

INFORMES DE CASO

Enfermedad relacionada con IgG4, según criterios ACR/EULAR 2019 sin evidencia de IgG4 en sangre.

IgG4-related disease according to ACR/EULAR 2019 criteria without evidence of IgG4 in blood.

Rosa Elena Salazar Ponce¹, Jessica Esperanza Pinzón Sosoranga², Rómulo Abad Villacís Tamayo¹, Pola Genoveva Velasteguí Cabezas³, Elba Jakeline Salazar Amaya³.

¹Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Unidad Técnica de Reumatología. Quito-Ecuador.

²Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Unidad Técnica de Medicina Interna. Quito-Ecuador.

³Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Unidad Técnica de Anatomía Patológica. Quito-Ecuador.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La enfermedad relacionada con IgG4 es una patología fibroinflamatoria multiorgánica, de origen desconocido, que simula trastornos malignos, infecciosos e inflamatorios. Los criterios del American College of Rheumatology y la European League against Rheumatism 2019, son útiles para el diagnóstico diferencial de ésta enfermedad cuando se no se cuenta con evidencia de inmunoglobulina G4 en sangre. **CASO CLÍNICO.** Paciente hombre de 45 años de edad, nacido en Ambato-Ecuador, con ingreso en noviembre del 2017, en emergencias del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, con presencia de tos con hemoptisis leve, febrícula, astenia, pérdida de peso e hiporexia de dos semanas de evolución. Se realizó múltiples exámenes, tras observar infiltrados pulmonares intersticiales, con elevación de inmunoglobulina G en suero, negativas para malignidad; se sospechó de enfermedad relacionada a inmunoglobulina G4. Se ampliaron los estudios para descartar otras patologías más prevalentes y cuyo diferencial es primordial. Se inició tratamiento con prednisona y micofenolato con buena respuesta clínica; durante dos años. **DISCUSIÓN.** La evidencia científica registró que el hallazgo más importante en la enfermedad relacionada con inmunoglobulina G4 fue un aumento de sus niveles séricos. La recurrencia de la enfermedad en un órgano afectado o la aparición de un nuevo órgano involucrado pudo conducir al diagnóstico en el caso presentado. **CONCLUSIÓN.** La enfermedad relacionada con inmunoglobulina G4 al ser una patología heterogénea, inmunomediada, al simular otras afecciones puede retrasar el diagnóstico; se debe tener una alta sospecha clínica, si al excluir otros procesos infecciosos, autoinmunes y/o neoplásicos, hay evidencia de patología fibroesclerosante multiorgánica sin causa establecida.

Palabras clave: Enfermedad relacionada con Inmunoglobulina G4; Enfermedades Autoinmunes; Enfermedad de Mikulicz; Glucocorticoides/uso terapéutico; Insuficiencia Multiorgánica; Enfermedades Reumáticas/diagnóstico.

ABSTRACT

INTRODUCTION. IgG4-related disease is a multiorgan fibroinflammatory pathology of unknown origin that mimics malignant, infectious, and inflammatory disorders. The criteria of the American College of Rheumatology and the European League against Rheumatism 2019 are useful for the differential diagnosis of this disease when there is no evidence of immunoglobulin G4 in blood. **CLINICAL CASE.** 45-year-old male patient, born in Ambato-Ecuador, with admission in November 2017, in the emergency room of the Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, with the presence of cough with mild hemoptysis, fever, asthenia, weight loss and hyporexia of two weeks of evolution. Multiple tests were performed, after observing interstitial pulmonary infiltrates, with elevated serum immunoglobulin G, negative for malignancy; immunoglobulin G4-related disease was suspected. Studies were extended to rule out other more prevalent pathologies whose differential is paramount. Treatment with prednisone and mycophenolate was started with good clinical response; for two years. **DISCUSSION.** The scientific evidence recorded that the most important finding in immunoglobulin G4-related disease was an increase in its serum levels. Recurrence of the disease in an affected organ or the appearance of a new involved organ could have led to the diagnosis in the presented case. **CONCLUSION.** Immunoglobulin G4-related disease, being a heterogeneous, immune-mediated pathology, by simulating other conditions may delay diagnosis; a high clinical suspicion should be maintained if, when other infectious, autoimmune and/or neoplastic processes are excluded, there is evidence of multiorgan fibrosclerosing pathology without established cause.

Keywords: Immunoglobulin G4-Related Disease; Autoimmune Diseases; Mikulicz' Disease; Glucocorticoids/therapeutic use; Multiple Organ Failure; Rheumatic Diseases/diagnosis.



CAMBios

<https://revistahcam.iesgob.ec/index.php/cambios/issue/archive>

ISSN-Impreso: 1390-5511

ISSN - Electrónico: 2661-6947

Periodicidad: semestral

Vol. 20 (2) Jul-Dic 2021

revista.hcam@iesgob.ec

DOI: <https://doi.org/10.36015/cambios.v20.n2.2021.700>

Cómo citar este artículo:

Salazar RE, Pinzón JE, Villacís RA, Velasteguí PG, Salazar EJ. Enfermedad relacionada con IgG4, según criterios ACR/EULAR 2019 sin evidencia de IgG4 en sangre. Cambios rev. méd. 2021; 20(2):94-102.

Correspondencia:

Dra. Rosa Elena Salazar

Av. Ayacucho N19-63 y Av. 18 de septiembre. Quito-Ecuador.

