

Enfermedad relacionada con inmunoglobulina G4

Juan Carlos Arana Ruiz,* Patricia Villalba Ortiz,** Jesús Javier Baquera Heredia,***
María del Carmen Amigo Castañeda****

RESUMEN

La enfermedad relacionada con la IgG4 es una entidad reconocida hace pocos años caracterizada por infiltración linfocitaria de células plasmáticas IgG4 positivas, asociada con respuesta de tipo Th2, con afectación de uno o varios órganos, siendo el páncreas el más frecuente. La mayoría responde a glucocorticoides, pero en casos refractarios se ha usado el rituximab. Se describe el caso de un varón de 63 años que se presentó con síndrome seco asociado con edema periorbitario, síntomas respiratorios, hipertrofia parotídea y adenopatías, que recibió glucocorticoide, azatioprina y, a falta de respuesta, ocho dosis de rituximab en dos ciclos, presentando una mejoría considerable. Se realiza una revisión de la literatura respecto a dicho padecimiento.

Palabras clave: Inmunoglobulina G4, fibroinflamatoria, estoriforme.

Nivel de evidencia: IV.

Immunoglobulin G4-related disease

ABSTRACT

IgG4-related disease is an entity recognized a few years ago characterized by lymphocytic infiltration of IgG4-positive plasma cells associated with Th2-type response, with involvement of one or several organs, the pancreas being the most frequent. Most respond to glucocorticoids, but refractory cases usually respond to rituximab. We present a 63-year-old man who started with sicca syndrome associated with periorbital edema, respiratory symptoms, parotid hypertrophy and lymphadenopathy; he received glucocorticoids, azathioprine and, because of unresponsiveness, eight doses of rituximab in two cycles, showing thereafter a considerable improvement. A review of the literature regarding this condition is made.

Key word: G4 immunoglobulin, fibroinflammatory, storiform.

Level of evidence: IV.

* Residente de Medicina Interna.

** Médica adjunta de Oftalmología.

*** Médico adjunto de Patología Quirúrgica.

**** Médica adjunta de Reumatología.

Centro Médico ABC, Distrito Federal, México.

Recibido para publicación: 27/02/2015. Aceptado: 26/03/2015.

Correspondencia: Juan Carlos Arana Ruiz

Calle del Marqués Núm. 118,
Col. Carretas, 76050,
Santiago de Querétaro, Querétaro, México.
Tel. (01-442) 213-6568
Cel. 55-5196-1822
E-mail: joannescarolus@hotmail.com

Abreviaturas:

ERIG4 = Enfermedad relacionada con IgG4.
GLUC = Glucocorticoides.
PFP = Proteína fijadora de plasminógeno.
PCR = Proteína C reactiva.
RTX = Rituximab.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

INTRODUCCIÓN

La enfermedad relacionada con IgG4 (ERIG4) es una condición fibroinflamatoria de reciente reconocimiento; fue hasta el 2003 que se consideró como una entidad sistémica al observar su asociación con manifestaciones extrapancreáticas en pacientes con pancreatitis autoinmune. También es conocida como «enfermedad sistémica esclerosante relacionada a IgG4», «enfermedad autoinmune relacionada a IgG4», «síndrome linfoproliferativo multiorgánico IgG4 positivo». ^{1,2} Histopatológicamente se caracteriza por lesiones voluminosas ricas en un denso infiltrado de células plasmáticas productoras de IgG4 y fibrosis con patrón estoriforme. Frecuentemente, quienes la padecen tienen niveles séricos elevados de IgG4.

Algunas entidades antiguamente denominadas síndrome de Mikulicz, tumor de Küttner y tiroiditis de Riedel son en realidad expresiones clínicas de esta patología. Aún se desconocen muchas de las implica-

ciones clínicas de la IgG4 *in vivo*, su fisiopatología y si es en realidad una situación primaria o secundaria de la enfermedad.³

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente varón de 63 años de edad, con dos hermanas con artritis reumatoide. Tabaquismo suspendido en 1995 con índice paquetes/año de cinco; secundariamente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica diagnosticada en 2008, sin manejo específico. En 2003 presentó un cuadro de ictericia autolimitado, recurrió en 2009 y acudió a valoración médica, donde se sugirió una colangitis esclerosante. El sujeto no pudo detallar el tratamiento recibido.

