

Enfermedad relacionada con IgG4: revisión de casos diagnosticados entre 2010-2021

Pablo Martínez Calabuig, Amalia Rueda Cid, Roxana González Mazarío, Jorge Juan Fragó Gil, Laura Salvador Maicas, Clara Molina Almela, Juan José Lerma Garrido, Isabel Balaguer Trull, Cristina Campos Fernández

Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

Correspondencia: Dra. Cristina Campos Fernández - Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo - Consorcio Hospital General Universitario de Valencia - Avda. Tres Cruces, 2 - 46014 Valencia

✉ campfercris@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La enfermedad relacionada con la inmunoglobulina IgG4 (ER-IgG4) es un proceso fibroinflamatorio inmunomediado que puede afectar a múltiples órganos que engloban unas características fisiopatológicas, serológicas y clínicas comunes.

Objetivo: Describir la heterogeneidad de la presentación clínica, evolución y tratamiento de una serie de casos de ER-IgG4.

Materiales y métodos: Estudio transversal retrospectivo en el que se revisaron los casos de ER-IgG4 diagnosticados en el servicio de Reumatología del Hospital General Universitario de Valencia desde enero de 2010 a diciembre 2021.

Resultados: Se recogieron y analizaron 3 casos de pacientes con ER-IgG4 con una media de seguimiento de 8 años, encontrándose distintas formas de manifestaciones clínicas de la enfermedad (paniculitis me-

sentérica y fibrosis; enfermedad esclerosante que afecta a partes blandas y pared colónica; y pleuritis con derrame pleural eosinofílico). Los valores de IgG4 estaban elevados en dos de las pacientes, con 150 y 194 mg/dL [8-140 mg/dL] respectivamente y en la tercera estaban dentro del rango de referencia. Las tres pacientes fueron tratadas con corticoterapia y posteriormente con inmunosupresores (Azatioprina, Rituximab) y otra requirió tratamiento quirúrgico.

Conclusión: La ER-IgG4 es una entidad recientemente descrita muy heterogénea en cuanto a su presentación clínica, analítica e histopatológica. Además, es poco frecuente y tiene una etiología y una fisiopatología no claras.

Palabras clave: IgG4, heterogeneidad, tratamiento.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad relacionada con la inmunoglobulina IgG4 (ER-IgG4) es una enfermedad inmunomediada que está asociada a lesiones fibroinflamatorias que pueden ocurrir en prácticamente cualquier localización anatómica. Comúnmente se presenta como una enfermedad multiorgánica y puede confundirse con procesos linfoproliferativos (Linfomas), neoplasias malignas, infecciones como la tuberculosis u otras enfermedades autoinmunes o inmunomediadas como pueden ser el Síndrome de Sjögren, una vasculitis como la granulomatosis con poliangiitis, el lupus eritematoso sistémico (LES) o la sarcoidosis ¹.

La ER-IgG4 se describió como una enfermedad propiamente dicha en 2003 ², donde se definió como una entidad caracterizada por lesiones tumefactas, un infiltrado denso linfoplasmocítico con abundantes células positivas para IgG4, fibrosis estoriforme y frecuentemente, pero no siempre, niveles séricos elevados de IgG4 ³.

A pesar de los pocos datos epidemiológicos disponibles, se observa que la ER-IgG4 tiene una mayor prevalencia en pacientes de sexo masculino entre la sexta y la séptima década

de la vida, con una relación hombre/mujer de 2,8:1 ⁴. Esta ratio contrasta, con el resto de las enfermedades autoinmunes clásicas, donde existe una predilección del sexo femenino con ratios de hasta 9:1.

Como hemos comentado anteriormente, aunque puede presentarse en un solo órgano, su forma de presentación más frecuente es una afectación multiorgánica⁵, siendo los órganos más frecuentemente afectados: las glándulas salivares mayores (submandibular, parótidas y sublinguales), las glándulas lacrimales, las órbitas, el páncreas y el árbol biliar, los pulmones, los riñones, la aorta, el retroperitoneo, las meninges y la glándula tiroides ¹.