Código Postal: 170103

Correo: rosaelenasp@gmail.com

Teléfono: (593) 2944400

Recibido: 2021-06-16

Aprobado: 2021-12-28

Publicado: 2021-12-30

Copyright: ©HECAM



INTRODUCCIÓN

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es una patología fibroinflamatoria multiorgánica, de origen desconocido, que simula trastornos malignos, infecciosos e inflamatorios^{1,2}. Fue descrita por primera vez en pacientes con pancreatitis esclerosante que tenían niveles elevados de IgG4+ en suero³. Con el paso del tiempo se evidenció que varias enfermedades tenían en común niveles altos de IgG4, con un hallazgo adicional, la evidencia de infiltración de células plasmáticas positivas para IgG4 en sus tejidos². Las características histológicas de la enfermedad son: presencia de esclerosis de patrón estoriforme, denso infiltrado linfoplasmocitario, y proporción aumentada de células positivas para IgG4 por inmunohistoquímica respecto a las positivas para IgG. El promedio de esta proporción es una relación de células IgG4+/IgG+ mayor al 40%, pero el criterio varía según el órgano afectado¹⁻³. Al utilizar dichos hallazgos histológicos, se estimó que la prevalencia de la (ER-IgG4) en Japón es de 2,63-10,2 casos por millón de habitantes, con una incidencia de 336-1 300 casos nuevos por año, es más frecuente en hombres en edades comprendidas entre los 50 a 70 años, las lesiones se dan en diversos órganos como: páncreas, conductos biliares, glándulas lagrimales, glándulas salivales, tiroides, pulmones, hígado, riñones, sistema nervioso central y periférico^{4,5}. Tanto la tiroiditis de Riedel (tiroiditis fibrosante) como el tumor de Küttner (aumento de tamaño de glándulas submandibulares con fibrosis), la enfermedad de Ormond (fibrosis retroperitoneal) y la de Mikulicz se clasifican dentro del espectro de (ER-IgG4). Aunque los síntomas clínicos varían respecto del órgano afectado, en algunos pacientes se manifiesta con complicaciones graves, como síntomas de obstrucción o compresión debido a organomegalia, hipertrofia o disfunción orgánica causada por la infiltración celular o fibrosis. El tratamiento se basa en corticoides, drogas modificadoras de la enfermedad y terapia biológica anti CD 20⁶. Esta entidad es considerada poco frecuente y su diagnóstico representa un reto clínico por lo que se considera importante dar a conocer el caso de un paciente con síntomas y signos compatibles con esta patología.

CASO CLÍNICO

Paciente hombre de 45 años de edad, nacido en Ambato-Ecuador, admitido por emergencias en noviembre del 2017, con presencia de tos con hemoptisis leve, febrícula, astenia, pérdida de peso (10kg) e hiporexia de dos semanas de evolución. Al examen físico se observó edema periorbital con eritema conjuntival y secreción purulenta, parótidas incrementadas de tamaño, murmullo vesicular abolido en base izquierda con crepitantes secos bilaterales. Figura 1.

En sus antecedentes personales tiene un largo historial de hospitalizaciones previas, entre los que se destacan una sialoadenitis crónica desde los 25 años de edad, hipertrofia de glándulas lacrimales y episodios de dacriocistitis a repetición que requirió dacriocistorrinostomía a los 40 años de edad, además eritema y edema generalizado palpebral filiado como una celulitis periorbitaria recurrente desde los 42 años, que requirió de tratamiento antibiótico con mejoría parcial e hipertrofia de glándulas parótidas; a los 43 años se diagnosticó de pancreatitis crónica que precipitó insuficiencia pancreática en tratamiento con enzimas pancreáticas e insulina, requirió además de una derivación bilio-digestiva con "Y de Roux" por estenosis benigna en la región distal del colédoco; en el histopatológico se describieron paredes engrosadas y fibróticas de 1 cm de espesor y luz de 8 mm,



Figura 1. Hipertrofia de parótidas y edema periorbitario.

Fuente. Base de datos de la investigación.

que fue compatible con un proceso inflamatorio crónico de actividad moderada. En el momento del ingreso al Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM), se realizaron varios estudios de laboratorio. Tabla 1.

Tabla 1. Resultados de exámenes realizados al paciente.

Estudios de laboratorio	Resultados
Biometría hemática	Contaje de celularidad y plaquetas son normales
Función renal	Urea, creatinina y EMO sin alteraciones
Proteinograma	Proteínas totales 6,50 gr/dl Albumina: 2,5 gr/dl (3,5-5,5 gr/dl) IGG total 2 230 mg/dl Electroforesis de proteínas con hipergammaglobulinemia policlonal
Perfil hepático	AST 123 mg/dl ALT 120,3 mg/dl Fosfatasa alcalina: 608 mg/dl GGT: 476 mg/dl Bilirrubina Total 1,24 mg/dl B. Directa: 0,30 mg/dl B. Indirecta: 0,94 mg/dl
Pruebas de enfermedad autoinmune	ANA por IFI 1/40, los anticuerpos anti Ro y anti La son negativos, Anti DNA negativo, C3-C4 normales, Anti SM negativo, Anticoagulante lúpico negativo, B2 glicoproteína Ig G y M negativo, Cardiolipinas negativos, Coombs directo negativo, Proteína en orina de 24 horas 130 mg/24 horas, CPK negativo, Anti SCL 70 negativos, anticentrómero negativo, Anti JO, Anti-RNP negativos. Crioglobulinas negativas, ANCA P Y C negativos.
IgG4	81,9 mg/dl (muestra enviada 30 días posterior al egreso hospitalario)

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por: Autores.

En la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) de tórax, se observaron áreas de consolidación, engrosamiento septal, bronquiectasias y ganglios mediastinales menores a 20 mm en nivel 4, 5 y 6. Figura 2.

