.

Ao comparar pacientes com AAA mediado por IgG4 e casos não relacionados a esta condição, observou-se um incremento sérico significativo de APRIL no primeiro grupo, associado à presença exuberante de células APRIL-positivas nos cortes histológicos das lesões (Shizuku; Yamaguchi, 2024). De maneira notável, a correlação positiva entre o número de plasmócitos secretores de IgG4 e a densidade de células produtoras de APRIL infiltradas na parede aneurismática sugere que esta citocina sustenta o infiltrado inflamatório crônico (Tyagi; Safal; Tyagi, 2019; Shizuku; Yamaguchi, 2024). Este achado é de suma importância clínica, pois posiciona a via da APRIL como um potencial alvo terapêutico para interromper a sinalização que mantém a atividade plasmocitária e a progressão da destruição tecidual.

O manejo terapêutico da doença relacionada à IgG4 (DR-IgG4) fundamenta-se, primariamente, no uso de glicocorticoides, que permanecem como o padrão-ouro para a indução da remissão clínica e sorológica. Embora apresentem elevada eficácia inicial, a redução gradual da dose ou a descontinuação da corticoterapia frequentemente precipitam recidivas, demandando a implementação de estratégias de manutenção mais robustas. O avanço na compreensão da fisiopatologia molecular permitiu a identificação de alvos específicos, migrando de uma imunossupressão sistêmica para tratamentos direcionados (Soubrier; Hachulla 2025).

Apesar dessa posição como primeira linha, o uso prolongado de glicocorticoides impõe uma carga significativa de toxicidade cumulativa, destacando-se o risco aumentado de infecções oportunistas e o desenvolvimento de osteoporose secundária (Lee; To, 2023; Nakayamada; Tanaka, 2023). Em cenários de refratariedade ou recidivas frequentes, a introdução de agentes imunossupressores poupadões de corticoides, como a azatioprina e o micofenolato de mofetila, torna-se imperativa para a estabilização do quadro (Zhang *et al.*, 2022).

Adicionalmente, as terapias biológicas de depleção de células B, representadas pelos agentes anti-CD20, têm emergido como uma fronteira promissora. Ao promover a eliminação seletiva de

linhagens de linfócitos B precursores, essas terapias interrompem a cascata de ativação plasmocitária e a produção exacerbada de IgG4, demonstrando desfechos clínicos favoráveis não apenas em manifestações viscerais, mas também em apresentações oculares e vasculares complexas (Lai *et al.*, 2024). Este cenário reforça a transição para uma medicina de precisão, onde o bloqueio de vias moleculares específicas visa preservar a integridade estrutural da parede aórtica e prevenir a progressão aneurismática.

Em síntese, embora a elucidação completa das rotas moleculares que regem o comportamento da IgG4 na parede aórtica ainda demande investigações prospectivas, o corpo de evidências atual converge para um modelo patogênico robusto e multifacetado. A interdependência entre o microambiente de citocinas de perfil Th2 e os mediadores de sobrevivência de linfócitos B, notadamente a APRIL, revela-se fundamental na gênese das assinaturas histopatológicas singulares do AAA induzido por IgG4.

Esta rede de sinalização não apenas sustenta o infiltrado linfoplasmocitário transmural, mas atua como o gatilho biológico para a fibrose estoriforme e a subsequente degradação da arquitetura elástica vascular. Portanto, a compreensão detalhada desta interface entre a imunidade adaptativa e a estabilidade biomecânica da aorta é imperativa. Tal conhecimento não só refina o diagnóstico diferencial frente aos aneurismas ateroscleróticos convencionais, mas também pavimenta o caminho para intervenções terapêuticas de precisão, visando interromper a progressão de uma patologia que, se negligenciada, assume um caráter iminentemente fatal (Mizushima *et al.*, 2014; Kawakami *et al.*, 2019; Soh *et al.*, 2023).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise detalhada da patogênese do aneurisma de aorta induzido por IgG4 permite concluir que esta condição não representa apenas uma variante do aneurisma aterosclerótico comum, mas sim uma entidade fibroinflamatória sistêmica distinta, com características morfopatológicas e moleculares singulares. Com base nas evidências discutidas, algumas conclusões são fundamentais:

- a) há uma dualidade patológica: a distinção entre a aortite (fase inflamatória) e a aneurismogênese (fase de falha estrutural) é essencial para o manejo clínico. O desfecho aneurismático é o resultado de uma agressão transmural coordenada, onde a inflamação de perfil Th2 e a citocina APRIL sustentam nichos de plasmócitos autorreativos que degradam a arquitetura elástica vascular.
- b) o papel da adventícia e do PVAT: a adventícia, através da formação de órgãos linfoideos terciários (OLTs), e o tecido adiposo perivascular (PVAT), por meio de sua atividade

endócrino-imune, atuam como os principais epicentros da resposta autoimune "outside-in". Essa dinâmica integra fatores de risco metabólicos à progressão da fragilidade da parede aórtica.

