

Enfermedad relacionada con IgG4

Raúl Carrillo Esper,* Juan Antonio Echeverría Vargas**

RESUMEN

La enfermedad relacionada con la IgG4 es de descripción reciente y se caracteriza por fibrosis inflamatoria acompañada, o no, de concentraciones séricas de IgG4 elevadas. Desde el punto de vista clínico, la enfermedad puede manifestarse con afectación de un solo o de múltiples órganos. Se ha propuesto que esta enfermedad es secundaria a la interacción entre células Th2 y células B, que resulta en concentraciones elevadas de IgG4 y de mediadores inflamatorios, eventos que se expresan a nivel tisular como infiltrados linfoplasmocitarios y fibrosis; sin embargo, aparentemente no es el único mecanismo involucrado en la fisiopatología de la enfermedad. Para el diagnóstico es necesaria la combinación de elementos clínicos, serológicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos. En general, se ha observado buena respuesta al tratamiento con glucocorticoides; sin embargo, se están probando terapias alternativas para casos de resistencia al tratamiento de primera línea.

Palabras clave: IgG4, fibrosis, enfermedad relacionada con IgG4.

ABSTRACT

IgG4-Related disease is a new disease characterized by inflammatory fibrosis with or without elevated serum IgG4. Clinically the disease may manifest with involvement of a single organ or multiple organs, this condition will be caused by the interaction between Th2 cells and B cells, which will produce high levels of IgG4 and inflammatory mediators that are expressed in tissues like lymphoplasmacytic infiltrates and fibrosis, however, apparently this is not the only mechanism involved in the pathophysiology of the disease. The assessment will require a combination of clinical, serological, histological and immunohistochemical characteristics, despite the lack of universal criteria for the diagnosis of the disease, experts have met to determine the key points needed to diagnose this disease. In general there has been good response to treatment with corticosteroids, however, alternative therapies are being tested if the patients have resistance to first-line therapy.

Key words: IgG4, fibrosis, IgG4 related disease.

En los últimos años se ha incrementado el interés en una nueva enfermedad de causa aún desconocida y que comprende un amplio espectro de alteraciones que comparten características patológicas, serológicas y clínicas. Antes se creía que estas alteraciones no estaban relacionadas, y no fue sino hasta el año 2003 en que la enfermedad relacionada con la IgG4 (ER-IgG4) se reconoció como un padecimiento sistémico, cuando se identificaron las manifestaciones extra pancreáticas en pacientes con pancreatitis autoinmunitaria; sin embargo, en el año 2001

se observó que estos pacientes tenían mayor cantidad de células plasmáticas IgG4+. ^{1,2} La enfermedad relacionada con la IgG4 comprende la afección de gran número de órganos: glándulas salivares y lacrimales, páncreas, vía biliar, retroperitoneo, tiroides, tejido periorbitario, pulmón, riñón, piel, tejido linfóide, meninges, aorta, próstata, pericardio, tejido cervical, mesenterio, tejido mamario e hipófisis. Padecimientos como el síndrome de Mikulicz, el tumor de Küttner, la fibroesclerosis multifocal y la fibrosis angiocéntrica eosinofílica se consideran parte del espectro de la enfermedad relacionada con la IgG4.

La nomenclatura de esta enfermedad ha evolucionado de manera continua. Los investigadores japoneses eligieron el término “enfermedad relacionada con la IgG4” en lugar de otras alternativas.³ En octubre de 2011 se efectuó un simposio en Boston, Massachusetts (http://www2.massgeneral.org/pathology/symposium/IgG4_related_systemic_dis.asp), donde se reunieron expertos de distintas especialidades, en IgG4, para enfocarse principalmente en la histopatología de la enfermedad y así establecer las guías para el diagnóstico de la enfermedad relacionada con la IgG4.

* Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva.

** Residente de Medicina Interna.
Fundación Clínica Médica Sur, México, DF.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra 150, México 14050 DF. Correo electrónico: revistacma95@yahoo.com.mx
Recibido: 23 de agosto 2012. Aceptado: noviembre 2013.

Este artículo debe citarse como: Carrillo-Esper R, Echeverría-Vargas JA. Enfermedad relacionada con IgG4. Med Int Mex 2013;29(1):53-61.

www.nietoeditores.com.mx

La IgG4 es una enfermedad sistémica fibroinflamatoria que se asocia con concentraciones circulantes elevadas de IgG4, la lesión patológica se caracteriza por inflamación linfoplasmocitaria con incremento de células plasmáticas IgG4+, fibrosis y flebitis. Se han encontrado concentraciones séricas de IgG4 elevadas en 60 a 80% de los pacientes con enfermedad relacionada con la IgG4. La mayoría de los pacientes reacciona adecuadamente a los glucocorticoides, sobre todo en etapas tempranas de la enfermedad.

El objetivo de este artículo es revisar, con base en la evidencia clínica, todo lo hasta ahora publicado para que el lector conozca con más detalle los aspectos que se involucran en la enfermedad y, así, tener mayor comprensión de la misma.