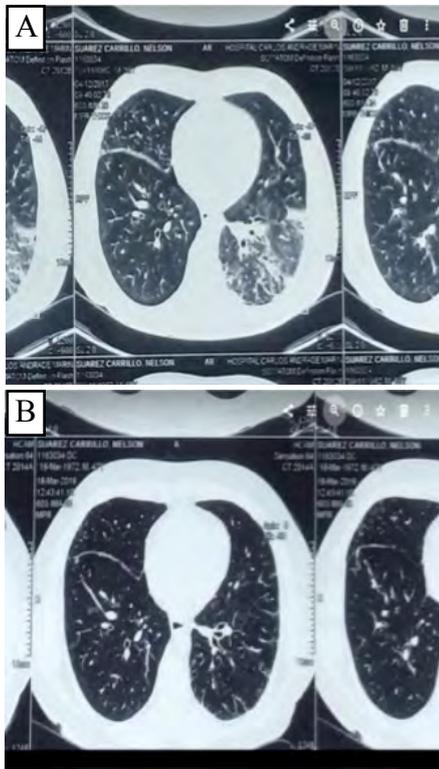


Figura 2. A. TACAR 2017 Engrosamiento intersticial reticular nodular. Vidrio deslustrado mayor compromiso basal. B. TACAR 2019 Engrosamiento intersticial interlobulillar regresión de vidrio y consolidación. Fuente. Base de datos de la investigación.

La broncoscopia fue normal, se realizó lavado bronquioalveolar, cepillado y biopsia transbronquial del lóbulo inferior izquierdo; el histopatológico mostró intersticio engrosado e infiltrado linfoplasmocitario denso CD138 positivo en células plasmáticas, tricrómico positivo en proliferación de fibras colágenas en el intersticio pulmonar. No fue posible realizar el conteo de células plasmáticas IgG4/IgG por falta de reactivo. Los cultivos bacteriológicos, micótico y para micobacterias fueron negativos, se complementó con reacción de cadena de la polimerasa (PCR) para micobacterias que también fue negativo. La gammagrafía ósea fue normal. En la tomografía de abdomen se describió un páncreas homo-

gáneo, adelgazado, hígado normal; adrenales, riñones y bazo sin alteraciones, no se observan adenopatías retroperitoneales ni inguinales. Por compromiso poliglandular se solicitó biopsia de parótida en la que se reportó celularidad alc; kappa; lambda: positivos, CD68; CD138: positivo difuso BCL6; CD34; S100; panq: negativos, compatible con reemplazo completo de glándula por infiltrado linfoplasmocitario. Figura 3.

liares con períodos de exacerbación. En la última hospitalización se observaron infiltrados pulmonares intersticiales, con elevación de IgG en suero, con muestras negativas para malignidad; se sospechó de enfermedad relacionada a IgG4. Se ampliaron los estudios para descartar otras patologías más prevalentes y cuyo diferencial es primordial, como infecciones crónicas a micobacterias, hongos, sífilis; neoplasias asociadas a células plas-

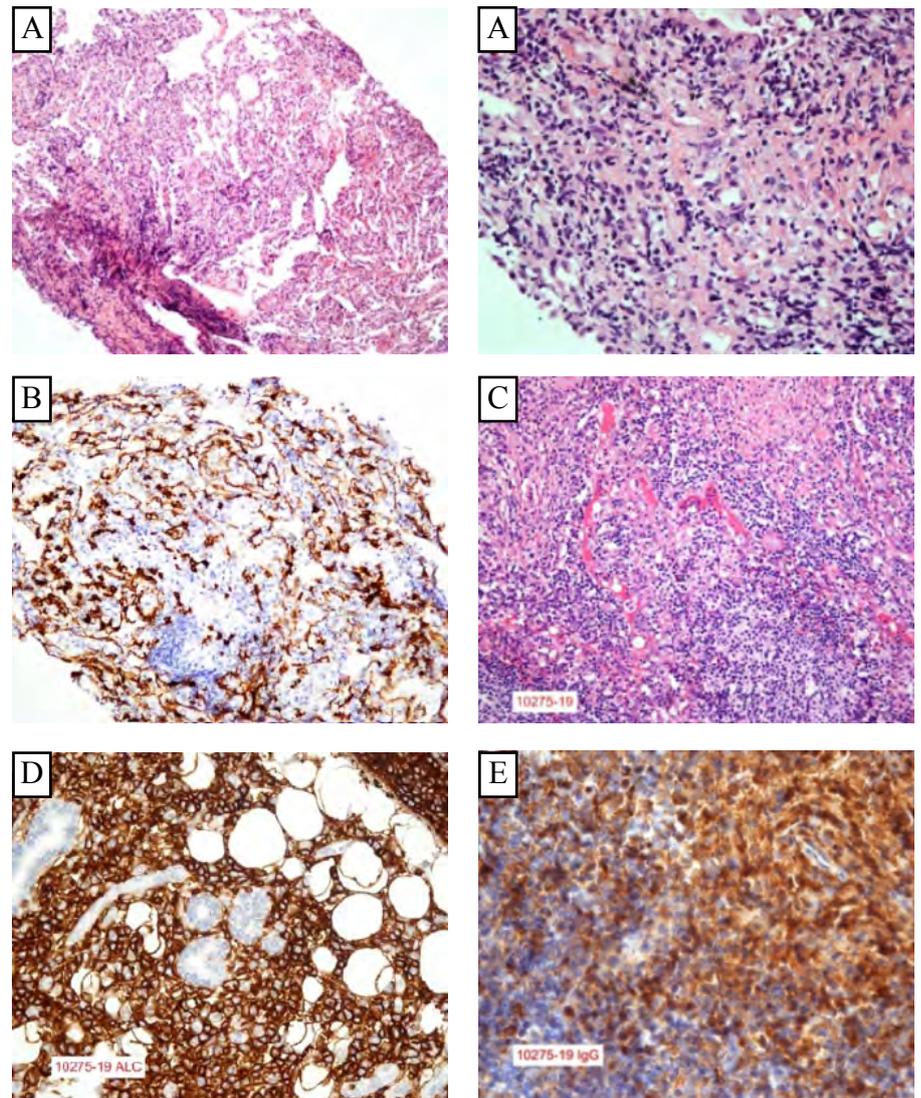


Figura 3. Estudios histopatológicos de biopsia pulmonar transbronquial y glándula parótida. A. Parénquima pulmonar hematoxilina eosina (HE) muestran intersticio engrosado e infiltrado linfoplasmocitario denso. No hay malignidad B. CD138 en parénquima pulmonar: Positivo en células plasmáticas. C. HE muestra un reemplazo completo del parénquima de la glándula parótida por infiltrado linfoplasmocitario predominante D. Inmunohistoquímica (IHC): ALC E. IHC: IgG

