

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**



**Bárbara Mishel Azurdia Peñate
Jaqueline Michelle Calderón Burgos**

Médico y Cirujano

Guatemala, Octubre 2022



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala

**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-**



El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que las estudiantes:

- | | | |
|---------------------------------------|-----------|---------------|
| 1. BÁRBARA MISHEL AZURDIA PEÑATE | 201010242 | 1580974240101 |
| 2. JAQUELINE MICHELLE CALDERÓN BURGOS | 201210383 | 2713117380101 |

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulada:

**ACTUALIDAD DE LAS ENFERMEDADES
Y TRASTORNOS ASOCIADOS A LA IGG4**

Trabajo asesorado por el Dr. Mario Alejandro Caballero Aguilar y, revisado por el Dr. Juan Emilio Hernández Mazariegos, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el diez de octubre del año dos mil veintidós



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que las estudiantes:

1. BÁRBARA MISHEL AZURDIA PEÑATE 201010242 1580974240101
2. JAQUELINE MICHELLE CALDERÓN BURGOS 201210383 2713117380101

Presentaron el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulada:

**ACTUALIDAD DE LAS ENFERMEDADES
Y TRASTORNOS ASOCIADOS A LA IGG4**

El cuál ha sido revisado y aprobado por el **Dr. César Oswaldo García García**, profesor de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el diez de octubre del año dos mil veintidós.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-**



Guatemala, 10 de octubre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informamos que nosotras:

1. BÁRBARA MISHEL AZURDIA PEÑATE
2. JAQUELINE MICHELLE CALDERÓN BURGOS



Presentamos el trabajo de graduación titulado:

**ACTUALIDAD DE LAS ENFERMEDADES
Y TRASTORNOS ASOCIADOS A LA IGG4**

Del cual el asesor y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

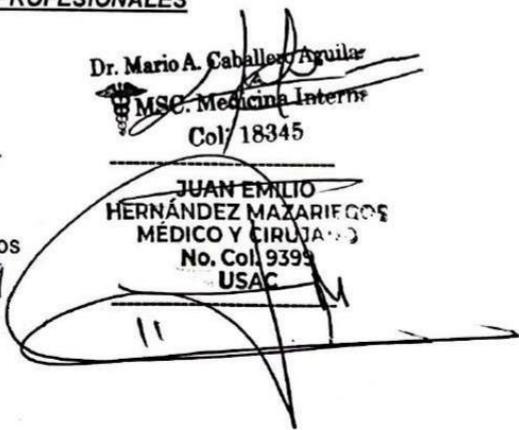
Asesor:
Dr. Mario Alejandro Caballero Aguilar

Dr. Mario A. Caballero Aguilar

 MSC. Medicina Interna
 Col/ 18345

Revisor:
Dr. Juan Emilio Hernández Mazariegos
Registro de personal: 20200269

JUAN EMILIO
 HERNÁNDEZ MAZARIEGOS
 MÉDICO Y CIRUJANO
 No. Col. 9399
 USAC





De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores, es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

ACTO QUE DECICO A

Dios: Por guiarme durante este proceso, tanto en los buenos como en los malos momentos.

A mi familia: por su apoyo y amor incondicional, en especial a mi padre por apoyarme en cada paso y creer en mí siempre, a mi madre por no dejarme caer en los momentos difíciles. A mis hermanos Diana gracias por tu apoyo, por creer en mí, mi ejemplo más grande, César gracias por brindarme la fuerza que necesite siempre, Daniel gracias por estar en cada etapa a mi lado y nunca abandonarme. A mis suegros por su cariño, apoyo y enseñanza de Fe a lo largo de este camino.

A mi esposo: Por su amor y apoyo incondicional, caminar a mi lado en cada paso y celebrar conmigo cada pequeño triunfo, te amo.

A mis amigos: Michelle por ser más que mi amiga y estar ahí siempre, Juan Miguel, Brandon y Julio, por ser los mejores amigos que pude conocer.

Barbara Mishel Azurdia Peñate

Dios: Por ser mi luz, fuente de sabiduría, apoyo en los momentos más difíciles y compañero para alcanzar esta meta.

A mi familia: Por siempre ayudarme y ser fundamentales en mi vida, en especial a mis padres Arlen Burgos y Eric Calderón por su amor incondicional, ser mi fortaleza y siempre estar a mi lado, a mi hermanito alejo, a mis abuelos por ser un gran ejemplo de sabiduría y amor, a mi suegra Elda camey, a mis tíos, tías y primos. Gracias a todos por creer en mí.

A mi esposo: Lester Sánchez, gracias por siempre creer en mí, celebrar todos mis logros, siempre estar cuando más te necesite, apoyarme y ayudarme a no darme por vencida, te amo inmensamente.

A mis amigos: Dentro y fuera del hospital quienes me apoyaron siempre durante todo este proceso y compartieron momentos especiales conmigo en especial a: Barbara por ser más que mi amiga, Mariela, Julito, Juanmi, Braulio y Maryori los mejores amigos que podría tener.

Jaqueline Michelle Calderón Burgos

AGRADECIMIENTOS A:

Universidad de San Carlos de Guatemala nuestra alma mater eterna, quien nos ha brindado incomparables oportunidades, herramientas y enseñanzas inculcándonos dedicación y valor para convertirnos en Médicos y Cirujanos.

Facultad de Ciencias Médicas por recibirnos en sus aulas y permitirnos adquirir el conocimiento y responsabilidad para nuestra formación académica.

Al Hospital Regional de Escuintla, Hospital Regional de Cuilapa, Hospital Roosevelt, Hospital San Juan de Dios y a sus pacientes: por abrirnos sus puertas y forjar nuestro carácter y virtudes para convertirnos en profesionales.

A nuestro asesor Dr. Mario Caballero por darnos su tiempo y conocimientos científicos en este proceso y ser ejemplo de inspiración para lograr ser profesionales de éxito.

A nuestro revisor Dr. Juan Emilio Hernández por brindarnos su apoyo desde el inicio de este trabajo, conocimientos y acompañarnos en este proceso.

A nuestro revisor Dr. Cesar García por su labor y profesionalismo gracias por guiarnos para que este trabajo fuera desarrollado.

ÍNDICE

Prólogo	
Introducción	i
Objetivos	iii
Métodos y técnicas	iv
Capítulo 1: Aspectos fundamentales y evolución sobre las enfermedades y trastornos asociados a la inmunoglobulina G4	1
Capítulo 2: Órganos más importantes de afección asociada a la inmunoglobulina G4	12
Capítulo 3: Diagnóstico y aproximación terapéutica actual de las enfermedades y trastornos asociados a la inmunoglobulina G4	27
Capítulo 4: Análisis	47
Conclusiones	51
Recomendaciones	52
Referencias bibliográficas	53
Anexos	61
Apéndices	64
Índice de tablas	66

PRÓLOGO

La investigación que se presenta a continuación se trata de un trabajo de graduación en modalidad de monografía, requisito para obtener el título de la carrera de Médico y Cirujano de la Facultad de Ciencias Médicas de Universidad de San Carlos de Guatemala.

Tiene como objetivo indagar en la actualidad de las enfermedades y trastornos asociados a la inmunoglobulina G4 a través de diversos estudios a lo largo de los años a nivel mundial.

La enfermedad relacionada a la inmunoglobulina G4 es rara y de reciente incidencia. Japón es el país con más estudios respecto a esta patología. Aún se necesitan más estudios que obtengan más información de esta entidad patológica, lo cual motivó al desarrollo de este aporte monográfico para unificar conceptos claves y enfatizar en el desarrollo de la enfermedad mencionada.

La monografía desarrolla su objetivo en los siguientes 4 capítulos. El primero presenta la historia de la ER-IgG4 (enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4) cómo ha evolucionado a través de los años, explica la fisiopatología y sus manifestaciones clínicas a lo largo del desarrollo de la enfermedad. El segundo capítulo describe cuáles son los órganos más afectados en la ER-IgG4, se evidencian similitudes y diferencias en clínica, diagnóstico e histopatología entre uno y otro para llegar a su oportuna identificación. En el tercer capítulo se abarcan los criterios diagnósticos planteados por diversos autores, concentraciones séricas de IgG4 y su utilidad, estudios de imagen complementarios y tratamiento.

Por último, el capítulo 4 es un análisis basado y fundamentado en los capítulos previos realizado por las autoras. Este apartado muestra las ideas fundamentales que se encontraron gracias a la revisión y comprensión de las diversas fuentes de información disponibles. Se recomienda su lectura y uso como aporte a futuras investigaciones.

Mario Alejandro Caballero Aguilar

INTRODUCCIÓN

La enfermedad relacionada con inmunoglobulina G4 (ER-IgG4) es la denominación otorgada durante la década anterior a una entidad caracterizada por lesiones tumefactas, un infiltrado denso linfoplasmacítico con abundantes células positivas para inmunoglobulina G4 (IgG4), fibrosis estoriforme y frecuentemente, pero no siempre, niveles séricos elevados de IgG4.¹

La ER-IgG4 consiste en una enfermedad autoinmune y de etiología desconocida, en la cual el exceso de producción de inmunoglobulina de la subclase de IgG4 activa un estado crónico de inflamación que puede afectar prácticamente a cualquier órgano en un grado variable, frecuentemente el páncreas, las glándulas salivales y los ganglios linfáticos. Puede comprometer casi cualquier estructura de la anatomía humana como resultado de un sistema inmunitario desregulado.²

No es inusual que la enfermedad afecte entre dos y seis órganos, y algunas veces más, en un solo paciente, razón por la que produce un amplio espectro de signos y síntomas descritos en pacientes de diferentes edades, que puede variar entre la segunda y novena década de vida. Con frecuencia, los hombres son quienes se ven más afectados y con mayor intensidad.²

Aunque su etiología se desconoce, se han realizado avances en el conocimiento de sus bases fisiopatológicas e inmunológicas, al igual que del rol de las células inflamatorias en el desarrollo de daño del órgano blanco¹. Sin embargo, continúa siendo una entidad infradiagnosticada, en parte debido a que fue caracterizada recientemente y no es muy conocida en la comunidad médica.²

Si se diagnostica antes de que se produzca un daño grave a los órganos, la ER-IgG4 generalmente responde bien al tratamiento, pero es necesaria una terapia crónica; sin embargo, hasta la fecha no existen criterios universales para el diagnóstico de la enfermedad. Su fisiopatología no se ha determinado de forma completa y el enfoque terapéutico para la misma aún continúa en discusión², razones por las que puede confundirse fácilmente con otras enfermedades.

Algunos padecimientos como el síndrome de Mikulicz, el tumor de Küttner, la fibroesclerosis multifocal y fibrosis angiocéntrica eosinofílica se consideran parte del espectro de la enfermedad relacionada con la IgG4.³

Por otro lado, Japón es el que ha liderado la investigación y el conocimiento sobre la enfermedad. Como resultado ha generado al menos 2 grupos de criterios diagnósticos¹, pero aún

quedan preguntas por resolver. Es por esta razón que hoy el estudio de la ER-IgG4 y trastornos asociados ha cobrado interés, por tratarse de una entidad relativamente nueva y con un amplio espectro de signos y síntomas clínicos que también comparten características patológicas y serológicas en función de los órganos afectados.

Antes se pensaba que estas alteraciones no se relacionaban entre sí. Fue hasta el año 2003 cuando la enfermedad asociada con IgG4 se reconoció como un padecimiento sistémico y, de igual forma, su nomenclatura también ha evolucionado de manera continua.⁴

Con base en lo anterior se decidió realizar la presente monografía de tipo compilatorio, con el objetivo de describir la actualidad de las enfermedades y trastornos asociados a IgG4. Se revisó toda la literatura de los últimos 7 años enfocada en la población que presenta esta patología, para posteriormente analizarla a través de la interpretación y comparación entre las similitudes y diferencias de cada uno de los artículos seleccionados para revisión.

La presente monografía se encuentra dividida en 4 capítulos. El capítulo uno define los aspectos fundamentales y evolución de la ER-IgG4; en el capítulo dos se dan a conocer los principales órganos de afección asociados, para luego discutir en el capítulo 3 el diagnóstico y aproximación terapéutica actual para esta patología. En el cuarto capítulo se realiza el análisis comparativo de la información recopilada, las conclusiones obtenidas a través de la investigación y las recomendaciones para futuras investigaciones.

En conclusión, la ER-IgG4 es una entidad poco frecuente y recientemente descrita, de etiología y fisiopatología aún no aclaradas pero que suele afectar a múltiples tejidos y órganos. Puede confundirse fácilmente con otras enfermedades, pero se debe sospechar cuando los pacientes no encajan completamente con las características establecidas de las diferentes patologías que conforman el diagnóstico diferencial. Por tanto, se necesita una mejor comprensión y el conocimiento de la desregulación asociada a esta condición para así guiar su tratamiento de la forma más eficiente.

OBJETIVOS

General

Describir la actualidad de las enfermedades y trastornos asociados a la inmunoglobulina G4.

Específicos

1. Definir los aspectos fundamentales y evolución sobre las enfermedades y trastornos asociados a la inmunoglobulina G4.
2. Conocer los principales órganos de afección asociados a la inmunoglobulina G4.
3. Discutir el diagnóstico y aproximación terapéutica actual de las enfermedades y trastornos asociados a la inmunoglobulina G4.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

La siguiente investigación es una monografía de compilación descriptiva.

Se realizó la búsqueda de documentos digitales a través de sitios web y motores de búsqueda como BVS, Google Scholar, PubMed, UpToDate, Cochrane, Medigraphic, BMJ best practice y Scielo. Los descriptores que se utilizaron para la búsqueda de información se encontraban orientados a las ciencias de la salud fueron: “inmunoglobulina G4”, “enfermedades y trastornos asociados”, “IgG4”, “factores de riesgo”, “diagnóstico”, “tratamiento”. Los descriptores tipo DeCs que se utilizaron fueron: “enfermedad relacionada con inmunoglobulina G4”, “enfermedad relacionada con IgG4”, “trastornos asociados enfermedad relacionada con IgG4”, “inmunoglobulina”, “inmunoglobulina G4”, “IgG4”, “enfermedad autoinmune”, “ER-IgG4”, “pancreatitis autoinmune”, “pseudotumor inflamatorio”, “enfermedades pulmonares”, “sialoadenitis esclerosante”, “fibrosis retroperitoneal”, “etiología enfermedad relacionada con IgG4”, “tratamiento enfermedad relacionada con IgG4”, “factores de riesgo enfermedad relacionada con IgG4”, “síndrome de Mikulicz”, “tumor de Küttner”, “fibroesclerosis multifocal”, “fibrosis angiocéntrica eosinofílica”. Estos se relacionaron entre sí por medio de los conectores “AND” y “OR”. La información se muestra con más detalle en el anexo 1.

La búsqueda de información incluyó revistas médicas, estudios o reportes de casos. Fueron seleccionados los que brindaron información correspondiente al período de estudio 2015-2022. Se emplearon criterios de inclusión tales como publicaciones elaboradas en los últimos 7 años, en los idiomas inglés y español, de tipo descriptivo e interpretativo con información por organizaciones de reconocimiento mundial en el ámbito científico. Sin embargo, también se tomaron en cuenta publicaciones y libros de texto con más años de antigüedad, ya que proporcionaron información valiosa y dieron prioridad a las referencias actuales. Esta información se detalla en el anexo 2.

Las fuentes grises de información incluidas fueron: 4 tesis de grado y posgrado realizadas en España y Ecuador y 5 libros de texto. La información se detalla en el anexo 3.

El procesamiento y análisis de la información se realizó con base en una revisión exhaustiva de artículos científicos relacionados con el tema de investigación a través de bases de datos reconocidos, con el propósito de concretar las conclusiones y referencias.

Las referencias bibliográficas fueron realizadas con base en el estilo Vancouver mediante el programa de citas Mendeley.

CAPÍTULO 1. ASPECTOS FUNDAMENTALES Y EVOLUCIÓN SOBRE LAS ENFERMEDADES Y TRASTORNOS ASOCIADOS A LA INMUNOGLOBULINA G4

SUMARIO

- **Descripción histórica**
- **Evolución**
- **Bases fisiopatológicas e inmunológicas**
- **Manifestaciones clínicas**

La enfermedad relacionada con IgG4 es una patología multisistémica, que puede estar relacionada con múltiples enfermedades neoplásicas, infecciosas o autoinmunes. Esta enfermedad es caracterizada por 3 propiedades histopatológicas: fibrosis estoriforme, infiltrado linfoplasmocitario y flebitis obliterante. Los lugares más comunes de afectación son el páncreas, árbol biliar, glándulas salivales y lagrimales, retroperitoneo y ganglios linfáticos. Sobre la IgG4 se sabe que es una inmunoglobulina antiinflamatoria. En enfermedades autoinmunes se conoce de la elevación de sus niveles.

La patogénesis de la ER-IgG4 no se ha dilucidado completamente; se conoce que desencadena daño tisular y el rompimiento de la tolerancia inmune. Una respuesta ante antígenos propios mediada por linfocitos T-helper CD4+ induce un proceso patológico fibrótico en uno o varios sitios. Dentro de sus manifestaciones clínicas, esta enfermedad generalmente es asintomática y de carácter agudo, muestra una presentación diversa y puede dividirse tanto en signos y síntomas generales como específicos. Una característica principal es que muestra una lesión tumefacta en uno o más órganos. En este capítulo se describirán los aspectos fundamentales y cómo se empieza a reconocer la enfermedad.

1.1 Descripción histórica

La patología relacionada con IgG4 es un trastorno fibroinflamatorio multisistémico inmunomediado que imita diversas enfermedades autoinmunes infecciosas y malignas. Presenta un cuadro clínico caracterizado por la formación de heridas tumefactas con elevación recurrente de IgG4 sérica y una reacción inicial al tratamiento farmacológico positiva a los glucocorticoides. Tiene características histopatológicas importantes de alta densidad o infiltración linfoide enriquecida con células plasmáticas IgG4.⁵

En el pasado, muchos síndromes y enfermedades se consideraban localizados y no sistémicos, pero con el paso del tiempo han sido asociados como parte de la enfermedad relacionada con IgG4. Surgió como concepto en 2003, pero en 2004 se le hace reconocimiento

como una entidad unificada. La terminología de ER-IgG4 estuvo bajo revisión y evidenció la peculiaridad de presentar elevados niveles séricos de IgG4 y plasmocitos IgG4+ en órganos y tejidos afectados.⁵

1.1.1 Pancreatitis autoinmune y pancreatitis relacionada con IgG4

Sarles et al. en el año 1961 introdujeron el primer caso de pancreatitis autoinmune (PAI), concepto que fue propuesto por Yoshida et al. en el año 1995, cuyos reportes provenían de Japón. Los resultados indicaron que la PAI se presenta más en ancianos, y manifiesta como primer síntoma el dolor abdominal leve, diabetes mellitus e ictericia obstructiva fuertemente asociada a la presencia de autoanticuerpos.⁵

La PAI presenta características histológicas distintivas entre las condiciones inflamatorias, que antes orientaban a los patólogos a denominarla pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria (PELP). Diversas bibliografías a lo largo de los años han reconocido y reemplazado el término PELP como un sello histopatológico de PAI. En los años 2000 se introduce que la PAI no puede ser diagnosticada clínicamente como una sola entidad y que es parte al menos de dos patologías.⁵

Kawaguchi et al. en el año 1991, en el *Massachusetts General Hospital* obtuvieron resultados similares en Japón, donde encuentran un infiltrado linfoplasmocitario difuso con notable atrofia acinar y fibrosis intersticial, flebitis obliterante de las venas pancreáticas y afección en la vena porta. Además, se muestra un engrosamiento del conducto pancreático principal, numerosos plasmocitos IgG4+ y manifestaciones extrapancreáticas que hoy se comprenden dentro de la ER-IgG4. Esto permite diferenciarla de la pancreatitis crónica idiopática centrada en el conducto principal (PICC), donde se observa infiltrado neutrofílico central en el epitelio del conducto principal y su lumen haciéndolo tortuoso y estenosado, como su nombre lo indica. Estas se muestran en la tabla 1.⁶

Tabla 1. Diferencias entre la pancreatitis autoinmune y pancreatitis crónica idiopática

Pancreatitis autoinmunes	Pancreatitis crónica idiopática
Infiltrado linfoplasmocitario de células IgG4+	Infiltrado neutrofílico y granulocítico central en el epitelio de conducto principal
Engrosamiento del conducto pancreático principal	Lumen y conducto principal tortuoso y estenosado.

