

## Enfermedad relacionada con IgG4. Reporte de un caso y revisión de la literatura

DIEGO FERRADA GARRIDO<sup>2C</sup>, PILAR SUAZO SÁNCHEZ<sup>2C</sup>, NICOLÁS FUENTEALBA VILLANUEVA<sup>2C</sup>, MARTÍN RAMOS MORALES<sup>2C</sup>, RICARDO FERRADA GARRIDO<sup>1B</sup>, OBED VEGA GARCÉS<sup>1A</sup>

### IgG4-related disease. A case report and literature review

#### Abstract

*Immunoglobulin G4 (IgG4-RD) -related disease is a regional or systemic fibroinflammatory disease of unknown etiology. It has a characteristic histopathological appearance of dense lymphoplasmacytic infiltrates with abundant IgG4 positive plasma cells, storiform fibrosis and obliterative phlebitis with the appearance of inflammatory swelling or swollen lesions.*

*This entity frequently affects the pancreas, salivary glands, and lymph nodes, but it can compromise almost any structure in the human anatomy.*

*This new disease entity includes a wide variety of diseases such as Mikulicz disease, autoimmune pancreatitis, Riedel's thyroiditis, interstitial nephritis, and retroperitoneal fibrosis. Glucocorticoid therapy can resolve clinical and pathologic abnormalities and impaired organ function. IgG4-RD was internationally recognized in 2011, and new evidence has accumulated on its pathogenesis, clinical characteristics, and treatment. However, much is still unknown about the behavior of IgG4 in vivo, the participation of this molecule in disease, and whether its role in IgG4-related disease is primary or secondary.*

*The text below is based on a brief review of the most recent literature on this entity in relation to a clinical case.*

**Keywords:** *IgG4-related disease, Immunoglobulin G4, Fibroinflammatory pathology, Autoimmune pancreatitis, Mikulicz' disease.*

#### Caso clínico:

Paciente masculino de 77 años, con antecedentes de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus II (DM II) no insulino requirente, síndrome diarreico crónico, cardiopatía coronaria (infarto agudo al miocardio con supradesnivel del segmento ST trombolizado en el

año 2010), fibrilación auricular (FA) en terapia anticoagulante oral (TACO), con complicaciones hemorrágicas múltiples (hemorragia digestiva baja por patología hemorroidal en año 2009, hematuria reiterada y hemorragia digestiva alta año 2019), accidente cerebrovascular (ACV) año 2010 no secueledado, ceguera ojo izquierdo por glaucoma congénito y

1. Servicio de Medicina Adulto, Hospital Regional de Talca, Chile.

2. Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de Chile. Talca, Chile.

A. Médico Internista.

B. Residente Especialidad de Medicina Interna.

C. Estudiante de Medicina.

#### Correspondencia

Dr. Ricardo Ferrada Garrido

Código postal: 3460000

Cel: +56988055626

Dirección: 1 norte #1951, Hospital de Talca. Talca.

E-mail: rferrada@hospitaldetalca.cl

dependencia severa a las actividades básicas de la vida diaria. Ingresó al servicio de medicina del Hospital Regional de Talca por un cuadro de 3 meses de evolución, caracterizado por progresión de patrón de disnea basal desde CF II-III hasta CF IV, asociado a ortopnea y tos productiva con expectoración mucosa, sin edema de extremidades inferiores (EEII), sin disnea paroxística nocturna (DPN), sin dolor torácico, sin palpitaciones. Durante las últimas 48 horas, previo a su ingreso, se asocian deposiciones líquidas no cuantificadas y sin residuos patológicos aparentes, sin dolor abdominal, sin náuseas ni vómitos.