Es un paciente con compromiso inflamatorio crónico de glándulas lacrimales, salivales, parótidas, páncreas y vías bi-

máticas, linfoma, adenocarcinoma pulmonar; síndrome de Sjogren, vasculitis granulomatosas, sarcoidosis. Tabla 2.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de enfermedad relacionada a IgG4. Por órganos y sistemas

Órgano	Diagnóstico diferencial	Órgano	Diagnóstico diferencial
Órbita y tejido periorbital	Linfoma	Glándula Pituitaria	Neoplasia
	Granulomatosis con poliangiitis		Histiocitosis
	Enfermedad de Graves		Hipofisis primaria
	Sarcoidosis		Hipofisis secundaria (sarcoidosis, inducida por ipilimumab)
Oídos, nariz, senos paranasales	Patología alérgica	Nódulos linfoides	Enfermedad de Castleman
	Granulomatosis con poliangiitis		Linfoma
	Sarcoma		Sarcoidosis
	Infección crónica		Lupus Eritomatosos Sistémico
Glándulas salivales	Enfermedad de Churg-Strauss	Pulmón	Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto
	Linfoma		Malignidad (adenocarcinoma o carcinoma bronquioalveolar)
	Enfermedad de Sjögren		Tumor miofibroblástico inflamatorio
	Sarcoidosis		Sarcoidosis
Sialodocolitiasis	Sialodocolitiasis		Granulomatosis con poliangiitis
			Enfermedad de Castleman
			Granulomatosis linfomatoide
			Enfermedad Pulmonar Intersticial Idiopática
Meninges	Paquimeningitis hipertrófica idiopática	Glándula Tiroides	Enfermedad de Erdheim-Chester
	Arteritis de células gigantes		Linfoma tiroideo
	Granulomatosis con poliangiitis		Carcinoma tiroideo diferenciado (variante papilar)
	Tumor miofibroblástico inflamatorio		Otras enfermedades Malignas
Hígado	Linfoma	Páncreas	
	Sarcoidosis		Cáncer pancreático
	Colangiocarcinoma		
Colangitis esclerosante primaria	Colangitis esclerosante primaria	Riñón	Linfoma
	Carcinoma Hepatocelular		Carcinoma de células renales
			Nefritis tubulointersticial inducida por drogas
Aorta	Histiocitosis		Glomerulonefritis membranosa inducida por drogas
	Sarcoidosis		Glomerulonefritis necrotizante Pauci-immune
	Enfermedad de Erdheim-Chester		Sarcoidosis
	Vasculitis de grandes vasos (Arteritis de células gigantes o Takayasu)		Enfermedad de Sjögren
Linfoma	Linfoma		Lupus eritematoso sistémico (nefropatía membranosa)
	Sarcoidosis		Cáncer pancreático
	Enfermedad de Erdheim-Chester		Colangiocarcinoma
	Vasculitis de grandes vasos (Arteritis de células gigantes o Takayasu)		Colangitis esclerosante primaria
Aortitis infecciosa	Aortitis infecciosa	Vía biliar	
Retroperitoneo	Linfoma		Linfoma Cutáneo
	Sarcoma		
	Fibrosis retroperitoneal inducida por Metisergida		
Fibrosis retroperitoneal idiopática	Fibrosis retroperitoneal idiopática		
Próstata	Hipertrofia prostática benigna	Piel	

Fuente. Kamizawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH, 2015. IgG4-related disease. *The Lancet*, 385 (9976), 1460-1471.³. Trad por. Autores.

Se aplicaron los criterios de exclusión de otras patologías que simulan enfermedad por IgG4 (tabla 3), se determinó que los dominios que puntúan para enfermedad por IgG4 son: intenso infiltrado linfoplasmocitario, hipertrofia de glándulas lacrimales y parótidas, engrosamiento peribroncovascular y septal cuyos puntajes suman 22, se requieren 20 o más puntos para determinar la presencia de esta patología. Tabla 3.

Se decidió el inicio de tratamiento con prednisona a 40 mg por día, con disminución progresiva, tuvo una descompensación simple de diabetes que requirió ingreso a emergencia donde se incrementó la insulinización, por lo que se añadió al

tratamiento micofenolato 1 500 mg por día, lo que permitió el destete progresivo de corticoides con buena respuesta clínica; mejoró el compromiso poliglandular, remisión de la dacrioadenitis, regresión del tamaño de glándulas parótidas, requerimiento mínimo de insulina, ha permanecido en tratamiento por dos años, al momento sin esteroides, continuó con micofenolato, en último control tomográfico de tórax se observó regresión de patrón en vidrio deslustrado y consolidación como se muestra en la figura 3.

DISCUSIÓN

La presencia de compromiso poliglandular con síntomas constitucionales que no son atribuidos a patologías autoin-