Aunque la enfermedad está relacionada con la IgG4, los niveles séricos no se encuentran elevados en todos los pacientes, encontrándose además elevación de IgG4 en otras enfermedades a nivel del sistema respiratorio (bronquiectasias, asma, sarcoidosis), pancreático (pancreatitis crónica), hepático (cirrosis) o en relación con otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide (AR) o miopatías inflamatorias ⁶.

Con la descripción de la ER-IgG4 varias enfermedades se englobarían dentro de esta, como serían: la tiroiditis de Rie-

del (tiroiditis fibrosante), el tumor de Küttner (aumento de tamaño y fibrosis de las glándulas submandibulares), la enfermedad de Ormond (fibrosis retroperitoneal) o el síndrome de Mikulicz (paratidomegalia y aumento de glándulas submandibulares) ⁷.

Se ha descrito, también, la relación de la ER-IgG4 con neoplasias (por frecuencia: gástricas, colorrectales, prostáticas, pulmonares), tanto de aparición simultánea o posterior al diagnóstico de la enfermedad, desconociéndose si hay una relación causal o no de la enfermedad con la malignidad ⁸.

Desde su descripción se han propuesto varios criterios de clasificación, como los criterios de Umehara et al. en 2012 ⁹, o los criterios de Okazaki et al. en 2011 ¹⁰, que incluyen tanto la clínica, los exámenes de laboratorio (niveles de IgG4, eosinofilia...), las técnicas de imagen (TC, RMN, PET-TC), la biopsia e histopatología (fibrosis estoriforme, flebitis obliterativa...). Pero actualmente se siguen los criterios de clasificación propuestos en 2019 por la ACR/EULAR (American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS ACR/EULAR 2019¹ (ANEXO I):

Primero debe demostrarse el compromiso clínico o radiológico de al menos 1 de los 11 órganos relacionados con la ER-IgG4 (glándulas salivares mayores, submandibular, parótidas, sublinguales), las glándulas lacrimales, las orbitas, el páncreas, el árbol biliar, los pulmones, los riñones, la aorta, el retroperitoneo, las meninges y la glándula tiroides (tiroiditis de Riedel) o evidencia patológica de un proceso inflamatorio acompañado de un infiltrado linfoplasmocitario de etiología incierta en uno de estos mismos órganos ¹.

En segundo lugar, no se deben cumplir ninguno de los 32 criterios de exclusión clínicos (como la fiebre o la falta de respuesta a corticoterapia), analíticos (leucopenia y trombocitopenia sin otra justificación, eosinofilia periférica, anticuerpos anticito-plasma de neutrófilo positivo, anticuerpo SSA/Ro o SSB/La positivo, anticuerpo positivo para ADN de doble cadena, RNP o Sm, otros autoanticuerpos específicos de enfermedad, crioglobulinemia), radiológicos (sospecha de malignidad o infección que no han sido suficientemente estudiados, que haya una progresión radiológica rápida, enfermedad de Erdheim-Chester, esplenomegalia), histopatológicos (infiltrados celulares sugestivos de malignidad, marcadores compatibles con un tumor miofibroblástico inflamatorio, inflamación neutrofílica prominente, vasculitis necrosante, necrosis prominente, inflamación principalmente granulomatosa, o características patológicas del sistema macrofágico/histiocítico), o en aquellos pacientes en los que ya se haya diagnosticado una Enfermedad de Castleman multicéntrica, Enfermedad de Chron, Colitis ulcerosa o Enfermedad de Hashimoto ¹.

Y, en tercer lugar, se aplicarían 8 dominios de criterios de inclusión ponderados (histopatología, inmunohistoquímica, concentración sérica de IgG4, afectación bilateral de glándulas lagrimales, parótidas, sublinguales y submandibulares;

afectación torácica, pancreática o del árbol biliar, renal y retroperitoneal) que abordan los hallazgos clínicos, serológicos, las evaluaciones radiológicas y la histopatología ¹.

De este último apartado, cabría destacar los distintos patrones que podemos encontrar en la histopatología como el infiltrado linfoplasmocitario, la fibrosis estoriforme, la flebitis obliterante, o el infiltrado celular con células IgG4+. Así como, remarcar que no es un criterio indispensable tener una elevación de IgG4 sérica y se puede diagnosticar a un paciente si cumple el resto de los criterios.

Finalmente, un paciente cumple con los criterios de clasificación para ER-IgG4 si tiene los criterios de entrada, no hay criterios de exclusión y el total de puntos es ≥ 20 ¹.

