



Revisión

## Enfermedad relacionada con IgG4

Juan González-Moreno<sup>a,\*</sup>, Inés Losada López<sup>a</sup> y Norberto Ortego Centeno<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España

<sup>b</sup>Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Clínico San Cecilio, Granada, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 28 de octubre de 2014

Aceptado el 19 de diciembre de 2014

On-line el xxx

*Palabras clave:*

Enfermedad relacionada con IgG4  
Pancreatitis autoinmune

### RESUMEN

La enfermedad relacionada con IgG4 es una entidad clínico-patológica descrita recientemente con un amplio espectro de manifestaciones clínicas que comparten una histopatología en común. Su manifestación más característica es la formación de tumores inflamatorios en diferentes órganos, lo que hace fundamental la diferenciación principalmente de enfermedades neoplásicas. Este fenómeno inflamatorio está compuesto característicamente por linfoplasmocitos productores de IgG4. El papel fisiopatogénico de la inmunoglobulina no está aclarado. El tratamiento de elección son los glucocorticoides. Este trabajo pretende resumir las principales características de la enfermedad.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### IgG4-related disease

#### ABSTRACT

IgG4-related disease is a recently described clinicopathological entity showing a wide spectrum of clinical manifestations that share a common pathology. Its most characteristic feature is the formation of inflammatory tumors in different organs, which makes differentiation mainly with neoplastic diseases fundamental. The inflammatory process is typically comprised of IgG4 lymphoplasmacytic cells. The pathophysiological role of the immunoglobulin is not clear. The treatment of choice is corticosteroids. This article aims to summarize the main features of the disease.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Introducción

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es una entidad clínico-patológica descrita recientemente con un amplio espectro de manifestaciones clínicas<sup>1</sup>. Desde que en 2001 se relacionó la presencia de concentraciones plasmáticas elevadas de IgG4 y de numerosas células linfoplasmocíticas positivas a IgG4 en muestras de pacientes con pancreatitis autoinmune (PAI)<sup>2</sup> el interés por la participación de esta molécula en diferentes enfermedades autoinmunes/inflamatorias ha ido creciendo. Un grupo japonés propuso por primera vez la ER-IgG4 como nueva entidad clínico-patológica con afectación sistémica al observar en 8 pacientes con PAI el mismo patrón histopatológico en otros órganos como vías biliares, mucosa

gástrica, glándulas salivares o ganglios linfáticos<sup>3</sup>. En los últimos años el número de publicaciones relacionadas con la enfermedad ha ido creciendo de forma exponencial. Aunque se han utilizado diferentes nombres (tabla 1), la nomenclatura más ampliamente aceptada es la de ER-IgG4<sup>4</sup>.

Se ha descrito la afectación de prácticamente cualquier órgano<sup>5</sup>, siendo característica la del tejido sano por masas tumefactas que frecuentemente pueden ser confundidas con procesos malignos.

El objetivo de esta revisión es acercar al clínico a los conceptos fundamentales de la etiopatogenia y la histopatología de la ER-IgG4, así como describir las principales características clínicas y estrategias del tratamiento.

### Etiopatogenia

La etiopatogenia de la ER-IgG4 permanece poco aclarada, y una de las grandes incógnitas es la del papel que tiene la inmunoglobulina

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [juan.glzmr@gmail.com](mailto:juan.glzmr@gmail.com) (J. González-Moreno).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.12.017>

0025-7753/© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Tabla 1**

Diferente nomenclatura utilizada para la enfermedad relacionada con IgG4

|   |
|---|
| Enfermedad sistémica relacionada con IgG4               |
| Enfermedad esclerosante relacionada con IgG4            |
| Enfermedad relacionada con IgG4                         |
| Síndrome IgG4   |
| Enfermedad sistémica esclerosante relacionada con IgG4  |
| Enfermedad autoinmune relacionada con IgG4              |
| Enfermedad hiper-IgG4                                   |
| Síndrome plasmocítico sistémico relacionado con IgG4    |
| Síndrome linfoproliferativo multiorgánico IgG4 positivo |

Modificada de: Stone et al.<sup>4</sup>.

que le da nombre a la enfermedad. La IgG4 es el subtipo de inmunoglobulina G menos frecuente comprendiendo entre el 1-4%, y tiene un papel menos conocido, con menor capacidad de activar la vía clásica del complemento, y por tanto de generar una respuesta inflamatoria efectiva<sup>6</sup>. El posible papel antiinflamatorio de la IgG4 hace pensar que su presencia es una respuesta a un estímulo inflamatorio no conocido, si bien su potencial para generar una respuesta inflamatoria no está descartado<sup>1</sup>.

Aunque no se haya demostrado con certeza, la hipótesis de que la ER-IgG4 está inducida por fenómenos de autoinmunidad parece la más aceptada. Se ha descrito la autorreactividad de la molécula de IgG4 frente al tejido epitelial de ductos pancreáticos, biliares y de glándulas salivales en pacientes con PAI así como varios autoanticuerpos contra distintas dianas (anhidrasa carbónica, lactoferrina, tripsinógenos)<sup>7,8</sup> en pacientes con PAI, cuyo significado en la fisiopatología de la enfermedad es incierto.