Inicialmente destaca paciente vigil, estable hemodinámicamente, eucárdico, afebril, con evidente dificultad respiratoria, taquipneico hasta 28 rpm, con uso de musculatura accesoria y SatO<sub>2</sub> límite. Examen físico se describe con murmullo pulmonar (+) disminuido bilateral con mayor compromiso a izquierda y crépitos bilaterales, ritmo regular en dos tiempos sin soplos, sin edema de EEII. Exámenes de laboratorio destacan Ph: 7.29 PCO<sub>2</sub>: 54 PO<sub>2</sub>: 81 HCO<sub>3</sub>: 34 FiO<sub>2</sub>: 30% Hb: 10.8 Pqtas: 143.000 Leuco: 4.650 PCR: 16 Ferritina 169 LDH: 149 BUN 25.3 Crea: 0.85 Urea: 54.2 Na: 143 K: 2.78 Cl: 99 PNB: 2430 Troponina I: 0.10 INR 3.57. Para completar estudio se realiza TAC de tórax sc que se informa con signos congestivos pulmonares de origen cardíaco con derrame pleural bilateral, imágenes nodulares dudosas en hemitórax derecho y aumento de diámetro de tronco arteria pulmonar sugerente de hipertensión pulmonar. Se inicia tratamiento con O<sub>2</sub> suplementario a bajo flujo por naricera, tratamiento depletivo con diuréticos de asa ev, broncodilatadores, corticoides ev y KNT. Se plantea posibilidad de toracocentesis diagnóstico/terapéutica, la que se difiere por alteración en pruebas de coagulación. Durante su estancia hospitalaria, se rescatan antecedentes de hospitalización previa en 2018 por derrame pleural bilateral, en dicha oportunidad se realiza biopsia pleural por

videotoracosopia (VTC) el 12/2018, la que se informa con presencia de células plasmáticas IgG4 positivas, se diagnostica IgG4-RD positiva con compromiso pleural e inicia tratamiento con glucocorticoides según protocolo, con buena evolución clínica. Sin embargo, el paciente abandona control y tratamiento en policlínico de reumatología. Además destaca diarrea crónica y en control imagenológico se evidencia lesión quística en cabeza de páncreas sin características de malignidad, por lo que se plantea pancreatitis crónica autoinmune como etiología.

En contexto de IgG4-RD con poliserosistis y observación de pancreatitis crónica, se inicia tratamiento esteroidal con prednisona 40 mg vía oral cada día, asociado a enzimas pancreáticas. Paciente evoluciona de manera favorable con resolución de dificultad respiratoria, disminución de derrame pleural, ascitis y diarrea, por lo que se egresa a domicilio.

## Introducción

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4), se define como el conjunto de enfermedades fibroinflamatorias regionales o sistémicas de etiología desconocida. Presenta un aspecto histopatológico caracterizado por densos infiltrados linfoplasmocíticos con abundantes células plasmáticas IgG4 positivas, fibrosis estoriforme, flebitis obliterante con aparición de tumefacción inflamatoria o lesiones tumefactivas y a menudo concentraciones séricas elevadas de IgG4.<sup>1-2</sup> Fue descrita por primera vez en 1961 en contexto de pancreatitis asociada a hipergammaglobulinemia, pero no fue sino hasta el año 2001, cuando autores japoneses relacionaron dicha entidad a la IgG4. Recién en el año 2003 se reconoció como una entidad sistémica, cuando se identificaron manifestaciones extrapancreáticas en pacientes con pancreatitis autoinmune.<sup>1-2</sup> Durante el año 2011, un consenso internacional se llevó a cabo en Boston el cual definió la

denominación actual de la enfermedad.<sup>3</sup> Dicha enfermedad afecta frecuentemente al páncreas, las glándulas salivales y los ganglios linfáticos pero puede comprometer prácticamente cualquier estructura de la anatomía humana. Su etiología se desconoce y no existe hasta la fecha un consenso internacional sobre su diagnóstico, lo que no ha impedido avances terapéuticos muy importantes en su control y búsqueda de remisión.<sup>1-2</sup> Es por tanto, una enfermedad reciente que es infradiagnosticada al ser poco conocida, siendo confundida frecuentemente con neoplasias, infección u otras enfermedades autoinmunes como Sjogren o Wegener.<sup>5</sup>

## Fisiopatología

Los niveles de IgG4 se elevan en esta enfermedad, en condiciones normales corresponde al subtipo de anticuerpo menos frecuente, constituyendo un 5% del total, sin embargo, en alergias crónicas su cantidad relativa se puede elevar hasta el 80%. Al igual que la IgE, su producción es controlada por linfocitos Th2. Esta inmunoglobulina tiene una pobre capacidad para activar el complemento y formar complejos inmunes por lo que se ha postulado que tiene un rol antiinflamatorio al bloquear competitivamente otros subtipos mucho más activos,<sup>4</sup> considerando el papel de esta inmunoglobulina como marginal dentro del sistema inmune. En este sentido, debe plantearse a la IgG4 como un marcador de enfermedad y no como factor patogénico.<sup>3</sup>