Fuente: Creación propia basada en pancreatitis autoinmune. Senosian y Foruny 2015⁶

En la PICC no se evidencia flebitis esclerosante o plasmocitos ER-IgG4 y tampoco se asocia a manifestaciones extrapancreáticas clásicas de la PELP. Difieren epidemiológicamente en que estos casos no se presentan a menudo en Japón. Gracias a las evidencias epidemiológicas y clínicas, la PELP y PICC empiezan a tomarse como distintas enfermedades en las últimas décadas.⁵

En 2001, Hamano et al. identificaron un infiltrado de plasmocitos IgG4+ abundante en biopsias de fibrosis retroperitoneal en pacientes con PAI. En el 2002, Kamisawa et al. expanden su visión para documentar el incremento de los plasmocitos IgG4+ en muestras de lesiones extrapancreáticas de pacientes con PAI. Llegan a la conclusión de que los pacientes con PAI padecían de una enfermedad sistémica e introdujeron la entidad denominada enfermedad esclerosante relacionada con IgG4. Sobre la base de esto, varias enfermedades esclerosantes ya descritas se comenzaron a reconocer como expresión de la ER-IgG4.⁵

En el año 2011 aparecen los términos PAI tipo 1 y PAI tipo 2 que corresponden a PELP y PICC, respectivamente. Hoy la PAI tipo 1 es considerada como manifestación pancreática de la ER-IgG4.⁵

1.1.2 Enfermedad de Mikulicz, dacrioadenitis y sialoadenitis relacionada con IgG4

La enfermedad de Mikulicz, el tumor de Küttner, la tiroiditis de Riedel, la pancreatitis autoinmune, la enfermedad de Ormond, el pseudotumor inflamatorio orbitario, pulmonar, la periaortitis/periarteritis, aneurisma aórtico inflamatorio, mesenteritis esclerosante, mediastinitis fibrosante, nefritis tubulointersticial idiopática, paquimeningitis hipertrófica idiopática y la fibroesclerosis multifocal son patologías que, en un momento, fueron catalogadas como enfermedades individuales. Sin embargo, hoy se reconocen como parte del espectro de la enfermedad relacionada con IgG4.⁵

Con respecto a las localizaciones de mayor afectación por la ER-IgG4 está el árbol biliar, tejidos periaórticos, glándulas submandibulares y parotídeas, páncreas y la glándula tiroides. Cada una posee su propio nombre para poder identificarlas y diferenciarlas. Se muestran a continuación en la tabla 2.³

Tabla 2. Localizaciones de mayor afectación en la ER-IgG4

Órgano	Afectación orgánica (%)	Nombre de la afectación
Glándulas salivales y lagrimales	35	Enfermedad de Mikulicz, tumor de Kuttners, Sialoadenitis, Dacrioadenitis y pseudotumor inflamatorio.
Páncreas	24	Pancreatitis autoinmune.
Peritoneo	23	Fibrosis retroperitoneal o enfermedad de Ormond y fibrosis mesentérica.
Pulmón	22	Enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar asociada a IgG4.
Riñón	15	Nefritis tubulointersticial asociado a IgG4, pseudotumor inflamatorio del riñan, pelvis renal y uréteres.
Aortas	14	Pericarditis asociada a IgG4.
Hígado y conductos biliares	11	Colangitis esclerosante asociada a IgG4 y hepatitis autoinmune.
Tiroides	7	Tiroiditis de Riedel.
Meninges	3	Paquimeningitis esclerosante.

Fuente: Creación propia basada en enfermedad relacionada a IgG4: una entidad multifacética. Martín-Nares et al. 2016.³

Mikulicz-Radecki JV. realizó un estudio en el año 1888 donde expuso la tumefacción bilateral, indolora y simétrica de las glándulas lagrimales, parótidas y submandibulares, para luego asociar estas manifestaciones con leucemia, linfoma, sarcoidosis, tuberculosis y sífilis. Años después, en 1927, Schaffer determinó los casos donde se detectaban enfermedades subyacentes a la tumefacción como “síndrome de Mikulicz”. Los casos idiopáticos se establecerían como “enfermedad de Mikulicz”.⁵

1.1.2.1 Tumor de Küttner o enfermedad glandular submandibular relacionada con IgG4

Henrik Sjögren, un oftalmólogo sueco, en la década de 1930 realizó un estudio de 19 casos de queratoconjuntivitis seca, de los cuales 2 presentaron hinchazón de glándulas salivales

mayores. Se estableció el concepto de síndrome de Sjögren. Morgan y Castleman, en 1953, estudiaron 18 casos diagnosticados con enfermedad de Mikulicz, y anunciaron que la mayor parte de ellos podrían ser catalogados como síndrome de Sjögren. Así, la enfermedad de Mikulicz ha sido considerada como un subtipo del síndrome de Sjögren.⁵

Hermann Küttner, en 1896, fue el primero en describir el tumor de Küttner o enfermedad glandular submandibular relacionada con IgG4, también conocida como sialoadenitis esclerosante crónica (SEC). Esta se manifiesta como una tumefacción rígida característica de una o ambas glándulas submandibulares. En 2005, Kitagaway et al. estudiaron los hallazgos clínico-patológicos de sialoadenitis esclerosante crónica idiopática y la compararon con tumefacciones de la glándula submandibular causada por sialoadenitis esclerosante crónica secundaria a sialolitiasis y a síndrome Sjögren. En todos se documentó los hallazgos clásicos de la ER-IgG4 que no observó en las sialoadenitis secundarias a otras causas.⁵

1.1.2.2 Tiroiditis de Riedel o tiroiditis relacionada con IgG4

Al pasar los años fueron descritos más trastornos relacionados con la IgG4, como la tiroiditis de Riedel descrita por primera vez en 1864 por Semple y en 1880 por Bolby trata de un proceso inflamatorio tiroideo dado por la tumefacción duro-pétreo, fija e indolora de la glándula. Años más tarde, en 1896, hizo una descripción completa del cuadro clínico ante el Congreso Internacional de Cirugía. Describió que dos pacientes presentaron un envoltura fibrótica en la glándula tiroidea y los tejidos circunscritos cervicales. Lo que llamó la atención fue que el tejido fibrótico no estaba circunscrito a la tiroidea solamente, sino que comprometía otras estructuras cervicales como músculos, nervio laríngeo recurrente, tráquea, vaina carotídea, esófago y vena yugular. En ocasiones, la manifestación inicial es la obstrucción esofágica o de la tráquea más que el compromiso tiroideo.⁵

En el año 2010, Dahlgren et al. identificaron manifestaciones clásicas de la ER-IgG4 en muestras histopatológicas de tejido tiroideo que padecía de tiroiditis de Riedel, y se confirmó que era parte de la ER- IgG4. En el año 2012 se establece denominarla enfermedad tiroidea relacionada con IgG4. (5)

1.1.3 Colangitis esclerosante relacionada a IgG4

Durante el año 1963 se presentó el primer caso de colangitis esclerosante relacionada a IgG4 (CE-IgG4) por Bartholomew et al., quienes identificaron la cohabitación de tiroiditis de Riedel, fibrosis retroperitoneal y colangitis esclerosante al compartir similitudes en su etiología. Se demostró la presencia de eosinofilia e ictericia obstructiva como claves para el diagnóstico. La eosinofilia sugiere factores etiológicos de origen alérgico o reacciones de hipersensibilidad,

los cuales son aptos para la terapia con corticoesteroides. En conclusión, fue determinada la coexistencia de tiroiditis de Riedel y colangitis esclerosante junto con una fibrosis retroperitoneal. La CE-IgG4 es raro y se identifican pocos casos, su diagnóstico aún sigue siendo dificultoso para los médicos.⁵

1.1.4 Enfermedad o síndrome de Albarrán-Ormond, fibrosis retroperitoneal y periaortitis relacionadas con IgG4

Joaquín María Albarrán y Domínguez, reconocido urólogo español, en 1905 realizó la primera descripción de la fibrosis retroperitoneal idiopática, donde esta causa una obstrucción ureteral y hace énfasis en el tratamiento quirúrgico. Fue hasta el año 1948 cuando el urólogo John Kelso Ormond reconoce este fenómeno como una enfermedad en 2 pacientes que presentaron un malestar general, anemia y lumbalgia seguido de anuria. Al momento del fallecimiento de estos pacientes, el informe patológico evidenció tumefacción fibrótica retroperitoneal que rodeaba la aorta abdominal. Se extendió hasta los riñones y por debajo del promontorio del sacro, dando compresión a los uréteres, pero sin invadirlos. En el análisis histológico se evidenció tejido fibrótico normal sin malignidad que rodeaba ganglios linfáticos, grandes vasos, nervios y uréteres, pero sin invadirlos, y concluyó que el tejido era similar al de un queloide.⁵

En el 2003, estudios específicos en manifestaciones sistémicas de la enfermedad y sus asociaciones con otras enfermedades autoinmunes orientaron a la idea de un proceso sistémico autoinmune encubierto. Zen et al. durante el año 2009 describen que la mayoría de los casos de fibrosis retroperitoneal idiopática que encontraron en Japón se correspondían con la ER-IgG4. Por último, en el año 2012 se planteó el nombre de fibrosis retroperitoneal asociada a IgG4. No se incorporó el concepto de periaortitis crónica ya que, pese a que puede haber cierto grado de superposición, en la mayoría de los casos la capa media de la aorta también se ve inflamada. El término adecuado es aortitis relacionada con IgG4 cuando esta se ve afectada, y periaortitis cuando no.⁵

A lo largo de los años se ha tenido un avance respecto a la descripción histórica de la enfermedad relacionada con IgG4; se ha identificado los cambios respecto a su denominación y cómo se fundó la denominación que hoy se conoce. Se puede observar más detallado en apéndice a.

1.2 Evolución

Se han realizado muchos simposios a lo largo de la última década. En el año 2011 en Boston, Massachusetts, se organizó un comité que reunió a más de 35 expertos en el tema

provenientes de diferentes países y diferentes subespecialidades, destinados a conceptualizar la terminología de la enfermedad relacionada con IgG4. Se establecieron al menos 10 alternativas para nombrar a la entidad: destacan enfermedad relacionada a IgG4, enfermedad sistémica esclerosante relacionada a IgG4, enfermedad sistémica relacionada a IgG4, enfermedad asociada a IgG4 y síndrome plasmocítico sistémico relacionado a IgG4. Hamano et al. en el año 2001, por medio del estudio *Altas concentraciones de IgG4 sérica en pacientes con pancreatitis esclerosante* en Japón establecieron por primera vez la relación entre la pancreatitis autoinmune y niveles elevados en suero de IgG4, pero fue hasta el año 2010 que Tahashi et al. nombró a esta entidad como lo que en la actualidad se conoce como enfermedad relacionada con IgG4.⁷

Ha transcurrido al igual que la epidemiología general y dirige su mayor atención a literaturas médicas basadas en dos patologías en especial: la colangitis esclerosante por IgG4 y pancreatitis relacionada a IgG4.⁷

Investigadores del *American College of Rheumatology* y la *European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR) difundieron por primera vez en el año 2018 los criterios de clasificación para la ER-IgG4, cuyos resultados mostraron que poseía una sensibilidad del 85.5% y una especificidad del 99.2%.⁸

La nueva perspectiva de la ER-IgG4 demuestra que esta no es un trastorno extraño; sin embargo, su diagnóstico ha sido erróneo en muchos casos al confundírsele con una neoplasia maligna, síndrome de Sjögren y linfomas. Por tanto, se necesita de la aprobación de varios especialistas para determinar un diagnóstico oportuno. Hoy se ha determinado que los criterios diagnósticos a tomar para la ER-IgG4 son una concentración sérica de IgG4 mayor a 135mg/dl y que exista un 40% de plasmocitos IgG4+ dentro de todas las IgG.⁹

Ha surgido la incógnita de casos donde la PAI y la ER-IgG4 pueden conceptualizarse como síndromes paraneoplásicos. (9) El síndrome paraneoplásico se define como "síntomas inflamatorios causados por mediadores originados por metástasis o un tumor y localizados en órganos lejanos al origen, además estos síntomas pueden ser secundarios a una secreción de anticuerpos o sustancias propias del tumor que pueden generar una reacción cruzada con otro órgano o tejido".¹⁰

Asano et al. en el 2008 evaluaron a 8 pacientes, los cuales fueron sometidos a quimioterapia, radioterapia y cirugía. Presentaron una recaída luego del tratamiento con corticoesteroides, lo cual acentúa la premisa de que la ER-IgG4 puede ser considerada como un síndrome paraneoplásico.¹⁰

1.3 Bases fisiopatológicas e inmunológicas

La IgG es una molécula con características físicas inusuales, no puede formar complejos inmunes largos, representa 5% de IgG total en adultos normales y puede representar más de 80% de IgG total después de una exposición crónica a un antígeno. Se ha registrado como una inmunoglobulina antiinflamatoria; en enfermedades autoinmunes se han elevado sus niveles.¹¹ Una característica importante de la IgG4 es la capacidad de intercambiar medio anticuerpo, o sea se hace un cambio de su pedazo de alianza al antígeno (Fab). Esto en parte se debe a que los puentes disulfuro que componen sus cadenas pesadas son inestables.¹² Esto conducirá a que la IL-4 o IL-3, secretadas por los linfocitos T-helper 2, producirán la diferenciación con IgG4; además se ve implicada la diferenciación de las B a células plasmáticas secretoras de IgG4 por la IL-10, que convertirá a las células B en un elemento sustancial en su fisiopatología.¹²

La IgG es el isotipo de anticuerpo predominante en el suero humano normal, representa el 70 – 75%, y es predominante de las respuestas inmunitarias secundarias. Las cuatro subclases de IgG son muy homólogas en cuanto a su estructura, pero cada una tiene un perfil único de funciones efectoras en la vía clásica del complemento; en el caso de los anticuerpos IgG4, estos son inactivos.¹³

Es la inmunoglobulina más frecuente, con un peso molecular total de 160 kDa. Circula en altas concentraciones en el plasma, tiene una vida media de 22 días, está presente en todos los líquidos extracelulares y parece eliminar pequeñas proteínas antigénicas solubles mediante agregación y aumento de fagocitosis por el sistema reticuloendotelial.¹⁴

La IgG4 puede tener una función protectora o patogénica según la enfermedad que se presente. Un ejemplo son las enfermedades alérgicas, ya que la polarización de la respuesta inmune Th2 mediada por IgG4 produce inmunotolerancia y amortigua la inflamación. Se conoce que la IgG4 compite con la IgE unida a los mastocitos, bloquea su estimulación e inhibe la hipersensibilidad mediada por IgE.¹⁵

Para comprender en su mayor parte a la patogenia de la ER-IgG4 se debe entender que este es un proceso multifactorial. Su punto de partida es la respuesta inmunológica mediada por proteínas que asemeja a anticuerpos propios y es ahí donde inicia la respuesta inmunológica. A continuación se identifica la lesión inflamatoria en el tejido resultado de uno o varios órganos inflamados, continúa la presencia de eosinofilia, aumento en la producción de IgG, distinción orgánica y fibrosis.¹⁶

La presencia de neutrófilos no es significativa, a pesar de que estos tienden a agregarse en la periferia de los órganos glandulares. Tampoco es común encontrarse con granulomas, las que llevan importancia histopatológica son las células T.¹⁶

En condiciones patológicas, los eosinófilos son células con la característica de ser resistentes en los tejidos y su distribución es más amplia. Son proveedores de un gran número diverso de citocinas y quimiocinas que actúan en la desgranulación. Se ha demostrado en varios casos que, al menos de los pacientes diagnosticados con ER-IgG4, 10-20% cursan con eosinofilia periférica y 51-86% presentan tejido eosinofílico como tal. Se menciona que un valor mayor de 3000mm³ de eosinófilos debe de excluirse para sospechar de ER-IgG4.¹⁷

Wallace et al. evidenciaron analizaron las características clínicas y pruebas de laboratorio de 125 pacientes con IgG4 con tomas de biopsias. Demostró que pacientes ya diagnosticados con ER-IgG4 con elevadas concentraciones séricas de IgG4 tenían un número elevado de eosinófilos en comparación de aquellos que tenían concentraciones normales de IgG4. Se ha demostrado que la eosinofilia en sangre está relacionada con el compromiso orgánico nuevo.¹⁷ Se expondrá en capítulos posteriores la importancia de la eosinofilia y cómo está relacionada con la actividad de la ER-IgG4 y la recaída de esta.¹⁷

Existe un desencadenante inicial y la producción de citosinas antiinflamatorias en la enfermedad relacionada con la IgG4, que llevará a un aumento en la fibrosis y producción de células B, mismas que originaran células plasmáticas secretoras de IgG4.¹¹ Esta respuesta de la IgG4 también se asociará con alergias que son mediadas por IgE de un modo distinto. Las interleucinas, el factor de crecimiento transformador β (TGF- β), están sobreexpresados en esta patología e impulsarán la fibrosis.¹¹ Se hizo mención que un agente externo, ya sea una infección viral o un antígeno desconocido, va a producir una respuesta inmunitaria, lo que provocará que las células B entren en alguno de los órganos y después se diferencien de la pared celular plasmática. Esto mismo explicaría la infiltración de las células inmunitarias, pero no la fibrosis tisular. Esta patología cuenta con propiedades histopatológicas que son la clave en el diagnóstico, las cuales se muestran en la tabla 3.¹¹

Tabla 3. Propiedades histopatológicas

Fibrosis estoriforme	Especificidad 100%, Sensibilidad 31.4%
Infiltrado linfoplasmocitario	Especificidad 100%, Sensibilidad 38.1%
Flebitis obliterativa	Especificidad 100%, Sensibilidad 54.4%

Fuente: Creación propia basada en síndrome de Sjorgen. 2da ed.¹¹

La propiedad histopatológica de fibrosis estoriforme se caracteriza por una disposición de los fibroblastos o de miofibroblastos donde se observa algo semejante a una llanta de carro. Esta fibrosis estoriforme no se puede apreciar en muestras pequeñas de biopsias con aguja, sino solo en algunas entidades neoplásicas. Casi nunca se ve otras patologías como las reumáticas o inflamatorias. Cuando ya la enfermedad es avanzada su hallazgo principal es la fibrosis. Se pueden utilizar estudios de inmunotinción, aunque no son tan útiles. Muy importantes en estos casos son el rango de IgG4/IgG y la presencia de una morfología de fibrosis estoriforme. Se observó un aumento en el recuento de células plasmáticas IgG superior a 10 células por campo de gran aumento específico de órgano (100 % de sensibilidad, pero 38,1 % de especificidad) y/o un aumento en IgG4/IgG generalmente superior (sensibilidad 9% y especificidad 85,7%) en la infiltración linfoplasmocitario. Se pueden formar infiltrados agrupados alrededor de estructuras tubulares en órganos glandulares.¹²

Las demás propiedades histopatológicas características de la enfermedad relacionadas a IgG4 con las que también se asocia, es la flebitis sin obliteración y una eosinofilia. Sin embargo, por sí solas, estas dos características no son sensibles ni específicas para el diagnóstico de la enfermedad. La mayoría de veces, para determinar un diagnóstico patológico más preciso se requiere de la presencia de al menos 2 de las 3 características histológicas. En gran parte de los casos se observa un denso infiltrado linfoplasmocitario y fibrosis estoriforme.¹²

Hay excepciones a esta regla en órganos como los ganglios linfáticos, los pulmones, las glándulas salivales menores y las glándulas lagrimales. En estos órganos, la fibrosis estoriforme o la flebitis obliterativa pueden ser leves o estar ausentes.¹²

1.4 Manifestaciones clínicas

Usualmente, la enfermedad relacionada a IgG4 es asintomática y de carácter subagudo, puede producir signos y síntomas y comprimir estructuras y órganos vecinos.¹⁸

Uno de los signos precoces de la enfermedad es la pérdida de peso (aproximadamente de 10 a 25 libras), mientras que los signos de infección, como fiebre, son infrecuentes. Por lo general, el periodo de evolución de la enfermedad es de varios meses y muchos de los pacientes no notan que están enfermos. Algunos pueden presentar atopia, por ejemplo, asma, rinitis crónica, dermatitis atópica.¹⁸

La presentación es diversa y puede dividirse en signos y síntomas generales y específicos de órganos.¹⁸

La presentación clínica de la enfermedad relacionada a IgG4 generalmente es sistémica y predominantemente en hombres, y en un 39% en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, lo cual se relaciona con el compromiso al páncreas. Algunos estudios hicieron mención sobre un predominio del 40% con problemas alérgicos como rinitis y asma, por ejemplo.¹⁸

Existen signos y síntomas característicos de los órganos afectados. Una característica clásica es una lesión tumefacta en uno o más órganos. John H. Stone et al. realizaron en 2015 un estudio en el Hospital General de Massachusetts en 832 pacientes notificados, donde se detalló el número de órganos afectados. Dio como resultado de un 40% aproximadamente que los pacientes solo tienen afección a un órgano, que generalmente muestra una lesión tumefacta. Los síntomas específicos de órganos cuando se determinó el diagnóstico incluyeron dolor abdominal en 21 pacientes (40 %), características secas en 8 pacientes (15 %), síntomas respiratorios en 7 (13 %), prurito en 7 (13 %) y diarrea en 3 (6 %).¹⁹ Se observaron signos precisos que durante la evaluación adicional llevaron al diagnóstico y fueron inflamación de las glándulas salivales en 22 pacientes (42 %), linfadenopatía en 22 (42 %), ictericia en 12 (23 %), inflamación de las glándulas lagrimales en 14 (26%), hepatomegalia en 3 (6%) y esplenomegalia en 2 (4%).¹⁸

Jorge Bedia et al. Realizaron en 2021 un estudio en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. Estudiaron 235 pacientes en los cuales se encontraron características clínicas con afectación laríngea. El 67.2% de los casos eran mayores de 40 años, 52.2% eran hombres y 47.5% eran mujeres. El tiempo de evolución entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico osciló entre 2 meses y 20 años, según el estudio con datos de 18 casos. Los síntomas más frecuentes causados por la lesión laríngea fueron: disfonía (63.6 % de los pacientes), disnea (45.5 %) y estridor (36.4 %). Otros síntomas descritos fueron: disfagia, tos, otalgia y sensación de cuerpo extraño.¹⁹

Las lesiones que causa en la laringe fueron especialmente neoformaciones pseudotumorales, con carácter estenosante y/o infiltrativo. Las lesiones laríngeas descritas en la revisión afectaron a la supraglotis en 15 pacientes (65.2 % del total), a la glotis en 5 (21.7 %) y a la subglotis en 7 (30.4 %), inclusive en algunos pacientes fue tan extensa que llegó a afectar más de una región anatómica.¹⁹

Gracias a su peculiaridad en llegar a manifestar proptosis y exoftalmos que se generan a partir del tejido infiltrativo extraconal orbitario, linfadenopatías y agrandamiento de las glándulas exocrinas, hace que se considere a las enfermedades hematológicas malignas como posibles diagnósticos diferenciales de la ER-IgG4. Así se puede ver en el caso presentado por Burlon et al. en el año 2011 de paciente con sugestivo síndrome de Sjögren, en el cual se identificaron lesiones como la púrpura trombocitopénica inmunológica.²⁰

CAPÍTULO 2. ÓRGANOS MÁS IMPORTANTES DE AFECCIÓN ASOCIADA A LA INMUNOGLOBULINA G4

SUMARIO

- **Páncreas**
- **Hígado y vía biliar**
- **Pulmón**
- **Glándulas salivales y lagrimales**
- **Peritoneo**
- **Riñón**

Las principales patologías relacionadas a los órganos más afectados por la inmunoglobulina IgG4 son la pancreatitis autoinmune, forma inusual de pancreatitis con las propiedades histopatológicas propias de la enfermedad relacionada con IgG4, que puede expresarse de forma extrapancreática como el tumor de Kuttner; la fibrosis retroperitoneal, colangitis esclerosante y nefritis intersticial. Su diagnóstico se basa en 3 puntos clave que son la histopatología linfoplasmocítica esclerosante, estudios de imagen y elevados niveles de la IgG4 y presencia de pancreatopatía idiopática más lesión de otros órganos con respuesta positiva ante corticoesteroides.