El mecanismo inmunológico implicado en la patogénesis de la ER-IgG4 parece estar mediado por una respuesta de linfocitos Th2. Se ha observado un aumento de las citocinas liberadas por estas células en los tejidos afectados, incluyendo las interleucinas 4, 5, 10 y 13<sup>9</sup>. La presencia de eosinofilia y niveles séricos elevados de IgE, presentes hasta en el 40% de los pacientes con ER-IgG4, también está mediada por citocinas Th2.

Otra de las características inmunológicas encontradas en la ER-IgG4 es la activación de linfocitos T reguladores<sup>9</sup> lo que contrasta con otras enfermedades autoinmunes en las que la actividad de estas células está disminuida<sup>10</sup>. Estas células se han relacionado con una mayor expresión de factor de crecimiento transformador  $\beta$  el cual podría tener un papel central en la generación de fibrosis en la ER-IgG4<sup>11</sup>.

## Histopatología

La histopatología supone el pilar básico para el diagnóstico de la ER-IgG4 y ha desempeñado un papel fundamental en el reconocimiento de la ER-IgG4 como enfermedad multiorgánica. Existen 3 características morfológicas principales (un denso infiltrado linfoplasmocítico, fibrosis con patrón estoriforme y flebitis obliterativa), las cuales en ocasiones se pueden acompañar de un discreto o moderado infiltrado eosinofílico y de flebitis no obliterativa<sup>12</sup>. El infiltrado inflamatorio está compuesto predominantemente por linfocitos T, aunque también hay presencia de linfocitos B, ocasionalmente organizados en centros germinales<sup>12</sup>. La presencia de células plasmáticas es característica y en ocasiones puede predominar<sup>12</sup>. Dos hallazgos son extraordinarios y prácticamente descartan la ER-IgG4: la presencia de granulomas y la presencia de infiltrado neutrofilico<sup>12</sup>.

El análisis histológico se debe acompañar de una confirmación inmunohistoquímica. Dado que en otros procesos podemos encontrar células positivas a la inmunotinción con IgG4<sup>12</sup> (tabla 2), es importante realizar un análisis cuantitativo de este tipo de células. El número de células positivas a IgG4 encontradas

**Tabla 2**

Otras patologías con presencia de células plasmáticas positivas a IgG4

|   |
|---|
| <i>Enfermedades inflamatorias</i>         |
| Colangitis esclerosante primaria          |
| Vasculitis asociadas a ANCA               |
| Artritis reumatoide                       |
| Enfermedad inflamatoria intestinal        |
| Gastritis atrófica autoinmune             |
| <i>Linfomas</i>                           |
| Principalmente de células B de bajo grado |
| <i>Otras neoplasias</i>                   |
| Pancreatobiliares                         |
| Cavidad oral                              |
| Aparato genitourinario                    |
| Colon                                     |

ANCA: anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo.

en los tejidos con ER-IgG4 oscila entre  $> 10$  y  $> 200$  células por campo y depende del tejido analizado<sup>12</sup>. Otra de las herramientas que se han propuesto para el diagnóstico de la enfermedad es la ratio de células plasmáticas positivas a IgG4/células plasmáticas positivas a IgG. Una ratio  $> 40\%$  sería sugestiva de ER-IgG4<sup>13</sup>. Durante el simposio internacional sobre la ER-IgG4 organizado en Boston en 2011 se llevó a cabo un consenso sobre la histopatología de la enfermedad en donde se propuso la terminología histopatológica para la ER-IgG4<sup>12</sup>, que se resume en la tabla 3.

## Manifestaciones clínicas

El paciente tipo afecto de ER-IgG4 es un varón de mediana-avanzada edad con afectación multisistémica, bien simultánea, bien progresiva<sup>1</sup>. La forma de presentación es subaguda y síntomas constitucionales como fiebre o pérdida de peso son infrecuentes. Muchos pacientes relatan historia previa de rinitis, asma, pólipos nasales o atopía<sup>1</sup> y se ha descrito la afectación de prácticamente todos los órganos<sup>5,14</sup> (tabla 4).

La afectación pancreática fue la primera descrita, considerándose a día de hoy la pancreatitis autoinmune tipo 1 como la afectación prototipo<sup>2</sup>. Se presenta en un 41% de los pacientes con ER-IgG4<sup>5</sup>. Los síntomas descritos con más frecuencia son ictericia, dolor abdominal, prurito, esteatorrea y comienzo diabético<sup>15</sup>.

La afectación de glándulas salivales es también frecuente<sup>5</sup>. Las 2 formas de presentación son las previamente conocidas como enfermedad de Mikulicz y tumor de Küttner. La primera se define como inflamación no dolorosa, idiopática, bilateral y simétrica de glándulas lacrimales, parótidas y sumandibulares<sup>16</sup>. La segunda es la sialoadenitis crónica esclerosante que afecta las glándulas submandibulares<sup>17</sup>. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son síndrome seco e inflamación glandular.