El tratamiento de la ER-IgG4 consiste en el uso de dosis altas de corticoides sistémicos (empleándose un promedio de 40 mg/día) y realizándose una disminución gradual de la misma ¹¹. También se ha estudiado el uso de ahorradores de corticoides ⁷ como Azatioprina, Micofenolato o terapia biológica como el Rituximab ¹², tanto para la inducción como para el mantenimiento de la respuesta clínica, planteándose como terapia de segunda línea.

El seguimiento de estos pacientes es clínico, con apoyo de las técnicas de laboratorio usuales según el órgano afectado, además de los métodos de imagen ¹³, proponiéndose además el seguimiento mediante los valores séricos de IgG4 a pesar de no estar claro su relación con la actividad de la enfermedad ¹⁴.

OBJETIVOS

Como objetivo principal del estudio está describir la heterogeneidad en la presentación clínica de la enfermedad, evolución y tratamiento de una serie de casos de ER-IgG4.

MATERIAL Y MÉTODOS

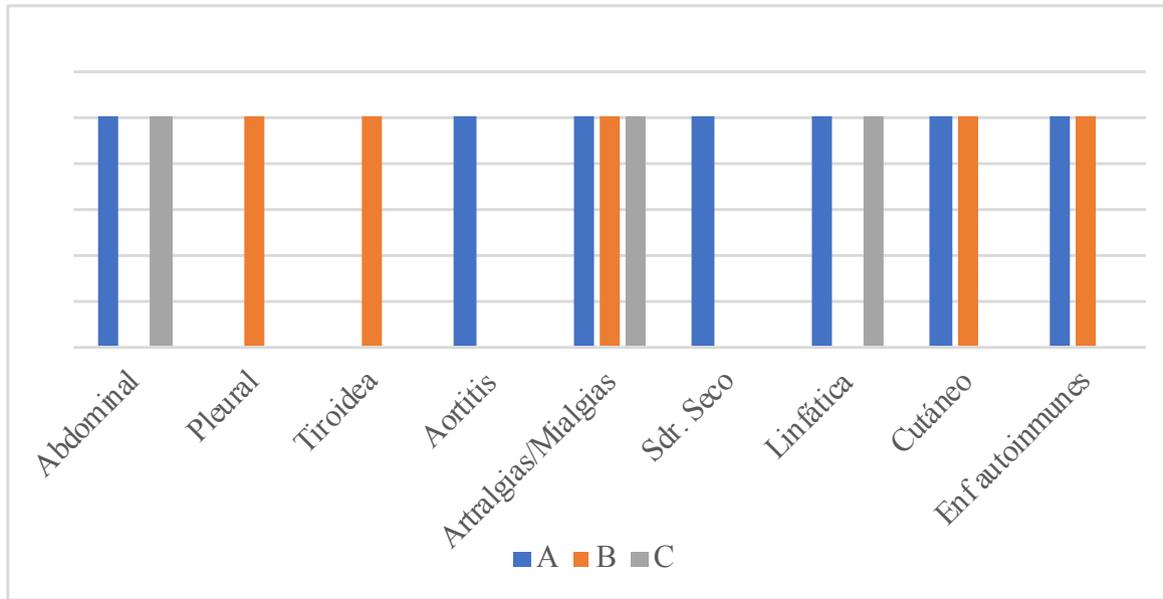
Se realizó un estudio transversal retrospectivo en el que se revisaron todos los casos de ER-IgG4 diagnosticados en el servicio de Reumatología del Hospital General de Valencia desde enero de 2010 a diciembre 2021. Y se recogieron de manera sistemática datos clínicos, demográficos, de laboratorio, pruebas de imagen y resultados histopatológicos que ayudaron para el diagnóstico de estos pacientes.

RESULTADOS

En total se recogen, en este periodo de tiempo, 3 casos de pacientes diagnosticadas de ER-IgG4, de 54, 57 y 55 años, de sexo femenino. Una de las pacientes es de etnia caucásica y las otras dos provenientes de Latinoamérica.