En las vías biliares e hígado se presenta la colangitis esclerosante relacionada a IgG4 y hepatitis autoinmune, ambas presentan las bases fisiopatológicas de ER-IgG4, pero en la primera se observa estrechamiento de las diversas vías del árbol biliar. Esta puede ser diagnosticada gracias a los criterios de HISORt. En la segunda manifestación muestra un espectro asintomático difícil de diagnosticar sin la presencia de estudios histopatológicos de calidad. Afectando al pulmón se encuentra la enfermedad pulmonar intersticial asociada a IgG4, donde varios órganos de la región torácica como el mediastino, la pleura, parénquima y vías respiratorias se ven afectadas. Se diagnostica con base en la anatomía patológica y presencia de bases fisiopatológicas específicas de las ER-IgG4.

La enfermedad de Mikulicz se manifiesta como la afectación principal a las glándulas salivales que cursa con un crecimiento bilateral y simétrico de las glándulas, gran infiltración de tejido glandular y exclusión de patologías con sintomatología parecida. Por otra parte, la dacrioadenitis se manifiesta como la principal afectación en la glándula lagrimal, donde es indispensable la ecografía para valorar el edema palpebral. También se pueden ver afectados los nervios de la región orbitaria y deterioro sensorial.

La patología presentada en el peritoneo es denominada como fibrosis retroperitoneal asociada a IgG4, responsable de casos anteriormente conocidos como idiopáticos. Muestra síntomas y signos inespecíficos. Hasta hoy no se tiene suficiente información sobre la afectación del peritoneo en relación a la IgG4. Por último se encuentra la nefritis tubulointersticial, patología de causas variadas que se presenta al inicio como una lesión renal aguda o crónica con sintomatología extrarrenal y evidencia en imagen de lesión en parénquima pelvis y región perineal.

2.1 Páncreas

La pancreatitis es una patología considerada como de las más comunes dentro de las enfermedades gastrointestinales. Clasificada como aguda o crónica se caracteriza por la inflamación ocasionada por 2 motivos: la principal es una inflamación del intersticio acompañada de edema en el tejido pancreático, pero sin presentar áreas necrosadas; la menos frecuente responde a casos graves con áreas de tejido necrótico infección, abscesos e infección que finaliza como una insuficiencia multiorgánica causado por el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.²¹

En su estudio “Perfil epidemiológico factores de riesgo y complicaciones de pancreatitis aguda”, Donaldo Bustamante Durón et al. indican que la incidencia anual de pancreatitis es de 13-45/100000 habitantes a nivel mundial. La mortalidad para pacientes con pancreatitis aguda oscila entre 3-6% y esto aumenta al 30% en pacientes con diagnóstico más severo.²¹

2.1.1 Pancreatitis autoinmune

Esta es una forma inusual de pancreatitis crónica, donde su patogenia está guiada por infiltración plasmocitaria, flebitis obliterante, elevación de células plasmáticas IgG4+ y fibrosis estoriforme. En los casos de PAI se tiene afectación de otros sitios u órganos, los cuales se ven histológicamente alterados.²²

Se encuentran diversas presentaciones extrapancreáticas como el tumor de Kuttner, linfadenopatía, fibrosis retroperitoneal, colangitis esclerosante, nefritis y neumonía intersticial.²²

Es asociada en ocasiones con procesos autoinmunes como la enfermedad inflamatoria intestinal, colangitis esclerosante, fibrosis retroperitoneal y síndrome de Sjögren. Los pacientes manifiestan hipergammaglobulinemia y elevación sérica de IgG4. También pueden llegar a poseer anticuerpos dirigidos a la anhidrasa carbónica II y IV, lactoferrina, antígenos del músculo liso y nucleares, factor reumático, enzimas que predominan en los conductos acinares pancreáticos. Además, análisis de inmunohistoquímica identifica que los linfocitos CD8+, CD4+

y Linfocitos T son los predominantes tanto infiltrados como circulantes y encontraron pocos linfocitos B.²³

Se presentan alteraciones básicas histopatológicas en la PAI como una gran infiltración periductal inflamatoria compuesta de plasmocitos y linfocitos, presentes en áreas periductales e intralobulares sujetas a una atrofia acinar. Con el progreso, estas células son reemplazadas por la propia infiltración y en los estados más avanzados presentan el encapsulamiento de los islotes. La fibrosis difusa conlleva a una atrofia pancreática con sus conductos plegados hacia el interior de la luz, consecuencia del edema secundario a la fibrosis. La característica flebitis obliterante perjudica a vasos de distinto tamaño por la proliferación de fibroblastos circundante en la pared del vaso.²³

El cuadro clínico manifiesta leve dolor abdominal, ictericia, pruebas de función hepática con alteración de origen obstructivo y pérdida de peso; también se identifica al sexo masculino como el más afectado. Estudios complementarios muestran un tejido pancreático agrandado y difuso, sin embargo, también se puede observar inflamación parecida a la de un tumor. Cuando la PAI presenta estrechamiento difuso o segmentado del conducto pancreático, este asemeja al cáncer de páncreas.²²

Hoy, la diferenciación entre cáncer de páncreas y PAI es un desafío, debido a que muchas PAI tuvieron su diagnóstico gracias a intervenciones como la duodenopancreatectomía por presunto cáncer de páncreas. Aún más difícil es diferenciar estas si se encuentra una lesión radiológica tumefacta.²²

Se dio a conocer recientemente los criterios diagnósticos para la PAI clasificados en 3 categorías: a) diagnóstico basado en la presencia de datos histopatológicos de la pancreatitis linfoplasmática esclerosante; b) diagnóstico basado en imagenología y concentraciones séricas elevadas de IgG4; c) diagnóstico basado en la presencia de pancreatopatía idiopática con elevación sérica de IgG4 más la evidencia de lesión en el tejido de otros órganos y con una clara efectividad tras el tratamiento farmacológico con corticoesteroides.²³

Los criterios presentan la característica de excluir al diagnóstico de PAI con el de cáncer de páncreas y el inicio del tratamiento esteroideo. Estos se presentan en la tabla 4.²⁴

Tabla 4. Criterios diagnósticos de pancreatitis autoinmune

Características de imagen	Se demuestra en la tomografía computarizada un difuso agrandamiento del páncreas, con una peculiar “forma de salchicha” y una estenosis irregular del conducto pancreático.
Anormalidades séricas	Elevación de IgG e IgG4 en suero y presencia de anticuerpos
Hallazgos histológicos	Infiltrado linfoplasmocitario periductal y presencia de fibrosis además de presencia de células IgG4+ en la biopsia

Fuente: Creación propia basada en pancreatitis esclerosante. Lyndenmeyer C. 2021.²⁴

En la mayoría de los casos se puede ver una evolución positiva serológica y radiológica con la terapia con corticoesteroide.²⁴

Se inicia con prednisona 30-40 mg o 0,6 mg/kg al día durante 2-4 semanas, luego se disminuye la dosificación a 5 mg por semana una vez al día. Varios estudios demuestran que muchos pacientes han presentado agravamientos luego de iniciada esta terapia. Para estos casos se debe repetir la dosis de esteroides continuada por una dosis baja de mantenimiento con prednisona.²⁴

La disminución de las molestias abdominales y las colestasis ocurren rápido, al igual que los niveles séricos de IgG4, a diferencia las alteraciones en imágenes, aumento del tamaño o la estenosis del conducto pancreático, que pueden tardar en mejorar de 2 a más semanas.²⁴

2.2 Hígado y vías biliares

Se denomina colangitis esclerosante (CE) al síndrome colestásico crónico que manifiesta parches inflamatorios, estenosis de los conductos intrahepáticos y extrahepáticos y fibrosis. A medida que la enfermedad avanza hay obstrucción de los conductos biliares y se complica a muchas enfermedades como cirrosis, insuficiencia hepática y hasta en un colangiocarcinoma. Se clasifica según su origen; puede ser de causa desconocida denominada primaria, o si es asociada a infecciones sobreimpuestas, inmunodeficiencias o consumo de fármacos se denomina secundaria. Ambas causan lesiones fibrosantes e inflamatorias parecidas a tejido cicatrizal en los conductos biliares.²⁵

La colangitis esclerosante primaria es la forma predominante de la CE, la cual no posee causa identificada; sin embargo, estudios han demostrado que el 70% de los que la presentan son el sexo masculino y en el 80% de los pacientes es acompañada de enfermedad inflamatoria intestinal, con predominio de la colitis ulcerosa. También se asocia a enfermedades autoinmunitarias, síndromes de inmunodeficiencia y puede complicarse con la presencia de infecciones oportunistas. Las células T y la destrucción de los conductos biliares están altamente asociadas, de ahí derivado la inmunidad celular.²⁶

2.2.1 Colangitis esclerosante relacionada con IgG4

Tipo de colangitis crónica que se caracteriza por presentar infiltrado linfocitario, numerosos plasmocitos IgG4+ localizados en la pared del conducto biliar, elevación de IgG4 sérica y una respuesta positiva a terapéutica con corticoesteroides. La CE-IgG4 se puede clasificar en 2 subtipos: la primera y más importante es la asociada a PAI y la segunda es la CE-IgG4 aislada.⁷

La CE-IgG4 asociada a PAI se presenta mayormente en paciente que rondan la 6ª década de vida y en los de sexo masculino, en un 85% de los que padecen ictericia obstructiva. Al ser una patología que causa estrechamiento del conducto biliar inferior puede llegar a confundirse con el cáncer de páncreas y con el colangiocarcinoma (CCA), principalmente. El subtipo 2 de la CE-IgG4 es la que exhibe estenosis por todo el árbol biliar de forma difusa.⁷

Kanazawa muestra 4 tipos de hallazgos imagenológicos para la CE-IgG4: a) Tipo 1 con estrechamiento solamente en el extremo inferior del colédoco; b) tipo 2 donde el estrechamiento se encuentra difusamente distribuido en la longitud de los conductos extra e intrahepáticos; c) tipo 3 muestra no solo estenosis de los conductos biliares distales sino también se puede notar afectación del hilio hepático; d) tipo 4 solamente afectación de los conductos en el hilio hepático.⁷

En el año 2012 se publican los nuevos criterios para diagnosticar la CE-IgG4 basados en imagenología, serología, histopatología y respuesta terapéutica, denominados como criterios HISORt.²⁷

A causa de muchas similitudes en sintomatología y examen serológico entre la CE-IgG4 y el CCA son comúnmente confundidos en su diagnóstico. La CE-IgG4 con frecuencia es diagnosticada como un tumor biliar maligno y termina en una intervención quirúrgica indebida.²⁷

2.2.2 Hepatitis IgG4 autoinmune

Umemura et al. fueron los primeros en publicar el estudio denominado "Inmunoglobina G4-hepatopatía: asociación de células plasmáticas portadoras de inmunoglobina G4 en el hígado

con pancreatitis autoinmune” en el año 2007. Es un estudio de carácter clínico-histopatológico que evaluó las biopsias de tejido hepático de 17 pacientes con PAI y 63 con hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar y hepatitis viral crónica con cambios histológicos en 7 de 17 hígados pre y post terapéutica con glucocorticoides. Clasifica en 5 patrones la histología de los cortes hepáticos: a) Características obstructivas del conducto biliar, b) notable inflamación portal que presenta o no hepatitis de interfaz, c) esclerosis portal, d) colestasis canicular, e) hepatitis lobulillar. Algunas de las características fueron presentadas al mismo tiempo en el hígado del mismo paciente. Los resultados de este estudio mostraron que la mayoría de las biopsias presentaron infiltrado plasmocitario portador de células IgG4 y alteraciones patológicas, y concluyen que el hígado se ve afectado en un elevado porcentaje de PAI.⁸

El inicio de esta es de carácter insidioso y presenta episodios de ictericia fluctuante, artralgia y fatiga. Sin embargo, una cantidad considerable de pacientes son asintomáticos de sospecha de enfermedad hepática o cursan por una presentación aguda. Se ha mostrado antecedente de herencia para la HAI-IgG4 y el sexo femenino es el más afectado con edades entre 40 y 60 años.²⁹

No se han encontrado signos o síntomas histológicos que caracterizan y definan a la HAI-IgG4; sin embargo, en estudios de muestras se observan tejidos propios de una hepatitis de interfaz como necrosis puente portal-portal o portal-central, infiltrado necroinflamatorio plasmocítico con o sin lesión intraacinar. En ausencia de cirrosis se puede presentar siderosis, proliferación de conductos biliares, esteatosis y agregados linfoides. Debido a lo expuesto, se recalca que no es prudente realizar un diagnóstico de HAI sin estudios histológicos.²⁹

2.3 Pulmón

La enfermedad intersticial pulmonar forma parte de un grupo similar de trastornos con la peculiaridad de presentar proliferación de fibroblastos, depósitos de colágeno y tabiques alveolares engrosados, hasta llegar a un estado incontrolado que causa fibrosis pulmonar.²⁹

Ocasionadas por trastornos del tejido conectivo, uso de fármacos y exposición pulmonar laboral, se presentan enfermedades intersticiales de origen desconocido con cualidades histológicas, clínicas y de presentación típica; por esto son consideradas patologías únicas como la sarcoidosis, proteinosis alveolar pulmonar, enfermedad pulmonar eosinofílica, granulocitosis y linfangioleiomatosis.³⁰

2.3.1 Enfermedad pulmonar intersticial asociada a IgG4

La enfermedad pulmonar relacionada a IgG4 (EP-IgG4) forma parte de las patologías inflamatorias que presentan características fisiopatológicas parecidas y elevación sérica de IgG4. En la región torácica los órganos afectados por la IgG4 son la pleura, mediastino, parénquima pulmonar y vías respiratorias.³¹

Baltaxe et al. Presentaron en el año 2016 en Israel el estudio denominado *Enfermedad pulmonar relacionada con IgG4; 3 casos no tratados con resultado benigno*. Data de 3 casos reportados de afectación en el área torácica relacionada a IgG4, con un seguimiento de 1 a 2 años, los cuales no recibieron tratamiento y a largo de la afección no se presentaron sintomáticos o los que sí mejoraron clínica y radiológicamente. Los resultados mostraron que los casos 1 y 2 presentaron sintomatología inicial respiratoria que se resolvió espontáneamente; el caso 1 evidenció mejoría radiológica espontánea y los casos 2 y 3 se muestran estabilidad radiológica.³¹

Debido a su similitud en naturaleza sistémica y presentación clínica variable según órgano, la EPI-IgG4 puede ser confundida con la sarcoidosis; sin embargo, en la sarcoidosis se presenta tejido granulomatoso de células epitelioides, el cual no se encuentra por ningún motivo en la EPI-IgG4.³¹

El pulmón muestra la presencia del pseudomotor inflamatorio, neumonía intersticial, derrame pleural, hipertensión pulmonar, estenosis traqueobronquiales y adenopatías. De la mayoría de los casos publicados, el 50% aproximadamente no presenta signos ni síntomas al inicio de la enfermedad. El cuadro clínico incluye toracodinia, tos sin expectoración, disnea progresiva, hemoptisis y fiebre.³²

Para un diagnóstico certero, la clínica debe presentar similitud con los resultados de la biopsia del órgano diana afectado. Así mismo, se necesita de la anatomía patológica y la presencia de los hallazgos histopatológicos mayores: fibrosis estereiforme del centro a la periferia, infiltrado denso linfoplasmocitario y flebitis obliterante.³²

Se puede mencionar otra afectación pulmonar que desarrolla manifestaciones claras de ER-IgG4.

Shirai et al. fueron los primeros en publicar el estudio realizado en Hospital Universitario de Keio en Tokio, Japón, denominado *Enfermedad relacionada con IgG4 en hipertensión arterial pulmonar en tratamiento prolongado con epoprostenol*, luego de hacer tenido acercamiento con un paciente que presentó ER-IgG4 mientras padecía hipertensión arterial pulmonar (HAP). Se dedicaron a este estudio cuyo objetivo fue examinar detenidamente a los pacientes con HAP en

busca de ER-IgG4. Los resultados indicaron el marcado vínculo de la HAP como manifestación de la ER-IgG4 y se encontró así 4 casos. Estos se identificaron gracias a sus características histológicas coincidente a las de la ER-IgG4. Un dato curioso es que la terapia con glucocorticoides sí tuvo éxito sobre la ER-IgG4, pero fue insuficiente en la HAP.³³

Por último, se ha identificado la presencia de niveles elevados IgG4 en el asma bronquial que se manifiesta no solo ante factores alimenticios sino también alérgicos como el polvo y polen, aun así, sigue en estudio su correlación con el agravamiento de esta y se cree que solo está implicada en la exposición del alérgeno.³⁴

2.4 Glándulas salivales y lagrimales

La enfermedad relacionada a IgG4 afecta órganos en la región de la cabeza y cuello. En lo que concierne a las glándulas lagrimales y salivales se aprecia un agrandamiento de estas. Esta sintomatología dura aproximadamente 3 meses, algunas veces indolora y persistente.³⁵

Existen muchas enfermedades que pueden atacar a las glándulas salivales y son bastantes frecuentes, las cuales pueden ser de origen infeccioso, autoinmune, neoplásico, traumático y en algunos casos, hasta farmacológico. Colonia et al. en 2019 publicaron un artículo sobre el estudio histopatológico de las glándulas salivales, y observaron que la xerostomía es el hallazgo más frecuente. Concluyeron que esto mismo puede ser el resultado de enfermedades sistémicas de tipo endocrino, autoinmune, infeccioso y granulomatoso.³⁶

2.4.1. Glándulas salivales

En la enfermedad relacionada con IgG4, las glándulas salivales son el segundo sitio más común de presentación. Se estima una aparición del 20% en el área de la cabeza y cuello. Las glándulas que afectará en esta área son las parótidas, submaxilares y sublinguales, sobre todo las submaxilares. Se observará como masas firmes, indoloras, generalmente bilaterales en cuello, que pueden ser confundidas con patologías neoplásicas, inflamatorias e infecciosas. En algunos casos se puede observar secreción, dolor, inclusive hinchazón. Debido a que la enfermedad conlleva una evolución lenta, los pacientes refieren la duración de los síntomas en años.³⁷

2.4.1.1. Enfermedad de Mikulicz

Es una patología rara, caracterizada por un aumento simétrico, bilateral y difuso de las glándulas submaxilares y lagrimales. La definición de Mikulicz fue basada en 3 criterios: a) Confirmación visual de crecimiento simétrico y persistente de las glándulas lagrimales y salivares mayores, b) infiltración monocelular prominente en el tejido glandular y c) exclusión de otras

enfermedades que podrían tener igual sintomatología. Esta patología aparece con mayor frecuencia en hombres, en edades comprendidas entre 50 – 60 años.³⁸

Se produce un crecimiento simétrico, indoloro, bilateral e idiopático de las glándulas lagrimales y salivales. Algunos presentan síntomas nasales como hiposmia.³⁸

La afectación aislada de la glándula submandibular, una característica que sugiere fuertemente IgG4-RD si la afectación glandular es bilateral, solía denominarse "tumor de Küttner" o sialoadenitis esclerosante.³⁸

Cuando se afecta solo la glándula submandibular, y si la afectación es bilateral, se le denomina "Tumor de Kuttner" o "Sialoadenitis esclerosante", la cual sugiere una característica de la enfermedad relacionada con IgG4.