Un modelo de patogénesis de la enfermedad postula que algún desencadenante externo, como una infección viral o antígeno no identificado, estimula la respuesta inmunológica, provocando una infiltración del órgano por linfocitos B, las que posteriormente se diferencian en células plasmáticas, sin embargo este modelo explica la infiltración de células inmunes, pero no la fibrosis del tejido. Se postula que estas células inmunes infiltradas y sus

mediadores (interleucinas, TNF) podrían estimular la proliferación del tejido fibroso, sin embargo, no se ha esclarecido el causante de la activación de los linfocitos CD4. Algunas enzimas como las pancreáticas, anhidrasa carbónica tipo 2 y 4 podrían servir como antígenos causantes de la infiltración del órgano por células inflamatorias, sin embargo, estas no se encuentran en todos los tejidos afectados.<sup>4</sup>

## Epidemiología

Se han realizado pocos estudios poblacionales de enfermedades relacionadas con IgG4 y la epidemiología de la enfermedad sigue estando mal descrita, pero son evidentes algunas características demográficas sorprendentes. La mayoría de los pacientes son hombres (62 a 83%) y mayores de 50 años. Un estudio nacional de pancreatitis autoinmune (PAI) en Japón sugirió una proporción de pacientes masculinos: femeninos de aproximadamente 2.8: 1.60. Un predominio masculino aún más sorprendente (casi el 90%) se ha informado para la enfermedad relacionada con IgG4 que afecta al riñón y el retroperitoneo, pero estos informes no incluyen más de varias docenas de casos. Este predominio masculino contrasta marcadamente con otras enfermedades autoinmunes que imitan la enfermedad relacionada con IgG4, como Síndrome de Sjögren y cirrosis biliar primaria, que tienen un marcado predominio femenino. Existen pocos datos sobre la incidencia y prevalencia global de la enfermedad relacionada con IgG4. Prácticamente todos los estudios relacionados con la epidemiología de la enfermedad provienen de Japón y se centran en la pancreatitis autoinmune. La prevalencia estimada de pancreatitis autoinmune es de 0,8 casos por cada 100.000 personas en Japón, 60 donde se cree que este trastorno representa hasta el 6% de todos los casos de pancreatitis crónica. En una serie de Mayo Clinic de 245 pacientes que se sometieron a resección pancreática para las indica-

ciones benignas, la pancreatitis autoinmune se encontró en el 11% de los pacientes. Los desafíos en el diagnóstico derivados de la falta de familiaridad con la enfermedad relacionada con IgG4 probablemente han llevado a subestimar su prevalencia.<sup>2</sup> Los factores de riesgo de IgG4-RD no se conocen bien. Se ha encontrado que la exposición al tabaco y al asbesto son factores de riesgo para la fibrosis retroperitoneal (FPR) idiopática en múltiples estudios realizados antes de que se reconociera la IgG4-RD como una causa común de FPR. En un estudio reciente de casos y controles que incluyó a pacientes con diversas manifestaciones, la exposición al tabaco se encontró que era un factor de riesgo para IgG4-RD, pero gran parte de esta asociación fue impulsada por una asociación muy fuerte observada entre el subconjunto de pacientes con FPR. Posibles asociaciones entre la exposición al tabaco y el riesgo de IgG4-RD en el tórax, particularmente manifestaciones pulmonares, requieren una evaluación adicional. La malignidad antecedente ha sido identificada como un factor de riesgo para el desarrollo posterior de IgG4-RD, pero esta observación requiere más estudio. La asociación entre malignidad e IgG4-RD es especialmente relevante en el tórax, donde el diferencial de IgG4-RD incluye cáncer de pulmón, y linfoma. También se han sugerido otras exposiciones ambientales, especialmente antígenos ocupacionales (por ejemplo, solventes), como factores de riesgo para IgG4-RD<sup>6</sup>.