Como características diagnósticas de la enfermedad encontramos la afectación del aparato digestivo/abdominal en dos de las pacientes: en la paciente A se observó una panculitis mesentérica y fibrosis y en la paciente C se describió enfermedad esclerosante que afectaba a partes blandas y pared colónica en la anatomía patológica (AP). En la paciente B se encontró una afectación pleural con pleuritis y derrame pleural eosinofílico.

Gráfica 1. Manifestaciones clínicas de cada paciente.



Entre las comorbilidades (Gráfica 1) de cada paciente destacaríamos en dos de las pacientes que tenían otras enfermedades autoinmunes relacionadas (conectivopatía inferenciada/síndrome seco, hipotiroidismo autoinmune y vitíligo en la paciente B; y psoriasis cutánea en la paciente A). Las 3 pacientes presentaban, además, un cuadro de artromialgias generalizadas. Las pacientes A y C tenían afectación linfática.

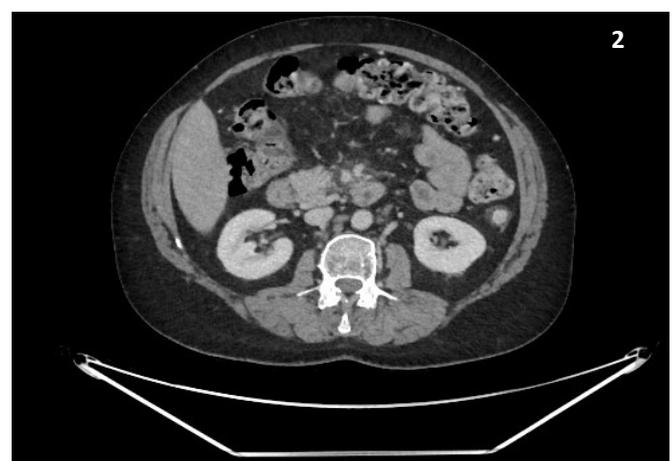
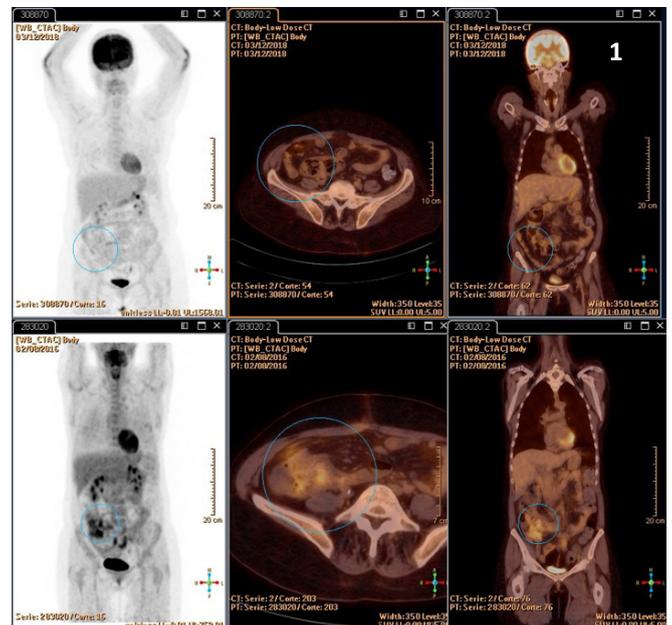
Se realizaron pruebas analíticas donde se medían, entre otros, los valores séricos de IgG4, la Proteína C Reactiva (PCR), la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) y la positividad o no de los Anticuerpos Anti Nucleares (ANAs) (tabla 1). Destacando los valores de IgG4 de 150 y 194 mg/dL [valores de referencia 8-140 mg/dL] de la paciente A y de la paciente B respectivamente.

Además, se realizaron pruebas de imagen en las tres pacientes (TC, PET-TC o RMN) (imágenes 1-6), y fueron estudiadas las muestras histopatológicas (tabla 2).