En la mayoría de los casos, al inicio de la enfermedad los pacientes con sialoadenitis relacionada con IgG4 eran de menor edad. Tiene una mayor incidencia en las mujeres, que presentaron niveles séricos de IgG4 más altos, una relación IgG4/IgG más alta y recuentos de eosinófilos periféricos y niveles séricos de IgE también más altos; esto explica la razón por la cual se observaron más afecciones alérgicas en estos pacientes.³⁹

El tumor de Küttner se describió originalmente como una "hinchazón dura" unilateral o bilateral de las glándulas submandibulares. Afecta con mayor frecuencia a las glándulas submandibulares pero también se ha informado que afecta a otras glándulas. Las lesiones unilaterales son difíciles de diferenciar de los tumores malignos de las glándulas salivales y, en los casos de lesiones bilaterales, el linfoma y la fase aguda del síndrome de Sjögren deben incluirse en el diagnóstico diferencial.⁴⁰

En las glándulas submandibulares ocurre comúnmente la sialoadenitis esclerosante, la cual posee una característica morfológica que es una fibrosis celular interlobular, inflamación crónica lobular con varias células plasmáticas, inflamación periductal, flebitis obliterativa y abundante hiperplasia folicular. María Correa et al. realizaron un estudio publicado en 2022 por la Revista Argentina de Reumatología, el cual reflejó que los pacientes con sialoadenitis esclerosante crónica se relacionan en un 90% con la ER-IgG4. También demostraron que la biopsia incisional de la glándula submaxilar es útil y apropiada para el diagnóstico definitivo.⁴⁰

En cuanto al tratamiento, se mencionó que los glucocorticoides representan la primera línea. Consiste en 0.6 – 1 mg/kg de prednisona. Los expertos sugieren que se mantenga el tratamiento al menos 2 a 4 semanas y después reducirlo cada 2 semanas durante un periodo aproximado de 3 a 6 meses. Se debe tomar en cuenta que al menos un tercio de los pacientes

experimentaran una recaída después de interrumpir los glucocorticoides y se debe indicar un nuevo tratamiento, y considerar introducir un agente ahorrador de esteroides.⁴¹

2.4.2. Glándulas lagrimales

En relación con las glándulas lagrimales, los casos relacionados con IgG4 comprenden el 22.5% de los casos linfoproliferativos orbitarios. Los sitios primarios de afectación incluyen las glándulas lagrimales, músculos extraoculares y los nervios orbitarios.⁴²

2.4.2.1. Dacrioadenitis

La dacrioadenitis es una inflamación de la glándula lagrimal. Se puede manifestar de una forma aguda o crónica.⁴³

La dacrioadenitis aguda es una patología caracterizada por una tumefacción, enrojecimiento y dolor en zona temporal del párpado superior, que se asocia a ptosis y en algunos casos se presenta secreción purulenta. Puede considerarse una infección primaria de la glándula lagrimal, y es ocasionada casi siempre por una infección viral o bacteriana.⁴³

La dacrioadenitis crónica es una patología caracterizada por hinchazón, indolora, ptosis en párpado superior, no se aprecia enrojecimiento. Esta casi siempre es causada por trastornos inflamatorios no infecciosos como, por ejemplo, la sarcoidosis.⁴³

Aquí se observará a paciente con dacrioadenitis relacionada a IgG4, quienes la manifestaran como inflamación de los párpados superiores y ptosis bilateral. En este caso será preciso un examen ecográfico de la glándula lagrimal, donde se vera la glándula hinchada poco ecogénica.³⁵

En estas patologías es un poco difícil evaluar si la lesión es benigna o maligna solo con imágenes. Es fundamental un examen histopatológico especialmente en los casos de afectación unilateral y sin signos de disfunción orgánica adicional (lesiones salivales o pancreáticas).³⁵

En la enfermedad relacionada a IgG4 se ven afectadas las ramas de los nervios supraorbitario e infraorbitario y puede causar deterioro sensorial en el área de inervación. Se ha observado hinchazón del nervio infraorbitario aproximadamente en el 30% de los pacientes con esta patología.³⁵

Se debe tomar en cuenta que la enfermedad relacionada a IgG4 tiene un curso un poco impredecible a la hora de determinar qué órganos se verán afectados, así como la evolución del paciente, por lo que se precisa de un seguimiento periódico de los mismos.⁽⁴⁴⁾

2.5 Peritoneo

2.5.1. Fibrosis retroperitoneal relacionada con IgG4

En el peritoneo, la patología relacionada con IgG4 se manifiesta como una fibrosis retroperitoneal, que es un subconjunto de esta misma; esta patología es responsable de varios casos de fibrosis retroperitoneal que con anterioridad se denominaban “idiopáticos”. Se conoce que la patología relacionada con IgG4 es responsable de aproximadamente la mitad de total de casos de fibrosis retroperitoneal.⁴⁵

Se divide en dos tipos: a) Fibrosis retroperitoneal idiopática, en la que existe una causa directa y es esencialmente un criterio de exclusión; b) fibrosis retroperitoneal secundaria, que se asocia a diversas causas como medicamentos, tumores malignos e infecciones.⁴⁶

Se sabe con anterioridad que a la correlación de la fibrosis retroperitoneal y la enfermedad relacionada con IgG4 se le nombró como “enfermedad de Ormond” por una literatura mencionada en la revista *UpToDate*. La fibrosis retroperitoneal es una de las principales manifestaciones de la enfermedad relacionada con IgG4.³

La fibrosis retroperitoneal relacionada con IgG4 probablemente afecte a la aorta infrarrenal y las arterias ilíacas simultáneamente. La afectación extraperitoneal coincide en la mayoría de los casos, pero no en todos. En algunos casos la patología responde favorablemente con glucocorticoides.⁴⁴

Esta patología regularmente no se manifiesta de forma tan precisa, puesto que solo presenta fatiga, pérdida de peso y malestar general, sintomatología que no es gran ayuda para realizar el diagnóstico.⁴

La fibrosis retroperitoneal tiene una característica patognomónica que es la presencia de una masa fibrótica retroperitoneal, misma que rodeará a la aorta abdominal y esta comprimirá a los uréteres.⁴

Esta masa fibrótica retroperitoneal, blanda, es la causa de la patología conocida como ureterohidronefrosis, que es causada por la compresión de la aorta abdominal y sus ramas que compromete a los uréteres. Esta a veces se manifestará como más tipo *bulky* y simula malignidad.⁴⁴

En relación con los niveles séricos de IgG4, a menudo pero no siempre se encuentran normales o al menos más bajos en promedio que los niveles observados en otros pacientes con enfermedad relacionada con IgG4.⁴³

No se tiene mucha información sobre la afectación hacia el peritoneo por parte de la enfermedad relacionada con IgG4.³

2.5.2. Mesenteritis esclerosante

La mesenteritis esclerosante asociada a IgG4 es una enfermedad crónica rara que lleva a la fibrosis e inflamación focal o difusa del mesenterio.⁴⁴ Se considera como una manifestación localizada de la enfermedad relacionada con IgG4, debido a que histopatológicamente muestran algunas características muy similares.³ Se caracteriza histológicamente por prominente flebitis, fibrosis e inflamación crónica. La mayoría de veces afecta al intestino delgado³

Raúl Carrillo et al. en 2013 realizaron un estudio en Fundación Clínica Médica Sur, México; sobre la *Enfermedad relacionada con IgG4*. Mencionaron que no se ha identificado el desencadenante, sin embargo, se ha asociado con el antecedente de una previa cirugía abdominal, neoplasias y enfermedades autoinmunes.

La mesenteritis esclerosante se origina a partir de la raíz mesentérica y el síntoma inicial será dolor abdominal.³ Se manifiesta como una masa de partes blandas que rodea los vasos mesentéricos, lo que podría confundirse con procesos como linfoma, tumor carcinoide y carcinomatosis.⁴⁴

Eduardo Martín et al. en 2016, en el Hospital Civil de Guadalajara realizaron un estudio sobre *Enfermedad relacionada a IgG4: una entidad multifacética*, donde detallaron que en una tomografía computarizada contrastada se observa cómo una masa hipodensa encapsula y estenosa los vasos mesentéricos. Un allazgo en la TAC que ayuda a diferenciar la mesenteritis esclerosante de otros procesos como linfoma o carcinomatosis es el “signo del anillo de grasa”, que consiste en la preservación de la densidad grasa alrededor de los vasos mesentéricos.³

2.6 Riñón

El riñón es el primer órgano reconocido de la enfermedad relacionada con IgG4. Se informó por primera vez como una complicación o una manifestación extrapancreática de pancreatitis autoinmune.⁴⁵

Las lesiones del riñón asociadas con la enfermedad relacionada con IgG4 incluyen aquellas que afectan el parénquima renal y lesiones de otras áreas. Las lesiones del parénquima renal asociadas con enfermedad relacionada con IgG4 se describieron por primera vez en 2004 como informes de casos de nefritis tubulointersticial asociada con pancreatitis autoinmune. La sintomatología usualmente es leve y la afección generalmente llama la atención clínica debido a anomalías en las imágenes del páncreas o ictericia obstructiva.⁴⁷

2.6.1. Nefritis tubulointersticial

Es la afectación más frecuente de la enfermedad relacionada con IgG4. Se conoce que si afecta al glomérulo se manifiesta como la nefropatía membranosa. Es raro encontrar enfermedad limitada al riñón en la enfermedad relacionada con IgG4 y generalmente afecta a otros órganos en conjunto, típico pancreatitis autoinmune tipo 1. Se sabe que aproximadamente el 25% de los pacientes con pancreatitis autoinmune tipo 1 tienen enfermedad renal concomitante.³

La nefritis tubulointersticial es causada por varios factores, como obstrucción de tracto urinario, infecciones, condiciones autoinmunes, reacciones a medicamentos, discrasias de células plasmáticas y trastornos metabólicos.⁴⁷

La nefritis tubulointersticial se produce en al menos el 16% de los pacientes diagnósticos con enfermedad relacionada a IgG4. Su presentación usualmente se observa como una lesión renal aguda o enfermedad renal crónica progresiva y/o una masa renal con la enfermedad relacionada con IgG4.³

La forma glomerular más frecuente de la nefritis es la nefropatía membranosa, pero se conoce que, aunque la nefropatía se asocia con el anticuerpo con el receptor PLA, que es un subtipo IgG4, esta no se encuentra relacionada con la enfermedad relacionada con IgG4.³

Los pacientes afectados usualmente son hombres de mediana edad y mayores. Los hallazgos histológicos incluyen infiltración linfoplasmocitaria del intersticio renal y presencia de fibrosis estoriforme.⁴³

La principal sintomatología son manifestaciones extrarrenales, más que renales. También se observaron cambios renales debido a anomalías urinarias, disfunción renal.⁴³

Un nivel sérico elevado de IgG4 es característico de la enfermedad relacionada con IgG4, pero no diagnóstico (sensibilidad 75%, especificidad 93% en pancreatitis autoinmune). El examen histopatológico, incluida la inmunotinción de IgG4, es útil para el diagnóstico de esta enfermedad, además de un nivel sérico elevado de IgG4.⁴⁷

Los pacientes con nefritis tubulointersticial relacionada con IgG4 a menudo tienen una hipocomplementemia profunda con niveles séricos de C3 y C4 y la crioglobulinemia mixta. Un pequeño porcentaje de pacientes con esta patología tienen niveles de complemento sérico normales.⁴³

El diagnóstico incluye una combinación entre imagen, hallazgos serológicos e histopatológicos. Los hallazgos por imagen son el componente más importante, ya que

usualmente son las primeras anormalidades que se identifican. Se pueden definir 3 tipos: parénquima renal, pelvis renal y lesiones perirrenales.³

La mayoría de los pacientes presentaron mejoría con tratamiento de glucocorticoides como prednisolona a dosis inicial de 10 – 60 mg/día o metilprednisona a dosis intravenosa de 500 – 1000mg durante 3 días.⁴⁷

Son frecuentes las recaídas en 20 a 30% al reducir dosis o suspender el tratamiento; las cuales se detectan ante la persistencia de niveles séricos elevados de IgG4 o la reaparición de hipocomplementemia tras el tratamiento con glucocorticoides.⁴⁸

Montaño et al. En 2020 realizaron un estudio en el Centro Médico Arturo Montiel Rojas en Toluca, México, sobre las manifestaciones urológicas de la enfermedad relacionada a IgG4. Estudiaron a 4 pacientes con nefritis tubulointersticial, de los cuales 2 mostraron en la tomografía computarizada una inflamación difusa y niveles elevados de microglobulina β_2 sérica y N-acetil- β -D-glucosaminidasa, que son comunes en la nefritis tubulointersticial difusa. En otro caso se encontró lesiones densas y focales.⁴⁹

2.6.2. Pseudotumor renal

Es una lesión que imita a un carcinoma renal; es difícil diferenciar entre un pseudotumor renal secundario a la enfermedad relacionada con IgG4 y una lesión maligna con base solo en imágenes.⁴⁸

Respecto a imágenes, el ultrasonido renal puede mostrar lesiones hipoecogénicas o edema del parénquima renal y la tomografía con medio de contraste intravenosa puede evidenciar lesiones de baja densidad.⁴⁸

La resonancia magnética puede mostrar tumores renales isointensos o hipointensos en T1, e imágenes hipointensas en T2, y mostrar realce homogéneo tras la administración de medio de contraste.⁴⁸

El diagnóstico diferencial lo dará una biopsia; en relación con el tratamiento al igual que las demás patologías responde a glucocorticoides, con los cuales se notará significativamente una mejoría, aumentando su función renal y disminuyendo la concentración IgG4 circulante.⁴⁸

2.6.3. Pseudotumores de la pelvis renal y del uréter

La enfermedad relacionada a IgG4 puede manifestarse como una lesión única en la pelvis renal o en el uréter, causa defectos de llenado e imita a un carcinoma urotelial. El análisis de

orina en estos pacientes suele mostrar anomalías moderadas. La manifestación de estas lesiones en imágenes es igual que el pseudotumor renal.⁴⁸

La tomografía mostrará una hidronefrosis, tumor en la unión ureteropélica y tumor ureteral. En la resonancia magnética se han reportado lesiones isointensas en T1 e hipointensas en T2.⁴⁸

El manejo de estas lesiones es igual con glucocorticoides. Por su similitud con un carcinoma urotelial, es frecuente que se realice nefroureterectomía con rodete vesical y, al momento de realizar el diagnóstico y estudiar la pieza quirúrgica, se demostrará que se trata de la enfermedad relacionada a IgG4. El manejo con los glucocorticoides evidenció una mejor importante de la función renal.⁴⁸

Se tiene conocimiento respecto a las múltiples patologías que se pueden manifestar en torno a la enfermedad relacionada con IgG4, al comparar cambios tanto clínicos, serológicos, fisiopatológicos y el éxito con el tratamiento que se utiliza en cada patología. Esto se describe a más detalle en apéndice b.

CAPÍTULO 3. DIAGNÓSTICO Y APROXIMACIÓN TERAPÉUTICA ACTUAL DE LAS ENFERMEDADES Y TRASTORNOS ASOCIADOS A LA INMUNOGLOBULINA G4

SUMARIO

- **Criterios diagnósticos**
- **Concentraciones séricas de IgG4**
- **Estudios de imagen**
- **Diagnóstico diferencial**
- **Tratamiento**

El diagnóstico de la enfermedad relacionada con IgG4 es dirigido por criterios diagnósticos propuestos por varios investigadores, aunque aún son necesarias diversas evaluaciones y discusiones para llegar a confirmarlo. Se explica de manera amplia y concisa la dirección de los criterios diagnósticos tales como de entrada, inclusión y exclusión (los últimos fueron desarrollados en 2019). Respecto a los estudios de imagen, son útiles, pero no brindan un diagnóstico por sí solo, continúan siendo inespecíficos y varían según el órgano afectado. Se utiliza comúnmente tomografía computarizada, resonancia magnética y, en algunos casos, ecografías abdominales como en el páncreas.

La mayoría de los diagnósticos diferenciales de la enfermedad relacionada a IgG4 dependen del órgano en el que manifiesta la enfermedad. Se debe descartar procesos neoplásicos, infecciosos o autoinmunes. En lo que respecta a el tratamiento, se conoce que la mayoría de los expertos recomiendan el uso de glucocorticoides, de los cuales el más utilizado es la prednisona, medicamento de primera línea que es usado en dos esquemas distintos. Otro medicamento utilizado muy frecuentemente es el rituximab, también llamado anticuerpo monoclonal, el cual ataca a las células inmunitarias en el cuerpo llamadas células B. Es utilizado como un medicamento de primera y segunda línea. El principal objetivo del tratamiento es el inicio temprano del mismo para evitar recaídas.

3.1 Criterios diagnósticos

Los primeros criterios diagnósticos para la ER-IgG4 fueron dados en 2011 por el Comité Japonés para la Investigación sobre la Enfermedad Relacionada con IgG4. Los definió de la siguiente manera: a) Afectación en las glándulas exocrinas determinado gracias a los múltiples casos ya diagnosticados de la enfermedad de Miculiz b) Criterio no específico que presenta IgG4 sérica mayor de 135 mg/L y relación IgG4/IgG mayor al 40%, sin dejar de tomar en cuenta que la

IgG4 puede elevarse en 10% de neoplasias c) Hallazgos en la histopatología gracias a tomas de biopsias que mostraron esclerosis y una hiperplasia linfoide con plasmocitosis policlonal.⁵⁰

Para el diagnóstico de la ER- IgG4 son necesarias diversas evaluaciones y discusiones, sin embargo, se ha llegado a un consenso de que un buen diagnóstico evalúa diversos aspectos, como los que se muestran en la tabla 5.⁵¹

Los criterios propuestos son utilizados para diagnosticar la ER-IgG4, pero también para la afectación de los diversos órganos particular como páncreas, glándulas y riñón.⁵²

Tabla 5. Aspectos evaluados para el diagnóstico de la ER-IgG4

Aspectos para evaluar	Hallazgos
El cuadro clínico	Determina la afectación multisistémica y distintos grupos de la patología
Características radiológicas	Resonancia magnética (RNM) y tomografía axial computarizada (PET-TAC) tales para buscar el compromiso pseudomotor focal o difuso orgánico y/o fibrosis regional
Serología	Niveles séricos de IgG, IgE e IgG4 tomando en cuenta el dato importante de que la IgG4 sérica no se encuentra elevada en todos los pacientes ya diagnosticados con ER-IgG4
Histología	Fibrosis en patrón de estrella (estoriforme), infiltrado compuesto principalmente de linfocitos y plasmocitos y flebitis obliterante.
Inmunotinción	Elevados niveles de IgG4+ difusa variante según el órgano que este afecto o una relación IgG4 (+) / IgG (+) > a 0.4.