Acudió a consulta de reumatología en mayo de 2010 por sensación ocular de cuerpo extraño, secreción blanquecina, xeroftalmia, ojo rojo, disminución progresiva de la agudeza visual, proptosis binocular, aumento del volumen de párpados superiores e inferiores, quemosis, limitación a la elevación, diplopía ocasional y posicional, lagofthalmos, fotofobia, xerostomía y masas retroauriculares bilaterales, así como nódulos en cuello. Previamente, había presentado sinusitis de repetición y tos. Inicialmente se pensó en síndrome de Sjögren. Al examen clínico, el individuo se encontró con signos vitales normales, inyección conjuntival bulbar, edema en párpados inferiores, hipertrofia parotídea bilateral, así como en las glándulas submandibulares, con adenomegalias en el cuello, principalmente cadenas yugulares (*Figura 1*),

las cuales eran de gran tamaño (entre 2 y 4 cm de diámetro mayor), de consistencia gomosa, poco móviles y con leve dolor a la palpación. Cardiopulmonar y abdomen, sin alteraciones.

No se encontró artritis ni algún tipo de lesión en piel o faneras; el examen capilaroscópico resultó normal. Se realizó una tomografía de cabeza y cuello (*Figura 2*), en la cual se observó aumento de glándulas lacrimales, parótidas y submandibulares, adenopatías yugulares, cervicales; calcificación aislada del lóbulo tiroideo derecho y calcificaciones en amígdalas, así como pansinusitis. Se dio tratamiento con ambroxol una tableta y clindamicina 600 mg c/8 horas por 10 días, con lo que mejoraron sus síntomas respiratorios. Además, se realizaron exámenes inmunológicos, luego de tener presente que su biometría, química y electrolitos eran normales, encontrando los siguientes hallazgos: FC de 109, proteína C reactiva (PCR) 2.57 mg/dL; electroforesis proteínas con pico Gamma 4.71 (0.5-1.6), con niveles de inmunoglobulinas normales, TSH 1.74, C3 90, C4 6.9. Los ANA, anti-SSA/SSB, anti-LKM y antimitocondriales negativos. ANCA positivos con MPO 10 (< 9).

Se decidió realizar excisión quirúrgica de la glándula submandibular derecha debido a su gran tamaño con el fin de descartar neoplasia, cuyo resultado histopatológico se describió como sialoadenitis crónica esclerosante [tumor de Küttner (*Figuras 3*)], negativo para neoplasia. Ganglios linfáticos submandibulares con hiperplasia folicular, negativos para neoplasia.



Figura 1.

El paciente acude evidenciando un importante aumento en las glándulas salivales mayores y adenopatías en cuello. Nótese el edema bpalpebral y prominencia sobre la órbita.

Debido a que aún existían síntomas respiratorios residuales y por los hallazgos histológicos, se decidió dar tratamiento con amoxicilina 500 mg cada 8 horas y ambroxol una vez al día por 10 días. Además, se proporcionó tratamiento inmunosupresor con prednisona 30 mg al día, iniciando disminución gradual tras 30 días, y protección gástrica con omeprazol 20 mg al día.



Figura 2. Tomografía axial computada donde puede observarse el crecimiento de la glándula lagrimal principal derecha.

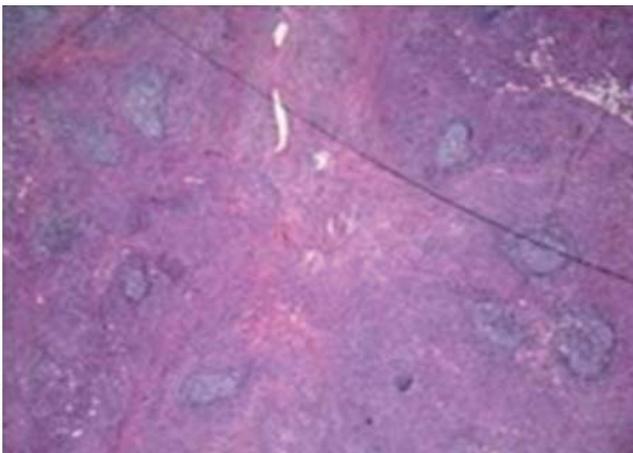


Figura 3. Corte de glándula salival submaxilar que muestra extensa sustitución del parénquima acinar por fibrosis densa, inflamación crónica e hiperplasia folicular linfoide. Al centro se observa un ducto remanente (hematoxilina eosina, 200x).