Epidemiología

Poco se sabe de la epidemiología de la enfermedad relacionada con la IgG4. En algunos estudios se ha observado que la enfermedad tiene mayor prevalencia en pacientes de sexo masculino (62-83%) y mayores de 50 años de edad.^{4,5} Nishimori⁶ reporta una relación hombre:mujer aproximada de 2.8:1. Desafortunadamente, todos los datos epidemiológicos provienen de cohortes de pacientes con pancreatitis autoinmunitaria y de poblaciones asiáticas, lo que genera que sea difícil extrapolarlo a otro tipo de poblaciones.

Fisiopatología

Hasta el momento, la patogénesis de la enfermedad no se ha podido determinar de forma completa. Se cree que se involucran mecanismos inmunológicos y alérgicos; sin embargo, las altas concentraciones de IgG4 no son específicas de la enfermedad. La IgG4 es una molécula con características físicas poco comunes; tiene mayor tasa de disociación de las semimoléculas de la inmunoglobulina, como consecuencia de enlaces entre cadenas más débiles, en 50% de las moléculas de IgG4⁷, lo que ocasiona que no se fije al complemento; por tanto, no activa de manera eficaz la vía clásica del complemento. Tampoco puede formar complejos inmunitarios largos. Representa 5% del total de IgG sérica en adultos normales y puede representar más de 80% del total de la IgG después de una exposición crónica a un antígeno.⁸ A pesar de que se ha identificado como una inmunoglobulina antiinflamatoria, se han encontrado concentraciones elevadas de IgG4 en enfermedades autoinmunitarias.

La diferenciación con IgG4 se da, principalmente, por la IL-4 o IL-13, que son secretadas por los linfocitos T-helper 2; también la IL-10 está involucrada en la diferenciación de células B a células plasmáticas secretoras de IgG4, haciendo de las células B un componente esencial en la fisiopatología. Hace poco, los pacientes resistentes al tratamiento recibieron rituximab, un anticuerpo monoclonal contra CD20, coexistente en las células B, y con el que se ha observado un descenso importante en las concentraciones séricas de IgG4. En la enfermedad relacionada con la IgG4 un desencadenante inicial y la producción de citosinas antiinflamatorias lleva al incremento en la fibrosis y a la producción de células B, que posteriormente originarán células plasmáticas secretoras de IgG4. La respuesta de IgG4 también se asocia con las alergias mediadas por IgE, sólo que en forma distinta. Además de las interleucinas, el factor de crecimiento transformador β (TGF- β) se encuentra sobreexpresado en la enfermedad relacionada con la IgG4, y tiene la función de promover la fibrosis.⁹

Los anticuerpos IgG4 pueden funcionar como inmunoglobulinas destructoras de tejido. El exceso de IgG4 puede ser una sobreexpresión de los anticuerpos, en respuesta a un estímulo inflamatorio primario no conocido; sin embargo, no se ha podido determinar la coexistencia de auto anticuerpos específicos de la enfermedad.

Lighaam¹⁰ propone una hipótesis en la que los receptores de las células B, de algunas células B, son glicosilados en la porción Fab por un glicano de oligomanosa, que es reconocido por una lectina endógena en los miofibroblastos (células estrelladas) del tejido. Esta interacción se encargará de estimular los reguladores inmunitarios y el control de daño de las células estrelladas del tejido. Un posible mecanismo que puede explicar la formación de anticuerpos glicosilados asimétricos es el intercambio de brazos Fab de IgG4, el intercambio de brazos Fab entre IgG4 glicosilados y no glicosilados resulta en glicosilación asimétrica de anticuerpos no precipitados. La activación de las células B puede que sea a través del entrecruzamiento del glicano Fab del receptor de las células B y una lectina endógena, que actúa como un superantígeno, que ocasionará el reclutamiento de células B que formarán IgG4.¹¹ Lighaam¹⁰ también propone que las células B que circulan entran en el tejido inflamado y, una vez ahí, las células IgG4 van a ser retenidas y se van a diferenciar. Previamente se tuvo que sobrevenir un evento infeccioso o traumático que desencadenó una respuesta de reparación.

Los estudios genéticos han propuesto al antígeno leucocitario humano (HLA), serotipos DRB1*0405 y DQB1*0401, como factores de riesgo que incrementan la susceptibilidad para tener enfermedad relacionada con la IgG4 en poblaciones japonesas y DQB1-57 se ha asociado con recaídas de la enfermedad en pacientes coreanos.^{12,13}

Se han encontrado anticuerpos antinucleares (ANA) y autoanticuerpos contra lactoferrina y anhidrasa carbónica II, sobre todo en pacientes con daño pancreático;¹⁴ sin embargo, como sólo se encuentran en una pequeña parte de los pacientes, quizá su participación en la fisiopatología de la enfermedad es limitada.

En algunos estudios se ha detectado mimetismo molecular con *H. pylori* entre la anhidrasa carbónica II humana y la anhidrasa carbónica- α de esta bacteria.¹⁵ También se ha visto mimetismo molecular entre la proteína transportadora de plasminógeno de *H. pylori* y la ligasa protein-ubiquitina E3, que se expresa en las células acinares pancreáticas.