La afectación ocular se divide principalmente en 2 entidades: dacrioadenitis crónica esclerosante e inflamación orbitaria idiopática<sup>18,19</sup>. Esta última se define como masas idiopáticas, que pueden afectar glándulas lacrimales, músculos extraoculares, úvea intraocular, nervio óptico, fisura orbitaria superior, seno cavernoso y grasa orbitaria<sup>20</sup>.

La presencia de adenopatías generalizadas o localizadas adyacentes al órgano específico afectado es frecuente<sup>5</sup>.

En cuanto a la afectación de la vía biliar cabe destacar que el 83% de los pacientes con colangitis esclerosante tiene además PAI asociada<sup>21,22</sup>. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son ictericia obstructiva, pérdida de peso y leve molestia abdominal<sup>23</sup>. Se ha descrito además la afectación de vesícula biliar en forma de colecistitis generalmente asintomática<sup>5</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la afectación hepática son similares a las de la hepatitis autoinmune<sup>24</sup>.

**Tabla 3**

Terminología recomendada para describir los patrones histopatológicos en la enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4)

|  |   |  |
|--|---|--|
| Alta sospecha de ER-IgG4<br>(Debe cumplir los 3 criterios)         | 1) $\geq 2$ de los criterios histopatológicos mayores <sup>a</sup> :  | Denso infiltrado linfoplasmocítico                       |
|  |   | Fibrosis con patrón estoriforme<br>Flebitis obliterativa |
| Probable ER-IgG4 <sup>d</sup><br>(Cualquiera de las 3 situaciones) | 2) Cuantificación de células IgG4: 10-200 células por campo según tejido <sup>b</sup><br>3) Ratio células IgG4/IgG > 40% <sup>c</sup><br>a) Un criterio histopatológico mayor e inmunohistoquímica compatible |  |
| Insuficiente evidencia de ER-IgG4                                  | b) Aquellas biopsias realizadas mediante aguja fina<br>c) Enfermedad meníngea y cutánea (pocos datos publicados)<br>Casos no incluidos en los grupos anteriores   |  |

<sup>a</sup> Salvo en glándula lacrimal donde un solo hallazgo es necesario, ya que suele haber ausencia de fibrosis y flebitis obliterativa.<sup>b</sup> > 10 en meninges, páncreas (biopsia), conductos biliares (biopsia), hígado (biopsia) y riñón (biopsia); > 20 en pulmón (biopsia); > 30 en riñón (pieza quirúrgica) y retroperitoneo; > 50 en pulmón (pieza quirúrgica), pleura, páncreas (pieza quirúrgica), conductos biliares (pieza quirúrgica), hígado (pieza quirúrgica), aorta; > 100 en glándulas salivales y lacrimales y ganglios linfáticos; > 200 en piel.<sup>c</sup> Salvo en aorta donde se considera una ratio > 50%.<sup>d</sup> Apoyarían el diagnóstico datos como niveles séricos de IgG4 > 135 mg/dl o afectación de otro órgano (por técnica radiológica o por exploración física).

La manifestación tiroidea más frecuente es el hipotirodismo<sup>25</sup> en forma de tiroiditis de Riedel o de Hashimoto<sup>26</sup>.

Las formas de afectación renal más frecuentes son proteinuria, hematuria o daño renal<sup>27</sup> por seudotumores renales<sup>28</sup> con anatomía patológica compatible con nefritis túbulo-intersticial con o sin afectación glomerular en forma de nefritis membranosa<sup>29</sup>.

Más de la mitad de los pacientes diagnosticados antiguamente de fibrosis retroperitoneal idiopática (fibrosis de Ormond) se pueden clasificar hoy en día como pacientes con ER-IgG4<sup>30</sup>. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son dolor lumbar y edematización de extremidades inferiores<sup>30</sup>.

Las manifestaciones pulmonares son variadas, pudiéndose presentar como nódulos pulmonares, infiltrados en vidrio deslustrado, lesiones alveolointersticiales o engrosamiento broncovascular. La mayor parte de los pacientes están asintomáticos, pero puede provocar tos, disnea, hemoptisis o dolor torácico<sup>31</sup>. La pleura también puede estar afectada en los pacientes con manifestaciones

pulmonares, principalmente en forma de engrosamiento nodular pleural o derrame pleural<sup>5</sup>.

La afectación vascular más descrita es la aórtica. Puede presentarse como un hallazgo casual por prueba de imagen o en forma de disección aórtica o muerte súbita por rotura<sup>32</sup>.

Las manifestaciones cutáneas son infrecuentes. Se han descrito en forma de placas eritematosas y nódulos subcutáneos afectando principalmente a cabeza y cuello<sup>33</sup>.

La afectación neurológica es rara, con preferencia por meninges y nervios craneales en forma de paquimeningitis. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son cefalea, parálisis de nervios craneales, alteraciones de visión, debilidad motora, pérdida de audición, mareos y déficit cognitivo<sup>34</sup>. Además se han descritos casos de hipofisitis relacionada con ER-IgG4 e hipopituitarismo secundario<sup>35</sup>.