Por los hallazgos histológicos, se solicitó estudio de inmunohistoquímica para analizar células CD20 y distribución de IgG (*Figuras 4*). En el seguimiento por cinco meses, se vio una notable mejoría, con importante disminución del tamaño tanto de glándulas salivales como de las adenopatías y, en menor grado, de las molestias oculares, así como de la tos. Se mantuvo manejo con glucocorticoide, así como omeprazol, calcio y calcitriol.

Se tomaron laboratorios generales de control, encontrándose normales salvo por trastorno de tolerancia a la glucosa en ayuno (*Cuadro I*).

Se continuó con la disminución de prednisona, y al alcanzar 10 mg al día, hubo recurrencia del aumento de volumen en parótidas y párpados, por lo cual, sustentado en los estudios descritos y los hallazgos histopatológicos, se decidió iniciar tratamiento con rituximab (RTX) en diciembre de 2010, dándose una dosis inicial de 1 g cada 15 días durante un mes. En febrero de 2011 se observó mejoría considerable de la sintomatología y disminución en el volumen de las glándulas salivales y adenopatías. Comenzaron a ser patentes algunos rasgos cushinoides, por lo que se continuó con la disminución de prednisona hasta alternar 7.5 mg con 5 mg al día. A lo largo de varios meses de seguimiento, se realizaron controles bioquímicos generales, incluyendo PCR, documentándose una adecuada respuesta al tratamiento, sin efectos adversos trascendentes.

De nuevo, al intentar suspender la prednisona, hubo recurrencia, principalmente de las masas y nó-

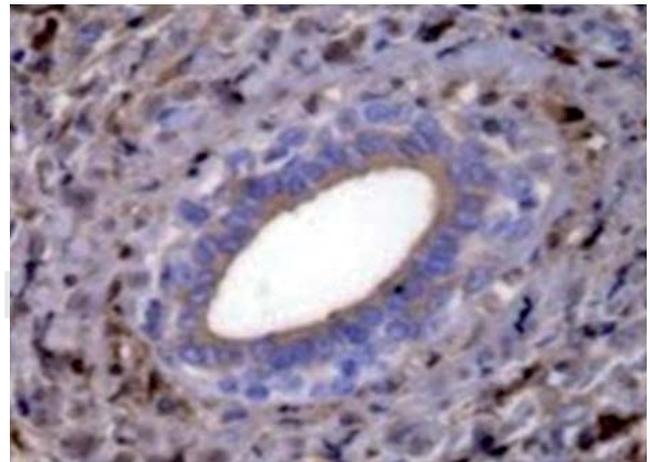


Figura 4. Aumento de un conducto salival, que muestra discreta proliferación epitelial y mioepitelial con patencia de la luz. Se observa discreta polarización periductal del infiltrado plasmocítico IgG4 positivo (anti-IgG4, 400x).

dulos. Se reinstauró a 20 mg al día, con lo que presentó mejoría a los pocos días.

En diciembre de 2011, se inició azatioprina 50 mg/d durante la primera semana luego de un resultado de tiopurina-metiltransferasa normal, como aho-

rrador de prednisona. Pese al aumento de azatioprina 100 mg/d, hubo recaída al intentar la suspensión de prednisona. Por ello, se dio otro ciclo de RTX (1 gramo IV, en dos ocasiones con intervalo de 15 días), con lo que alcanzó remisión parcial. Desde la última

Cuadro I. Exámenes de laboratorio del paciente al inicio del diagnóstico y durante el seguimiento.