munes, infecciosas o tumorales orienta al diagnóstico de una enfermedad relacionada con IgG4; se ha llegado a señalar que la enfermedad de Mikulicz (1892) caracterizada por inflamación simétrica de las glándulas lagrimal, parótida y submandibular, con infiltración masiva de células mononucleares, el tumor de Küttner (1896) denominada como sialoadenitis crónica esclerosante caracterizada por crecimiento tumoral de la glándula submandibular, la tiroiditis de Riedel y la enfermedad de Odmond (fibrosis retroperitoneal) corresponden al amplio espectro clínico de la enfermedad relacionada con IgG4^{4,5}. Se suman a estos hallazgos la pancreatitis con hipergamaglobulinemia que se ha señalado como un prototipo de pancreatitis autoinmune (PAI), que se caracterizó por el hallazgo de escleritis linfoplasmocítica, hallazgo típico de la PAI relacionada con enfermedad por IgG4. El hallazgo histórico más importante en la enfermedad relacionada con IgG4 que fue un aumento de niveles séricos de IgG4 en pacientes japoneses con PAI⁷. Alrededor del 60–80% de estos pacientes mostraron ictericia obstructiva con colangitis esclerosante (colangitis esclerosante relacionada con IgG4), cuya imagen no varía de la colangitis esclerosante primaria (CEP), cáncer de páncreas y colangiocarcinoma⁸. Uno de los hallazgos más interesantes fue que la respuesta a los esteroides y el pronóstico de la colangitis esclerosante asociada a la PAI difirieron de los pacientes con CEP, lo que sugiere diferentes afecciones patológicas⁹. Se sugirió que la PAI es una enfermedad esclerosante sistémica, esto se basó en los hallazgos de que el páncreas y otros órganos afectados tienen fibrosis con abundante infiltración de células plasmáticas IgG4 positivas¹⁰. El perfil histológico y clínico adicional de los pacientes con PAI revela dos subtipos distintos, tipo 1 y tipo 2. La PAI tipo 1 se clasifica como una manifestación pancreática de IgG4 y es probable que sea una enfermedad sistémica con un proceso inmunológico anormal. Se piensa que la PAI tipo 2 es una enfermedad pancreática específica con lesión epitelial granulocítica (LEG) y coexistencia ocasional con colitis ulcerosa^{9,10}. Sobre la base de estos hallazgos, los miembros de los Comités de Investigación Japoneses para “Enfermedad Esclerosante Relacionada con

Tabla 3. Criterios de exclusión para enfermedad relacionada con Ig-G4.

Criterios	Detalle
Clínicos	Fiebre > 38 grados
	Falta de respuesta a esteroides (40 mg prednisona) por 4 semanas.
Serológicos	Leucopenia y trombocitopenia
	Eosinofilia periférica >3000 mm ³
	PR3 o MPO ANCA positive
	Anti Ro o Anti La positive
	ENAS (anticuerpos extractables del núcleo) positivos
	Crioglobulinas
Radiológicos	Otros anticuerpos específicos
	Progresión radiográfica rápida
	Anormalidad de huesos largos (por ejemplo, enfermedad de Erdheim-Cherter)
	Esplenomegalia > 14 cm
	Sospecha de malignidad, infección o ambas
Patológicos	Inflamación granulomatosa primaria
	Vasculitis necrotizante
	Infiltrado neoplásico no estudiado adecuadamente
	Marcadores consistentes con tumor miofibroblástico inflamatorio.
	Infiltrado histiocítico predominante
	Infiltrado neutrofilico predominante
	Patología de enfermedad Castleman
	Necrosis predominante
	Patología de pseudotumor inflamatorio
	Hallazgos patológicos de un desorden macrofágico e histiocítico
Exclusión de enfermedades específicas	Enfermedad de Castleman
	Enfermedad de Crohn's (si enfermedad pancreatobiliar está presente)
	Colitis ulcerativa (si enfermedad pancreatobiliar está presente)
	Tiroiditis de Hashimoto (si el compromiso de tiroides es la única manifestación)

Fuente. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Stone JH, et al. The 2019 preliminary American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-related disease. *Arthritis & Rheumatology*. Vol. 72, No. 1, Jan 2020. Pp. 7-19¹³. Trad por. Autores.

IgG4 Sistémica” (presidido por el Profesor Okazaki) e “IgG4-MOLPS” (presidido por el Profesor Umehara), acordaron el término integral “enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-ER)” que incluye estas condiciones, aunque la patogenia y la fisiopatología siguen sin estar claras¹¹. El primer Simposio internacional sobre ER-IgG4 celebrado en Boston (presidido por el Profesor Stone del Hospital General de Massachusetts) respaldó el concepto japonés y propuso nomenclaturas y criterios patológicos para lesiones de órganos individuales¹².

Un panel conjunto del Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea Contra el Reumatismo en el 2018, publicaron los primeros criterios de clasificación para la ER-IgG4, trastorno con una especificidad del 99,2% y una sensibilidad del 85,5%, se debe realizar primero, una exclusión de pacientes antes de aplicar los criterios de clasificación¹³. La presentación de la ER-IgG4 suele ser subaguda, con alteraciones orgánicas evidentes durante meses o incluso años antes del diagnóstico, como el caso del paciente descrito. La enfermedad puede progresar de manera intermitente, con mejoras espontáneas (en general temporales) o largas mesetas de quiescencia de la enfermedad en un órgano específico. En sí, la recurrencia de la enfermedad en un órgano que se sabe está afectado o la aparición de un nuevo órgano involucrado puede conducir al diagnóstico¹⁴. Predomina en hombres¹⁵. En las cohortes realizadas se evidencia que el compromiso de un órgano aislado es la excepción, mas no la regla en ER-IgG4, que se trata en la mayor parte de los casos de una enfermedad multisistémica^{15,16}, que mostró una diferencia en las manifestaciones según el sexo del paciente.

En el presente caso se observó la presentación oftálmica típica que implica inflamación dentro de la región ocular o proptosis franca, causada por agrandamiento de la glándula lagrimal (dacrioadenitis). La proptosis también puede resultar de pseudotumores orbitales y/o por afectación de músculos extraoculares (miositis orbital), menos comunes fueron la escleritis, la enfermedad del conducto nasolagrimal (obstrucción) y la compresión de los nervios periféricos en el área de la órbita, en particular los nervios trigémino

e infraorbitario¹⁷. Las glándulas salivales mayores y menores estaban comprometidas, con dacrioadenitis y agrandamiento de las glándulas parótidas y submandibulares; el paciente presentó xerostomía que es un acompañante común de ER-IgG4, pero en general es menos severa que en el síndrome de Sjögren y, a diferencia de este último, puede mejorar con el uso de esteroides; la gammagrafía y sialografía son normales en general¹⁸. A diferencia de otros tipos de pancreatitis, la ocasionada por ER-IgG4 no se relaciona con la presencia de autoanticuerpos circulantes. Se manifiesta en general con dolor abdominal (32%), ictericia dolorosa obstructiva (33–59%) edema e infiltración de los ductos pancreáticos y biliares inducida por colangitis esclerosante, dolor de espalda (15%), pérdida de peso (15%) e insuficiencia pancreática exocrina o endocrina (39%) con buena respuesta a esteroides como en el caso presentado^{4,19}.