Otras manifestaciones más infrecuentemente descritas son la prostática<sup>36</sup>, testicular<sup>37</sup>, mamaria<sup>38</sup>, mediastínica<sup>39</sup> o pericárdica<sup>40,41</sup>.

**Tabla 4**

Órganos y tejidos afectados por la enfermedad relacionada con IgG4 y nomenclatura aceptada

| Órgano/tejido afectado (% de pacientes <sup>a</sup> ) | Nomenclatura aceptada <sup>b</sup>   |
|---|--|
| Páncreas (41)   | Pancreatitis autoinmune tipo I o pancreatitis relacionada con IgG4   |
| Glándulas salivares (40)                              | Dacrioadenitis relacionada con IgG4; parotiditis relacionada con IgG4; sialoadenitis relacionada con IgG4  |
| Ojo (29)  | Enfermedad ocular relacionada con IgG4; dacrioadenitis relacionada con IgG4; inflamación orbitaria relacionada con IgG4 (o seudotumor inflamatorio orbitario relacionado con IgG4); miositis orbitaria relacionada con IgG4; inflamación panorbitaria relacionada con IgG4 |
| Ganglios linfáticos (26)                              | Linfadenopatía relacionada con IgG4  |
| Vía biliar (19,5)                                     | Colangitis esclerosante relacionada con IgG4; colecistitis relacionada con IgG4  |
| Tiroides (19)   | Tiroiditis relacionada con IgG4  |
| Riñones (13)  | Enfermedad renal relacionada con IgG4; nefritis tubulointersticial secundaria a enfermedad relacionada con IgG4; glomerulonefritis membranosa secundaria a enfermedad relacionada con IgG4; pielitis relacionada con IgG4  |
| Retroperitoneo (13)                                   | Fibrosis retroperitoneal relacionada con IgG4  |
| Pulmón (12)   | Enfermedad pulmonar relacionada con IgG4   |
| Aorta (9)   | Aortitis/periaortitis relacionada con IgG4   |
| Hígado (<5)   | Hepatopatía relacionada con IgG4   |
| Pleura (<5)   | Pleuritis relacionada con IgG4   |
| Próstata (<5)   | Prostatitis relacionada con IgG4   |
| Mama (<5)   | Mastitis relacionada con IgG4  |
| Piel (<5)   | Enfermedad cutánea relacionada con IgG4  |
| Mediastino (<5)                                       | Mediastinitis relacionada con IgG4   |
| Meninges (<5)   | Paquimeningitis relacionada con IgG4   |
| Hipofisis (<5)  | Hipofisitis relacionada con IgG4   |
| Pericardio (<5)                                       | Pericarditis relacionada con IgG4  |

<sup>a</sup> Porcentajes según los casos descritos en la literatura, y extraídos de Brito-Zerón et al.<sup>5</sup>.<sup>b</sup> Nomenclatura aceptada durante el simposio internacional sobre enfermedad relacionada con IgG4 de 2011 (Stone et al.<sup>4</sup>).

## Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la ER-IgG4 se basa principalmente en los hallazgos histopatológicos descritos previamente (tabla 3) acompañados de un contexto clínico compatible. Otras herramientas diagnósticas que pueden resultar de utilidad son los niveles séricos de IgG4, las imágenes radiológicas o la respuesta al tratamiento médico.

### Concentraciones séricas de IgG4

Uno de los temas más discutidos en la literatura médica es el papel de los niveles de concentraciones séricas de IgG4 en el diagnóstico y monitorización de la ER-IgG4. Estos suelen estar elevados en la enfermedad, si bien se ha descrito una frecuencia variable de individuos (hasta el 30%) con ER-IgG4 confirmada por histología con concentraciones normales<sup>42,43</sup>. Su papel principalmente se ha estudiado en la PAI, en donde su función se ha centrado, principalmente, en diferenciarla del cáncer de páncreas. En un estudio japonés se observó que las concentraciones séricas de IgG4 > 135 mg/dl tenían una sensibilidad y especificidad del 95% y del 97% para diferenciar las PAI del cáncer pancreático<sup>2</sup>. En la cohorte de la Clínica Mayo, en donde se utiliza un punto de corte para las concentraciones séricas de IgG4 de 140 mg/dl, la especificidad para diferenciar la PAI de cáncer pancreático y de controles fue parecida (el 90% y el 93% respectivamente), sin embargo la sensibilidad fue inferior (76%)<sup>43</sup>.

Cada vez más autores investigan el papel de la medición sérica de la inmunoglobulina en otras manifestaciones diferentes de la PAI. En un estudio publicado recientemente los autores encontraron que la sensibilidad (90%) y el valor predictivo negativo (96%) de las concentraciones séricas de IgG4 eran altas, sin embargo, la especificidad (60%) y el valor predictivo positivo (34%) de las mismas eran insuficientes<sup>44</sup>. Doblar el punto de corte de las concentraciones séricas de IgG4 o utilizar el cociente IgG4/IgG en suero mejoraban las características globales del test. La evidencia actual no permite sacar conclusiones sobre el papel definitivo de las concentraciones séricas de IgG4 para el diagnóstico si bien su uso en un contexto clínico apropiado, y especialmente si doblan el valor máximo normal en suero, puede ser de utilidad.