### **Presentación clínica:**

La presentación clínica de la enfermedad relacionada a IgG4 es variada, es una patología predominantemente sistémica, siendo el compromiso aislado de un órgano la excepción a la regla. La enfermedad relacionada a IgG4 afecta predominantemente a hombres y hasta 39% de los pacientes tienen DM al diagnóstico, lo cual se relaciona con el compromiso

pancreático de la entidad. Un 40% de los pacientes presentan enfermedad alérgica, como por ejemplo rinitis y asma.<sup>5</sup>

En este contexto es clave la sospecha clínica ya sea por compromiso multiorgánico, historia clínica previa de PAI o ambas. Los pacientes con esta enfermedad presentan en un 84% niveles séricos de IgG4 > 135mg/dl, aunque esta elevación del nivel sérico de IgG4 no es un parámetro único válido para el diagnóstico de la enfermedad, existiendo un 3-30% de pacientes con la enfermedad que tienen niveles plasmáticos normales de IgG4.

En cuanto a Inmunotinción los niveles altos de células plasmáticas positivas para IgG4 en los tejidos es un hallazgo distintivo de la enfermedad, incluso en el caso de que los niveles séricos de IgG4 se encuentren normales.<sup>7</sup>

Los estudios han intentado agrupar a los pacientes según su forma de presentación, y se ha logrado caracterizar 4 fenotipos principales. Grupo 1 o enfermedad pancreatobiliar 31% de los casos (PAI tipo 1 y la colangitis esclerosante); Grupo 2 ó fibrosis retroperitoneal y/o aortitis 24% (Fibrosis retroperitoneal, mesenteritis, aortitis esclerosante y periaortitis); Grupo 3 ó enfermedad limitada a cabeza y cuello 24% (pseudotumor inflamatorio orbitario y tiroiditis de Riedel); y Grupo 4 ó Síndrome de Mikulicz clásico con afectación sistémica.<sup>7</sup>

Es así como la pancreatitis crónica autoinmune, particularmente la PAI tipo 1 es la presentación típica de IgG4-RD. Lo anterior se puede presentar clínicamente como un cuadro de ictericia obstructiva causada por masa en la cabeza pancreática o por engrosamiento de la pared del colédoco (hasta un 55% de los casos), similar a un cuadro tumoral (aumento de tamaño del páncreas, ya sea de forma difusa o local, con estrechamiento irregular del conducto pancreático y algunas veces también colédoco). Como también, simulando una pancreatitis aguda única o recurrente y evolucionar a pancreatitis crónica con calci-

ficaciones e insuficiencia pancreática exocrina y endocrina. Es frecuente también que se asocien a otras afecciones fibroinflamatorias, por ejemplo, lumbalgia secundaria a fibrosis retroperitoneal o hidronefrosis, estos hallazgos van a contribuir al diagnóstico de la enfermedad.<sup>5</sup>

Por otra parte, el compromiso de la vía biliar en forma de colangitis esclerosante relacionada con IgG4 es la segunda afección más frecuente tras la PAI, pudiendo estar presente incluso en el 70% de los casos totales. El 60-80% de los pacientes con PAI tipo 1 tienen afectado el sistema hepatobiliar (conductos y vesícula biliares). Se puede afectar a la vía biliar tanto intra como extrahepática, con un denso infiltrado de células plasmáticas IgG4+ en conductos biliares y posteriormente fibrosis que se puede apreciar con facilidad en CPRE o Colangio-RM.<sup>5</sup>

En compromiso del retroperitoneo y mesenterio se evidencia más frecuentemente como fibrosis retroperitoneal, peri-aortitis o mesenteritis esclerosante. Se estima que la fibrosis retroperitoneal se desarrolla en un 10% de los pacientes con PAI. El compromiso vascular en caso de no tratarse puede evolucionar a disección o formación de un aneurisma. La mesenteritis esclerosante es un trastorno poco frecuente y crónico que engloba el mesenterio del intestino delgado con varios grados de lipodistrofia, inflamación, fibrosis y necrosis. Por otro lado, la afectación del tracto gastrointestinal es poco frecuente. El compromiso de la papila duodenal mayor suele estar afectada hasta en un 41-61% de los pacientes con PAI, con tumefacción e infiltrados linfoplasmocitarios positivos para IgG4.<sup>5</sup>

## Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad relacionada a IgG4 aún está en discusión, sin embargo existe consenso de que este se basa en la evaluación conjunta de elementos clínicos, radioló-

gicos, histológicos y patológicos. Es así que en la clínica se debe evaluar el compromiso multisistémico y los grupos o fenotipos de la enfermedad. Radiológicamente (TAC, RMN, PET) se debe buscar un compromiso pseudotumoral focal o difuso de un órgano y/o un compromiso fibrosante regional. En cuanto a la serología, los niveles séricos de IgG (61% de los casos son mayor a 1.800 mg/dl), niveles de IgE (58% de los casos son mayor a 360 mg/dl), mientras que los niveles séricos de IgG4 elevados (84% de los casos son mayor a 135 mg/dl) tienen una sensibilidad entre 50 – 90% y especificidad del 60% aproximadamente. En este aspecto es importante mencionar que cerca del 40% de los pacientes con diagnóstico de IgG4-RD no tendrán elevación de IgG4 sérica. En lo que respecta a estudio histológico, el diagnóstico se fundamenta en la infiltración linfoplasmocítica, fibrosis estoriforme (prerrequisito) y flebitis Obliterativa, esta última es patognomónica de la PAI. Finalmente en la inmunotinción se observan niveles altos de células plasmáticas positivas para IgG4, que se encuentran de forma difusa por toda la lesión (número varía según órgano, por ejemplo en PAI se consideran 50 – 100 x campo), o bien una relación IgG4 (+)/IgG (+) mayor a 0.4.<sup>5-9</sup>

Para poder objetivar y consensuar el diagnóstico de esta entidad, el American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR) en 2019 postularon los criterios diagnósticos. Se postula un proceso que consta de 3 pasos, sospecha clínica con criterios de entrada, criterios de exclusión y criterios de inclusión. En primer lugar debe demostrarse que en un caso potencial de enfermedad relacionada con IgG4 hay compromiso clínico o radiológico de un órgano típico compatible con la entidad relacionada a IgG4. En segundo lugar se deben aplicar los criterios de exclusión, los cuales consisten en 32 elementos clínicos, serológicos, radiológicos y patológicos; donde la presencia de

cualquiera de estos elimina al diagnóstico de enfermedad relacionada con IgG4. Finalmente en tercer lugar se aplican los 8 ítems de inclusión, se realiza el diagnóstico con un puntaje total mayor o igual a 20 puntos. Estos criterios tienen una sensibilidad de 82% y especificidad de 97,8%, por lo que deberían contribuir a mejorar la objetividad de los resultados en los futuros ensayos clínicos y epidemiológicos.<sup>5-8</sup> Cabe mencionar que lo anteriormente descrito no se trata de un diagnóstico destinado para manejo clínico y en caso de un diagnóstico clínico de IgG4-RD no debería impedirse la implementación de tratamiento ante el incumplimiento de algún criterio.<sup>2-8-10</sup>

## Opciones terapéuticas

Existe un consenso internacional reciente sobre el tratamiento de la enfermedad, en primera instancia planteando siempre la interrogante de si el paciente requiere o se beneficia del tratamiento.<sup>4</sup> En este sentido, es importante destacar que la correlación entre la extensión de la enfermedad y la necesidad de tratamiento es imprecisa, ya que puede existir casos en que la terapia no se fundamenta, como es el caso de pacientes con enfermedad asintomática, mínimamente sintomática o sin mayores implicaciones pronósticas (por ejemplo, aumento aislado y no limitante de glándulas salivares o lagrimales, en los cuales se excluye compromiso de otros órganos), además se debe evaluar el tipo histológico de las lesiones, ya que pacientes con compromiso predominantemente fibroso, se podrían beneficiar más de la intervención quirúrgica que de la farmacológica (seudotumores orbitales, mesenteritis esclerosante).<sup>2-11</sup> Los argumentos a favor de tratamiento médico incluyen la mejor respuesta y pronóstico del órgano afectado con el inicio temprano de la terapia y la posibilidad de tener compromiso multiorgánico que pudiera beneficiarse. Debe tenerse en cuenta que la enfermedad tiene un carácter

impredecible en los órganos comprometidos, y que pacientes con remisión inducida o espontánea pueden tener recaídas en otros sistemas.<sup>12</sup> Además, un retraso en el tratamiento por cualquier causa puede generar secuelas graves e irreversibles.<sup>13</sup>

La evidencia actual se basa en estudios realizados en PAI 1, en los que existe una remisión de la enfermedad en el 90% de los casos cuando se utilizan dosis altas de glucocorticoides, sin embargo la recaída de la enfermedad es bastante frecuente. Existen 2 esquemas sugeridos, empleándose en promedio 40 mg/día y realizando una disminución gradual de la misma.<sup>2-11</sup>