Espectro clínico

De las manifestaciones clínicas de la enfermedad relacionada con la IgG4 destacan:

a) Pancreatitis autoinmunitaria: la pancreatitis autoinmunitaria es el prototipo de la enfermedad relacionada con la IgG4 que, por lo general, aparece en pacientes de edad avanzada, con una media de edad de 65 años y una relación hombre:mujer de 4:1. Se ha estimado que representa 2% de los casos de pancreatitis crónica.¹⁶ Uno de los mayores síntomas clínicos es la ictericia obstructiva, también se puede manifestar con cuadros de pancreatitis aguda, recurrente o crónica. Cerca de 50% de los pacientes tiene intolerancia a carbohidratos. La pancreatitis autoinmunitaria se divide en dos tipos: autoinmunitaria tipo 1, también llamada pancreatitis relacionada con la IgG4, con características histológicas clásicas de la enfermedad relacionada con la IgG4. En cambio, la pancreatitis autoinmunitaria tipo 2 se asocia con infiltrados de neutrófilos y con granulomas de células epiteliales.¹⁷ Es frecuente encontrar en estos pacientes la afección de otros órganos, relacionada con la IgG4; por ejemplo, pueden tener colangitis esclerosante, linfadenopatía o alteraciones de las glándulas lacrimales o salivares. Con base en la presentación clínica es difícil hacer la diferencia de la pancreatitis autoinmunitaria con un adenocarcinoma de páncreas, incluso puede haber concentraciones séricas de IgG4.

b) Nefritis tubulointersticial: la expresión clínica de la lesión renal puede ser variable, ya sea con masas inflamatorias, daño renal agudo o crónico, proteinuria asociada con enfermedad glomerular u obstrucción relacionada con fibrosis retroperitoneal. Las causas de la nefritis tubulointersticial se determinan por biopsia (microscopia de luz, inmunofluorescencia o microscopia electrónica) en conjunto con una adecuada historia clínica y una correcta interpretación de los estudios de laboratorio y gabinete. La nefritis tubulointersticial secundaria a enfermedad relacionada con la IgG4 se comporta como una nefritis tubulointersticial autoinmunitaria. Es la manifestación renal más frecuente de la enfermedad relacionada con la IgG4, en 85% de los casos se manifiesta con anomalías radiográficas, en 81% concentraciones séricas de IgG4 o de IgG elevadas, y en 28% eosinofilia.¹⁸ Es frecuente el daño renal agudo o crónico en comparación con las masas. A la microscopia de luz puede observarse una alteración difusa, multifocal o focal de la corteza renal; el infiltrado se conforma por células mononucleares, plasmáticas y eosinófilos. A través de la inmunofluorescencia pueden detectarse incluso en 84% de los pacientes depósitos de complejos autoinmunes en la membrana basal tubular, donde también se encuentra un patrón granular para IgG, C3 y para las cadenas ligeras kappa y lambda. De acuerdo con el número de células plasmáticas IgG4+ observadas por campo de alto poder podrá categorizarse el infiltrado como: sin incremento 0-5 células IgG4+, incremento leve 5-10 células IgG4+, incremento moderado 11-30 células IgG4+ e incremento significativo más de 30 células IgG4+. Raissian, y su grupo utilizaron como criterio diagnóstico de nefritis tubulointersticial relacionada con IgG4 el aumento en las células plasmáticas IgG4+.¹⁹ Para el diagnóstico se han propuesto los criterios que se muestran en el Cuadro 2. La glomerulonefritis pauci-inmune, la pielonefritis crónica, el síndrome de Sjögren y las reacciones a medicamentos, son los principales diagnósticos diferenciales que deben considerarse. Otras formas de manifestación del daño renal secundario a enfermedad relacionada con la IgG4 pueden ser a través de una glomerulonefritis membranosa o como obstrucción relacionada con fibrosis retroperitoneal o masas ureterales. Los criterios diagnósticos para nefritis tubulointersticial se muestran en el Cuadro 2.³¹

c) Fibrosis idiopática cervical: es parte del síndrome de fibroesclerosis multifocal,²⁰ y se refiere a los te-

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de enfermedad relacionada con la IgG4

<i>Criterios histopatológicos</i>	<i>Criterios clínicos</i>
Características histopatológicas de la enfermedad relacionada con la IgG4 en el órgano afectado	Alteración en uno o más órganos compatibles con enfermedad relacionada con la IgG4
Criterios mayores	Evidencia radiográfica de enfermedad relacionada con la IgG4
Infiltrado linfoplasmocitario	Concentraciones séricas de IgG4 > 1.5
Fibrosis estoriforme	
Criterios menores	
Eosinofilia	
Flebitis obliterativa	
Flebitis	
También células plasmáticas IgG4 >10/ cap o una proporción mayor de 50% IgG4/IgG en los tejidos	

cap: campo de alto poder. Los criterios histopatológicos para el diagnóstico incluyen dos criterios mayores y uno menor, o dos menores con un patrón inmunohistoquímico característico

Cuadro 2. Criterios diagnósticos para nefritis tubulointersticial relacionada con la IgG4