Otra de las posibles funciones de la medición de las concentraciones de IgG4 en suero es la de monitorizar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. En este aspecto algunos trabajos han encontrado resultados discordantes. Por ejemplo, en algunos trabajos con pocos pacientes se había observado que las concentraciones séricas de IgG4 descendían hasta normalizarse durante el tratamiento esteroideo<sup>3</sup>. En esta misma línea, Khosroshahi et al.<sup>45</sup> encontraron que las concentraciones de IgG4 en plasma descendían tras el tratamiento con rituximab (RTX) en 10 enfermos con ER-IgG4, y que las 2 recaídas que se registraron durante el seguimiento coincidieron con aumentos séricos de IgG4, mostrando su papel en la etiopatogenia y en el pronóstico. Sin embargo, en un estudio multicéntrico japonés<sup>46</sup>, el tratamiento con glucocorticoides únicamente normalizó las concentraciones en suero de IgG4 en 67 pacientes (36,8%) y también observaron recaídas clínicas en hasta el 10% de los pacientes con niveles de IgG4 persistentemente normales. Resultados similares se encontraron en la cohorte de la Clínica Mayo en la cual, de 19 pacientes en los que se determinaron las concentraciones de IgG4 durante el tratamiento esteroideo, 11 (57,9%) las normalizaron<sup>42</sup>. No existe por lo tanto, y hasta la fecha, evidencia suficiente para justificar el uso de las concentraciones de IgG4 en la monitorización de la enfermedad.

## Estudios de imagen

Las imágenes radiológicas en la ER-IgG4 son inespecíficas y varían según el órgano afecto. El comportamiento característico de enfermedad inflamatoria infiltrativa en forma de masas tumefactas muchas veces hace que sea difícil de diferenciar por imagen de procesos neoplásicos. Otras formas de manifestación se pueden observar en pulmón, riñón o vasos sanguíneos. En el pulmón las imágenes radiológicas pueden variar desde lesiones nodulares sólidas a patrones broncovasculares o alveolointersticiales (con presencia de imágenes en panal de abeja y/o vidrio deslustrado)<sup>47</sup>. En los riñones se pueden encontrar lesiones nodulares hipodensas de predominio cortical o una afectación parcheada difusa<sup>48</sup>. Por último, la afectación vascular en la ER-IgG4 ocurre principalmente en la aorta (tanto en su porción torácica como abdominal) y sus ramas principales, en donde la imagen característica es el engrosamiento homogéneo de la pared vascular<sup>49</sup>.

### Respuesta al tratamiento

La respuesta al tratamiento esteroideo es característica de la PAI, tanto que se considera un criterio diagnóstico tanto en los criterios de la Clínica Mayo como en los criterios de Kim (Corea)<sup>50</sup>. De forma general, parece que las manifestaciones extrapancreáticas de la ER-IgG4 responden de manera satisfactoria al tratamiento con glucocorticoides<sup>51</sup>.

### Criterios diagnósticos

Actualmente no existen criterios diagnósticos validados para la ER-IgG4. Si bien en 2011 se consensuaron los criterios histopatológicos de la enfermedad (tabla 3), muchos investigadores se han esforzado en elaborar criterios diagnósticos que permitan prescindir de la necesidad de realizar a todos los pacientes un estudio histológico, especialmente en órganos de difícil acceso a la biopsia (como la aorta). Por ejemplo, Okazaki et al. han propuesto unos criterios diagnósticos en los que a las características histopatológicas mayores de la enfermedad se unían 2 criterios no histológicos: la presencia de tumefacción difusa o focal en uno o varios órganos y niveles séricos elevados (> 135 mg/dl) de IgG4<sup>52</sup>. Unos criterios parecidos, con el fin de homogeneizar a los pacientes que se van a incluir en estudios clínicos, han sido propuestos por Carruthers et al., a los que añaden un criterio radiológico (imagen radiológica típica de ER-IgG4), y matizan que las concentraciones de IgG4 en suero han de ser 1,5 veces mayores que el límite alto de la normalidad<sup>53</sup>.

El diagnóstico diferencial de la ER-IgG4 es amplio (tabla 5), y va a depender del órgano afecto<sup>54</sup>.

### Tratamiento

El tratamiento de la ER-IgG4 depende principalmente de la sintomatología ya que, dada la naturaleza de la enfermedad, y su habitual carácter subagudo e indolente, en muchas ocasiones el diagnóstico va a ser una hallazgo casual sin repercusión orgánica significativa. En alguna ocasión, incluso, la clínica mejora sin tratamiento alguno<sup>55</sup>. La experiencia en el tratamiento de la ER-IgG4 se extrapola de estudios principalmente centrados en la PAI. Además, la evidencia disponible se basa en estudios retrospectivos observacionales, ya que no hay publicados estudios prospectivos aleatorizados y controlados.