	Valor referencia hombres	2010		2011			2012
		Mayo	Junio	Abril	Junio	Octubre	Marzo
Química							
Glucosa	70-110 mg/dL	117	127	97	98	86	121
BUN	6-20 mg/dL		32	31	31	21	13
Creatinina	0.4-1.4 mg/dL	1	0.95	0.96	1	1	0.9
Ácido úrico	3.0-7.4 mg/dL				6	4.7	5.5
Colesterol	< 200 mg/dL		188	229	188	220	182
Triglicéridos	35-160 mg/dL		83	165	175		
Sodio	137-145 mEq/L	138					
Potasio	3.5-5.6 mEq/L	4.3					
Calcio	8.5-10.5 mg/dL					9	9
Fósforo	2.4-4.7 mg/dL					3.7	3.2
VSG						2	3
PCR	0-0.3 mg/L	2.57		8.7		0.02	0.22
APE	≤ 4 ng/mL	0.2		0.27			
Biometría							
Leucocitos	4.0-10 MIL/mm ³	9		7.6		13.4	6
Hemoglobina	13.5-18 g/dL	14.6		15.4		14.8	14.6
Hematocrito	42-52 g/dL	44.3		46		42.9	42.4
Segmentados	%	50		42		43	49
Bandas	%	1		0		0	0
Eosinófilos	0.0-0.7 MIL/mm ³	1.4				0.1	0.5
Plaquetas	150-450 MIL/mm ³	350		228		224	234
Examen de orina							
pH	5.5-7.5	8	8	8	7		7
Proteínas	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo		Negativo
Bacterias	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo		Negativo
Leucocitos	0-3/campo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo		Negativo
Nitritos	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo		Negativo
Perfil hepático							
AST	10-50 U/L					18	21
ALT	8-54 U/L					20	19
FA	40-117 U/L					71	74
DHL	101-218 U/L					135	167
BT	0.3-1.3 mg/dL					1.3	1.4
BD	0-0.4 mg/dL					0.3	0.4
BI	0-0.8 mg/dL					1	1
Albúmina	3.2-4.5 g/dL					3.7	3.9
Globulinas	2.6-3.5 g/dL					3.2	2.7

BUN = Balance nitrógeno de urea, APE = Antígeno prostático específico, PCR = Proteína C reactiva, AST = Aspartato aminotransferasa, ALT = Alanino aminotransferasa, FA = Fosfatasa alcalina, BT = Bilis total.

consulta en febrero de 2015, el paciente se ha mantenido en remisión, continuando con 5 mg de prednisona y 50 mg de azatioprina al día.

DISCUSIÓN

La ERIG4 suele afectar a varones de edad media, teniendo manifestaciones muy variadas que incluyen pancreatitis esclerosante y tumoración de las glándulas salivales (como las manifestaciones iniciales más comunes), colangitis esclerosante, prostatitis, neumonía intersticial, nefritis intersticial. También pueden afectarse la vejiga, órbitas,⁴ retroperitoneo, ganglios linfáticos, mama, tiroides e hipófisis.¹ Los pacientes suelen tener afectación de al menos dos órganos de manera simultánea o secuencialmente. Rara vez se afecta un solo órgano.¹ La pancreatitis responde notablemente al tratamiento glucocorticoide.⁵

Cerca de 33% de los pacientes sufren de un síndrome seco, principalmente en ojos y boca, así como artralgias; pudiendo además tener títulos bajos de FR y ANA, junto con niveles bajos de complemento. Esto dificulta el diagnóstico diferencial clínico con síndrome de Sjögren (SS),⁶ del cual, sin embargo, existen notables diferencias histopatológicas: mientras que en la ERIG4 se encuentra esclerosis con fibrosis con patrón estoriforme,⁵ en el SS existe atrofia acinar, infiltración linfocítica y fibrosis intralobular,⁷ y no hay infiltración por células plasmáticas IgG positivas.⁸

Especial interés merece la afectación orbitaria, precisamente uno de los motivos de consulta de nuestro paciente. Afecta por igual a hombres y mujeres de cualquier edad, muchos de los cuales tienen antecedentes de rinitis alérgica y/o asma.³ Suele manifestarse como edema crónico de párpados y proptosis, con signos leves o ausencia de inflamación y dolor periocular. Con escasa restricción del movimiento ocular debido a la distensión de los músculos extraoculares. Generalmente no hay alteraciones visuales. Los estudios de imagen pueden evidenciar la presencia de lesiones infiltrativas en anexos del ojo: glándulas lacrimales, músculos extraoculares, nervios infraorbitarios, vaina del nervio óptico, saco lagrimal e, incluso, seno cavernoso.⁹ Hasta 62% tienen afectación bilateral, 69% involucro de una glándula lagrimal y 42% de ambas.^{10,11}

Otra enfermedad actualmente reconocida dentro de este proceso y de interés especial es la tiroiditis de Riedel (estruma de Riedel). Aunque de incidencia baja (1 en 100,000 pacientes/año), se asocia en 34% a fibrosis retroperitoneal, mediastínica, colangitis esclerosante y pseudotumor orbitario. Es más común

en mujeres y 69% tienen anticuerpos antitiroideos, 25% cursan con hipotiroidismo y hasta 6% pueden ser hipertiroideos.¹² Puede confundirse con cáncer y llega a producir síntomas compresivos.