Histología	Nefritis túbulointersticial rica en células de plasma con más de 10 IgG4+ células plasmáticas por campo de alto poder* Depósito de complejos inmunitarios en la membrana basal tubular por inmunofluorescencia o microscopia electrónica**
Imagen	Nódulos corticales periféricos pequeños, lesiones redondas o en forma de cuña o afectación difusa e irregular
Serología	Elevación de la IgG4 o concentraciones de IgG total Hipergamaglobulinemia Eosinofilia
Afectación de otros órganos	Pancreatitis autoinmunitaria, colangitis esclerosante, masas inflamatorias en cualquier órgano, sialoadenitis, aneurisma aórtico inflamatorio, afectación del pulmón, fibrosis peritoneal

*Criterio obligatorio, **Criterio de apoyo en más de 80% de los casos.

jidos blandos del cuello, principalmente en la región paraespinal. Cheuk²¹ reportó una serie de cuatro casos de fibrosis cervical idiopática con elevación en el número de células plasmáticas IgG4+ en la biopsia de tejido, así como características histopatológicas compatibles con la enfermedad relacionada con la IgG4. Por lo general, se acompaña de afectación de otros órganos, como el árbol biliar, mediastino, retroperitoneo y órbita.

d) Fibrosis angiocéntrica eosinofílica: se trata de una enfermedad poco común que consiste en la formación de masas o lesiones localizadas en la órbita o en las vías respiratorias superiores.²² Los hallazgos histopatológicos incluyen infiltrado rico en eosinófilos y capas concéntricas de fibrosis que rodean a las arteriolas. Estas características histopatológicas constituyen

una variación de la morfología de la enfermedad relacionada con la IgG4, que se caracteriza por abundante cantidad de eosinófilos, en contraste con el infiltrado leve a moderado clásico de la enfermedad relacionada con la IgG4. Los casos que se han reportado han presentado elevación de las concentraciones séricas de IgG4; por eso se incluyó en el espectro clínico de la enfermedad.

e) Mesenteritis esclerosante: se caracteriza histológicamente por prominente lipodistrofia, inflamación crónica y fibrosis. Afecta principalmente al intestino delgado. No se ha identificado el desencadenante; sin embargo, se ha asociado con el antecedente de cirugía abdominal previa, neoplasias y enfermedades autoinmunitarias. En algunas series de casos^{23, 24} se ha demostrado la existencia de células plasmáticas IgG4+,

inflamación crónica, flebitis y fibrosis. A pesar de que se requiere mayor investigación, parece que la mesenteritis esclerosante forma parte del espectro de la enfermedad relacionada con la IgG4.

- f) **Inflamación de la órbita idiopática:** hace poco se incluyó a las masas oculares como parte de la enfermedad relacionada con la IgG4, que principalmente se localiza en la órbita, músculos extraoculares, sistema lagrimal, nervio óptico o esclera.²⁵ Kubota²⁶ demuestra, mediante biopsias de los anexos oculares, lesiones inflamatorias relacionadas con la enfermedad por IgG4. Utiliza concentraciones mayores de 135 mg/dL o una relación de células plasmáticas IgG4/IgG mayor de 30% para hacer el diagnóstico de enfermedad relacionada con la IgG4.
- g) **Afección del oído medio:** se conoce poco acerca de esta enfermedad. Cho²⁷ reportó el caso de un paciente con afección de múltiples órganos, deterioro de la audición secundario a derrame localizado en el oído medio que disminuyó luego del tratamiento inmunosupresor.
- h) **Enfermedad pulmonar intersticial:** la afección pulmonar se manifiesta de distintas formas, entre ellas la enfermedad pulmonar intersticial, pseudotumor inflamatorio pulmonar y la granulomatosis linfomatoide. La primera descripción de la enfermedad pulmonar intersticial la realizó Taniguchi²⁸ en un paciente con pancreatitis autoinmunitaria y un patrón en panal de abejas bilateral en la TAC. Una biopsia transbronquial demostró un engrosamiento del septum alveolar con infiltrado linfocitario y células plasmáticas IgG4+. Desde el punto de vista histológico puede observarse un infiltrado intersticial de linfocitos mononucleares y células plasmáticas IgG4+. Por lo general, el infiltrado se observa en las ramas broncovasculares, interlobares, septum alveolar, inclusive hasta pleura. En algunos casos de enfermedad pulmonar intersticial se han detectado concentraciones séricas elevadas de Krebs von den Lungen-6. La capacidad vital y el volumen pulmonar total están preservados; sin embargo, la capacidad de difusión se ve reducida. Se han identificado cuatro patrones radiológicos:²⁹ alvéolo intersticial de tipo panal de abejas, bronquiectasias, vidrio despulido y engrosamiento de las ramas broncovasculares y del septum interlobar.
- i) **Sialoadenitis:** también conocida como tumor de Kuttner; puede manifestarse como aumento de tamaño de la glándula salivar. También puede haber enfermedad de Mikulicz, que consiste en aumento de tamaño bilateral, no doloroso y simétrico de las glándulas lacrimales, parótidas y submandibulares.
- j) **Enfermedad de la piel:** se incluye una variedad de pseudolinfoma subcutáneo.
- k) **Hepatopatía por IgG4:** se comporta como la hepatitis autoinmunitaria y como el pseudotumor inflamatorio hepático.
- l) **Mastitis esclerosante:** también puede presentarse como pseudotumores inflamatorios de la mama.
- m) **Fibrosis retroperitoneal:** por lo general, la fibrosis retroperitoneal se manifiesta de una manera poco específica, con malestar general, fatiga, fiebre y pérdida de peso. La característica patognomónica es una masa fibrótica retroperitoneal, que rodea la aorta abdominal y comprime los ureteros.
- n) **Prostatitis:** recientemente se reportó asociada o no a pancreatitis autoinmunitaria. Los pacientes suelen tener síntomas de vías urinarias bajas y al tacto rectal es evidente el aumento de tamaño de la próstata. Desde el punto de vista histológico, la próstata muestra un infiltrado denso de células plasmáticas IgG4+, linfocitos, flebitis obliterativa y atrofia de las glándulas con fibrosis densa.³⁰
- o) **Colangitis esclerosante:** la manifestación extrapancreática más frecuente de la pancreatitis autoinmunitaria tipo I, que puede aparecer incluso en 70% de los pacientes. Es difícil diferenciarla de la colangitis esclerosante primaria; sin embargo, es importante que se logre hacer debido a que los pronósticos son distintos. La colangitis esclerosante asociada con IgG4 tendrá una respuesta favorable al tratamiento con glucocorticoides, mientras que la CEP no lo hará. La CEP se presenta en pacientes de 30 a 40 años de edad y frecuentemente se asocia con la enfermedad inflamatoria intestinal. Por lo general, los pacientes con colangitis esclerosante asociada con la IgG4 son de mayor edad al momento del diagnóstico. Desde el punto de vista clínico los pacientes tienen ictericia obstructiva abrupta, mientras que la CEP no.
- p) **Linfadenopatía:** se asocia con IgG4; por lo general es asintomática y puede ser una de las primeras manifestaciones de la enfermedad. Cuando es sintomática se debe al efecto de masa que producen los nódulos aumentados de tamaño, lo que puede ser variable y, en promedio, es menor de 2 cm; sin embargo, pueden llegar hasta 5 cm. Se han clasificado cinco patrones histológicos, casi todos con infiltrado eosinófilo:

- a. **Tipo I:** enfermedad multicéntrica Castleman: con distribución de células plasmáticas IgG4+ interfolicular y linfadenopatía sistémica.
- b. **Tipo II:** hiperplasia folicular reactiva: con distribución de células plasmáticas IgG4+ interfolicular y linfadenopatía localizada.
- c. **Tipo III:** expansión interfolicular e inmunoblastosis: con distribución de células plasmáticas IgG4+ interfolicular y linfadenopatía sistémica.
- d. **Tipo IV:** transformación de centros germinales progresiva: con distribución de células plasmáticas IgG4+ en el centro intragerminal con linfadenopatía sistémica o localizada.
- e. **Tipo V:** pseudotumor inflamatorio: con distribución de células plasmáticas IgG4+ interfolicular y linfadenopatía localizada.

Los pacientes suelen tener concentraciones séricas elevadas de IgG4, IgG, IgE, hipergamaglobulinemia policlonal y elevación de la velocidad de sedimentación globular. Su principal diagnóstico diferencial es el linfoma.

q) Alteraciones del tiroides: se han atribuido dos formas de presentación con la enfermedad relacionada con la IgG4: tiroiditis de Reidel y tiroiditis de Hashimoto en su variante fibrosa.

Otras enfermedades que se asocian con la enfermedad relacionada con la IgG4 y de las que se tiene poco conocimiento son:

- a) Hipopituitarismo con hipofisitis relacionada con IgG4
- b) Gastritis linfoplasmocitaria asociada con pancreatitis autoinmunitaria
- c) Paquimeningitis
- d) Aortitis
- e) Pericarditis constrictiva

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad relacionada con la IgG4 se basa, principalmente, en los resultados histopatológicos de la biopsia del tejido afectado y en la tinción inmunohistoquímica; sin embargo, debe realizarse la integración de los datos clínicos, serológicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos. En la actualidad no se cuenta con criterios universales para el diagnóstico de la enfermedad; por eso se ha decidido extrapolar los criterios que se utilizan en otros padecimientos y que están más establecidos;

por ejemplo, los de PAI, para hacer el diagnóstico. Los tres hallazgos histopatológicos mayores³² y unificados asociados con la enfermedad relacionada con la IgG4 son:

1. Infiltrado linfoplasmocitario denso.
2. Fibrosis, dispuesta al menos focalmente en un patrón estoriforme.
3. Flebitis obliterativa.

Otras características histopatológicas que se han asociado son:

1. Flebitis sin obliteración del lumen.
2. Incremento en el número de eosinófilos.

Okazaki^{33,34,35} propone los siguientes criterios diagnósticos:

1. Agrandamientos o lesiones en masa focales o difusas en uno o más órganos.
2. Concentraciones séricas elevadas de IgG4 mayores de 135 mg/dL.
3. Hallazgos histopatológicos:
 - a. Infiltrado linfocitario y plasmocítico con fibrosis, sin infiltrado neutrófilo.
 - b. Infiltrado de plasmocitos IgG4-positivos mayor de 10/hpf o una proporción de células IgG4/IgG-positivas mayores de 40%.
 - c. Fibrosis esteriforme-remolino.
 - d. Flebitis obliterativa.