- c) desafios diagnósticos e epidemiológicos: a prevalência da DR-IgG4 é subestimada devido à complexidade diagnóstica. A identificação de biomarcadores como a elevação sérica de IgG4 e a presença de plasmócitos IgG4+ em biópsias é determinante para diferenciar esta condição e evitar tratamentos inadequados.
- d) evolução terapêutica: embora os glicocorticoides permaneçam como a linha de frente, a alta taxa de recidiva e a toxicidade cumulativa impulsionam a transição para a medicina de precisão. Terapias biológicas direcionadas, como a depleção de células B via anti-CD20, surgem como a estratégia mais eficaz para preservar a integridade estrutural da aorta a longo prazo.

Em última análise, o reconhecimento precoce desta "tempestade imunológica" na parede aórtica é o único caminho para prevenir desfechos fatais. A integração entre a anatomia patológica e a imunobiologia molecular redefine o aneurisma de aorta induzido por IgG4 como um modelo crítico de como a desregulação imune pode comprometer a estabilidade biomecânica de um órgão vital.

Futuros estudos podem focar em alguma dessas lacunas: investigar a predisposição genética (polimorfismos de HLA) especificamente em coortes regionais brasileiras, já que a DR-IgG4 tem uma epidemiologia que varia drasticamente entre diferentes grupos étnicos. Estudos de proteômica e sequenciamento de receptor de célula B (BCR) para identificar se existe um autoantígeno específico na parede aórtica (como a anexina A11 ou a galectina-3) que desencadeia a resposta mediada por IgG4. Investigar se os níveis séricos de APRIL ou de subpopulações de células T auxiliares foliculares (Tfh) podem servir como biomarcadores preditivos para identificar quais pacientes com aortite isolada progredirão para a dilatação aneurismática, permitindo uma intervenção biológica precoce.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi financiado pelo Programa de Bolsa de Iniciação Científica (PBIC) da Universidade Evangélica de Goiás.