Los glucocorticoides suponen el pilar básico del tratamiento de la ER-IgG4<sup>51</sup>. Estos han demostrado ser eficaces en la PAI, consiguiendo mejores tasas de remisión clínica, disminuyendo el tiempo hasta la remisión y mejorando la función exocrina

**Tabla 5**  
Diagnóstico diferencial de la enfermedad relacionada con IgG4

|  |
|--|
| <i>Enfermedades neoplásicas</i>  |
| Linfomas (incluyendo linfomas MALT)  |
| Otras neoplasias sólidas (dependiendo del órgano afecto)                           |
| <i>Enfermedades infecciosas</i>  |
| Virus (VIH, CMV, EBV, VHC, VHB...)   |
| Bacterias ( <i>Treponema pallidum</i> , <i>Coxiella</i> ...)                       |
| Micobacterias ( <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , micobacterias no tuberculosas) |
| Otras (parásitos, hongos)  |
| <i>Enfermedades autoinmunes/inflamatorias</i>                                      |
| Sarcoidosis  |
| Vasculitis de vaso grande (arteritis de Takayasu y arteritis de células gigantes)  |
| Vasculitis ANCA +  |
| Enfermedad de Behçet   |
| Lupus eritematoso sistémico  |
| Hepatitis autoinmune   |
| Cirrosis biliar primaria   |

ANCA: anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo; CMV: citomegalovirus; EBV: Epstein-Barr virus (virus Epstein-Barr); MALT: *mucosa-associated lymphoid tissue* (tejido linfoide asociado a mucosas); VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

pancreática<sup>56</sup>. Asimismo se ha visto que el mantenimiento de dosis bajas de glucocorticoides en la PAI puede prevenir recidivas<sup>46</sup>.

El régimen de glucocorticoides más aceptado es el publicado en un consenso japonés sobre tratamiento de la PAI<sup>57</sup>. En el mismo se recomienda una dosis de prednisona inicial de 0,6 mg/kg/día que se ha de mantener entre 2 y 4 semanas para luego disminuir gradualmente a ritmo de 5 mg cada 1-2 semanas hasta alcanzar a los 2-3 meses una dosis de mantenimiento de entre 2 y 5 mg<sup>57</sup>. Esta dosis se puede mantener durante años según la evolución clínica<sup>57</sup>. Con estas dosis la tasa de recaída publicada a pesar del tratamiento de mantenimiento es de aproximadamente el 25%<sup>46</sup>. Una pauta inicial similar pero de menor duración (11 semanas) ha sido propuesta por el grupo de la Clínica Mayo<sup>23</sup>. Sin embargo, con este régimen, la tasa de recidiva es de hasta el 50% tras la finalización del tratamiento esteroideo<sup>23</sup>.

A pesar de la respuesta inicial al tratamiento esteroideo, las tasas de recidiva clínica publicadas oscilan entre el 26%<sup>56</sup> y el 92%<sup>46</sup>, aumentando el riesgo de recidiva con el tiempo<sup>46</sup>, especialmente si se suspenden los glucocorticoides<sup>56</sup>. Estas tasas de recidivas, junto con los efectos adversos propios de los glucocorticoides, especialmente en una población de media de edad avanzada hacen necesaria la búsqueda de nuevas aproximaciones terapéuticas mediante el uso de otros fármacos inmunodepresores. Sin embargo, hasta la fecha, y debido a la rareza de la enfermedad, es poca la evidencia que avale el uso de estos fármacos, y las recomendaciones se basan principalmente en la experiencia publicada en casos clínicos o series retrospectivas.

El uso de azatioprina (AZA) o micofenolato de mofetil (MMF) se extrapola de la experiencia en otras enfermedades autoinmunes como la hepatitis autoinmune. En la experiencia de la Clínica Mayo los 6 pacientes que recayeron tras la retirada de glucocorticoides y fueron tratados con estos fármacos en monoterapia (4 con AZA, 2 con MMF) se mantuvieron en remisión durante el periodo de seguimiento (media de 6 meses)<sup>23</sup>. En un estudio multicéntrico publicado recientemente se utilizó AZA en 68 pacientes con PAI en recaída tras la retirada de glucocorticoides, siendo eficaz en la inducción en 56 (85%)<sup>14</sup>. En este mismo estudio se utilizó MMF en 8 pacientes y ciclosporina en 3, con una tasa global de respuesta del 86%<sup>14</sup>. Sin embargo, en otro trabajo publicado por Hart et al.<sup>58</sup>, las tasas de remisión en pacientes con PAI en recaída fueron del 23% y del 27% en los pacientes tratados con AZA (n = 31) y MMF (n = 11) respectivamente.