Cuando existe involucro renal, lo más frecuente es la nefritis tubulointersticial; sin embargo, también se ha descrito glomerulonefritis membranosa.¹³

El análisis histopatológico mediante biopsia es la piedra angular del diagnóstico. Concentraciones elevadas en suero y tejidos son muy útiles para llegar al mismo; sin embargo, ninguno es suficientemente específico.³ Con la «novedad» de esta condición, los diagnósticos inadecuados se han hecho cada vez más comunes en situaciones en que se encuentran elevaciones moderadas en suero o bien, células plasmáticas IgG4 positivas. Se encuentran niveles séricos elevados de IgG4 en 60-70% de los afectados.⁵ Algunos pueden tener elevaciones moderadas o incluso niveles normales.¹⁴

La clave en el examen histológico es un denso infiltrado linfocitario organizado con patrón estoriforme (enmarañado y con verticilado irregular), flebitis obliterante e infiltrado eosinófilo leve a moderado. En las glándulas, dicho infiltrado tiende a agregarse alrededor de los ductos, semejante a la pancreatitis autoinmune de tipo 2, donde además existen microabscesos.¹⁵ La lesión inflamatoria suele producir una masa que puede destruir el órgano implicado; inclusive se han descrito lesiones destructivas óseas craneofaciales. Los neutrófilos se descubren sólo rara vez, cuando se relacionan con lesiones erosivas mucosas o en pulmones. Los granulomas son raros. La confirmación inmunohistoquímica es necesaria. Es importante, además, destacar que existen notables variaciones en cuanto al tipo de afectación topográfica; la flebitis obliterante está siempre presente en páncreas y glándulas submandibulares, pero es poco frecuente en las lagrimales.^{3,9,16}

El infiltrado inflamatorio se conforma de linfocitos B típicamente en centros germinales con linfocitos T distribuidos difusamente en la lesión. Aunque pueden producirse toda clase de IgG, predomina IgG4. Aún no hay un consenso claro respecto a la cantidad de células plasmáticas IgG4 positivas necesarias para el diagnóstico. Una relación de células plasmáticas IgG4 positivas junto a las productoras de otras subclases de IgG mayor a 50% es muy sugestiva del diagnóstico. La enfermedad es muy difícil de diagnosticar en estadios avanzados debido a la notable fibrosis que puede producir; sin embargo, el patrón histológico asociado con lo antes descrito orienta fuertemente su diagnóstico.

El linfoma es un diagnóstico diferencial a tomar en cuenta (sobre todo linfoma marginal de células B). Para descartarlo, es necesario hacer estudios de clonas celulares. Una pista es el predominio de linfocitos B en el infiltrado en caso de linfoma; por el contrario, en la primera predominan los linfocitos T. En general, el infiltrado periinflamatorio que puede formarse alrededor de diversas neoplasias, así como otras condiciones inflamatorias, de plasmocitos IgG4 positivos suele ser localizado y no difuso. En presencia de una inmunohistoquímica positiva en valores menores a los aceptados hasta ahora (más de 30 células positivas a IgG4 por campo de alto poder o relación IgG4:IgGs > 50%), la morfología característica orienta fuertemente el diagnóstico.

Existen varias patologías con las que es importante hacer el diagnóstico diferencial, especialmente SS, inflamación orbitaria idiopática, miositis orbitaria idiopática, vasculitis sistémicas mediadas por ANCA e, incluso, la hiperplasia linfoide reactiva.^{3,10}

Aunque hay una similitud extraordinaria entre la nefropatía autoinmune idiopática y la nefritis asociada a IgG4, tanto en sus manifestaciones clínicas (proteinuria, principalmente, que alcanza rangos nefróticos) como moleculares e, incluso, su respuesta al tratamiento (RTX produce una mejoría extraordinaria en la mayoría de los casos), deben ser diferenciadas debido al alcance que pueden tener: mientras que la primera se restringe a nivel renal, la segunda, como sabemos, puede incluir varios órganos y sistemas.¹³

Mención especial merece la mediastinitis fibrosante, una entidad clínico-patológica rara caracterizada por infiltración fibroinflamatoria agresiva dentro del mediastino que resulta en compresión y compromiso funcional de órganos vitales intratorácicos. Es importante diferenciar la asociada a ERIG4 de las secundarias a hongos como *Histoplasma capsulatum* y micobacterias, así como casos raros idiopáticos (inmunomediados), secundarios a fármacos (vgr. Metisergida) o neoplasias dado que la primera responde a glucocorticoides (GLUC), mientras que el resto tiene muy escasa o nula respuesta. Hasta ahora se han descrito muy pocos casos asociados a ERIG4. Es interesante que en un estudio de Peikert y colaboradores se descubrió un patrón histopatológico igual a la ERIG4 en pacientes con fibrosis mediastinal por *H. capsulatum*; todos estos pacientes tuvieron una pobre respuesta al tratamiento, incluyendo GLUC.¹⁷