Fuente: Creación propia basada en enfermedad relacionada con IgG4. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Ferrada et al. 2021. (51)

En 2019, el ACR/EULAR postuló que para diagnosticar a la ER-IgG4 se debe seguir una serie de 3 pasos: a) Sospecha clínica con criterios de entrada, donde debe ser demostrado que un paciente con potencial ER-IgG4 manifiesta afectación clínica o radiológica de un órgano no típico compatible con ER-IgG4, b) criterios de inclusión que consta de 8 elementos y c) criterios de exclusión.⁵¹

La sensibilidad expresada por estos criterios es de 82% y 97.8% de especificidad; es de suma importancia saber diferenciar entre estos criterios y los destinados para un manejo clínico de la ER-IgG4, con base en estos no debe ser puesta en cuestión la terapia farmacológica.⁵¹

Los estudios publicados determinan que hay un retraso 3,8 años desde los primeros síntomas. Enfatiza la obligación de un diagnóstico temprano para prevenir intervenciones quirúrgicas innecesarias y así alcanzar una respuesta terapéutica de calidad con un menor porcentaje de fibrosis residual.⁵²

La PET-TAC ha sido propuesta como el estudio de imagen de primera elección para el monitoreo de la actividad de la ER-IgG4, recurrencia de la enfermedad, respuesta farmacológica e identificar las regiones extrapancreáticas que faciliten la toma de biopsias fundamentales en el diagnóstico.⁵²

Se propusieron criterios para la enfermedad relacionada con IgG4, los cuales son: a) evidencia de nódulos o masas, propagación local o difusa en uno o múltiples órganos; b) elevación de IgG4 sérica (> 135 mg/dL); y c) infiltración tisular de células plasmáticas IgG4 +> 10/alta campo de potencia y células IgG4+/IgG+> 40%. Donde sí se cumplía con los 3 criterios indica un “diagnóstico definitivo de ER-IgG4”; si se cumplen con los criterios 1 y 3 aunque se tuviera ausencia de otros hallazgos histopatológicos sugestivos de la enfermedad, se definirá como “posible diagnóstico de ER-IgG4”; si el paciente muestra afectación orgánica y con criterios histopatológicos presentes, pero sin un aumento de la concentración sérica de IgG4, es considerado como diagnóstico probable de ER-IgG4.⁵³

3.1.1. Criterios de clasificación para la enfermedad relacionada con la IgG4 de ACR/EULAR 2019

3.1.1.1. Criterios de entrada

Afectación clínica o radiológica de un órgano típico (páncreas, glándulas salivales, glándulas lacrimales, vías biliares, órbitas, riñones, pulmones, aorta, espacio retroperitoneal, meninges) o evidencia histopatológica de un proceso inflamatorio acompañado de un infiltrado linfoplasmático de etiología incierta en uno de esos órganos.⁵⁴

3.1.1.2. Criterios de exclusión

Tabla 6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA ENFERMEDAD RELACIONADA CON IgG4	
Criterios	Detalle
Clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre >38 grados • Falta de respuesta a esteroides (40 mg prednisona) por 4 semanas • Leucopenia y trombocitopenia • Eosinofilia periférica >3000 mm³ • PR3 o MPO ANCA positivo • Anti Ro o Anti La positivo • ENAS (anticuerpos extractables del núcleo) positivos • Crioglobulinas • Otros anticuerpos específicos
Radiológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Progresión radiográfica rápida • Anormalidad de huesos largos (por ejemplo, enfermedad de Erdheim-Cherter) • Esplenomegalia >14cm • Sospecha de malignidad, infección o ambas
Patológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamación granulomatosa primaria • Vasculitis necrotizante • Infiltrado neoplásico no estudiado adecuadamente • Marcadores consistentes con tumor miofibroblástico inflamatorio • Infiltrado histiocítico predominante • Infiltrado neutrofílico predominante • Patología de enfermedad Castleman • Necrosis predominante • Patología de pseudotumor inflamatorio • Hallazgos patológicos de un desorden macrofágico e histiocítico
Exclusión de enfermedades específicas	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Castleman

- Enfermedad de Crohn´s (si enfermedad pancreatobiliar está presente)
- Colitis ulcerativa (si enfermedad pancreatobiliar está presente)
- Tiroiditis de Hashimoto (si el compromiso de tiroides es la única manifestación)

Fuente: Creación propia basada en enfermedad relacionada con IgG4.Revisión de casos diagnosticados entre 2010-2021. Martinez et al. 2022.⁵⁴

3.1.1.3. Criterios de inclusión

La clasificación de las ER- IgG4 incluye 8 criterios de inclusión que abordan los signos clínicos, los resultados de las pruebas de laboratorio, los análisis radiológicos y el resultado del estudio histopatológico. Cada criterio potencial se ha clasificado en una escala de Likert, en la que -5 significa que con alta seguridad el paciente no sufre una enfermedad relacionada con IgG4 si el elemento está presente, y +5 significa que con alta seguridad el paciente la sufre. Los criterios de clasificación de la enfermedad relacionada con IgG4 se cumplen; si el criterio de entrada está presente, no hay criterios de exclusión y la puntuación total es ≥ 20 .⁵¹

Tabla 7. CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA ENFERMEDAD RELACIONADA CON IgG4

Criterios	Hallazgos	Escala de Likert
Histopatología	Biopsia que no aporta información relevante	0
	Infiltrado linfocitario denso	4
	Infiltrado linfocitario denso y flebitis obliterante	6
	Infiltrado linfocitario denso y fibrosis glandular con o sin flebitis obliterante	13
Imunotinción		0 – 16
Concentración de IgG4 en suero	Normal o sin determinar	0
	Superior a la normal, pero <2 x límite superior de la normalidad (LSN)	4

	Desde 2 x hasta 5 x LSN	6
	≥5 o LSN	11
Afectación bilateral de glándulas lacrimales, glándulas salivales parótidas, sublinguales y submaxilares	Sin afectación	0
	Afectación de 1 par	6
	Afectación de ≥ 2 pares	14
Tórax	Sin determinar o ninguno de los elementos mencionados está presente	0
	Engrosamiento peribroncovascular y septal	4
	Tejido blando similar a la banda paravertebral en el tórax	10
Páncreas y vías biliares	Sin determinar o ninguno de los elementos mencionados está presente	0
	Aumento difuso del páncreas (perdida de lobulación)	8
	Aumento difuso del páncreas y reborde en cápsula con baja densidad	11
	Afectación del páncreas (una de las anteriores) y de las vías biliares	19
Riñón	Sin determinar o ninguno de los elementos mencionados está presente	0
	Hipocomplementemia	6
	Engrosamiento de las pelvis renales/ el tejido blando	8
	Áreas bilaterales de baja densidad en la corteza renal	10
	Sin determinar o ninguno de los elementos mencionados está presente	0

Engrosamiento difuso de la pared de la aorta abdominal	4
Tejido blando periférico o anterolateral alrededor de la aorta infrarrenal o las arterias ilíacas	8

Fuente: Creación propia basada en enfermedad relacionada con IgG4. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Ferrada et al. 2021.⁵¹

3.2 Concentraciones séricas de IgG4

A lo largo de los años se ha evidenciado que las concentraciones séricas de la IgG4 son sumamente útiles en el diagnóstico de la ER-IgG4 y son un método no invasivo. Los primeros estudios que se dedicaron a estudiar a la elevación de la IgG4 en la ER-IgG4 mostraron que un tercio de los pacientes tenían niveles de IgG4 dentro del rango normal, por lo que hoy sigue en discusión el significado real de la IgG4. Los estudios que muestran valores precisos de IgG4 en suero para el diagnóstico de ER-IgG4 han evaluado muestras pequeñas.⁵⁵

Hao Mingju et al. determinan que la concentración sérica de IgG4 y su valor en la ER-IgG4 merecen un abordaje detallado, por lo que en el año 2016 desarrollan el primer metaanálisis *Valor diagnóstico de IgG4 sérica para enfermedades relacionadas con IgG4*, cuyo objetivo fue evaluar la precisión del valor diagnóstico de la IgG4 sérica en la ER-IgG4. Analizaron 9 estudios de cohortes con 1235 pacientes con ER-IgG4 y 5696 controles en general. Aceptaron que la IgG4 en suero mayor a 135mg/dl es el valor de tope tomado para el diagnóstico de la ER-IgG4. Se concluyó que la IgG4 en suero es decente marcador para la patología.⁵⁶

Puede haber aumento de la IgG4 sérica en entidades infecciosas por parásitos, fibrosis quística, enfermedades hepato-bilio-pancreáticas, enfermedades autoinmunes y neoplasias.⁵⁵

En diversos casos se han evidenciado niveles de IgG4 sérica hasta 40 veces más elevados del límite establecido. Esto se ve en pacientes con varios sistemas afectados al mismo tiempo. Aunque la histopatología demuestre la presencia de ER-IgG4 existen casos, aproximadamente un 30%, en los que los niveles de IgG4 séricas son normales; por ende, la enfermedad afecta a menos órganos o sistemas cuando esto sucede. En el caso de los pacientes con fibrosis retroperitoneal, los niveles séricos de IgG4 están normales. Se cree que es causa de que al momento de diagnosticarla el proceso está en su fase crónica fibrótica.⁵⁶

Una vez empleado el tratamiento, los niveles de IgG4 disminuyen significativamente pero no llegan a normalizar del todo. Se puede cursar por una etapa con ausencia de síntomas y signos de la enfermedad y presentar constantes niveles elevados de IgG4 sérica. También se pueden manifestar crisis clínicas cuando la elevación de las concentraciones séricas de IgG4 se disparan velozmente.⁵⁶

Mantener niveles de IgG4 seriadas permite vigilar e identificar de forma adecuada la recurrencia en algunos pacientes, aunque siempre es un aspecto que se toma para discusión ya que se han encontrado pacientes que cursan con recaídas, a pesar de tener niveles constantes de IgG4 normales.⁵⁶

Una gran parte de los estudios que evalúan las concentraciones de IgG4 sérica como diagnóstico de la ER-IgG4 son hechos en Japón y los demás muestran la limitante de solo estudiar pacientes que presentan PAI. Sin embargo, en el año 2015 en Estados Unidos, Carruthers et al. fueron los primeros en evaluar la utilidad de las concentraciones séricas de IgG4 y el diagnóstico de ER-IgG4 en pacientes que presentaron afectación multiorgánica y no en un solo órgano. Evaluaron la especificidad, sensibilidad y valores predictivos negativos y positivos. Los resultados mostraron una sensibilidad del 90% y una especificidad del 96%, pero al momento de establecer el límite superior de concentración sérica de IgG4 la sensibilidad tiene una disminución del 60% gracias a las muchas condiciones no asociadas a IgG4 que presentan una elevación de IgG4, como las neoplasias hematológicas malignas. Concluyen que el diagnóstico de la ER-IgG4 está firmemente sujeto a la evaluación y correlación del cuadro clínico con las características histopatológicas.⁵⁷

En los ensayos de nefelometría son medidas las concentraciones de IgG4 en suero, que pueden llegar a presentar falsos niveles bajos de IgG4 gracias al fenómeno llamado prozona. Este, gracias a una muy elevada cantidad de antígenos da falsos positivos, pero puede ser corregido por una dilución de la muestra en el laboratorio clínico.⁵⁶

3.3 Estudios de imagen

En la enfermedad relacionada con IgG4 tiene una variedad de hallazgos por imagen; los criterios de imagen no son diagnósticos por sí mismos. La resonancia magnética, ecografía abdominal y tomografía computarizada son útiles en el diagnóstico morfológico del parénquima pancreático.²

Los hallazgos de imágenes de tomografía y resonancia magnética de enfermedad relacionada con IgG4 suelen ser inespecíficos.²

Los estudios radiológicos son inespecíficos y varían según el órgano que está afectado. La enfermedad relacionada a IgG4 usualmente presenta formas tumefactas que algunas veces se confunden con procesos neoplásicos.⁵⁸

3.3.1. Páncreas

En imágenes, el páncreas se visualiza como un “páncreas en salchicha”, que es una característica típica de la pancreatitis autoinmune; se observa como un aumento del tamaño. Se puede observar difuso en algunos casos o localizado.²

Este mismo aumento del tamaño puede ocluir el conducto biliar en su porción pancreática; esta característica puede llevar a confundir la imagen con una masa pancreática. Por esto mismo se debe realizar un examen clínico y serológico para descartar malignidad al realizar el diagnóstico de enfermedad relacionada con IgG4. Una de las características morfológicas en los pacientes con enfermedad relacionada con IgG4 es el aumento focalizado del tamaño. Presenta un “aspecto arrosariado”, es una dilatación irregular del conducto pancreático principal.²

Todas las características en imágenes del páncreas se pueden visualizar por tomografía computarizada o resonancia magnética. La utilización de medio de contraste intravenoso, ya sea yodado para la tomografía o con gadolinio para la resonancia magnética, sirve para visualizar zonas de hipoperfusión; a pesa de utilizar estos medios de contraste no se puede diferenciar estas lesiones de un tumor pancreático.²

La tomografía PET/TAC es una técnica de diagnóstico de imagen en la cual se aplica al paciente un radiofármaco usualmente F-fluorodesoxiglucosa (FDG). Esto proporciona una información metabólica que no es posible identificar en otras técnicas de imagen y sirve para evaluar la respuesta de tratamiento.²

3.3.1.1. Parénquima pancreático

Tabla 8. Alteraciones en imágenes en parénquima pancreático

Tomografía computarizada	<ul style="list-style-type: none">• Aumento difuso homogéneo, hipodenso, pérdida del carácter lobulado, semejante a una salchicha (26 – 50% de los casos)• Borde liso de baja densidad• Aumento focal en el 28 al 50% (especialmente en cabeza del páncreas)• Masa con baja atenuación, (algunos la nombran pancreatitis tumefactiva)• Infrecuente observar calcificaciones pancreáticas o pseudoquistes
Ecografía endoscópica	<ul style="list-style-type: none">• Capacidad de explorar detalladamente el páncreas• Poder efectuar biopsias• Páncreas “hinchado” con ecoestructura alterada difusa o localmente (especialmente en cabeza, como masa focal)• Aumento de ganglios peripancreáticos en 40% de los casos (>1cm)
Resonancia magnética	<ul style="list-style-type: none">• No está completamente establecido el valor de este estudio.• Aumento difuso o localizado del páncreas con baja densidad en T1 y alta en T2.

Fuente: Creación propia basada en enfermedad relacionada con inmunoglobulina: Hallazgos Imagenológicos. Cardenas y Ortiz. 2019. ⁽²⁾

3.3.2. Hígado y vía biliar

La lesión hepática clásica en la enfermedad relacionada con IgG4 es el pseudotumor inflamatorio; estas lesiones deben de tener seguimiento. Aunque se sabe que no existe un riesgo potencial de malignidad, en la tomografía y resonancia magnética pareciera observar una etiología maligna, histológicamente solo presentan fibrosis en grados variables. Las lesiones en la tomografía se pueden observar como hipodensas y como masas redondas inclusive con medio de contraste.²

En la colangitis esclerosante, en los estudios de imagen se observan zonas de estenosis y dilatación de los conductos biliares. Se presenta en los pacientes con una colangitis esclerosante primaria y se deben mente realizar el diagnóstico diferencial.²

La resonancia magnética muestra la circunferencia de la pared un engrosamiento uniforme y segmentario largo junto con un realzado tardío del contraste; además, se observa como hallazgos clásicos el estrechamiento presente en las vías biliares largo y continuo y una dilatación preestenótica.⁵⁹

El uso de la colangiografía brinda hallazgos típicos de la CEP como irregularidades en la longitud del árbol biliar extra e intrahepático, estenosis y sáculos dilatados que muestran la característica forma de “perlas”, a medida que la fibrosis aumenta se ve una imagen de “árbol podado”.⁵⁹ Si se usó el Doppler, estas estructuras permanecen sin flujo ni espectro. En resonancia magnética y tomografía se puede evaluar la morfología de las vías biliares y verificar estenosis con zonas dilatadas que es característico en estos pacientes. Con el seguimiento en el tratamiento los pacientes presentan mejoría tanto clínica como radiológica de los conductos biliares.²

3.3.3. Pulmón

Las enfermedades pulmonares se clasifican en cuatro patrones: a) tipo nodular solido (incluidas masas), b) tipo con radioopacidad redondea en vidrio esmerilado, c) tipo intersticial alveolar (panal de abejas, bronquiectasias difusas) y c) tipo broncovascular (engrosamiento de paquetes broncovasculares y septos interlobulares). Los hallazgos de imagen son de gran importancia, ya que ayudan a diferenciar entre la localización de la fibrosis y la infiltración linfoplasmocitaria.²

Histológicamente, las lesiones nodulares solitarias consisten en un infiltrado difuso linfoplasmocitario con fibrosis. En las lesiones tipo 2 este infiltrado se encuentra en el intersticio alveolar y del tipo 4, en el intersticio peribronquiolar o interlobular.²

3.3.4. Glándulas salivales y lagrimales

La tomografía y resonancia magnética, las glándulas parótidas, salivales y submandibulares pueden mostrar un agrandamiento difuso. Se puede observar un realce homogéneo, que es distintivo de algo benigno.²

Las glándulas lagrimales pueden verse afectadas, se observan como un agrandamiento difuso. Con el uso de contraste intravenoso presenta un relace homogéneo, se debe conocer que el incremento de las glándulas tiene relación con la xeroftalmia que presente el paciente.²

En los pacientes con disfunción lagrimal clínicamente evidente y los mismos hallazgos de imagen (agrandamiento difuso), se debe considerar en primer lugar el síndrome de Sjögren antes que enfermedad relacionada con IgG4.²

3.3.5. Peritoneo

La tomografía computarizada es adecuada para valorar la fibrosis retroperitoneal y cómo reaccionó ante el tratamiento con glucocorticoides; la tomografía sin medio de contraste es similar a la realizada en músculos.²

Con la resonancia magnética se observan lesiones hipointensas en T1 e hiperintensas en T2; es el estudio de elección en pacientes con insuficiencia renal o aquellos con problemas alérgicos al medio de contraste yodado.²

3.3.6. Riñón

En la tomografía computarizada se observan pequeñas lesiones corticales hipodensas redondas o en forma de cuña en las fases contrastadas de la tomografía.²

En la resonancia magnética con gadolinio, las lesiones renales pueden observarse como isointensas o hipointensas en las imágenes potenciadas en T1 y T2, esto se da por la densa infiltración celular y fibrosis.²

3.4. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la enfermedad relacionada con IgG4 es amplio y depende específicamente del órgano afectado. Primordialmente se descarta procesos neoplásicos. Muchas veces es fundamental el diagnóstico histopatológico.⁶⁰

Estos estudios tienen como objetivo el no presentar confusiones en el diagnóstico y/o tratamientos y así evitar que las complicaciones de las enfermedades se tornen irreversibles.⁶¹

Tabla 9. Diagnósticos diferenciales de la enfermedad relacionada a IgG4

ORIGEN	ÓRGANOS	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
Neoplásico	Páncreas	Cáncer pancreático
	Hígado y vías biliares	Carcinoma hepatocelular, colangitis esclerosante primaria, colangiocarcinoma y colangitis piógena recurrente
	Pulmón	Adenocarcinoma o Carcinoma bronquioalveolar
	Glándulas salivales y lagrimales	Linfoma tipo MALT
	Peritoneo	Sarcomas o Linfomas
	Riñón	Linfoma o Carcinoma de células renales
Infeccioso	Bacterias	<i>Helicobacter pylori</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Treponema Pallidum</i> , <i>Coxiella</i>
	Virus	<i>Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)</i> , <i>Epstein-Barr (EBV)</i> , <i>Citomegalovirus (CMV)</i> , <i>virus de la Hepatitis B (VHB)</i> , <i>Virus de la Hepatitis C (VHC)</i>
Enfermedades autoinmunes	Hígado y vías biliares	Hepatitis Autoinmune
	Pulmón	Sarcoidosis, secuelas inflamatorias por TB pulmonar
	Glándulas salivales y lagrimales	Enfermedad de Sjögren
	Riñón	Lupus eritematoso sistémico y Nefropatía por IgA

Fuente: Creación propia basada en enfermedad relacionada con IgG4, según criterios ACR/EULAR 2019 sin evidencia de IgG4 en sangre. 2021. ⁶⁰

3.4.1 Reporte de casos inusuales relacionados a IgG4

Ya que la ER-IgG simula numerosas patologías, diversos autores se han dedicado a evaluar casos poco comunes en los que la ER-IgG4 se ha visto involucrada de una u otra manera.