REFERÊNCIAS

- ALEMANY, V. S., FORTIER, J., GUPTA, H., et al. A rare case of IgG4-related aortitis in the thoracic aorta mimicking an intramural hematoma: navigating the diagnostic labyrinth. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, v. 19, n. 1, p. 599, 2024. doi: 10.1186/s13019-024-03026-w
- DESHPANDE, V., ZEN, Y., CHAN, J. K., et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Modern Pathology*, v. 25, n. 9, p. 1181-92, 2012. doi: 10.1038/modpathol.2012.72
- ITO, E., OHKI, T., KASA, K., et al. Clinicopathological analysis of enlarged abdominal aortic aneurysms after endovascular aneurysm repair and the relationship with occult IgG4-related vascular disease. *Surgery Today*, v. 55, n. 6, p. 839-846, 2025. doi: 10.1007/s00595-024-02966-z
- KASASHIMA, F., KAWAKAMI, K., MATSUMOTO, Y., et al. IgG4-Related Arterial Disease. *Annals of Vascular Diseases*, v. 11, n. 1, p. 72-77, 2018a. doi: 10.3400/avd.ra.18-00012
- KASASHIMA, S., KAWASHIMA, A., KASASHIMA, F., et al protein, in IgG4-related vascular diseases. *Heart and Vessels*, v. 33, n. 12, p.1471-1481, 2018b.doi: 10.1007/s00380-018-1203-8
- KASASHIMA, S., ZEN, Y. IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm. *Current Opinion in Rheumatology*, v. 23, n. 1, p. 18-23, 2011. doi: 10.1097/BOR.0b013e32833ee95f
- KAWAKAMI, T., MIZUSHIMA, I., YAMADA, K., et al. Abundant a proliferation-inducing ligand (APRIL)-producing macrophages contribute to plasma cell accumulation in immunoglobulin G4-related disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 34, n. 6, p. 960-969, 2019.doi: 10.1093/ndt/gfy296
- KESSLER, V., KLOPF, J., EILENBERG, W., et al. AAA Revisited: A Comprehensive Review of Risk Factors, Management, and Hallmarks of Pathogenesis. *Biomedicines*, v. 10, n. 1, p. 94, 2022.doi: 10.3390/biomedicines10010094
- KHAN, M. A., ULLAH, N., KHAN, S., et al. Navigating the Diagnostic Maze: A Case Report of Immunoglobulin G4-Related Disease. *Cureus*, v. 16, n. 7, p. e64502, 2024.doi: 10.7759/cureus.64502
- KLOTZKA, A., MARIOWSKA, A., BŁASZYK, M., LESIAK, M. Cardiac tumor and aortic aneurysm as initial manifestations of IgG4-related disease. *Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)*, v. 83, n. 11, p. 1353-1354, 2025.doi: 10.33963/v.phj.108284
- LAI, K. K. H., ANG, T. W. X., CHEUK, W., et al. Advances in understanding and management of IgG4-related ophthalmic disease. *Asia-Pacific journal of ophthalmology (Philadelphia, Pa.)*, v. 13, n. 5, p. 100101, 2024.doi: 10.1016/j.apjo.2024.100101
- LEE, C., TO, C. H. IgG4-Related Disease: A Concise Review. *Journal of Clinical Rheumatology and Immunology*, v. 23, n. 1, p. 25-34, 2023. doi: <https://doi.org/10.1142/S2661341723300033>
- LIU, Y., ZENG, Q., ZHU, L., et al. Relapse predictors and serologically unstable condition of IgG4-related disease: a large Chinese cohort. *Rheumatology (Oxford)*, v. 59, n. 8, p. 2115-2123, 2020. doi: 10.1093/rheumatology/kez669

MATHEW, A., RAKESH, N. R., KAUSHAL, G., et al. IgG4-Related Pancreato-Biliary Disease in the Disguise of Malignancy. *The American Surgeon*, v. 89, n. 6, p. 2985-2988, 2023. doi: 10.1177/00031348221102610

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. DE C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem*, v. 17, n. 4, p. 758–764, 2008. doi: <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>

MIZUSHIMA, I., KASASHIMA, S., YAMADA, K., et al. THU0382 Involvement of Macrophages and A Proliferation-Inducing Ligand (APRIL) in IgG4-Related Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysm. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 73, Supp 2, p. 314, 2014. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-eular.2803>

MIZUSHIMA, I., KONISHI, M., SANADA, H., et al. Serum IgG4 levels at diagnosis can predict unfavorable outcomes of untreated patients with IgG4-related disease. *Scientific Reports*, v. 11, n. 1, p. 13341, 2021. doi: 10.1038/s41598-021-92814-8

MIZUSHIMA, I., MORIKAGE, N., ITO, E., et al. Validation of the Diagnostic Criteria for IgG4-Related Periaortitis/Periarteritis and Retroperitoneal Fibrosis (IgG4PA/RPF) 2018, and Proposal of a Revised 2023 Version for IgG4-Related Cardiovascular/Retroperitoneal Disease. *Circulation Journal*, v. 88, n. 10, p. 1679-1688, 2024. doi: 10.1253/circj.CJ-24-0026

NACKENHORST, M. C., KAPALLA, M., WEIDLE, S., et al. The Incidence of IgG4-Related and Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysm Is Rare in a 101 Patient Cohort. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 12, p. 4029, 2023. doi: 10.3390/jcm12124029

NAKAYAMADA, S., TANAKA, Y. Development of targeted therapies in IgG4-related disease. *Modern Rheumatology*, v. 33, n. 2, p. 266-270, 2023. doi: 10.1093/mr/roac096

NIKIPHOROU, E., GALLOWAY, J., FRAGOULIS, G. E. Overview of IgG4-related aortitis and periaortitis. A decade since their first description. *Autoimmunity Reviews*, v. 19, n. 12, p. 102694, 2020. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102694

OYAMA-MANABE, N., MANABE, O., TSUNETA, S. RadioGraphics Update: IgG4-related Cardiovascular Disease from the Aorta to the Coronary Arteries. *Radiographics*, v. 40, n. 7, p. E29-E32, 2020. doi: 10.1148/rg.2020190219

PÉREZ-GARCÍA, C. N., OLMOS, C., VIVAS, D., et al. IgG4-aortitis among thoracic aortic aneurysms. *Heart*. 2019 Oct;105(20):1583-1589. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314499.