La IgG4 es un anticuerpo cuya estructura molecular y función son peculiares. Habitualmente forma menos del 5% de la IgG total, siendo la menos frecuente de esta clase. Es interesante saber, sin embar-

go, que tiene una gran variabilidad interindividual (0.01 a 1.4 mg/mL) en personas sanas, aunque intra-individualmente sus niveles suelen ser muy estables. Teóricamente, debido a sutiles diferencias moleculares, esta subclase de IgG no activa la vía clásica del complemento de manera efectiva y, aparentemente, tiene un papel limitado en la inmunidad. Dado que fácilmente forma uniones con grupos disulfuro entre cadenas pesadas, éstos suelen tener una gran inestabilidad, de tal suerte que *in vitro* 50% de las moléculas de IgG4 se cohesionan mediante uniones no covalentes lábiles, lo cual permite un recambio ilimitado entre cadenas pesadas. Esto hace que dichas moléculas sean incapaces de unirse a antígenos y formar complejos inmunes.³

En ciertas circunstancias, la IgG4 puede tener actividad como FR, pudiendo unirse a las porciones Fc de otras IgG, sobre todo de su propia subclase. Esta interacción puede contribuir a su función antiinflamatoria.¹⁸

La producción de IgG4 está controlada por linfocitos Th2, al igual que IgE; ésta aumenta en respuesta a IL-4 e IL-13. Por otro lado, IL-10, IL-12 e IL-21 favorecen el balance exclusivamente hacia IgG4, lo cual lleva a la teoría de que la producción de dicha molécula es debida a una respuesta de tipo Th2 modificada por algún estímulo aún poco conocido.

En varios estudios se ha observado el papel de la IgG4 como piedra angular en varias condiciones inmunomediadas. La formación de pústulas en pacientes con pénfigo vulgar y foliáceo es mediada principalmente por anticuerpos IgG4 contra desmogleína-1. Actualmente, se sabe también que conforma los autoanticuerpos contra fosfolipasa A2 tipo M en podocitos, relacionado fuertemente con la glomerulonefritis membranosa idiopática, así como en otros tipos de glomerulonefritis. Inclusive, se considera que su papel en la púrpura trombótica trombocitopénica es central al ser responsable de la formación de anticuerpos contra ADAMTS 13. Sin embargo, la condición actualmente conocida como «enfermedad relacionada a IgG4» es clínica, patológica y serológicamente distinta de estos padecimientos.

Se han encontrado diversos factores de predisposición genética. Los serotipos HLA DRB1*0405 y DRB1*0401 aumentan la susceptibilidad en los japoneses, mientras que el DQ1-57 se ha encontrado en Corea. Otros tipos de polimorfismos genéticos relacionados a susceptibilidad o recurrencia incluyen al CTLA-4, TNF-a y FCRL-3.³

Existe una sustancial homología entre la ACO II y la ACO de *H. pylori*. También existe homología en-

tre la proteína fijadora de plasminógeno (PFP) de *H. pylori* y la proteína ligasa 3 del sistema ubiquitina, su componente n-recognina 2, el cual se expresa en las células acinares pancreáticas. Varios estudios han demostrado la formación de anticuerpos contra la PFP de la bacteria en pancreatitis autoinmune, tanto de tipo 1 como de tipo 2.

Se considera actualmente que el estímulo inmunario inicial de tipo Th2 está relacionado con esta enfermedad. La IgG4 de pacientes con dicho padecimiento se une al epitelio ductal normal del páncreas, vía biliar y glándulas salivales. Los posibles blancos antigénicos incluyen la anhidrasa carbónica, lactoferrina, el inhibidor de la tripsina y el tripsinógeno, presentes también en varios órganos endócrinos. Sin embargo, los anticuerpos dirigidos contra estas moléculas no son específicos de la ERIG4.

Existe un claro predominio efector de tipo Th2 en los sitios afectados, con niveles especialmente elevados de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, en comparación con otros desórdenes autoinmunitarios. La eosinofilia y los niveles elevados de IgE observados en aproximadamente 40% de los afectados también son mediados por una respuesta de tipo Th2.