En una cohorte de 116 pacientes con pancreatitis autoinmune tipo 1 (manifestación de IgG4), la dosis inicial de prednisolona fue de 40 mg, con un descenso gradual de 5 mg semanales hasta la suspensión. La mitad de los pacientes tuvo recaída de la enfermedad.<sup>4-14</sup> Por otro lado, una declaración de consenso de 17 referencias de Japón, sugieren tratar a los pacientes inicialmente con prednisolona a una dosis de 0.6 mg/kg/día durante 2 a 4 semanas. Los autores surgieron además, que la prednisolona se reduzca gradualmente durante un periodo de 3 a 6 meses 5.0 mg por día y luego continúe a una dosis entre 2.5 y 5.0 mg/día hasta por 3 años, sin uso de ahorrador de corticoides con recaídas del 24%. Es así que la mayoría de los pacientes, independiente del esquema a utilizar, presentan una respuesta clínica entre 2 a 4 semanas desde el inicio del tratamiento.<sup>2</sup>

La evidencia actual sobre los tratamientos de segunda línea es más limitada, ahorradores de corticoides o inmunomoduladores, sin embargo estos deben ser considerados cuando los pacientes no responden al tratamiento inicial con corticoides, cuando existe compromiso multiorgánico (más de 3 órganos afectados) o en contexto de niveles de IgG4 muy elevados (mayor a 5 veces el límite superior del valor normal de laboratorio). Los fármacos

más estudiados son azatioprina, micofenolato y Rituximab, los que podrían usarse desde el inicio junto con los corticoides, iniciarlos luego de la primera recaída o no emplearlos en absoluto. En un estudio de tratamiento de pancreatitis autoinmune se empleó azatioprina, 6-mercaptopurina o micofenolato mofetilo luego de la primera recaída, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta una segunda recaída respecto a quienes recibieron únicamente un segundo ciclo de corticoides (70% vs 60% a los 48 meses respectivamente). Para los 3 medicamentos, la suspensión por efectos adversos se dio en el 17, el 33 y el 0% de los pacientes, respectivamente.<sup>14</sup>

En relación al uso de rituximab (RTX) como terapia de primera línea y/o mantenimiento, un estudio evaluó la eficacia del RTX en 12 pacientes a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> semanales durante 4 semanas. La indicación para su uso fue la suspensión por fallo terapéutico de los ahorradores o intolerancia a los corticoides. Diez (83%) de los 12 pacientes alcanzaron una remisión completa (resolución clínica, radiográfica y bioquímica a nivel pancreático o en el órgano afectado, ausencia de nuevas lesiones de inflamación durante el seguimiento y suspensión de las terapias de mantenimiento para el control de la enfermedad), un paciente alcanzó una remisión parcial (mejoría clínica, radiográfica o bioquímica, sin necesidad de corticoides pero sin resolución de la inflamación) y un paciente, una remisión incompleta (mejoría de los cambios inflamatorios pero con la necesidad de tratamiento concomitante con RTX y corticoides).<sup>4-14</sup>

Otro estudio de 30 pacientes empleó el RTX como terapia de primera línea en dosis de 1.000 mg en los días 1 y 15, sin corticoides simultáneos (26 pacientes) o con descenso gradual de estos en los primeros 2 meses (4 pacientes), un 97% de los individuos obtuvieron respuesta de la actividad de la enfermedad a los 6 meses, 47% con respuesta completa y un

40% manteniéndola a los 12 meses. La dosis inicial de RTX parece ser de gran importancia, dado que en otro estudio una dosis única de 500 mg de RTX con un esquema de descenso progresivo de corticoides se relacionó con un número elevado de recaídas y ausencia de respuesta. Por otra parte, se ha empleado también el metotrexato junto con corticoides como terapia de mantención, con resultados aceptables (50% de remisión de enfermedad a los 24 meses), pero sin un grupo de comparación u otro estudio que permita obtener conclusiones sobre el uso de este fármaco<sup>4-15</sup>. En suma, independiente del esquema de tratamiento utilizado, el objetivo primordial del tratamiento es el inicio precoz del mismo, para así evitar fibrosis y prevenir recaídas, enfatizando el rol fundamental de los corticoides en la rehabilitación de los pacientes afectados por la enfermedad relacionada a IgG4.