El RTX se postula como un fármaco prometedor en la ER-IgG4 gracias a los resultados obtenidos con este anticuerpo monoclonal quimérico. Khosroshahi et al.<sup>45</sup> han publicado su experiencia con el uso de RTX en 10 pacientes con ER-IgG4. El 90% de los pacientes mostró respuesta clínica al primer mes de tratamiento. Además los 10 pacientes pudieron suspender la prednisona y el tratamiento inmunodepresor asociado<sup>45</sup>. En este trabajo observaron también que el RTX conseguía descender hasta valores normales los niveles de IgG4 en el 80% de los pacientes, un descenso que no ocurría en otras subclases de IgG. Los 2 pacientes que no normalizaron las concentraciones séricas de IgG4 presentaron recaídas clínicas que coincidían, además, con elevaciones de la inmunoglobulina<sup>45</sup>. Actualmente hay un ensayo clínico en marcha que pretende profundizar en el conocimiento sobre la eficacia y seguridad del RTX en la ER-IgG4 (ClinicalTrials.gov: noNCT01584388).

## Conclusiones

La ER-IgG4 es una enfermedad inflamatoria multisistémica de etiología todavía no aclarada cuyo espectro clínico abarca múltiples síndromes considerados previamente idiopáticos y organoespecíficos. Su prevalencia e incidencia son poco conocidas, y probablemente es infraestimada, al tratarse de una enfermedad de reciente definición, si bien el interés en su estudio ha crecido exponencialmente en los últimos años. Su manifestación más característica es la formación de tumores inflamatorios en diferentes órganos, asociados frecuentemente a altas concentraciones de IgG4 en plasma, que comparten una histología característica común. El tratamiento se basa principalmente en el uso de glucocorticoides, si bien la utilización de otros fármacos, principalmente el RTX, se está incrementando.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012;366:539-51.
2. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001;344:732-8.
3. 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.
4. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3061-7.
5. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bosch X, Stone JH. The clinical spectrum of IgG4-related disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13:1203-10. 10.1016/j.autrev.2014.08.013.
6. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T. Immunoglobulin G4: An odd antibody. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:469-77.
7. Aoki S, Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Nakao H, Joh T, et al. Immunohistochemical study of autoimmune pancreatitis using anti-IgG4 antibody and patients' sera. *Histopathology*. 2005;47:147-58.
8. Löhr JM, Faissner R, Koczan D, Bewerunge P, Bassi C, Brors B, et al. Autoantibodies against the exocrine pancreas in autoimmune pancreatitis: Gene and protein expression profiling and immunoassays identify pancreatic enzymes as a major target of the inflammatory process. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2060-71.
9. Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, Takahira M, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology*. 2007;45:1538-46.
10. Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, Yagi H, Hori S, Fehervari Z, et al. Foxp3+ CD25+ CD4+ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. *Immunol Rev*. 2006;212:8-27.
11. Detlefsen S, Sipos B, Zhao J, Drewes AM, Klöppel G. Autoimmune pancreatitis: Expression and cellular source of profibrotic cytokines and their receptors. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:986-95.
12. Deshpande V, Zen Y, Chan J, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25:1181-92.
13. Cheuk W, Chan JK. IgG4-related sclerosing disease: A critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. *Adv Anat Pathol*. 2010;17:303-32.

14. Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czakó L, et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: A multicentre, international analysis. *Gut*. 2013;62:1771-6.
15. Patel H, Khalili K, Kyoung KT, Yazdi L, Lee E, May G, et al. IgG4 related disease-a retrospective descriptive study highlighting Canadian experiences in diagnosis and management. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:168.
16. Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Ohyama Y, Shimizu M, Nakashima H, et al. Clinical characteristics of Mikulicz's disease as an IgG4-related disease. *Clin Oral Investig*. 2013;17:1995-2200.
17. Geyer JT, Ferry JA, Harris NL, Stone JH, Zukerberg LR, Lauwers GY, et al. Chronic sclerosing sialadenitis (Küttner tumor) is an IgG4-associated disease. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:202-10.
18. Cheuk W, Yuen HK, Chan JK. Chronic sclerosing dacryoadenitis: Part of the spectrum of IgG4-related Sclerosing disease? *Am J Surg Pathol*. 2007;31:643-5.
19. Sato Y, Ohshima K, Ichimura K, Sato M, Yamadori I, Tanaka T, et al. Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology. *Pathol Int*. 2008;58:465-70.
20. Espinoza GM. Orbital inflammatory pseudotumors: Etiology, differential diagnosis, and management. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12:443-7.
21. Björnsson E, Chari ST, Smyrk TC, Lindor K. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: Description of an emerging clinical entity based on review of the literature. *Hepatology*. 2007;45:1547-54.
22. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, Rauws EA, Spanier BW, Poen AC, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2013;58:2045-55.
23. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology*. 2008;134:706-15.
24. Umemura T, Zen Y, Hamano H, Ichijo T, Kawa S, Nakanuma Y, et al. IgG4 associated autoimmune hepatitis: a differential diagnosis for classical autoimmune hepatitis. *Gut*. 2007;56:1471-2.
25. Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Fujinaga Y, Ozaki Y, Maruyama M, et al. Clinical features of a new disease concept IgG4-related thyroiditis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42:325-33.
26. Kakudo K, Li Y, Hirokawa M, Ozaki T. Diagnosis of Hashimoto's thyroiditis and IgG4-related sclerosing disease. *Pathol Int*. 2011;61:175-83.
27. Watson SJ, Jenkins DA, Bellamy CO. Nephropathy in IgG4-related systemic disease. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:1472-7.
28. Cornell LD, Chicano SL, Deshpande V, Collins AB, Selig MK, Lauwers GY, et al. Pseudotumors due to IgG4 immune-complex tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune pancreatocentric disease. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:1586-97.
29. 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*. 2010;78:1016-23.
30. Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, Shinagare S, Sainani N, Hasserjian RP, et al. Rethinking Ormond's disease: "idiopathic" retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92:82-91.
31. Zen Y, Inoue D, Kitao A, Onodera M, Abo H, Miyayama S, et al. IgG4-related lung and pleural disease: A clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:1886-93.
32. Stone JR. Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG-4 related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:88-94.
33. Sato Y, Takeuchi M, Takata K, Ohno K, Iwaki N, Orita Y, et al. Clinicopathologic analysis of IgG4-related skin disease. *Mod Pathol*. 2013;26:523-33.
34. Lu LX, della-Torre E, Stone JH, Clark SW. IgG4-related hypertrophic pachymeningitis: Clinical features, diagnostic criteria, and treatment. *JAMA Neurol*. 2014;71:785-9.
35. Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Taniguchi M, Yamamoto M, Matsumoto R, et al. The prevalence of IgG4-related hypophysitis in 170 consecutive patients with hypopituitarism and/or central diabetes insipidus and review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2013;170:161-7.
36. Buijs J, Maillette de Buy Wenniger L, van Leenders G, Verheij J, van Onna I, Hansen B, et al. Immunoglobulin G4-related prostatitis: A case-control study focusing on clinical and pathologic characteristics. *Urology*. 2014;83:521-6.
37. Dieckmann KP, Struss WJ, Frey U, Nahler-Wildenhain M. Paratesticular fibrous pseudotumor in young males presenting with histological features of IgG4-related disease: Two case reports. *J Med Case Rep*. 2013;7:225.
38. Cheuk W, Chan AC, Lam WL, Chow SM, Crowley P, Lloyd R, et al. IgG4-related sclerosing mastitis: Description of a new member of the IgG4-related sclerosing diseases. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:1058-64.
39. Chen H, Lin W, Wang Q, Wu Q, Wang L, Fei Y, et al. IgG4-related disease in a Chinese cohort: A prospective study. *Scand J Rheumatol*. 2014;43:70-4.
40. Takikita-Suzuki M, Ishida M, Okabe H. Re-evaluation of IgG4 in systemic fibroinflammatory disease with intracardiac involvement. *Hum Pathol*. 2010;41:458-9.
41. Morita T, Izawa A, Hamano H, Asano N, Kozuka A, Moteki H, et al. Significant pericardial involvement of immunoglobulin G4-related disease. *Ann Thorac Surg*. 2014;98:e47-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.04.069>
42. Sah RP, Chari ST. Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:108-13.
43. Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1646-53.
44. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2014;74:14-8. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204907>
45. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, Unizony S, Bloch DB, Stone JH. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: Lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91:57-66.
46. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009;58:1504-7.
47. Inoue D, Zen Y, Abo H, Gabata T, Demachi H, Kobayashi T, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology*. 2009;251:260-70.
48. Takahashi N, Kawashima A, Fletcher JG, Chari ST. Renal involvement in patients with autoimmune pancreatitis: CT and MR imaging findings. *Radiology*. 2007;242:791-801.
49. Inoue D, Zen Y, Abo H, Gabata T, Demachi H, Yoshikawa J, et al. Immunoglobulin G4-related periaortitis and periarthritis: CT findings in 17 patients. *Radiology*. 2011;261:625-33.
50. Gardner TB, Levy MJ, Takahashi N, Smyrk TC, Chari ST. Misdiagnosis of autoimmune pancreatitis: A caution to clinicians. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1620-3.
51. Khosroshahi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:67-71.
52. Okazaki K, Umehara H. Are classification criteria for IgG4-RD now possible? The concept of IgG4-related disease and proposal of comprehensive diagnostic criteria in Japan. *Int J Rheumatol*. 2012. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/357071>
53. Carruthers MN, Stone JH, Khosroshahi A. The latest on IgG4-RD: A rapidly emerging disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24:60-9.
54. Perez Alaminos R, Espinoza LR, Zea AH. The great mimicker: IgG4-related disease. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1267-73.
55. Kubota K, Iida H, Fujisawa T, Yoneda M, Inamori M, Abe Y, et al. Clinical factors predictive of spontaneous remission or relapse in cases of autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2007;66:1142-51.
56. Ito T, Nishimori I, Inoue N, Kawabe K, Gibo J, Arita Y, et al. Treatment for autoimmune pancreatitis: Consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol*. 2007;42(18 Suppl):50-8.
57. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Tanaka M. Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol*. 2010;45:471-7.
58. 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.