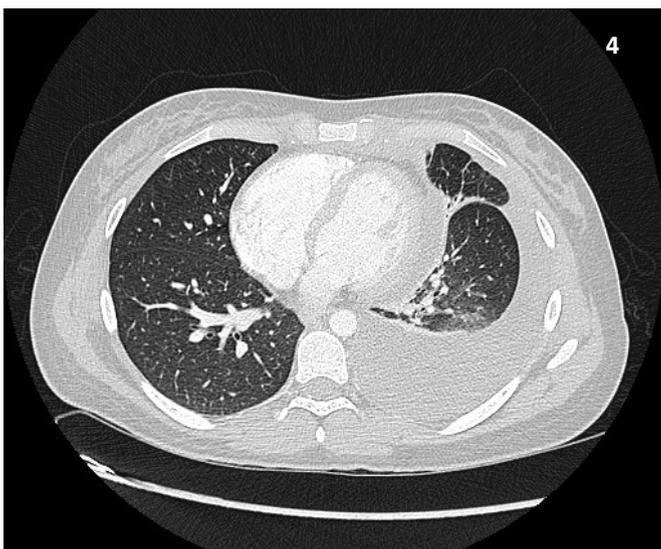
Tabla 1. Valores analíticos de las pacientes.

	IGG4 (mg/dL)	PCR (mg/dL)	VSG (mm/h)	ANA
A	150	9.4	118	1:160
B	194	5	4	1:80
C	-	0.4	36	Negativos

Imágenes 1 (PET-TC) y 2 (TC). Paciente A, paniculitis mesentérica y fibrosis.



Imágenes 3 (Rx tórax PA) y 4 (TC). Paciente B, pleuritis y derrame pleural eosinofílico.



Imágenes 5 (RMN T1) y 6 (RMN T2). Paciente C, enfermedad esclerosante que afecta a partes blandas y pared colónica.

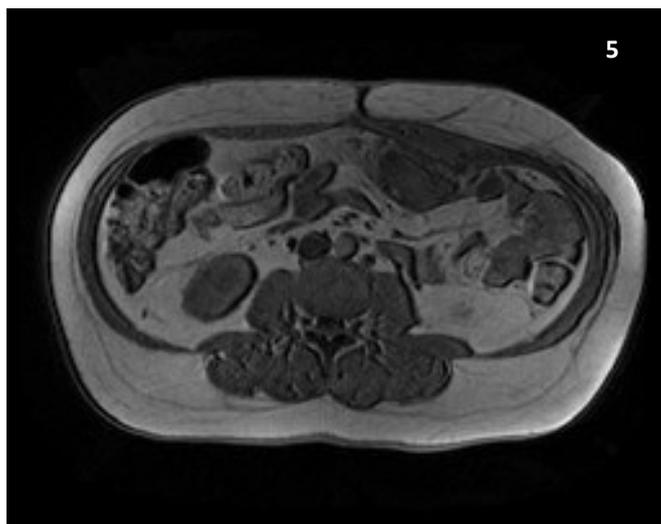


Tabla 2. Resultados de las muestras histopatológicas.

	HISTOPATOLOGÍA
A	Infiltrado inflamatorio mixto perivascular.
B	Pleuritis relacionada con enfermedad IgG4.
C	Enfermedad esclerosante relacionada con IgG4 afectando a partes blandas y pared del colon.

Se llegó al diagnóstico de la enfermedad en el caso de la paciente A tras cumplir criterios analíticos junto con la AP. En la paciente B tras la biopsia pleural por toracoscopia y los criterios analíticos. Y en el caso de la paciente C se cumplían criterios AP (las pacientes se diagnosticaron con criterios anteriores a 2019).

Se ha realizado seguimiento de las 3 pacientes, con una media de 8 años de evolución. En cuanto al tratamiento de la ER-IgG4, la paciente A tras tratamiento inicial con dosis de 40 mg/día de prednisona se hizo pauta descendente y se añadió Azatioprina 100mg/días durante 7 meses como inmunosupresor, después por recaída se pautó tratamiento biológico con Rituximab. En segundo lugar, la paciente B se trató con prednisona y con Azatioprina 50mg (Imurel®), estando con tratamiento inmunosupresor durante 3 años y actualmente está sin tratamiento y en remisión. Y la paciente C, que no precisó tratamiento con corticoides, tras la cirugía (hemicolectomía derecha amplia más resección en bloque de la muestra quirúrgica) no ha presentado recaídas.

Tabla 3. Tratamientos.