Con los criterios anteriores puede hacerse el diagnóstico de enfermedad relacionada con la IgG4 cuando se presentan los siguientes: (1) + (2), (1) + (3)(a)(b), (2) + (3)(a)(b), o (3)(a)(b)(c)(d). Debe sospecharse enfermedad relacionada con la IgG4 en los pacientes con uno o más patrones característicos de tejidos u órganos involucrados, o en los que padecen pancreatitis de origen incierto, colangitis esclerosante o aumento de volumen de forma bilateral en las glándulas salivares o lacrimales. También se han desarrollado potenciales criterios de inclusión para estudios clínicos (Cuadro 1).^{50,51}

Hasta 30% de los pacientes puede tener concentraciones de IgG4 en límites normales, a pesar de cumplir con criterios histopatológicos e inmunohistoquímicos.³⁶ La monitorización de las concentraciones de IgG4 se ha asociado con recaídas tempranas en el curso de la enfermedad de algunos pacientes. El 30% de los pacientes que persisten con elevación de IgG4 tendrán recaídas,^{5,37} y

10% alcanzará concentraciones normales.³⁷ Como parte de la valoración de los pacientes a quienes se diagnostica enfermedad relacionada con la IgG4 es importante que se realicen estudios de laboratorio: pruebas de funcionamiento hepático, examen general de orina, perfil de hormonas tiroideas; tomografía computada o tomografía por emisión de positrones, que permiten determinar la extensión de la enfermedad o la existencia de enfermedad subclínica en otra localización.

Tratamiento

Hasta el momento, pocos estudios se han enfocado al tratamiento de los pacientes con enfermedad relacionada con la IgG4, por lo que el tratamiento óptimo de esta enfermedad no ha podido establecerse. La mayor parte de las recomendaciones se basan en estudios observacionales, en los que se incluyen reportes y series de casos y el tratamiento recibido.

La piedra angular del tratamiento son los glucocorticoides, con los que se ha observado disminución de los síntomas, reducción del tamaño de las lesiones, mejoría de la función de los órganos afectados y disminución de las concentraciones séricas de IgG4. Todos los pacientes con síntomas al momento del diagnóstico se verán beneficiados por el tratamiento; sin embargo, no todas las manifestaciones de la enfermedad requerirán atención inmediata. Por ejemplo, Wakabayashi³⁸ reporta mejoría del volumen pancreático en 9 de 37 pacientes (24%) con PAI que sólo recibieron tratamiento conservador. Los glucocorticoides han demostrado reducir el tiempo de remisión³⁹ y mejorar la función exocrina del páncreas.⁴⁰ Por esto, el tratamiento con este tipo de medicamentos se ha convertido en el patrón de referencia.

Cualquier paciente con alguna manifestación de la enfermedad relacionada con la IgG4 es susceptible de ser tratado con glucocorticoides. Son múltiples los regímenes establecidos con glucocorticoides, por eso es decisivo diseñar un plan de tratamiento que permita establecer la cantidad de medicamento necesario para el control, la inducción de la remisión y el mantenimiento de la enfermedad, sin olvidar los efectos adversos que pueden ocasionar. Una declaración de consenso entre 17 centros de Japón sugiere iniciar el tratamiento con prednisolona, a la dosis de 0.6 mg/kg/día durante 2 a 4 semanas,⁴¹ dosis que debe incrementarse en 3 a 6 meses hasta alcanzar una dosis de 5 mg/día y luego disminuirla y continuar con 2.5-

5 mg al día durante al menos tres años. Otro esquema de tratamiento es el establecido en la Clínica Mayo,⁴² donde se inicia con prednisona 40 mg al día durante cuatro semanas, reduciendo la dosis 5 mg a la semana durante siete semanas, quedando el paciente libre de tratamiento a las 11 semanas.

El inicio de la remisión se ha observado claramente en las dos primeras semanas de iniciado el tratamiento con glucocorticoides y se ha dividido en: remisión clínica, bioquímica (corrección de las PFH's), serológica (normalización de las concentraciones de IgG4) y radiológica (resolución de los hallazgos de imagen). En un estudio retrospectivo efectuado por Hirano⁴³ se observó que el mantenimiento del tratamiento con glucocorticoides se asocia con menor tasa de recaída, en comparación con los que suspenden el tratamiento. Algunos factores de riesgo se han asociado con las recaídas; sin embargo, ninguno ha podido confirmarse con estudios prospectivos (Cuadro 3).⁴⁴⁻⁴⁹

Cuadro 3. Factores de riesgo asociados con recaídas

Ictericia obstructiva
Afectación extrapancreática biliar
Estenosis ductales proximales intra o extra hepáticas
Remisión incompleta de hallazgos radiológicos o serológicos durante el periodo de mantenimiento
Aumento de volumen pancreático difuso basal
Sustitución por ácido aspártico en I HLA-DQB1 57