3.4.1.1. Pericarditis constrictiva

García et al. en el año 2021 presentan un caso inusual de pericarditis constrictiva por ER-IgG4, con una paciente femenina de 13 años con antecedente de sospecha de síndrome de Russel-Silver, quien un año atrás a este diagnóstico padeció de un cuadro clásico de pericarditis. Entonces, se le dio el manejo con oxigenoterapia, diuréticos y líquidos restringidos. Se observaron características histopatológicas de la ER-IgG4 y se complementó con un estudio de inmunohistoquímica que evidenció plasmocitos policlonados entre el infiltrado y una gran expresión de anticuerpos IgG, donde aproximadamente un 30% eran de la clase IgG4. Una vez que se estableció la presencia de ER-IgG4 se inició con la terapéutica de primera línea con el corticoesteroide prednisona por 4 meses, y luego fue sustituido por micofenolato por 6 meses. Se evaluaron los niveles séricos de IgG4 a los 12 meses y se mostraron normales, no evidenció lesión extraorgánica y tampoco había afectación ventricular confirmada con un electrocardiograma. Se concluyó y reafirmó que la terapia con prednisona ante la ER-IgG4 debe ser inmediata e intensiva para evitar daños a otros órganos y casi siempre debe tener una dosis de mantenimiento.⁶¹

3.4.1.2. Policondritis recidivante

Esta patología es uno de los muchos trastornos autoinmunes sistémicos, entidad rara que presenta episodios y deterioro progresivo de la inflamación del tejido cartilaginoso. Se han demostrado 3 casos que en el pasado se han relacionado con la ER-IgG4.⁶²

Descrita por primera vez por Wartenhorst en Alemania en el año 1923 pero bajo el nombre de policondropatía, el término cambio y pasó a denominarse condromalacia sistémica, pancondritis y condritis reumatoide. Hasta 1960 Pearson otorgó el nombre por el que se le conoce hoy.⁶³

Se manifiesta entre los 40 y 60 años, pero puede aparecer al poco tiempo del nacimiento. Se puede ver afectado el cartílago de las vías respiratorias, ciertas estructuras oculares, óticas y en menor porcentaje llegar a afectar el sistema cardiovascular, renal, vascular y gastrointestinal. Al ser una entidad autoinmune su tratamiento se refleja en corticoesteroides y AINES.⁶³

Gallo et al. presentan el caso en 2020 de una mujer de 37 años con antecedente de un año de asma de inicio tardío y rinitis crónica. Un hallazgo que llama la atención es la tumefacción

de ambos pabellones auriculares, presencia de nódulos cutáneos periauriculares dolorosos y eritematosos. Con esto se determina la sospecha de policondritis y se refiere con un reumatólogo. Se realizaron pruebas serológicas, PCR, VSG, gamapatía policlonal; además, se solicita audiometría y examen oftalmológico, TAC de cabeza y cuello. Se toma muestra de biopsia de los pabellones auriculares y los resultados no muestran nada anormal, además del obvio infiltrado inflamatorio acompañado de fibrosis, pero no existe afectación al cartílago. A los 5 meses el cuadro clínico empeora, por lo que se realiza una segunda toma de biopsia. Esta vez los resultados muestran la presencia de infiltrado linfoplasmocitario inflamatorio en cartílago y piel, una sobresaliente fibrosis no estereiforme, leve presencia de eosinófilos y no se muestra flebitis obliterativa. Se complementa con inmunohistoquímica que evidencia 30% de células IgG4 y un rango IgG4/IgG mayor al 40%. Esto arroja la evidente presencia de ER-IgG4 y se inicia la terapia clásica con corticoesteroides, de 1 gr cada 24 horas titulado y bajar a 1mg día. Se administra metotrexato 15 mg cada 7 días y ácido fólico. La mejoría del cuadro fue notable y llamó la atención la mejoría de la hipoacusia.⁶²

Este caso reafirma el mecanismo autoinmune esencial para el acertado diagnóstico y la eficacia del tratamiento. Al ser la policondritis una enfermedad rara y la ER-IgG4 una patología de reciente estudio se demuestra porqué casos anteriores de policondritis no fueron estudiados en busca de ER-IgG4. Este es el cuarto caso descrito y se tiene la premisa de que, en un futuro, la policondritis recidivante podría formar parte de la larga lista de enfermedades relacionadas a la ER-IgG4.⁶²

La piel es un órgano que no tiene mucha evidencia de verse afectado en relación con la ER-IgG4, pero estudios que muestran casos cutáneos presentan lesiones como placas en región periauricular, mandíbula y mejillas y lesiones nodulares eritematosas. Incluso se ha observado el fenómeno de Raynaud, petequias, vasculitis urticariana entre otras.⁶²

3.4.1.3. Pseudomotor gástrico

Existen pocos casos descritos donde se ve que el estómago sea afectado en la ER-IgG4. Si es que esto pasa se ha visto manifestado como un pseudotumor o masa gástrica.⁶⁴

Ortuño moreno et al. presentan un caso en el año 2017 de un paciente masculino de 67 años con diagnóstico de úlcera gástrica hace 9 años, quien presentó melena y hematemesis. Al realizar una endoscopia se evidencia masa tumoral en la curvatura gástrica y una úlcera de 2 cm, de profundidad por lo que se sospecha tumor de estómago gastrointestinal o leiomioma. Las biopsias no demostraron significancia para el diagnóstico. Se realiza gastronomía y se procede a la evaluación de la pieza. Macroscópicamente se observa una úlcera cavitada pero llama la

atención el examen microscópico que evidencia fibrosis hipocelular que afecta todas las capas gástricas e infiltrado inflamatorio de células plasmática con pocos eosinófilos aislados. Sumado a esto se observa en la pared gástrica una oclusión de la vasculatura y oclusión luminal, por lo que se determinó el diagnóstico de ER-IgG4 y se termina de confirmar con la prueba de inmunohistoquímica que muestra células IgG4+. Concluyeron que el pseudotumor gástrico puede entrar entre los diagnósticos diferenciales de úlcera y masa gástricas y, si en el estudio histopatológico muestra los típicos hallazgos ya descritos, se debe pensar y sospechar en el diagnóstico de ER-IgG4.⁶⁴

3.4.1.4. Paquimeningitis hipertrófica

El sistema nervioso central rara vez se ve afectado en la ER-IgG4, pero sí ha habido casos en los que se ve afectada la hipófisis y la duramadre, con sintomatología neurológica debido a la presencia de la masa casi siempre de origen compresivo. Gunter et al. contribuyen en 2021 con un estudio cuyo objetivo fue determinar la paquimeningitis hipertrófica relacionada con IgG4 (PH-IgG4) en un paciente de 37 años son síntomas neurológicos como diplopía, cefaleas pulsátiles y visión borrosa. El estudio confirmó la presencia de paquimeningitis hipertrófica asociada a IgG4 gracias a la valoración radiológica e inmunohistoquímica. La biopsia evidenció la clara presencia de tejido inflamatorio linfoplasmocitario, flebitis obliterante y fibrosis estereiforme asociado a la duramadre. La inmunohistoquímica presentó un nivel normal de células IgG4+. Al cabo de 2 semanas con terapia con corticoesteroides el paciente evidenció una clara mejoría, los síntomas remitieron luego de 4 semanas de tratamiento.⁶⁵

En año 2017, Virgilo et al. mostraron en una serie de casos de PH-IgG4 y determinaron que la afectación neurológica era debida a la masa de carácter compresivo que ocasiona déficit funcional al sitio afectado y pasa por sintomatología neurológica.⁶⁶

Esta patología se hace cada vez más importante en el panorama neurológico y autoinmune y su respuesta a los corticoesteroides presenta un buen pronóstico.⁶⁵

Una entidad rara de compromiso neurológico es la hipófisis linfoplasmocitaria con expresión de IgG4. Se puede dar de forma aislada. En el cuadro clínico se puede notar la presencia de diabetes insípida, hipopituitarismo y/o sintomatología causante por un tumor selar ocupativo. En la resonancia magnética se observa la presencia de una imagen que muestra agrandamiento selar o agrandamiento del tallo de la hipófisis. El examen histopatológico muestra células IgG4, aproximadamente 10 por campo, y elevación sérica de IgG4. Se termina de confirmar su participación en la lista de ER-IgG4 con la evidencia de su respuesta positiva ante la terapia con glucocorticoides. El cuadro clínico es difícil de estimar y aún no se conoce la

respuesta efectiva con glucocorticoides a largo plazo, el seguimiento cercano es fundamental. Gracias a esto se han evitado cirugías precoces y abordar un manejo distinto ante la entidad.⁶⁷

3.4.1.4.5. Tiroiditis de Hashimoto relacionada a IgG4

Las enfermedades de las tiroides relacionadas con ER-IgG4 son la tiroiditis de Reydel. Se conocen varios casos de esta y se han investigado a fondo, pero hay 2 variantes que requieren un poco más de atención. Se encuentra a la variable fibrótica denominada tiroiditis de Hashimoto, relacionada a IgG4, y la segunda variante es la enfermedad de Graves.⁶⁸

El 2009 fue el primer año donde se informó la presencia de células IgG4 en el tejido de la tiroides y desde ahí parte el punto de investigación de patologías tiroideas ricas en células IgG4. Es tratable terapéuticamente, pero si la progresión de la enfermedad es rápida y su diagnóstico es tardío, puede culminar con una intervención quirúrgica innecesaria debido a la poca información y estudios. Solo se ha podido determinar la presencia de la ER-IgG4 después de una tiroidectomía total, por lo que es de suma importancia emplear la información con más estudios de cohortes. El caso presentó la evaluación característica que incluye revisión de la literatura, medición de pruebas de laboratorio e histológicas, radiológico y respuesta al tratamiento. Se desconoce la etiología de esta enfermedad, se ha llegado considerar como la manifestación tiroidea de la fibrosis multifocal. Los glucocorticoides continúan como la primera elección del tratamiento farmacológico. En la actualidad aun no es posible determinar la prevalencia de la ET-IgG4. Con la ayuda de la sospecha de esta entidad se orienta una mejor comprensión y diagnóstico.⁶⁸

3.5. Tratamiento

La enfermedad relacionada con IgG4 se trata principalmente con glucocorticoides. Cuando se diagnóstica es importante iniciar el tratamiento inmediatamente, esto ayudará a prevenir el desarrollo de fibrosis y evitar recaídas. No existe aún una propuesta para el tratamiento y tampoco un manejo exacto, debido a que la clínica depende de los órganos implicados.⁶⁹

Los glucocorticoides es el tratamiento más utilizado y con mayor respuesta inicial a dosis altas, comúnmente prednisona 30 – 60 mg/día durante 2 a 4 semanas, con descenso paulatino hasta alcanzar una dosis diaria de 2.5 a 5 mg en el plazo de 3 a 6 meses; luego de 3 meses se puede iniciar a bajar la dosis o incluso intentar suspender el tratamiento.⁷⁰

Los glucocorticoides a largo plazo pueden asociarse a diabetes mellitus, infecciones y fracturas osteoporóticas. En algunos casos se recomendó el uso de inmunosupresores como ahorradores de esteroides o indicados en casos de falta de respuesta terapéutica a

glucocorticoides. Entre los inmunosupresores destacan azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, o micofenolato, ciclosporina o agentes biológicos como infliximab, tocilizumab o rituximab.⁷⁰

Xia et al. en 2020 realizaron un estudio en el departamento de laboratorio clínico del Hospital Popular de la Universidad de Pekin China, sobre el aumento del número de células Th1 y Tfh1 en pacientes tratados con glucocorticoides. Se observó que estos subconjuntos de células sufren cambios en esta patología. Descubrieron que aumentan y se relaciona con los niveles séricos de IgG4 y que podrían ser biomarcadores potenciales para monitorear la actividad de la enfermedad relacionada con IgG4.⁷¹

Existen dos esquemas terapéuticos; el primero es el japonés que emplea prednisona 0.6 mg/kg/día por 2 a 4 semanas, con disminución progresiva hasta llegar a 5 mg/día a los 3 – 6 meses, y sugiere a una dosis de mantenimiento hasta 3 años. El segundo esquema es el descrito por Clínica Mayo, donde se empleó prednisona 40 mg/día por 4 semanas con una disminución progresiva hasta su suspensión en 3 meses. Con estos esquemas se ha descrito que tiene una tasa de recaída del 50%, en los cuales se sugiere el uso de otras terapias como metotrexato, micofenolato y azatioprina.⁷²

El ritumixab se empleó como tratamiento de segunda línea. Vásquez et al. realizaron un estudio en 2020, en el departamento de medicina interna de la Universidad CES Medellín, Colombia. Usaron el ritumixab como primera y segunda línea; el estudio reflejó resultados en los que el rituximab usado como segunda línea tuvo un porcentaje de respuesta del 90.7% y un 10% cuando se empleó como primera línea.⁷³

El rituximab es una IgG1 monoclonal quimérica, que se une a la molécula CD20 de linfocitos B normales y malignos. Su mecanismo de acción incluye lisis mediada por el complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y la inducción de apoptosis en linfoma maligno y en linfocitos B. Entre sus efectos adversos, los principales son la anemia o neutropenia, y entre los secundarios están la hipotensión, exantema, trastornos gastrointestinales, fiebre y fatiga.⁷⁴

El tratamiento con rituximab condujo a una pronta mejoría clínica y serológica en estos pacientes, es una opción viable. La rápida mejora de la enfermedad relacionada con IgG4, sugiere que el rituximab logra sus efectos en esta entidad patológica al agotar el grupo de linfocitos B que reponen las células plasmáticas secretoras de IG4 de vida corta.⁷⁵

La recurrencia de la enfermedad en los casos tratados con rituximab es de un 40%; y disminuye considerablemente ante un segundo ciclo de rituximab. El uso de una terapia de

mantenimiento mediante infusiones sistemáticas de rituximab se asocia con un aumento de la supervivencia libre de recaída.⁷⁰

En los pacientes asintomáticos, se requiere de un tratamiento temprano para evitar complicaciones graves como la paquimeningitis, pericarditis y aortitis.⁷⁰

La mayoría de las recaídas están relacionadas con la afectación difusa del páncreas, con niveles plasmáticos elevados de IgG4 o que las concentraciones bajen poco con el tratamiento. Los pacientes que tuvieron un predominio orbitario, ganglionar y glandular (esto incluye la afectación pancreática), se presentó una mayor respuesta al tratamiento.⁷¹

Tabla 10. Factores de riesgo asociados a recaídas

Ictericia obstructiva
Afectación extrapancreática biliar
Estenosis ductales proximales intra o extrahepáticas
Remisión incompleta de los hallazgos radiológicos o serológicos durante el periodo de mantenimiento
Aumento del volumen pancreático difuso basal

Fuente: Creación propia basada en el aumento del número circulante de células Th1 y Tfh1. sS asocia con la actividad de la enfermedad en pacientes tratados con glucocorticoides con enfermedad relacionada con IgG4. Xia et al. 2020.⁷¹

El tratamiento de mantenimiento consistirá en dosis bajas de glucocorticoides. Se sugiere la monoterapia para la prevención de recaídas; como alternativas están el rituximab y los inmunosupresores. Existen algunos casos en los que se presenta una alteración focal pancreática, niveles plasmáticos bajos de IgG4, sin enfermedad extrapancreática y con resolución de imagen de los hallazgos tras el tratamiento; en estos casos no estaría indicado el tratamiento de mantenimiento. En los casos cuando exista un daño orgánico severo, puede ser necesaria la cirugía o radioterapia.⁷⁶

Vasaitis, en 2015, realizó un estudio en la sección de Reumatología del departamento de Ciencias Médicas, Universidad de Uppsala, Suecia, sobre los nuevos conceptos de la enfermedad relacionada con IgG4. Estudió otras posibles terapias, una de ellas es el bortezomib, inhibidor del proteosoma, que induce la apoptosis de las células plasmáticas y afecta a las células B y de memoria activadas. Este medicamento fue aprobado para el tratamiento del mieloma múltiple; y se informó sobre un buen efecto en la enfermedad pulmonar recurrente relacionada con IgG4, aunque detalló que se requieren más estudios.⁷⁶

Independientemente del esquema de tratamiento que utilicemos en esta patología, su objetivo principal es el inicio temprano del mismo para evitar fibrosis y prevenir recaídas en los pacientes. Se enfatiza el rol fundamental de los glucocorticoides en la rehabilitación de los pacientes afectados por la enfermedad relacionada con IgG4.⁷⁷

En la actualidad, se sabe que la enfermedad relacionada a IgG4 tiene buena respuesta a el tratamiento con glucocorticoides en dosis bajas y que los tratamientos de segunda línea están orientados a los pacientes con características específicas.⁶⁹

3.5.1 Pronóstico

Esta patología es considerada como de buen pronóstico en las etapas iniciales. Cuando la fibrosis es de poca importancia tiene una buena respuesta al tratamiento con glucocorticoides, con una respuesta del 80%. Existen algunas manifestaciones rebeldes al tratamiento, como por ejemplo la colangitis secundaria, que puede dar lugar a una cirrosis biliar secundaria; las manifestaciones que requieren un tratamiento urgente para evitar complicaciones son la fibrosis retroperitoneal, afectación biliar proximal, nefritis tubulointersticial, paquimeningitis y afectación de páncreas y pericardio.⁷⁷

CAPÍTULO 4. ANALISIS

La enfermedad relacionada con IgG4 “es una patología multisistémica, categorizada como un trastorno fibroinflamatorio, que puede estar relacionada con múltiples enfermedades tanto neoplásicas, infecciosas o autoinmunes”. Una característica principal es la formación de lesiones tumefactas con un aumento de IgG4 sérica. En el año 2004 se le reconoció como una entidad unificada, ya que antes muchas se consideraban como individuales y ahora se reconocen como parte de la enfermedad relacionada con IgG4.^{5,7,11}

Se evidenciaron antecedentes de suma importancia, en los que resalta el reconocimiento de la entidad er-IgG4. Se remonta al año 1958 y agrupa múltiples enfermedades idiopáticas como fibrosis mediastinal, tiroidea, orbitaria y retroperitoneal. Al siguiente año se describió una similitud histológica entre la fibrosis retroperitoneal idiopática, fibrosis mediastinal idiopática y tiroiditis de Riedel. Destaca que en las áreas de actividad fibroblástica se observa un patrón arremolinado, que se conoce hoy como la fibrosis estoriforme, una de sus propiedades histopatológicas. Sarles et al. reconocieron que la fibrosis retroperitoneal idiopática y la mediastinal idiopática son variantes de una misma enfermedad.^{5,7}

En 1963 se descubrió que la existencia de la colangitis esclerosante junto con la tiroiditis Riedel y la fibrosis retroperitoneal compartían una relación etiológica; los investigadores demostraron que esta afección fibrótica idiopática de los órganos individuales podría representar una forma atípica de una enfermedad sistémica y la respuesta alta al tratamiento con glucocorticoides. En 1965, algunos investigadores describieron un caso con obstrucción biliar, exoftalmos bilateral y adenopatía cervical en un paciente con hipergammaglobulinemia. Estos investigadores decidieron tomar muestras de tejido orbitario y del colédoco, donde demostraron que existían cambios patológicos idénticos. De igual forma presentaron buenos resultados con tratamiento con glucocorticoides. En 1967 se determinó que muchas manifestaciones de órganos individuales podrían tratarse una misma enfermedad.^{5,11,17}

En el año 2001, Hamano et al. por primera vez mostraron una asociación entre la PAI y niveles elevados séricos de IgG4; en 2003 que se determinó que la PAI era una entidad de naturaleza sistémica. Fue ahí donde, en 2010, a esta entidad ya se le conoció como “enfermedad relacionada con IgG4”. antes fueron múltiples denominaciones las que se le otorgaron, como por ejemplo, “fibroesclerosis idiopática multifocal”, “enfermedad autoinmune sistémica relacionada a IgG4”, “enfermedad esclerosante relacionada a IgG4”, síndrome plasmocítico sistémico relacionado a IgG4” o “síndrome linfoproliferativo multiorgánico relacionado a IgG4”.¹¹

Esta patología muestra tres propiedades histopatológicas que son clave para su diagnóstico: fibrosis estoriforme, infiltrado linfoplasmocitario y flebitis obliterativa. La fibrosis estoriforme es un hallazgo principal cuando esta entidad ya está avanzada. Se caracteriza por una disposición de fibroblastos o de miofibroblastos. Las otras dos propiedades no son específicas ni sensibles por sí solas para el diagnóstico. Esta patología consta de 2 fases: una temprana, en la cual predomina el infiltrado linfoplasmocitario que muestra respuesta positiva inmunosupresora; y una fase tardía, donde la inflamación disminuye y la fibrosis se hace extensa, llega a simular un pseudotumor y puede confundirse con un proceso neoplásico.⁶⁴ Estas características se han demostrado en muchos órganos como páncreas, hígado y vías biliares, pulmón, peritoneo, riñón y glándulas salivales y lagrimales. Idealmente se deben acompañar de una prueba de inmunohistoquímica y un análisis cuantitativo de células IgG4, se debe descartar la presencia de neutrófilos y granulomas, ya que excluyen por completo el diagnóstico de er-IgG4.⁵⁸

Uno de los temas más discutidos en la investigación fue el rol de los niveles de IgG4 sérica y su valor específico para diagnosticar y monitorizar la er-IgG4. Muchas enfermedades muestran un valor de IgG4 por arriba de lo normal, por ejemplo, nefropatías, artritis reumatoide, neoplasias en cavidad oral y enfermedades hematológicas entre otras; además, 1.2% de adultos masculinos que no cursan con er-IgG4 presentan elevación de la IgG4 sérica. Actualmente, los estudios aún son insuficientes para determinar un nivel sérico de IgG4 que permita establecer el diagnóstico con adecuada especificidad y valor predictivo.⁹

Respecto al diagnóstico imagenológico, es inespecífico y cambia según el órgano que afecte durante la enfermedad. Se sabe que la entidad se caracteriza por la presencia de masas tumefactas que en múltiples ocasiones se pueden confundir con una patología neoplásica. Las pruebas diagnósticas permiten identificar la localización precisa para la toma de biopsia. Actualmente, la tomografía PET/TAC es la prueba de imagen ideal para el seguimiento de esta patología, sin embargo, no influye en la toma de decisiones respecto al tratamiento. Permite determinar diagnósticos diferenciales con algunos procesos neoplásicos, como por ejemplo la pancreatitis autoinmune y el cáncer de páncreas; aunque otros estudios evidencian que no es útil para diferenciar entre la er-IgG4 y linfomas. El retorno de los signos radiológicos a su estado normal indica la eficacia del tratamiento y su adecuada progresión a largo plazo. Se puede concluir que los estudios de imágenes son herramientas que permiten apoyar el diagnóstico de er-IgG4 y, a su vez, es posible valorar el progreso de la misma.¹¹

Los estudios de imagen permiten al profesional diagnosticar correctamente y evaluar los cambios morfológicos de esta entidad. Muchas afecciones a órganos tienen muchas similitudes,

por lo cual es difícil distinguir en una u otra; existen características radiológicas específicas en algunos órganos, como por ejemplo, el páncreas se visualiza como un “páncreas en salchicha”; en el hígado se realiza un estudio conocido como colangiografía que muestra un hallazgo conocido como “árbol podado”, el pulmón muestra un signo conocido como “vidrio esmerilado y panal de abejas”, en el riñón se observan lesiones en forma de cuña, y en el peritoneo algunas veces se manifestara una masa tipo “bulky” esto determina malignidad.²

En 2011 se determinaron criterios histopatológicos de la enfermedad. Se encuentran características histopatológicas mayores y se unen 2 criterios no histológicos, los cuales son: a) tumefacción difusa o focal o masas en uno o varios órganos; b) niveles de IgG4 en suero >135 mg/dl; y c) evaluación histológica con fibrosis e infiltración por linfocitos y células plasmáticas, infiltración por más de 10 células plasmáticas positivas a IgG4 por campo con un ratio de células IgG4+/IgG > 40%.²⁵ En muchos estudios, varios investigadores concluyeron que existen tres posibles diagnósticos enlazados con estos criterios: es definitivo si cumple los tres criterios; probable si cumple el primer y tercer criterio y posible si cumple con el primer y segundo criterio.⁵⁷

Los criterios propuestos en el año 2019 por el ACR/EULAR recalcan que la información conjunta que brinda la clínica, radiología, senología y patología integran un diagnóstico certero, además de facilitar la identificación de grupos homogéneos e incluirlos en estudios clínicos a futuro. (60)

En el área terapéutica se sabe que la er-IgG4 es tratada con éxito con glucocorticoides. Es de vital importancia iniciarlo inmediatamente, lo cual prevendrá la formación de fibrosis y evitará recaídas. Existen dos esquemas terapéuticos que utilizan específicamente la prednisona como fármaco de primera elección: el primer esquema propuesto, como el japonés, empleó una dosis alta de prednisona, la cual fue disminuida paulatinamente. El segundo esquema, descrito por la Clínica Mayo, emplea la prednisona, con una disminución progresiva hasta suspenderla. Con estos dos esquemas se mostró que tiene una tasa de recaída del 50% y es ahí donde los investigadores sugirieron el uso conjunto de otras terapias como los inmunosupresores.⁷²

No se tiene una clara evidencia actual sobre los tratamientos de segunda línea. Los fármacos más estudiados son azatioprina, micofenolato y rituximab, los que podrían usarse desde el inicio junto con los glucocorticoides, iniciarlos luego de la primera recaída o no emplearlos en absoluto. El rituximab en algún estudio es utilizado tanto de primera como de segunda línea e incluso y/o mantenimiento; algunos profesionales mencionaron que el uso se debió a la suspensión por fallo terapéutico de los inmunosupresores o intolerancia a los glucocorticoides; al analizar dicho uso en un estudio se evidenció que este fármaco usado como segunda línea tuvo un porcentaje de respuesta el 90.7% y cuando se utilizó como de primera línea solo respondió

positivamente en un 10%.⁷³ En algunos estudios se documentó que existe recaída de la er-IgG4 de aproximadamente el 30% de los casos y que deben manejarse con la reintroducción de glucocorticoides y el inicio de inmunosupresores.⁵⁶ En la actualidad se conoce que esta patología tiene una buena respuesta a tratamiento con glucocorticoides en dosis altas.