La afectación torácica en la ER-IgG4 incluye al parénquima pulmonar, las vías respiratorias, el mediastino y la pleura²⁰, las manifestaciones clínicas más frecuentes son tos seca, dolor torácico, fiebre, hemoptisis y disnea progresiva²¹; el paciente acude a emergencias por tos con hemoptoicos y febrículas. La tomografía pulmonar mostro un compromiso intersticial compatible con neumonía intersticial no específica con infiltrados retículo nodular y vidrio deslustrado. En el pulmón el compromiso puede darse de diversas maneras como un pseudo-tumor inflamatorio, neumonía intersticial (en forma de neumonía intersticial aguda, neumonía intersticial no específica, neumonía intersticial usual, neumonía organizada e incluso bronquiolitis obliterante), adenopatías, estenosis traqueobronquiales, derrame pleural e hipertensión pulmonar²². La ER-IgG4 debe considerarse como un diagnóstico diferencial de neumonía intersticial, si bien son pocos los casos publicados, la mayoría corresponde a neumonía intersticial no específica. Hasta un 50% de los casos puede ser asintomáticos al comienzo de la enfermedad²². Para la tomografía se han descrito diferentes tipos de patrones: lesiones nodulares solidas o masas, vidrio esmerilado, compromiso intersticio-alveolar (engrosamiento de septos inter e intralobulillares tipo

panal de abejas y del intersticio peribroncovascular) y bronquiectasias^{21,22}. Estas lesiones también pueden revertir con uso de esteroides, en este caso por la asociación de diabetes fue indispensable el uso de otro inmunosupresor (micofenolato) que permitió destete progresivo y regresión del vidrio deslustrado y áreas de consolidación.

Hay que destacar que en el Ecuador no contamos con reactivos para IgG4 para detectar infiltración de esta inmunoglobulina en tejidos; por costos elevados fuera del país no fue posible hacerlo, esto podría llevar a la especulación de que no se podría hablar en este caso de ER-IgG4; se solicitó niveles de IgG4 en sangre con resultado normal, más el IgG4 sérico, que es un marcador modestamente efectivo para el diagnóstico de ER-IgG4²³. Sin embargo, el tipo de infiltrados inflamatorios a predominio linfoplasmocitario en los tejidos biopsiados y la respuesta al tratamiento con regresión de todos los hallazgos clásicos de IgG4 ha sido evidente, guiadas además por los criterios de exclusión de otras patologías, así como los criterios de IgG4 con sensibilidad y especificidad elevada, que el paciente cumplió por lo que se concluyó que se trata de esta entidad.

El objetivo del manejo en pacientes con enfermedad relacionada con IgG4 es reducir la inflamación, mantener la remisión de la enfermedad y preservar la función de los órganos mientras se minimizan los efectos adversos del tratamiento. Todos los pacientes con enfermedad activa y sintomática relacionada con IgG4 requieren tratamiento²⁴. Los pacientes que son asintomáticos, pero muestran signos de progresión de la enfermedad en órganos vitales también requieren tratamiento²⁵. Los glucocorticoides son la piedra angular del tratamiento para la mayoría de los pacientes con enfermedad relacionada con IgG4, y los pacientes en general responden bien a esta intervención²⁴⁻²⁶. De hecho, la falta de respuesta a una dosis apropiada de terapia con glucocorticoides constituye un criterio de exclusión del American College of Rheumatology (ACR) / Criterios de clasificación European League against Rheumatism (EULAR) para enfermedades relacionadas con IgG4¹³. Los fármacos antirreumáticos modificadores de

la enfermedad (FARME) (azatioprina, leflunomida, ciclofosfamida, micofenolato) se usan con la intención de reducir la toxicidad de los glucocorticoides, aunque hay poca evidencia de su eficacia a ese respecto. El objetivo de la terapia de inducción en muchos centros es descontinuar los glucocorticoides en 3 a 6 meses, pero las estrategias de tratamiento varían de un país a otro²⁷⁻²⁹.

Para pacientes con enfermedad multiorgánica y altas concentraciones de IgG4 en suero, es improbable que se produzcan remisiones sin ciclos de glucocorticoides lo tan largos como para causar una toxicidad sustancial. La edad media al diagnóstico de la enfermedad relacionada con IgG4 es de un aproximado de 60 años; en consecuencia, los pacientes a menudo tienen comorbilidades (diabetes, obesidad, osteoporosis e hipertensión)²⁷. Estas comorbilidades comprenden contraindicaciones importantes para la terapia prolongada con glucocorticoides, en particular porque la enfermedad relacionada con IgG4 a menudo tiene un efecto sustancial en el páncreas; en estos casos se debe considerar un agente biológico, en particular Rituximab³⁰. La enfermedad es propensa a la recurrencia, su riesgo aumenta con el número de órganos afectados al inicio y la concentración de IgG4 sérica basal, entre otros factores. Es difícil sugerir una estrategia de mantenimiento de remisión que sea aplicable a todos los pacientes. Las prácticas con respecto a las estrategias de mantenimiento de la remisión difieren en cierto grado de un país a otro, pero se pueden individualizar de acuerdo con las características específicas de la enfermedad del paciente, el alcance del daño relacionado con la enfermedad, las comorbilidades de referencia y las respuestas anteriores al tratamiento^{29,30}.