	Respuesta a corticoterapia previa	Corticoterapia actual	Tratamiento actual
A	SI	SI	RITUXIMAB
B	SI	SI	AZATIOPRINA
C	-	NO	SINTOMÁTICO

CONCLUSIONES

La ER-IgG4 es una entidad recientemente descrita, muy heterogénea en cuanto a su presentación clínica, analítica e histopatológica. Es poco frecuente y la etiología y fisiopatología no están bien definidas. Actualmente no existe un consenso sobre su diagnóstico, por tanto, son la suma de datos clínicos, analíticos, histopatología, las pruebas de imagen y la sospecha lo que nos va a ayudar en el diagnóstico. Se necesita un mayor conocimiento de esta patología, así como dada la afectación multiorgánica y las múltiples formas de presentación de la enfermedad, una mayor cooperación entre los diferentes servicios hospitalarios para llegar a un diagnóstico y un tratamiento adecuados.

BIBLIOGRAFÍA

- Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Dicaire JF, et al; American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism IgG4-Related Disease Classification Criteria Working Group. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Jan;72(1):7-19. doi: 10.1002/art.41120. Epub 2019 Dec 2.
- Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003;38:982-4.
- Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease [review]. *N Engl J Med* 2012;366:539-51.
- Sánchez-Oro R, Alonso-Muñoz EM, Martí Romero L. Review of IgG4-related disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2019 Dec;42(10):638-647. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2019.08.009. Epub 2019 Nov 11.
- Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S, et al. IgG4-related disease: Clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:2466-75.
- Ryu JH, Horie R, Sekiguchi H, Peikert T, Yi ES. Spectrum of disorders associated with elevated serum IgG4 levels encountered in clinical practice. *Int J Rheumatol.* 2012;2012:232960.
- Ardila-Suarez O, Abril A, Gómez-Puerta JA. IgG4-related disease: A concise review of the current literature. *Reumatol Clin.* 2017 May-Jun;13(3):160-166. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2016.05.009. Epub 2016 Jun 18.
- Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K, et al. IgG4-related disease: Dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e680.
- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): General concept and details. *Mod Rheumatol.* 2012;22:1-14.
- Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Takaoka M. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J Gastroenterol.* 2011;46:277-88.
- Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:1688-99.
- Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, Clain JE, Gleeson FC, Klebig RR, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: The Mayo Clinic experience. *Gut.* 2013;62:1607-15.
- Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:1688-99.
- Tabata T, Kamisawa T, Takuma K, Egawa N, Setoguchi K, Tsuruta K, et al. Serial changes of elevated serum IgG4 levels in IgG4-related systemic disease. *Intern Med.* 2011;50:69-75.

ANEXO I. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN PARA LA ENFERMEDAD RELACIONADA CON LA IGG4 DE ACR/EULAR 2019¹.

The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease

Step	Categorical assessment or numeric weight
Step 1. Entry criteria	Yes† or No
Characteristic* clinical or radiologic involvement of a typical organ (e.g., pancreas, salivary glands, bile ducts, orbits, kidney, lung, aorta, retroperitoneum, pachymeninges, or thyroid gland [Riedel's thyroiditis]) OR pathologic evidence of an inflammatory process accompanied by a lymphoplasmacytic infiltrate of uncertain etiology in one of these same organs	
Step 2. Exclusion criteria: domains and items‡	Yes or No§
<i>Clinical</i>	
Fever	
No objective response to glucocorticoids	
<i>Serologic</i>	
Leukopenia and thrombocytopenia with no explanation	
Peripheral eosinophilia	
Positive antineutrophil cytoplasmic antibody (specifically against proteinase 3 or myeloperoxidase)	
Positive SSA/Ro or SSB/La antibody	
Positive double-stranded DNA, RNP, or Sm antibody	
Other disease-specific autoantibody	
Cryoglobulinemia	
<i>Radiologic</i>	
Known radiologic findings suspicious for malignancy or infection that have not been sufficiently investigated	
Rapid radiologic progression	
Long bone abnormalities consistent with Erdheim-Chester disease	
Splenomegaly	
<i>Pathologic</i>	
Cellular infiltrates suggesting malignancy that have not been sufficiently evaluated	
Markers consistent with inflammatory myofibroblastic tumor	
Prominent neutrophilic inflammation	
Necrotizing vasculitis	
Prominent necrosis	
Primarily granulomatous inflammation	
Pathologic features of macrophage/histiocytic disorder	
<i>Known diagnosis of the following:</i>	
Multicentric Castleman's disease	
Crohn's disease or ulcerative colitis (if only pancreatobiliary disease is present)	
Hashimoto thyroiditis (if only the thyroid is affected)	
If case meets entry criteria and does not meet any exclusion criteria, proceed to step 3.	
Step 3. Inclusion criteria: domains and items¶	
<i>Histopathology</i>	
Uninformative biopsy	0
Dense lymphocytic infiltrate	+4
Dense lymphocytic infiltrate and obliterative phlebitis	+6
Dense lymphocytic infiltrate and storiform fibrosis with or without obliterative phlebitis	+13
<i>Immunostaining#</i>	
0–16, as follows:	
Assigned weight is 0 if the IgG4+:IgG+ ratio is 0–40% or indeterminate and the number of IgG4+ cells/hpf is 0–9.**	
Assigned weight is 7 if 1) the IgG4+:IgG+ ratio is ≥41% and the number of IgG4+ cells/hpf is 0–9 or indeterminate; or 2) the IgG4+:IgG+ ratio is 0–40% or indeterminate and the number of IgG4+ cells/hpf is ≥10 or indeterminate.	
Assigned weight is 14 if 1) the IgG4+:IgG+ ratio is 41–70% and the number of IgG4+ cells/hpf is ≥10; or 2) the IgG4+:IgG+ ratio is ≥71% and the number of IgG4+ cells/hpf is 10–50.	
Assigned weight is 16 if the IgG4+:IgG+ ratio is ≥71% and the number of IgG4+ cells/hpf is ≥51.	