La enfermedad relacionada a IgG4 sigue siendo una enfermedad por estudiar. El desarrollo de nueva tecnología ha permitido una mejor comprensión de la patología, por lo cual se debe tener el seguimiento de cada caso. El mando debe estar ajustado a la evidencia disponible y a las recomendaciones de las guías clínicas internacionales.

CONCLUSIONES

La enfermedad relacionada con IgG4 es una entidad multiorgánica poco frecuente de reciente descubrimiento, que posee características autoinmunes que simulan trastornos de origen inflamatorio, infeccioso y maligno.

A la enfermedad relacionada a IgG4 se le otorgó este nombre luego de que se determinara a la pancreatitis autoinmune como una entidad sistémica.

Los principales órganos afectados en la ER-IgG4 son páncreas, riñón, glándulas salivales y lagrimales, hígado y vías biliares, pulmón, peritoneo y glándula tiroides.

Para llegar a un diagnóstico certero de la ER-IgG4 se debe cumplir con 3 pasos, los cuales son criterios de entrada, de exclusión y de inclusión.

Los glucocorticoides son el tratamiento más utilizado en la ER-IgG4 y muestran una respuesta favorable al ser administrados de forma inmediata y a dosis altas, para prevenir el desarrollo de fibrosis y riesgos de recaídas.

Actualmente, la terapia de mantenimiento con glucocorticoides a dosis bajas muestra una buena respuesta ante la ER-IgG4 y solo se empleará tratamientos de segunda línea con rituximab y/o inmunosupresores en pacientes con características específicas.

RECOMENDACIONES

La ER-IgG4 manifiesta muchos síntomas inespecíficos, los cuales tienden a progresar de forma rápida y similar entre los síndromes que la componen. Además, a menudo es confundida con enfermedades infecciosas, neoplásicas y autoinmunes. Por tanto, es importante recalcar el uso de la biopsia al momento de una sospecha fuerte en ER-IgG y realizar el examen de inmunohistoquímica lo más rápido posible, para llegar al diagnóstico certero y, en muchas ocasiones, evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias.

La detección temprana de la ER-IgG4 es de suma importancia dentro del espectro de las enfermedades sistémicas autoinmunes, por lo que es necesario la implementación de más estudios con énfasis en otros biomarcadores además de los niveles de IgG4 sérica, ya que hasta hoy se toma como un criterio para su diagnóstico, pero sigue siendo controvertido.

El manejo farmacológico con glucocorticoides debe ser abordado de manera internacional en estudios clínicos al azar, ya que aún no se sabe con exactitud qué pacientes pueden beneficiarse de él. De esta manera, se podrá determinar la influencia de este, así como resultados que permitan establecer el manejo ideal y las distintas vías de desarrollo terapéutico potencialmente prometedoras.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ardilla-Suarez O, Abril A, Gómez-Puerta JA. Enfermedad relacionada con IgG4: revisión concisa de la literatura. *Reumatol Clin* [en línea]. 2017 [citado 4 Jul 2022]; 13 (3): 160-166. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-pdf-S1699258X16300535>
2. Cárdenas-Vargas MI, Ortiz MI. Enfermedad relacionada con inmunoglobulina G4: hallazgos imagenológicos. *An Radiol Méx* [en línea]. 2019 [citado 4 Jul 2022]; 18: 36-45. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2019/arm191e.pdf>
3. Martín-Nares E, Álvarez-López F, Solis-Vargas E, Araujo-Ramírez O, León-Rubio L, Vargas-Sánchez AJ et al. Enfermedad relacionada a IgG4: una entidad multifacética. *Rev Med MD* [en línea]. 2016 Abr [citado 4 Jul 2022]; 7 (3): 156-162. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2016/md163i.pdf>
4. Carrillo Esper R, Echeverría Vargas JA. Enfermedad relacionada con IgG4. *Med Int Mex* [en línea]. 2013 [citado 4 Jul 2022]; 29 (1): 53-61. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2013/mim131j.pdf>
5. Saravia T, Young P. Antecedentes históricos de la enfermedad relacionada con IgG4. *Front Med* [en línea]. 2019 [citado 20 Ago 2022]; 14 (3): 137-146. Disponible en: <http://shorturl.at/abDJ0>
6. Senosiain Lalastra C, Foruny Olcina JR. Pancreatitis autoinmune. *Gastroenterol Hepatol* [en línea]. 2015 Ene [citado 13 Ago 2022]; 38(9): 549-555. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-pdf-S0210570515000266>
7. Floreani A, Okazaki K, Uchida K, Gershwin ME. IgG4-related disease: changing epidemiology and new thoughts on a multisystem disease. *J Transl Autoimmun* [en línea]. 2020 Dic [citado 13 Ago 2022]; 4 (1): 1-11. Disponible en: <https://bit.ly/3KVymQL>
8. Salvadori M, Tsalouchos A. Immunoglobulin G4-related kidney diseases: An updated review. *World J Nephrol* [en línea]. 20 Ene [citado 13 Ago 2022]; 2018; 7(1): 29-40. Disponible en: <https://www.wjnet.com/2220-6124/full/v7/i1/29.htm>
9. 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* [en línea]. 2011 Sept [citado 21 Ago 2022]; 22 (1): 1-14. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3278618/pdf/10165_2011_Article_508.pdf
10. Manual MSD versión para profesionales. [en línea]. London: Gale R; 2020 Nov [citado 3 Ago 2022]; Síndromes paraneoplásicos; [aprox. 4 pant.]. Disponible en: <https://msdmnls.co/3eBXolu>

11. Ortiz A, Paira S. Enfermedad relacionada con IgG4. En: Anaya JM, Sarmiento-Monroy JC, García-Carrasco M. Síndrome de Sjögren [en línea]. 2 ed. Bogotá: Universidad del Rosario; 2017 [citado 21 Ago 2022]; p. 503-517. Disponible en: <https://bit.ly/3RNcwBh>
12. González Tristante G. Elevación sérica de IgG4 versus enfermedad relacionada con IgG4 en la práctica clínica. [trabajo fin de Grado Medicina en línea]. España: Universidad Zaragoza, Facultad de Medicina; 2018 [citado 3 Ago 2022]; Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/111948/files/TAZ-TFG-2018-817.pdf?version=1>
13. Jefferis R. . Anticuerpos. En: Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I, editors. Inmunología. 8 ed. España. Elsevier Saunders; 2013. p. 51-70.
14. Fraser W. Sangre: células y proteínas plasmáticas. En: Baynes J , Dominiczak M, editores. Bioquímica médica. 3 ed. España: Elsevier; 2011: p. 33-42
15. Stone JH, Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M. Diagnostic approach to the complexity of IgG4-related disease. Mayo Clin Proc [en línea]. 2015 Jul [citado 20 Ago 2022]; 90 (7): 927-939. Disponible en: <https://www.mayoclinicproceedings.org/action/showPdf?pii=S00256196%2815%2900271-2>
16. Beyer G, Schwaiger T, Lerch MM, Mayerle J. IgG4-related disease: a new kid on the block or an old acquaintance?. United Eur Gastroenterol J [en línea]. 2014 [citado 7 Ago 2022]; 2 (3) 165-172- Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1177/2050640614532457>
17. Ming B, Zhong J, Dong L. Role of eosinophilia in IgG4-related disease. Rev Clin Exp Rheumatol [en línea]. 2021 Jul [citado 19 Ago 2022]; 40 (5): 1038-1044. Doi: <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/l7se2n>
18. Bedia-Cadelo J, Morales-Angulo C. Manifestaciones laríngeas de la enfermedad relacionada con IgG4: revisión sistemática. Rev ORL [en línea]. 2021 Dic [citado 12 Ago 2022]; 13(1): 41-53. Disponible en: <https://revistas.usal.es/index.php/2444-7986/article/view/27445>
19. Vargas Calvo M, Mesén Román M. Generalidades de la pancreatitis aguda. Rev Med Siner [en línea]. 2022 Mayo [citado 13 Ago 2022]; 7 (5): e809. Disponible en: <https://revistamedicasinerqia.com/index.php/rms/article/view/809/1553>
20. Bourlon MT, Chapa M, Chablé Montero F, Hernández Calleros J. Enfermedad linfoproliferativa multiorgánica asociada a inmunoglobulina G4. Gac Méd Méx [en línea]. 2011 [citado 6 Ago 2022]; 147 (1): 545-50. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2011/gm116p.pdf>
21. Zhang L, Smyrk T. Pancreatitis autoinmune y enfermedades sistémicas relacionadas con IgG4. Int J Clin Exp Pathol [en línea]. 2010 Mayo [citado 20 Ago 2022]; 3 (5): 491-504. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2897107/pdf/ijcep0003-0491.pdf>

22. Aparisi Quereda L. Pancreatitis crónica autoinmune. Rev Esp Enferm Dig [en línea]. 2008 Ago [citado 4 Ago 2022]; 100 (8): 490-502. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v100n8/punto.pdf>
23. Muñoz JG. Pancreatitis Autoinmune. Rev Med Cos Cen [en línea]. 2014 [citado 5 Ago 2022]; 71(613): 765-771. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=56267>
24. Manual MSD versión para profesionales. [en línea]. Cleveland: Lindenmeyer CC; 2021 Sep [citado 5 Ago 2022]; Colangitis esclerosante; [aprox. 4 pant.]. Disponible en: <https://msdmnls.co/3Bj13ns>
25. Villa Gómez CC, Velilla Aguirre DS, Lopera Restrepo LC, Hoyos Duque SI. Colangitis esclerosante primaria. Una revisión narrativa. IATREIA [en línea]. 2020 Jul [citado 5 Ago 2022]; 33(3): 251-61. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932020000300251
26. Ke Z, Jin Y, Ying-zhen C, Xue-rong Z, Xian-huan Y, Jie W, et al. Differences in clinical features and diagnostic strategies between IgG4-related autoimmune cholangitis and cholangiocarcinoma. Front Oncol [en línea]. 2021 Mar [citado 17 Ago 2022]; 11 (1): 1-7. Doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.540904>
27. Umemura T, Zen Y, Hamano H, Kawa S, Nakanuma Y, Kiyosawa K. Inmunoglobina G4-hepatopatía: Asociación de células plasmáticas portadoras de inmunoglobina G4 en el hígado con pancreatitis autoinmune. Hepatología [en línea]. 2007 Jul [citado 5 Ago 2022]; 46 (2): 463-471. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.21700>
28. Álvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Tygstrup N, Vergani D, Zeniya M. International autoimmune hepatitis group report: revisión de los criterios para el diagnóstico de hepatitis autoinmune. J hepatol [en línea]. 1999 Nov [citado 6 Ago 2022]; 31 (5): 929-938. Disponible: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(99\)80297-9/fulltext#relatedArticles](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(99)80297-9/fulltext#relatedArticles)
29. Manual MSD versión para profesionales. [en línea]. Colorado: Lee J; 2021 Jun [citado 21 Ago 2022]; Generalidades sobre la enfermedad pulmonar intersticial; [aprox. 3 pant.]. Disponible en: <https://msdmnls.co/3BMRei1>
30. Baltaxe E, Shulimzon T, Lieberman S, Rozenman, Perelman M, Segel MJ. Enfermedad pulmonar relacionada contra IgG4- tres casos no tratados contra resultados benigno. Arch Bronconeumol [en línea]. 2016 Oct [citado 7 Ago 2022]; 52 (1): e1-13. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289615003257>

31. Idoyaga P, Fielli M, González A, Ferreyra Mufarregue LR, Fernández Casares M, Crevena G. Enfermedad pulmonar intersticial por IgG4. *Medicina (B Aires)* [en línea]. 2018 [citado 14 Ago 2022]; 78 (6): 449-452. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v78n6/v78n6a12.pdf>
32. Shirai Y, Tamura Y, Yasuoka H, Satoh T, Kuwana M. IgG4-related disease in pulmonary arterial hypertension on long-term epoprostenol treatment. *ERJ Open Res* [en línea]. 2014 Abr [citado 2 Ago 2022]; 43 (5): 1516-1519. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/43/5/1516.full.pdf>
33. Takano K, Yamamoto M, Takahashi H, Himi T. Recent advances in knowledge regarding the head and neck manifestations of IgG4-related disease. *Auris Nasus Larynx* [en línea]. 2017 [citado 18 Ago 2022]; 44 (1):7-17. Disponible en: <https://www.aurisnasuslarynx.com/action/showPdf?pii=S03858146%2816%2930328-5>
34. Jimeno Nogales L. Estudios sobre el papel de la inmunoglobulina G4 en la alergia [tesis Doctoral en línea]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Ciencias Biológicas; 1992 [citado 10 Ago 2022]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/3698/1/T17945.pdf>
35. Ortuño Lobo RG, Lauman Ragoza L, Sola MF, Giardullo C, Busso A, Martínez M, et al. Sialoadenitis esclerosante asociada a enfermedad por IgG4: reporte de un caso. *Rev argent reumatol* [en línea]. 2022 Abr [citado 15 Ago 2022]; 33 (2): 101-105. Doi: <https://doi.org/10.47196/rar.v33i2.606>
36. Colonia-García A, Bonadio-de-Carvalho H, Sgaviolli-Massucato EM, Soares Y, De Andrade C. Glándulas salivales: un estudio clínico-histopatológico. *CES odontol* [en línea]. 2019 [citado 13 Ago 2022]; 32 (1): 15-23. Disponible en: <https://revistas.ces.edu.co/index.php/odontologia/article/view/5336/3087>
37. Milanés Pérez R, Morales Valdés L, Redondo C, Martínez Muñoz E. Enfermedad de mikulicz: reporte de un caso. *Acta otorrinolaringol cir cabeza cuello* [en línea]. 2018 Sept [citado 15 Ago 2022]; 40(3):243-247. Disponible en: <http://52.32.189.226/index.php/acorl/article/view/217/159>
38. Fujita A, Sakai O, Chapman MN, Sugimoto H. IgG4-related disease of the head and neck: CT and MR imaging manifestations. *Radiographics* [en línea]. 2012 [citado 19 Ago 2022]; 32 (7): 1945-1958. Disponible: <https://pubs.rsna.org/doi/epdf/10.1148/rq.327125032>
39. Chen Y, Cai S, Dong L, Umehara H. Update on classification, diagnosis, and management of immunoglobulin G4-related disease. *Chin Med J* [en línea]. 2022 Feb [citado 7 Ago 2022]; 135 (4): 381-393. Disponible en: https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2022/02200/Update_on_classification,_diagnosis,_and.2.aspx
40. Correa Lemos ME, Calvo R, Ortiz A, Paira S. Hallazgos histológicos de glándulas salivales mayores y menores en pacientes con enfermedad relacionada a IgG4. *Rev argent reumatol* [en línea]. 2022 [citado 17 Ago 2022]; 33 (2): 83-89. Disponible en: <https://bit.ly/3Uud7do>

41. López Chicaiza WA. Alteraciones del aparato lagrimal en pacientes geriátricos. [Disertación de grado previo a la obtención del título de licenciado en optometría en línea]. Ecuador: Universidad católica del Ecuador sede Ambato. Facultad de Estudios Superiores; 2011 [citado 5 Ago 2022]. Disponible en: <https://repositorio.pucesa.edu.ec/bitstream/123456789/394/1/75056.pdf>
42. García-Sierra C, Pérez-Villar A, Serrat Soto A, Peral-Cagigal B, Morante-Silva M, Vallejo-Díez J. Enfermedad relacionada con IgG4: a propósito de un caso. Rev Esp Cir Oral Maxilofac [en línea]. 2019 [citado 19 Ago 2022]; 41 (1): 35-37. Disponible en: https://www.revistacirugiaoralymaxilofacial.es/Ficheros/235/1/10_CC_Garc%C3%ADa_R_ECOM%20.pdf
43. Moutsopoulos HM, Fragoulis GE, Stone JH. Pathogenesis and clinical manifestations of IgG4-related disease. [en línea]. Waltham, MA: Uptodate. 2022 Jul [citado 20 Ago 2022]; [aprox. 2. Pant.]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-clinical-manifestations-of-igg4-related-disease#disclaimerContent>
44. Asensio Moreno C, Rodríguez Rodríguez AJ, Navarro Herrero S, Ocete Pérez RF. Manifestaciones abdominales de la enfermedad esclerosante asociada a IgG4, una patología simuladora: hallazgos en TC y RM. SERAM [en línea]. 2018 [citado 14 Ago 2022]; 12 (1): 1–20. Disponible en: <https://www.piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/2677/1308>
45. Kawano M, Saeki T, Nakashima H, Nishi S, Yutaka Y, Hisano S, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. Clin Exp Nephrol [en línea]. 2011 Sept [citado 9 Ago 2022]; 15 (11): 615-626. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-011-0521-2>
46. Ruiz Mar G, Cárdenas Serrano OE, Roldan García J, Cañavera-Constantino A, Menéndez Trejo VM, Chapa Azuela O. Fibrosis retroperitoneal nodular asociada a IgG4 como diagnóstico diferencial en tumores retroperitoneales: Reporte de un caso. Reumatol Clin [en línea]. 2019 [citado 21 Ago 2022]; 15(5): e27-e29. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.06.008>
47. Saeki T, Nishi S, Imai N, Ito T, Yamazaki H, Kawano M, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. Kidney Int [en línea]. 2010 Ago [citado 3 Ago 2022]; 78 (10): 1016-1023. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2010.271>
48. Baltar-Martín JM, García-Monteavaro C, Visus-Fernández-de Manzanos T, Parejo-García L. Afectación renal de las enfermedades relacionadas con IgG4. Nefrología (Madrid) [en línea]. 2015 [citado 21 Ago 2022]; 7 (1): 1-10. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/en-pdf-X1888970015443710>
49. Montaña-Roca BE, Vanacore D, Gallegos-Sánchez G, Rosales-Velázquez CE, Ruvalcaba-Oceguera GE, Aragón-Castro MA, et al. Manifestaciones urológicas de la enfermedad relacionada a IgG4. Rev Mex Urol [en línea]. 2020 Sept [citado 6 Ago 2022]; 80 (5): 1-10. Disponible en: <https://revistamexicanadeurologia.org.mx/index.php/rmu/article/view/610/923>