Kamisawa, et al.¹⁹, sugirieron una terapia de mantenimiento a largo plazo con dosis bajas de prednisona por hasta 3 años. Esta estrategia es común en muchos países asiáticos, donde los pacientes en general se mantienen con dosis de prednisona que varían de 5 a 10 mg por día²⁶. Por el contrario, los médicos en los países occidentales han recomendado cursos más cortos de prednisona, con bajas dosis de mantenimiento para pacientes con enfermedad refractaria o para aquellos cuya enfer-

medad recurre poco después del cese del medicamento³⁰.

Se recomienda una dosis inicial de 0,6 mg/kg por día (30-40 mg por día) de prednisona que es la dosis utilizada en Japón para la pancreatitis autoinmune^{24,26,30}. La dosis inicial de prednisona en general se mantiene durante 2 a 4 semanas. En algunos centros, se inicia un tratamiento con prednisona a 40 mg por día y esta dosis se mantiene durante 4 semanas. Después, la dosis de prednisona a menudo se reduce en 5 mg por día durante 1 a 2 semanas²⁸⁻³⁰. En este caso el paciente presentó buena respuesta a esteroides como terapia de inducción más micofenolato como terapia de mantenimiento, con regresión de todos los hallazgos clínicos, de laboratorio y mejoría de las imágenes de seguimiento.

A finales del 2019 se publicaron los criterios de clasificación de ER-IgG4, en los que se hace una revisión detallada de las características clínicas, imagenológicas, histopatológicas, el compromiso de órganos; que nos permite hacer un enfoque diagnóstico a partir de una exclusión de otras patologías, y fortalece los criterios de inclusión con puntuaciones mayor o igual a 20 para identificar individuos con características de esta patología. Estos criterios se han desarrollado y validado en una gran cohorte de pacientes, y nos permitirán realizar investigaciones clínicas, epidemiológicas y de ciencias básicas encaminados al mejor conocimiento de la enfermedad.

CONCLUSIONES

La enfermedad relacionada con IgG4, al ser una patología heterogénea, inmunomediada, se convierte en la gran simuladora de otras afecciones lo que puede retrasar el diagnóstico, por tanto se debe tener una alta sospecha clínica, si luego de haber excluido otros procesos como infecciosos, autoinmunes y neoplásicos, hay evidencia de patología fibroesclerosante multiorgánica sin causa establecida, un tratamiento oportuno permitirá evitar un daño irreversible que puede poner en riesgo la vida del paciente.

ABREVIATURAS

IgG4: Inmunoglobulina G4; IgG4+: Presencia de Inmunoglobulina G4; ER-

IgG4: Enfermedad relacionada con IgG4; TACAR: Tomografía axial computarizada de alta resolución; PCR: Reacción de cadena de la polimerasa; CEP: Colangitis esclerosante primaria; ACR: American College of Rheumatology; FARME: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; HE: Hematoxilina eosina; IHQ: Inmunohistoquímica; PAI: Pancreatitis autoinmune; LEG: Lesión epitelial granulocítica; EULAR: European League against Rheumatism; HECAM: Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

JP, RS: Concepción y diseño del trabajo, redacción del manuscrito. JP, RS, PV, ES: Recolección/obtención de resultados. RV: Análisis e interpretación de datos. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del artículo.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

Rosa Elena Salazar Ponce. Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Medicina Interna, Universidad Central del Ecuador. Especialista en Reumatología, Universidad de la Sabana. Médica Reumatóloga, Unidad Técnica de Reumatología, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Quito-Ecuador. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2834-8116>

Jessica Esperanza Pinzón Sosoranga. Médico, Universidad Central del Ecuador. Especialista en Medicina Interna, Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Médico Especialista en Medicina Interna, Unidad Técnica de Medicina Interna, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Quito-Ecuador. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8000-1972>

Rómulo Abad Villacís Tamayo. Doctor en Medicina y Cirugía, Universidad Central del Ecuador. Especialista en Reumatología, Instituto Ucraniano de posgrado médico Harkov. Jefe de la Unidad Técnica de Reumatología, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Quito-Ecuador. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3826-4234>

Pola Genoveva Velástegui Cabezas. Doctor en Medicina y Cirugía, Univer-

sidad Central del Ecuador. Diplomado superior en pedagogía universitaria, Universidad Nacional de Chimborazo. Especialista en Patología, Universidad Internacional del Ecuador. Médico Patólogo Clínico, Unidad Técnica de Anatomía Patológica, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Quito-Ecuador. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0177-0317>

Elba Jakeline Salazar Amaya. Doctora en Medicina y Cirugía, Universidad Central del Ecuador. Especialista en Patología, Universidad Técnica Particular de Loja. Patóloga, Unidad Técnica de Anatomía Patológica, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Quito-Ecuador. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2744-7403>

DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Se utilizaron recursos bibliográficos de uso libre y limitado. La información recolectada está disponible bajo requisición al autor principal.

APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA Y CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPACIÓN

El estudio fue aprobado por pares y por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos CEISH-HCAM.

CONSENTIMIENTO PARA PUBLICACIÓN

La publicación fue aprobada por el Comité de Política Editorial de la Revista Médica Científica CAMBIOS del HECAM en Acta 006 de fecha 28 de diciembre de 2021.

FINANCIAMIENTO

Se trabajó con recursos propios de los autores.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores reportaron no tener ningún conflicto de interés personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*.