Step	Categorical assessment or numeric weight
<i>Serum IgG4 concentration</i>	
Normal or not checked	0
> Normal but <2× upper limit of normal	+4
2–5× upper limit of normal	+6
>5× upper limit of normal	+11
<i>Bilateral lacrimal, parotid, sublingual, and submandibular glands</i>	
No set of glands involved	0
One set of glands involved	+6
Two or more sets of glands involved	+14
<i>Chest</i>	
Not checked or neither of the items listed is present	0
Peribronchovascular and septal thickening	+4
Paravertebral band-like soft tissue in the thorax	+10
<i>Pancreas and biliary tree</i>	
Not checked or none of the items listed is present	0
Diffuse pancreas enlargement (loss of lobulations)	+8
Diffuse pancreas enlargement and capsule-like rim with decreased enhancement	+11
Pancreas (either of above) and biliary tree involvement	+19
<i>Kidney</i>	
Not checked or none of the items listed is present	0
Hypocomplementemia	+6
Renal pelvis thickening/soft tissue	+8
Bilateral renal cortex low-density areas	+10
<i>Retroperitoneum</i>	
Not checked or neither of the items listed is present	0
Diffuse thickening of the abdominal aortic wall	+4
Circumferential or anterolateral soft tissue around the infrarenal aorta or iliac arteries	+8
Step 4: Total inclusion points	
A case meets the classification criteria for IgG4-RD if the entry criteria are met, no exclusion criteria are present, and the total points is ≥20.	

* Refers to enlargement or tumor-like mass in an affected organ except in 1) the bile ducts, where narrowing tends to occur, 2) the aorta, where wall thickening or aneurysmal dilatation is typical, and 3) the lungs, where thickening of the bronchovascular bundles is common.

† If entry criteria are not fulfilled, the patient cannot be further considered for classification as having IgG4-related disease (IgG4-RD).

‡ Assessment for the presence of exclusion criteria should be individualized depending on a patient's clinical scenario.

§ If exclusion criteria are met, the patient cannot be further considered for classification as having IgG4-RD.

¶ Only the highest-weighted item in each domain is scored.

Biopsies from lymph nodes, mucosal surfaces of the gastrointestinal tract, and skin are not acceptable for use in weighting the immunostaining domain.

** "Indeterminate" refers to a situation in which the pathologist is unable to clearly quantify the number of positively staining cells within an infiltrate yet can still ascertain that the number of cells is at least 10/high-power field (hpf). For a number of reasons, most often pertaining to the quality of the immunostain, pathologists are sometimes unable to count the number of IgG4+ plasma cells with precision yet even so, can be confident in grouping cases into the appropriate immunostaining result category.