PRADHAN-NABZDYK, L., HUANG, C., LOGERFO, F. W., NABZDYK, C. S. Current siRNA targets in atherosclerosis and aortic aneurysm. *Discovery medicine*, v. 17, n. 95, p. 233-246, 2014.

PRUCHA, M., SEDIVY, P., STADLER, P., et al. Abdominal aortic aneurysm as an IgG4-related disease. *Clinical and Experimental Immunology*, v. 197, n. 3, p. 361–365, 2019. doi: 10.1111/cei.13307.

SEDHOM, R., SEDHOM, D., STRAIR, R. IgG-4 related disease: A mini-review. *Journal of Rare Diseases Research & Treatment*, v. 2, n. 2, p. 18-23, 2017. doi: 10.29245/2572-9411/2017/2.1089

SHIZUKU, T., YAMAGUCHI, H. Aortoduodenal Fistula With IgG4-Related Periaortitis: A Case Report. *Cureus*, v. 16, n. 11, p. e73193, 2024. doi: 10.7759/cureus.73193

SOH, B. W. T., PRENDERGAST, S. C., BURKE, L., et al. Severe Aortic Valvular Incompetence From IgG4-Related Disease: An Unusual Entity. *JACC: Case Reports*, v. 24, p. 102027, 2023. doi: 10.1016/j.jaccas.2023.102027

SOUBRIER, M., HACHULLA, E. IgG4-Related Arterial Disease: An Unusual Case of Aortitis. *Journal of Rheumatology*, v. 52, n. 6, p. 618-619, 2025. doi: 10.3899/jrheum.2024-0888

SPEAR, R., BOYTARD, L., BLERVAQUE, R., et al. Adventitial Tertiary Lymphoid Organs as Potential Source of MicroRNA Biomarkers for Abdominal Aortic Aneurysm. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 16, n. 5, p. 11276-11293, 2015. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms160511276>

SUEHIRO, Y., SEO, H., SUEHIRO, S., HIRAI, H. Surgical strategy of IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm with preoperative steroid therapy: A case report. *Annals of Vascular Surgery*, v. 77, n. 351, p. e1-351.e6, 2021. doi: 10.1016/j.avsg.2021.05.041

TAGUCHI, T., NISHI, H., KITAHARA, M., et al. Surgical Treatment for Giant Multiple Coronary Artery Aneurysms Caused by an IgG4-Related Disease. *Cureus*, v. 16, n. 5, p. e60115, 2024. doi: 10.7759/cureus.60115

TRIBOVANE, D., MONTILVA, S. S. Neuro-ophthalmologic IgG4-related disease: a case report. *Open Journal of Clinical and Medical Case Reports*, v. 11, n. 1, p. 1095, 2024. doi: <https://doi.org/10.47739/2333-6447/1095>

TYAGI, S., SAFAL, S., TYAGI, D. Aortitis and aortic aneurysm in systemic vasculitis. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, v. 35, Suppl 2, p. 47-56, 2019. doi: 10.1007/s12055-019-00832-z

UMEHARA, H., OKAZAKI, K., MASAKI, Y., et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Modern Rheumatology*, v. 22, n. 1, p. 1-14, 2012. doi: 10.1007/s10165-011-0508-6

WALLACE, Z. S., MILES, G., SMOLKINA, E., et al. Incidence, prevalence and mortality of IgG4-related disease in the USA: a claims-based analysis of commercially insured adults. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 82, n. 7, p. 957-962, 2023. doi: 10.1136/ard-2023-223950

YOSHIKAI, M., SATO, H., KUWANO, A., NISHIDA, N. Common Femoral Artery Aneurysm: A Rare Manifestation of Immunoglobulin G4-Related Disease. *Annals of Vascular Diseases*, v. 18, n. 1, p. 25-00014, 2025. doi: 10.3400/avd.cr.25-00014

ZHANG, X., WU, G., WANG, M., et al. Novel Advances in the Study of IgG4-Related Disease in the Eye and Ocular Adnexa. *Ophthalmic Research*, v. 65, n. 6, p. 605-614, 2022. doi: 10.1159/000525955