50. Pineda-Galindo LF, Vera-Lastra OL, Carrasco-Ibarra L, Carrasco-Gómez A, Becerril-Ángeles M, Ramos-Salazar P, et al. Enfermedad asociada a IgG4: reporte de un caso. Rev Méd Inst Mex Seguro Soc [en línea]. 2017 [citado 1 Ago 2022]; 55 (6): 796-800. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/viewFile/2230/2650
51. Garrido Ferrada D, Suazo Sánchez P, Fuentealba Villanueva N, Ramos Morales M, Ferrada Garrido R, Vega Garce O. Enfermedad relacionada con IgG4: reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev Méd Maule [en línea]. 2021 Dic [citado 4 Ago 2022]; 36 (2): 60-67. Disponible en: http://www.revmedmaule.cl/wp-content/uploads/2022/04/VOL36_N2_Enfermedad-relacionada-con-IgG4.-Reporte-de-un-caso-y-revision-de-la-literatura.pdf
52. Jordán Alonso AD, Ruiz Reyes R, Moya OA, Concepción OA, Tirador Columbié A, Cruz Méndez D. Enfermedad relacionada con IgG4 a propósito de dos casos. Rev Medica Electron [en línea]. 2018 Jul [citado 2 Ago 2022]; 40 (4): 1197-1206. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v40n4/rme260418.pdf>
53. Díaz Olmos R, Vasconcelos Miranda Rodrigues MA, Rúbia Ferreira C, Franco Etrusco RdeC, Romagnolli C. IgG4-related disease: a diagnostic challenge. Autops Case Rep [en línea]. 2021 [citado 9 Ago 2022]; 11: e2021312. Disponible en: <https://bit.ly/3BQlrNk>
54. Martínez Calabuig P, Rueda Cid A, González Mazarío R, Fragío Gil JJ, Salvador Maicas L, Molina Almela C, et al. Enfermedad relacionada con IgG4: revisión de casos diagnosticados entre 2010-2021. Rev Sociedad Val Reuma [en línea]. 2022 [citado 4 Ago 2022]; 8 (5): 4-10. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8520818>
55. Mingju H, Min L, Xin Y, Jinming Li. Diagnostic Value of Serum IgG4 for IgG4-Related Disease: A PRISMA-compliant Systematic Review and Meta-analysis. Medicine [en línea]. 2016 Mayo [citado 2 Ago 2022]; 95(21): e3785. Disponible en: https://journals.lww.com/mdjournal/Fulltext/2016/05240/Diagnostic_Value_of_Serum_IgG4_for_IgG4_Related.43.aspx
56. Stone JH. Enfermedad relacionada con IgG4. En: Kasper D, Hauser S, Jameson JL, Fauci A, Longo D, Loscalzo J, editores. Harrison principios de medicina interna [en línea]. 19 ed. México DF. McGraw-Hill; 2016; Vol. 1 p. 2212 [citado 2 Ago 2022]; p.. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookId=1717§ionId=114937352>
57. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. La utilidad diagnóstica de las concentraciones séricas de IgG4 en enfermedades relacionadas con IgG4. BMJ Ann Rheum Dis [en línea]. 2015 [citado 2 Ago 2022]; 74 (1): 14-18. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/74/1/14.full.pdf>

58. Losada López I, González Moreno J. Un vistazo a la enfermedad relacionada con IgG4. *Rev Cuad Auto* [en línea]. 2019 Mar [citado 3 Ago 2022]; 12 (1): 4-9. Disponible en: <https://www.alusevilla.org/wp-content/uploads/2019/05/Cuaderno-AADEA-01-2019.pdf>
59. Agazzoni M, Barrenechea M, Bolaños S, Brambilla D, Egozcue C, Kalmus M, et al. Enfermedad relacionada con IgG4: un desafío diagnóstico. *Rev Hematol* [en línea]. 2019 Abr [citado 1 Ago 2022]; 21 (1): 71-76. Disponible en: <https://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/136>
60. Salazar Ponce RE, Pinzón Sosoranga JE, Villacis Tamayo RA, Velastegui Cabezas PG, Salazar Amaya EJ. Enfermedad relacionada con IgG4, según criterios ACR/EULAR 2019 sin evidencia de IgG4 en sangre. *Cambios Rev Méd* [en línea]. 2021 [citado 2 Ago 2022]; 20 (2): 94-102. Doi: <https://doi.org/10.36015/cambios.v20.n2.2021.700>
61. García Aguilar H, Benita A, Leonardo Jorge D, Velasco Vales V, Rodríguez Wyler O, Torrico Dávila L. Pericarditis constrictiva por enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4. Reporte de un caso inusual. *Cir Cardiov* [en línea]. 2021 [citado 20 Ago 2022]; 28(4): 235-239. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1134009621000723>
62. Gallo J, Jauk F, Henares E, Paira S. Policondritis recidivante asociada a enfermedad por IgG4. *Rev Argent Reumatolg* [en línea]. 2020 [citado 3 Ago 2022]; 31 (1): 18-21. Disponible en: http://www.revistasar.org.ar/revistas/2020/n1/5_caso%20clinico.pdf
63. Ucinia Buenaño LP, Viteri Tapia Fj, Peralvo Saltos SP, Peralvo Saltos MF, Peralvo Saltos JA. Policondritis recidivante: manifestaciones clínicas y tratamiento. *Rev cuba reumatol* [en línea]. 2020 [citado 16 Ago 2022]; 22 (2): 1-14. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rcur/v22n2/1817-5996-rcur-22-02-e787.pdf>
64. Ortuño Moreno MI, Ferri Níguez B, Martínez Barba E, Fernández Hernández JA. Pseudotumor gástrico ulcerado con afectación pancreática por enfermedad relacionada con inmunoglobulina G4: descripción de un caso y revisión de la literatura. *Rev Esp Enferm Dig* [en línea]. 2017 [citado 19 Ago 2022]; 109 (12): 870-874. Doi: <http://doi.org/10.17235/reed.2017.4996/2017>
65. Gunter G, Soares CE, Rangel AR, Chagas GC, Távora DR, Fermon KP. Hypertrophic pachymeningitis, IgG4-related disease: case report. *J Bras Patol Med* [en línea]. 2021 [citado 21 Ago 2022]; 57 (1): 1-6. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/3c43zPfttkrT5XRHh5NP4bS/?format=pdf&lang=en>
66. Virgilio A, Vincentiis M, Inghiller M, Fabrini G, Conte M, callo A, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis: an autoimmune IgG4-related disease. *Inmunol Res* [en línea]. 2017 Feb [citado 16 Ago 2022]; 65: 386-394. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12026-016-8863-1>
67. Sosa GA. Hipofisitis linfoplasmocitaria con expresión de IgG4. *Rev Argent Endocrinol Metab* [en línea]. 2017 Feb [citado 19 Ago 2022]; 54 (2): 76-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.raem.2017.01.001>

68. Jin M, Kim B, Jang A, Jeon J, Choi Y, Lee Y, et al. Immunoglobulin G4-related thyroid disease: a single center experience and literature review. *Endocrinol Metab* [en línea]. 2022 Abr [citado 23 Ago 2022]; 37 (2): 312-322. Doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.1318>
69. Sánchez R, Alonso E, Martí L. Revisión de la enfermedad relacionada con la IgG4. *Gastroenterol Hepatol* [en línea]. 2019 [citado 20 Ago 2022]; 42(10): 638 – 647. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2019.08.009>
70. García Fernández S. Análisis de casos del síndrome por hiperproducción de IgG4 y su relación con la expresión de PD-L1. [trabajo fin de Grado Medicina en línea]. España: Universidad de Cantabria, Facultad de Medicina; 2018 [citado 3 Ago 2022]; Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/14350/Garcia%20Fernandez%20Sonia.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
71. Xia C, Liu C, Liu Y, Long Y, Xu L, Liu C. Increased circulating Th1 and Tfh1 cell numbers are associated with disease activity in glucocorticoid-treated patients with IgG4-related disease. *J immunology Res* [en línea]. 2020 Nov [citado 4 Ago 2022]; 20 (20): 1-8. Doi: <https://doi.org/10.1155/2020/3757015>
72. Erlij D, Ramos D, Montaña J, Kusnir P, Correa G, Neira O. Enfermedad relacionada a IgG4, el nuevo gran simulador: caso clínico. *Rev Med Chile* [en línea]. 2014 Dic [citado 5 Ago 2022]; 142 (1): 646-650. Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/129593/Enfermedadrelacionada-a-IgG4.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
73. Betancur Vásquez L, González Hurtado D, Arango Isaza D, Rojas Villarraga A, Hernández Parra D, Carmona S, et al. Enfermedad relacionada con IgG4: ¿es el rituximab la mejor estrategia terapéutica en los casos refractarios a terapia convencional? Resultados de una revisión sistemática. *Reumatol Clin* [en línea]. 2020 [citado 20 Ago 2022]; 16(3): 195-202. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-pdf-S1699258X18302651>
74. Lake D, Briggs A. Inmunofarmacología. En: Katzung B, Trevor A, editores. *Farmacología básica y clínica*. 13 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2016: p. 946-967
75. 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* [en línea]. 2010 Feb [citado 21 Ago 2022]; 62(6):1755-1762. Doi: <https://doi.org/10.1002/art.27435>
76. Vasaitis L. IgG4-related disease: A relatively new concept for clinicians, *Eur J Intern Med* [en línea]. 2015 Oct [citado 11 Ago 2022]; 27 (1): 1-9. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.09.022>
77. Martínez-Valle F, Orozco-Gálvez O, Fernández-Codina A. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad relacionada con la IgG4. *Med Clin* [en línea]. 2018 Jul [citado 16 Ago 2022]; 151 (1): 18-25. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.10.034>

ANEXOS

Anexo 1. Matriz de datos de buscadores y términos utilizados

Buscadores	Términos utilizados y operadores lógicos	
	Español	Inglés
BVS	Enfermedad relaciona con inmunoglobulina G4 AND enfermedad relacionada con IgG4	Immunoglobulin G4-related disease AND IgG4-related disease
	Enfermedad relaciona con inmunoglobulina G4 AND trastornos asociados enfermedad relacionada con IgG4	Immunoglobulin G4-related disease AND associated disorders IgG4-related disease
	Enfermedad relaciona con inmunoglobulina G4 AND inmunoglobulina G4	Immunoglobulin G4-related disease AND immunoglobulin G4
	Enfermedad relaciona con inmunoglobulina G4 AND enfermedad autoinmune	Immunoglobulin G4-related disease AND autoimmune disease
	Enfermedad relaciona con inmunoglobulina G4 AND pancreatitis autoinmune	Immunoglobulin G4-related disease AND autoimmune pancreatitis
Google Scholar	Enfermedad relacionada con IgG4 AND pseudotumor inflamatorio	IgG4-related disease AND inflammatory pseudotumor
	Enfermedad relacionada con IgG4 AND enfermedades pulmonares	IgG4-related disease AND Lung diseases
	Enfermedad relacionada con IgG4 AND sialoadenitis esclerosante	IgG4-related disease AND sclerosing sialadenitis
	Enfermedad relacionada con IgG4 AND fibrosis retroperitoneal	IgG4-related disease AND retroperitoneal fibrosis
	Enfermedad relacionada con IgG4 AND etiología enfermedad relacionada con IgG4	IgG4-related disease AND IgG4-related disease etiology
PubMed	Trastornos asociados enfermedad relacionada con IgG4 AND tratamiento enfermedad relacionada con IgG4	Associated disorders IgG4-related disease AND IgG4-related disease treatment
	Trastornos asociados enfermedad relacionada con IgG4 AND factores de riesgo enfermedad relacionada con IgG4	Associated disorders IgG4-related disease AND risk factors IgG4-related disease
	Trastornos asociados enfermedad relacionada con IgG4 AND síndrome de Mikulicz	Associated disorders IgG4-related disease AND mikulicz syndrome
	Trastornos asociados enfermedad relacionada con IgG4 AND tumor de Küttner	Associated disorders IgG4-related disease AND Kuttner's tumor
	Trastornos asociados enfermedad relacionada con IgG4 AND fibroesclerosis multifocal	Associated disorders IgG4-related disease AND multifocal fibrosclerosis
UpToDate	Enfermedad autoinmune AND fibrosis angiocéntrica eosinofílica	Associated disorders IgG4-related disease AND eosinophilic angiocentric fibrosis
	Enfermedad autoinmune AND enfermedad relacionada con IgG4	Autoimmune disease AND IgG4-related disease
	Enfermedad autoinmune AND ER-IgG4	Autoimmune disease AND IgG4-RD
	Enfermedad autoinmune AND pancreatitis autoinmune	Autoimmune disease AND autoimmune pancreatitis

	Enfermedad autoinmune AND pseudotumor inflamatorio	Autoimmune disease AND inflammatory pseudotumor
Cochrane	ER-IgG4 AND enfermedades pulmonares	IgG4-RD AND Lung diseases
	ER-IgG4 AND sialoadenitis esclerosante	IgG4-RD AND sclerosant sialadenitis
	ER-IgG4 AND fibrosis retroperitoneal	IgG4-RD AND retroperitoneal fibrosis
	ER-IgG4 AND etiología enfermedad relacionada con IgG4	IgG4-RD AND IgG4-related disease etiology
	ER-IgG4 AND tratamiento enfermedad relacionada con IgG4	IgG4-RD AND IgG4-related disease treatment
Medigraphic	Pancreatitis autoinmune AND factores de riesgo enfermedad relacionada con IgG4	Autoimmune pancreatitis AND risk factors IgG4-related disease
	Pancreatitis autoinmune AND síndrome de Mikulicz	Autoimmune pancreatitis AND mikulicz syndrome
	Pancreatitis autoinmune AND tumor de Küttner	Autoimmune pancreatitis AND Kuttner's tumor
	Pancreatitis autoinmune AND fibroesclerosis multifocal	Autoimmune pancreatitis AND multifocal fibrosclerosis
	Pancreatitis autoinmune AND fibrosis angiocéntrica eosinofílica	Autoimmune pancreatitis AND eosinophilic angiocentric fibrosis
Scielo	Síndrome de Mikulicz AND enfermedad relacionada con IgG4	Mikulicz syndrome AND IgG4-related disease
	Síndrome de Mikulicz AND trastornos asociados enfermedad relacionada con IgG4	Mikulicz syndrome AND associated disorders IgG4-related disease
	Síndrome de Mikulicz AND inmunoglobulina G4	Mikulicz syndrome AND immunoglobulin G4
	Síndrome de Mikulicz AND enfermedad autoinmune	Mikulicz syndrome AND autoimmune disease
	Síndrome de Mikulicz AND ER-IgG4	Mikulicz syndrome AND IgG4-RD

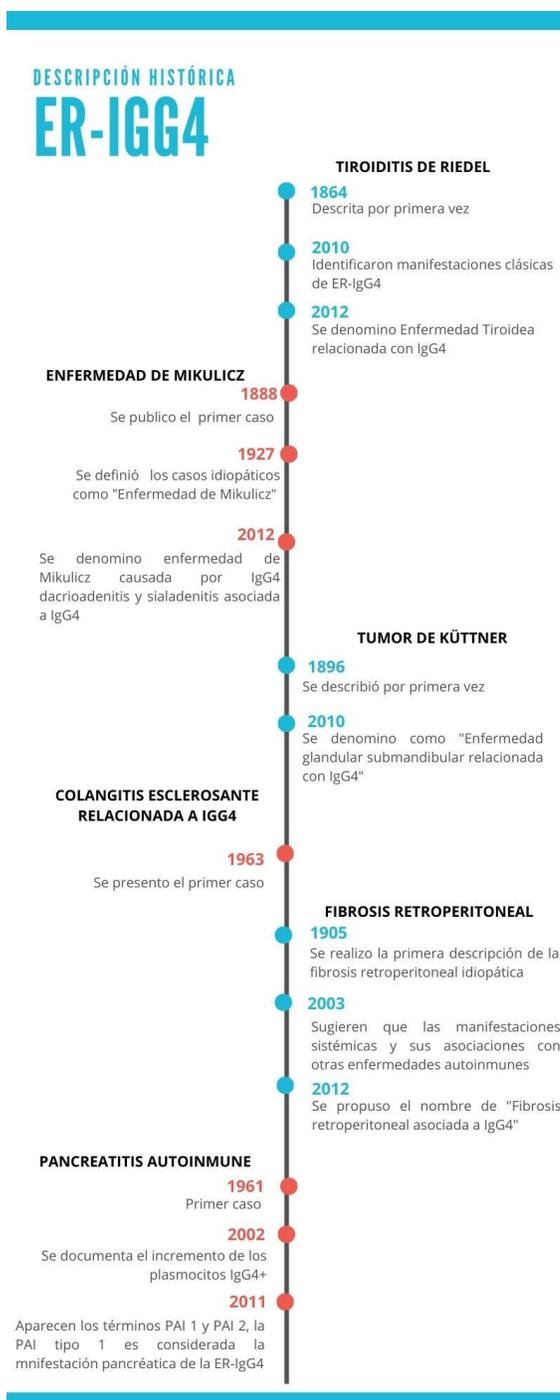
Fuente: creación propia

Anexo 2. Abreviaturas

ACR/EULAR	American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism
AINES	Antinflamatorios no esteroideos
CCA	Colangiocarcinoma
CE	Colangitis esclerosante
CE-IgG4	Colangitis esclerosante relacionada a inmunoglobulina G4
EP-IgG4	Enfermedad pulmonar relacionada a inmunoglobulina G4
EPI-IgG4	Enfermedad pulmonar intersticial relacionada a inmunoglobulina G4
ER-IgG4	Enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4
HAI-IgG4	Hepatitis autoinmune relacionada a inmunoglobulina G4
HAP	Hipertensión arterial pulmonar
IgG	Inmunoglobulina
IgG4	Inmunoglobulina G4
IgG4+	Inmunoglobulinas G4 positivas
PAI	Pancreatitis autoinmune
PCR	Proteína C reactiva
PELP	Pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria
PET	Tomografía por emisión de protones
PH-IgG4	Paquimeningitis hipertrófica relacionada a IgG4
PICC	Pancreatitis crónica idiopática centrada en el conducto principal
RNM	Resonancia magnética
SEC	Sialoadenitis esclerosante
TAC	Tomografía axial computarizada
TGF- β	Factor de crecimiento transformador β
VSG	Velocidad de sedimentación

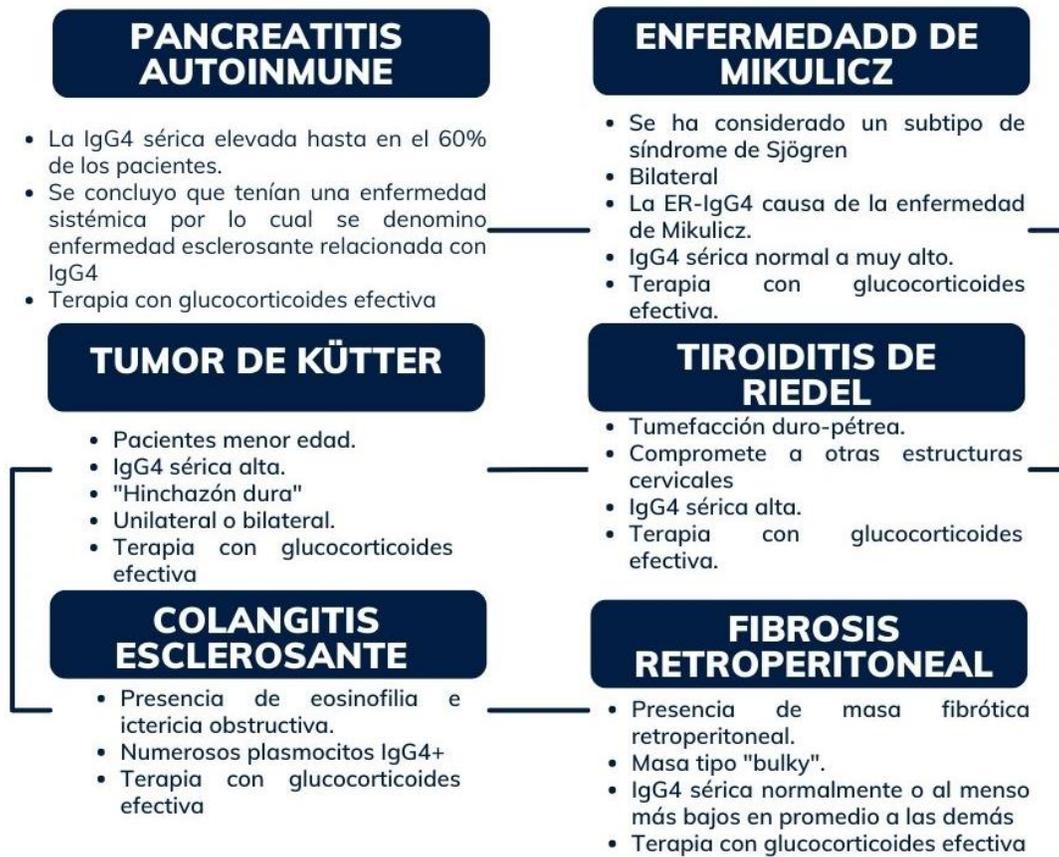
APÉNDICES

a. Línea de tiempo de la descripción histórica de la ER-IgG4.



Fuente: Creación propia.

b. Enfermedades que forman parte del espectro de la ER-IgG4



Fuente: Creación propia.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Diferencias entre la pancreatitis autoinmune y pancreatitis crónica idiopática.	2
Tabla 2.	Localizaciones de mayor afectación en la ER-IgG4.	4
Tabla 3.	Propiedades histopatológicas	9
Tabla 4.	Criterios diagnósticos de pancreatitis autoinmune	15
Tabla 5.	Aspectos evaluados para el diagnóstico de la ER-IgG4.....	28
Tabla 8.	Alteraciones en imágenes en parénquima pancreático.....	36
Tabla 9.	Diagnósticos diferenciales de la enfermedad relacionada a IgG4	39
Tabla 10.	Factores de Riesgo asociados a recaídas.	45