2012; 366 (6): 539–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22316447/>

2. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012; 25: 1181–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22596100/>

3. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet* 2015; 385: 1460–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25481618/>

4. Ardila-Suarez O, Abril A, Gómez-Puerta JA. Enfermedad relacionada con IgG4: revisión concisa de la literatura. *Reum Clin Reum Clin* [Internet]. 2017;13(3):160–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X16300535?via%3Dihub>

5. Yadlapati S, Verheyen E, Efthimiou P. IgG4-related disease: a complex under-diagnosed clinical entity. *Rheumatol Int*. 2018;38(2):169-177. Available from: [https://www.google.com/search?q=Yadlapati+S%2C+Verheyen+E%2C+Efthimiou+P.+IgG4-related+disease%3A+a+complex+under-diagnosed+clinical+entity.Rheumatol+Int.+2018%-3B38\(2\)%3A169-177&rlz=1C1CHBD_esEC842EC842&oq=Yadlapati+S%2C+Verheyen+E%2C+Efthimiou+P.+IgG4-related+disease%3A+a+complex+under-diagnosed+clinical+entity.Rheumatol+Int.+2018%-3B38\(2\)%3A169-177&aqs=chrome..69i57.1039j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=Yadlapati+S%2C+Verheyen+E%2C+Efthimiou+P.+IgG4-related+disease%3A+a+complex+under-diagnosed+clinical+entity.Rheumatol+Int.+2018%-3B38(2)%3A169-177&rlz=1C1CHBD_esEC842EC842&oq=Yadlapati+S%2C+Verheyen+E%2C+Efthimiou+P.+IgG4-related+disease%3A+a+complex+under-diagnosed+clinical+entity.Rheumatol+Int.+2018%-3B38(2)%3A169-177&aqs=chrome..69i57.1039j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8)

6. Perugino CA, Mattoo H, Mahajan VS, et al. Emerging treatment models in rheumatology: IgG4-related disease: insights into human immunology and targeted therapies. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 1722–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28575535/>

7. Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M, Stone JH. IgG4-related disease: Advances in the diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016 ;30(2):261-278. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27886799/>

8. Okazaki K, Umehara H. Current Concept of IgG4-Related Disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017; 401:1-17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28091932/>

9. Okazaki K, Uchida K. Current Concept of Autoimmune Pancreatitis and IgG4-related Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(10):1412-1416. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30002467/>

10. Kawa S. Current Concepts and Diagnosis of IgG4-Related Pancreatitis (Type 1 AIP). *Semin Liver Dis*. 2016;36(3):257-73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27466795/>

11. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):21-30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22218969/>

12. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino et, al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012 Sep;25(9):1181-92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22596100/>

13. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Stone JH, et al. The 2019 preliminary American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-related disease. *Arthritis & Rheumatology*. Vol. 72, No. 1, Jan 2020. Pp. 7-19. Available from: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Classification-Criteria-IgG4-Related-Disease.pdf>

14. Kamizawa T, Zen Y, Pillay S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet* [Internet]. 2015;385(9976):1460–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25481618/>

15. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K, et al. IgG4-related disease: Dataset of 235 consecutive patients. *Med (United States)*. 2015;94(15): e680 1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25881845/>

16. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo

- H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S SJ. IgG4-Related Disease: Baseline clinical and laboratory features in 125 patients with biopsy-proven disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(9):2466–75. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4621270/>
17. Wallace ZS, Deshpande V, Stone JH. Ophthalmic manifestations of IgG4-related disease: single-center experience and literature review. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2014 Jun [cited 2019 Jul 8];43(6):806–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24513111>
 18. Johnston J, Allen JE. IgG4-related disease in the head and neck. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;26(6):403–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30234659/>
 19. Kamisawa T, Zen Y, Nakazawa T, Okazaki K. Advances in IgG4-related pancreatobiliary diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018;3(8):575–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30047448/>
 20. Baltaxe E, Shulimzon T, Lieberman S, Rozenman J, Perelman M, Segel MJ. Enfermedad pulmonar relacionada con IgG4 - Tres casos no tratados con resultado benigno. *Arch Bronconeumol*. 2015;52(1): e1–3. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/es-enfermedad-pulmonar-relacionada-con-igg4-articulo-S0300289615003257>
 21. Idoyaga P, Fielli M, González A, Ferrerira N, Fernández M, Crevena G. Casuística: Enfermedad Pulmonar intersticial por IgG4. 2018;78(6):449–52. Available from: <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v78n6/v78n6a12.pdf>
 22. Campbell SN, Rubio E, Loschner AL. Clinical review of pulmonary manifestations of IgG4-related disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Nov;11(9):1466–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25422997/>
 23. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi HK, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;72(1):7–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31793250/>
 24. Della-Torre E, Stone JH. “How I manage” IgG4-Related Disease. *J Clin Immunol* 2016; 36(8): 1–10. Available from: https://www.researchgate.net/publication/309412049_How_I_manage_IgG4-Related_Disease
 25. Brito-Zeron P, Kostov B, Bosch X, Acar-Denizli N, Ramos-Casals M, Stone JH. Therapeutic approach to IgG4-related disease: a systematic review. *Medicine* Jun 2016; 95(26): e4002. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27368010/>
 26. Wang L, Zhang P, Wang M, et al. Failure of remission induction by glucocorticoids alone or in combination with immunosuppressive agents in IgG4-related disease: a prospective study of 215 patients. *Arthritis Res Ther* 2018; 20(1): 65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29636109/>
 27. Wu Q, Chang J, Chen H, et al. Efficacy between high and medium doses of glucocorticoid therapy in remission induction of IgG4-related diseases: a preliminary randomized controlled trial. *Int J Rheum Dis* 2017; 20(5): 639–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28556584/>
 28. Yunyun F, Yu C, Panpan Z, et al. Efficacy of cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. *Sci Rep* 2017; 7(1): 6195. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28733656/>
 29. Yunyun F, Yu P, Panpan Z, et al. Efficacy and safety of low dose Mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: a randomized clinical trial. *Rheumatol* 2019; 58(1): 52–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30124952/>
 30. Zhang W, Stone J. Management of IgG4-related disease. *Lancet Rheumatol* 2019; 1: e55–65. Available from: https://www.researchgate.net/publication/335539754_Management_of_IgG4-related_disease