Los pacientes resistentes al tratamiento o con recurrencias de la enfermedad requerirán tratamiento inmunosupresor, que se ha utilizado por la efectividad demostrada en otro tipo de padecimientos autoinmunitarios y para evitar el efecto adverso del tratamiento crónico con glucocorticoides. Los agentes prescritos son: azatioprina (2-2.5 mg/kg/día) o micofenolato de mofetil (750 mg BID);⁴⁴ sin embargo, la eficacia de estos medicamentos no se ha puesto a prueba en ensayos clínicos. En caso de respuesta incompleta a los glucocorticoides e inmunosupresores tradicionales puede optarse por la pérdida de linfocitos-B con rituximab, que se ha utilizado y ha demostrado una respuesta favorable en pénfigo vulgar, un padecimiento autoinmunitario mediado por autoanticuerpos del subtipo IgG4.⁵⁰

El esquema ideal y la frecuencia de administración de rituximab no está clara y se necesitan más estudios en pacientes con enfermedad relacionada con la IgG4. La

prescripción de agentes antineoplásicos, como bortezomib, un inhibidor de proteosomas, con actividad citotóxica contra células plasmáticas, pudiera ser una estrategia útil en el tratamiento de pacientes con enfermedad relacionada con la IgG4; sin embargo, apenas se están realizando estudios para demostrar su utilidad.

CONCLUSIÓN

La enfermedad por IgG4 es un padecimiento de reciente descripción que tiene como modelo base la pancreatitis autoinmunitaria, enfermedad a partir de la que se hicieron las inferencias clínicas e inmunológicas para caracterizarla como una enfermedad con sustrato inmunopatológico, histológico y clínico diferente. Puede afectar a uno o varios órganos. Es importante que el internista esté al tanto de esta interesante enfermedad con el propósito de establecer un diagnóstico adecuado y oportuno e implantar la mejor estrategia terapéutica.

REFERENCIAS

- Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003;38:982-984.
- 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;344:732-738.
- 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.
- Frulloni L, Lunardi C, Simone R, Dolcino M, Scattolini C, Falconi M, et al. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2009;361:2135-2142.
- Raina A, Yadav D, Krasinskas AM, McGrath KM, Khalid A, Sanders M, et al. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large US center. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2295-2306.
- Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J Gastroenterol* 2007; 42:Suppl 18:6-8.
- Aalberse RC, Schuurman J. IgG4 breaking the rules. *Immunology* 2002;105:9-19.
- Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy* 2009 Apr; 39(4):469-477.
- Detlefsen S, Sipos B, Zhao J, Drewes AM, Kloppel G. Autoimmune pancreatitis: expression and cellular source of profibrotic cytokines and their receptors. *Am J Surg Pathol* 2008; 32:986-995.
- Lighaam L, Aalberse R, Rispens T. IgG4-Related Disease from an Immunological Perspective: Regulators out of Control? *Int J Rheumatol* 2012; 789164:1-6.
- Coelho V, Krysov S, Ghaemmaghami AM, et al. Glycosylation of surface Ig creates a functional bridge between human follicular lymphoma and microenvironmental lectins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011; 107(43):18587-18592.
- Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Ochi Y, Nakayama K, et al. HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 2002; 122:1264-1269.
- Park DH, Kim MH, Oh HB, Kwon OJ, Choi YJ, Lee SS, et al. Substitution of aspartic acid at position 57 of the DQbeta1 affects relapse of autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2008; 134:440-446.
- K. Okazaki, K. Uchida, M. Koyabu, H. Miyoshi, and M. Takaoka. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J Gastroenterology* 2011; 46(3):277-288.
- Guarneri F, Guarneri C, Benvenga S. Helicobacter pylori and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? *J Cell Mod Med* 2005; 9:741-744.
- Nishimori I, Tamaloshi A, Otsuki M, Research Committee on Intractable Diseases of the Pancreas, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 18:6.
- Deshpande V, Gupta R, Sainani NI, et al. Subclassification of Autoimmune pancreatitis: a histologic classification with clinical significance. *Am J Surg Pathol* 2011; 35:26-35.
- Saeki T, Nishi S, Imai N, Ito T, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *N Engl J Med* 2001; 344:732-738.
- Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP, Fidler ME, et al. Significance of IgG4 immunostaining in plasma cell-rich tubulointerstitial nephritis. *USCAP* 2011, abstract #1484.
- Comings DE, Skubi KB, Van Eyes J, Motulsky AG. Familial multifocal fibrosclerosis. *Ann Intern Med* 1967; 66:884-892.
- Cheuk W, Tam FK, Chan AN, Luk IS, Yuen AP, Chan WK, et al. Idiopathic cervical fibrosis: a new member of IgG4 related sclerosing diseases – report of 4 cases, 1 complicated by composite lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:1678-1685.
- Roberts PF, McCann BG. Eosinophilic angiocentric fibrosis of the upper respiratory tract: a mucosal variant of granuloma faciale: - a report of three cases. *Histopathology* 1985; 9:1217-1225.
- Akram S, Pardi DS, Schaffner JA, Smyrk TC. Sclerosing mesenteritis: clinical features, treatment, and outcome in ninety-two patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:589-596.
- Chen TS, Montgomery EA. Are tumefactive lesions classified as sclerosing mesenteritis a subset of IgG4 related sclerosing disorders? *J Clin Pathol* 2008; 61:1093-1097.
- Wallace ZS, Khosroshahi A, Jakobiec FA, Deshpande V, Hatton MP, Ritter J, et al. IgG4 related systemic disease as a cause of idiopathic orbital inflammation, including orbital myositis and trigeminal nerve involvement. *Surv Ophthalmol* 2011.
- Kubota T, Moritani S, Katayama M, Terasaki H. Ocular adnexal IgG4 related lymphoplasmacytic infiltrative disorder. *Arch Ophthalmol* 2010; 128:577-584.
- Cho HK, Lee YJ, Chung JH, Koo JW. Otolgic manifestation in IgG4 related systemic disease. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2011; 4:52-54.