Muy interesante resulta el hecho de la activación de las células T reguladoras (Treg), que contrasta con el hecho de que en otras afecciones autoinmunes está deteriorada su función. Esto denotado por el aumento tisular del producto de mRNA FOXP3.

Dos situaciones comunes en la enfermedad son la presencia de lesiones tumorales inflamatorias en varios órganos y afecciones alérgicas tales como atopía, eczema, asma y eosinofilia periférica moderada. Incluso, más del 40% de los pacientes tienen asma bronquial o sinusitis.³

Esta afección a menudo produce daño tisular considerable que puede llevar a falla orgánica, aunque generalmente en forma subaguda. La colangitis asociada a esta condición puede llevar a falla hepática en cuestión de meses. De manera semejante, la aortitis puede favorecer la formación de aneurismas y disecación aórtica (10-50% de los casos). Puede haber insuficiencia o incluso falla renal cuando existe afección de dicho órgano. Se han descrito lesiones óseas destructivas que semejan a la granulomatosis de Wegener e incluso, tumores en senos, cabeza y oído medio. Sin embargo, lesiones menos agresivas son la norma en la mayoría de los órganos.³

La ERIG4 se caracteriza por una alta respuesta a GLUC, que de hecho son considerados de primera línea.¹⁹ Inclusive, algunos autores han sugerido una prueba terapéutica positiva en pancreatitis au-

toinmunitaria como un criterio diagnóstico. Aquellos pacientes que se encuentran en estadios iniciales de la enfermedad y sin notable fibrosis responden adecuadamente, al menos en un inicio. Sin embargo, es común que haya recaídas tras la disminución o suspensión de los mismos.⁵ En general, se inicia con 40 mg de prednisona al día durante cuatro semanas, con disminución gradual 5 mg/semana hasta una dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg. Los individuos con afección de los ductos biliares suelen ser más resistentes al tratamiento y requerir combinación con azatioprina.^{20,21} Por otro lado, un estudio observacional concluyó que aquellos casos refractarios tienen adecuada respuesta a RTX.²² Sin embargo, han llegado a verse recurrencias tras finalizar el tratamiento con este último en algunos estudios.^{9,10} Por otro lado, en un estudio clínico con un pequeño número de pacientes, se observó que 65% mostraron una disminución dramática de los niveles de IgG4 con RTX 1 g en dos dosis mensuales, respetándose otras subclases de IgG. Esto se tradujo en una mejoría substancial de la sintomatología al mes de tratamiento en sujetos que habían sido refractarios a GLUC y fármacos antirreumáticos, permitiendo incluso su suspensión.²²

Algunos autores han descrito también el uso de radioterapia en la enfermedad orbitaria asociada a dicho padecimiento.⁹

En cuanto al pronóstico, 50 a 70% de los pacientes responden inicialmente a GLUC; hasta 25% requerirán otro ciclo. Sólo un pequeño porcentaje requiere la dosis de mantenimiento antes comentada.²⁰

Recientemente, se ha creado una escala prototipo llamada «IgG4-RD Responder Index (IgG4-RD RI)» basada en la *Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis* (BVAS/WG), perfeccionada y revisada por miembros del Comité Organizador del Simposio Internacional sobre IgG4-RD. Con ésta, se pretende valorar de manera objetiva la respuesta al tratamiento médico, así como la necesidad de iniciar un manejo urgente.

La trascendencia del IgG4-RD RI es lo que permite discriminar los padecimientos asociados que requieren un tratamiento urgente. Como ya se comentó anteriormente, la colangitis esclerosante puede llevar en pocos meses al paciente a una cirrosis hepática. En contraste, las adenopatías asociadas pueden perdurar durante años sin tener un impacto en la supervivencia, incluso sin tratamiento.