28. Taniguchi T, Ko M, Seko S, Nishida O, Inoue F, Kobayashi H, *et al.* Interstitial pneumonia associated with autoimmune pancreatitis. *Gut* 2004; 53:770-774.
29. Inoue D, Zen Y, Abo H, Gabata T, Demachi H, Kobayashi T, *et al.* Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology* 2009; 251:260-270.
30. Yoshimura Y, Takeda S, Ieki Y, Takazakura E, Koizumi H, Takagawa K. IgG4-associated prostatitis complicating autoimmune pancreatitis. *Intern Med* 2006; 45:897-901.
31. Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP, Colvin RB, Smyrk TC, Takahashi N, *et al.* Diagnosis of IgG4 related tubulo-interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1343-1352.
32. Deshpande V, Zen Y, Chan J, Yi Eunhee, Sato Y, Yoshino T, *et al.* Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012; May:1-12.
33. Okazaki K, Uchida K, Miyoshi H, *et al.* Recent concepts of autoimmune pancreatitis and IgG4 related disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 41:126-138.
34. Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M, *et al.* Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4 related disease. *J Gastroenterol* 2011; 46:277-288.
35. Carruthers M, Stone J, Khosroshahi. The latest on IgG4-RD: a rapidly emerging disease. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24:60-69.
36. Sah RP, Chari ST. Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23:108-13.
37. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, *et al.* Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009; 58:1504-1507.
38. Wakabayashi T, Kawaura Y, Satomura Y, Watanabe H, Motoo Y, Sawabu N, *et al.* Long-term prognosis of duct-narrowing chronic pancreatitis: strategy for steroid treatment. *Pancreas* 2005; 30:31-39.
39. Kamisawa T, Chung JB, Irie H, Nishino T, Ueki T, Takase M, *et al.* Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis (KOKURA 2007). *Pancreas* 2007; 35:281-284.
40. Ko SB, Mizuno N, Yatabe Y, Yoshikawa T, Ishiguro H, Yamamoto A, *et al.* Corticosteroids correct aberrant CFTR localization in the duct and regenerate acinar cells in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2010; 138:1988-1996.
41. 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; 45:471-477.
42. Panala R, Chari ST. Corticosteroid treatment for auto immune pancreatitis. *Gut* 2009; 58:1438-1439.
43. Hirano K, Tada M, Isayama H, Yagioka H, Sasaki T, Kogure H, *et al.* Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut* 2007; 56:1719-1724.
44. 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; 134:706-715.
45. Kubota K, Lida H, Fujisawa T, Yoneda M, Inamori M, Abe Y, *et al.* Clinical factors predictive of spontaneous remission or relapse in cases of autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2007; 66:1142-1151.
46. Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Hayashi K, *et al.* Autoimmune pancreatitis associated with various extrapancreatic lesions during a long-term clinical course successfully treated with azathioprine and corticosteroid maintenance therapy. *Intern Med* 2009; 48:2003-2007.
47. Church NI, Pereira SP, Deheragoda MG, Sandanayake N, Amin Z, Lees WR, *et al.* Autoimmune pancreatitis: clinical and radiological features and objective response to steroid therapy in a UK series. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2471-2425.
48. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2006; 355:1772-1779.
49. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, Stone JH. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum* 2010; 62:1755-1762.
50. Khosroshahi A, Stone J. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23:67-71.
51. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, Unizony S, Bloch DB, Stone JH, *et al.* Rituximab for the treatment of IgG4-Related Disease Lessons From 10 Consecutive Patients. *Medicine* 2012; 91:57-66.
52. Sato Y, Yoshino T. IgG4-Related Lymphadenopathy. *Inter J Rheumatol* 2012; 572539:1-8.
53. Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(25):3948-3955.
54. Stone J, Zen Y, Deshpande V. IgG4-Related Disease. *N Engl J Med* 2012; 366:539-551.
55. Shigemitsu H, Koss M. IgG4-related interstitial lung disease: a new and evolving concept. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15:513-516.
56. Ryu J, Horie R, Sekiguchi H, Peikert T, Yi E. Spectrum of Disorders Associated with Elevated Serum IgG4 Levels Encountered in Clinical Practice. *Inter J Rheumatol* 2012; 232960:1-6.
57. Ebbo M, Daniel L, Pavic M, Seve P, *et al.* IgG4-Related Systemic Disease Features and Treatment Response in a French Cohort: Results of a Multicenter Registry. *Medicine* 2012; 91:49-56.