Aunque los niveles séricos elevados de IgG4 no son indispensables para el diagnóstico, se ha visto que la elevación de éstos constituye un indicador de actividad y pronóstico tras el inicio del tratamiento.^{3,19}

CONCLUSIONES

La ERIG4 es una condición fibroinflamatoria con relativamente poco tiempo de ser reconocida como una entidad que engloba varias patologías, siendo su manifestación más frecuente la pancreatitis autoinmune. Debe tenerse en cuenta este padecimiento en todo paciente que presente cuadros repetidos de pancreatitis o afectación de la vía biliar, descartándose patología infecciosa o neoplásica; ante todo si tiene agregado un síndrome seco, adenopatías y afectación de párpados; es preciso considerar su respuesta en general buena y pronta a GLUC, y recordar que requerirá terapia de mantenimiento, ya sea con algún inmunosupresor o RTX, según la respuesta al tratamiento.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Dra. María del Carmen Amigo Castañeda, quien me permitió formar parte de la descripción de este caso, siendo ella quien diagnosticó, con el apoyo de todos los médicos adscritos, tan interesante enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Fragoulis GE, Moutsopoulos HM. IgG4 syndrome: old disease, new perspective. *J Rheumatol.* 2010; 37 (7): 1369-1370.
- Masaki Y, Dong L, Kurose N, Kitagawa K, Morikawa Y, Yamamoto M et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68 (8): 1310-1315.
- Stone JH, Zen Y, Deshpande V. Mechanisms of disease IgG4-related disease. Review article. *N Engl J Med.* 2012; 366 (6): 539-551.
- Khosroshahi A, Stone JH. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2011; 23 (1): 57-66.
- Moutsopoulos HM, Fragoulis GE, Stone JH. Overview of IgG4-related disease. UpToDate. Available in: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-igg4-related-disease#>. Consultado el 12 de Mayo de 2012.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61 (6): 554-558.
- Nakayamada S, Fujimoto T, Nonomura A, Saito K, Nakamura S, Tanaka Y. Usefulness of initial histological features for stratifying Sjögren's syndrome responders to mizoribine therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48 (10): 1279-1282.
- Chow TL, Chan TT, Choi CY, Lam SH. Kuttner's tumour (chronic sclerosing sialadenitis) of the submandibular gland: a clinical perspective. *Hong Kong Med J.* 2008; 14 (1): 46-49.
- Kubota T, Moritani S. Orbital IgG4-related disease: clinical features and diagnosis. *ISRN Rheumatol.* 2012; 2012: 1-5.
- Plaza JA, Garrity JA, Dogan A, Ananthamurthy A, Witzig TE, Salomão DR. Orbital inflammation with IgG4-positive plasma cells: manifestation of IgG4 systemic disease. *Arch Ophthalmol.* 2011; 129 (4): 421-428.
- Kubota T, Moritani S, Katayama M, Terasaki H. Ocular adnexal IgG4-related lymphoplasmacytic infiltrative disorder. *Arch Ophthalmol.* 2010; 128 (5): 577-584.
- Díaz JA, García JA, Herrera AA. Tiroiditis de Riedel. *Rev Española de Patología [Internet].* 2008 [acceso 2 de diciembre de 2012]; 41 (4): 297-302. Disponible en: <http://www.patologia.es/volumen41/vol41-num4/41-4n10.htm>.
- Khosroshahi A, Ayalon R, Beck LH Jr, Salant DJ, Bloch DB, Stone JH. IgG4-related disease is not associated with antibody to the phospholipase A2 receptor. *Int J Rheumatol.* 2012; 2012: 1-6.
- 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 (2): 69-75.
- Deshpande V, Gupta R, Sainani N, Sahani DV, Virk R, Ferrouche C et al. Subclassification of autoimmune pancreatitis: a histologic classification with clinical significance. *Am J Surg Pathol.* 2011; 35 (1): 26-35.
- Sato Y, Notohara K, Kojima M, Takata K, Masaki Y, Yoshino T. IgG4-related disease: historical overview and pathology of hematological disorders. *Pathol Int.* 2010; 60 (4): 247-258.
- Peikert T, Shrestha B, Aubry MC, Colby TV, Ryu JH, Sekiguchi H et al. Histopathologic overlap between fibrosing mediastinitis and IgG4-related disease. *Int J Rheumatol.* 2012; 2012: 1-7.
- Rispens T, Ooievaar-De Heer P, Vermeulen E, Schuurman J, van der Neut-Kolschoten M, Aalberse RC. Human IgG4 binds to IgG4 and conformationally altered IgG1 via Fc-Fc interactions. *J Immunol.* 2009; 182 (7): 4275-4281.
- Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, Khosroshahi A. Development of an IgG4-RD responder index. *Int J Rheumatol.* 2012; 2012: 1-7.
- Wu BU. Acute and chronic pancreatitis. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine.* 17th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008. p. 2345-2346.
- Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol.* 2006; 16 (6): 335-340.
- Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, Stone JH. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (6): 1755-1762.