## Rehabilitación y seguimiento

El seguimiento de los pacientes es eminentemente clínico, con apoyo de técnicas de laboratorio e imágenes usuales según el órgano afectado. Se ha propuesto además el seguimiento de niveles séricos de IgG4, que disminuye con el inicio del tratamiento y cuyo aumento posterior parece correlacionarse con recaídas. Experimentalmente se ha empleado además la medición de la cantidad de plasmoblastos circulantes y niveles séricos de CD19, pero su uso y su utilidad en la práctica clínica aún no están estandarizados.<sup>4</sup>

## Conclusión

La enfermedad relacionada con IgG4 es una patología aún en estudio y descubrimiento. A pesar de que el conocimiento sobre la epidemiología y los factores de riesgo ha avanzado, estos aún no se conocen con certeza. En la misma línea, la fisiopatología no es clara, IgG4 se relaciona como marcador de enfer-

medad (epifenómeno) más que factor patogénico.

Con respecto a la presentación clínica, se entiende que tiene una afección principalmente sistémica, definida por algunos autores en 4 fenotipos. Sin embargo la variedad de presentación y el poco conocimiento a la fecha, ha permitido se le catalogue como la “gran simuladora”. Es por esto que el diagnóstico se basa en los criterios publicados en 2019 por el American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR).

La literatura disponible en la actualidad sugiere esta patología tiene una buena respuesta a tratamiento con corticoides en dosis altas, y que tratamientos de segunda línea están orientados a poblaciones de pacientes con características específicas.

La enfermedad relacionada a IgG4 sigue siendo una enfermedad por estudiar, el desarrollo de nueva tecnología, ha permitido una mejor comprensión de la entidad en sí misma, por lo tanto es relevante el seguimiento de cada caso en particular, cuyo manejo debe estar ajustado a la evidencia disponible y a las recomendaciones de las guías clínicas internacionales.

## Referencias

1. Kanae Kubo, Kazuhiko Yamamoto. “IgG4-related disease”. *Isnt J Rheum D*. 2016; 19(8): 747-762.
2. John H. Stone, Yoh Zen, Vikram Deshpande. “IgG4-Related Disease”. *N Engl J Med*. 2012; 366 (6): 539-551.
3. Daniel Erlij, Daniel Ramos, Jacqueline Montaña, Paula Kusnir, Gonzalo Correa, Oscar Neira. “Enfermedad relacionada a IgG4, el nuevo “gran simulador”: caso clínico”. *Rev.méd.Chile*. 2014; 142(5): 646-650.
4. Oscar Ardila-Suárez, Andy Abril, José A. Gómez-Puerta. “Enfermedad relacionada con IgG4: revisión concisa de la literatura”. *Rheumatol Clin*. 2017; 13(3): 160-166.
5. Raquel Sánchez-Oro, Elsa María Alonso-Muñoz, Lidia Martí Romero, “Revisión de la enfermedad relacionada con IgG4”. *J.gastrohep*. 2019; 42(10): 638-647.
6. Zachary S. Wallace, Vikram Deshpande, Hamid Mattoo, Vinay S. Mahajan, Maria Kulikova, Shiv Pillai, John H. Stone. “IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients”. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67(9): 2466-2475.
7. Zachary S Wallace, Yuqing Zhang, Cory A Perugino, Ray Naden, Hyon K Choi, John H StoneWallace. “Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts”. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(3): 406–412.
8. Jerzy Świerkot. “Enfermedades relacionadas con IgG4: informes de la EULAR 2020”. *Empendium*; 2020. disponible en: <https://empendium.com/manualmibe/noticias/243300-enfermedades-relacionadas-con-igg4-informes-de-la-eular-2020>.
9. Frank B. Cortazar, John F. Stone. “IgG4-related disease and the kidney”. *Nat Rev Nephrol*. 2015; 11(10): 599–609.
10. Zachary S. Wallace, Ray P. Naden, Suresh Chari, Hyon Choi, Emanuel Della-Torre, Jean-Francois Dicaire, Phil A. Hart, Dai Inoue, Mitsuhiro Kawano, Arezou Khosroshahi, Kensuke Kubota, Marco Lanzillotta, Kazuichi Okazaki, Cory A. Perugino, Amita Sharma, Takako Saeki, Hiroshi Sekiguchi, Nicolas Schleinitz, James R. Stone, Naoki Takahashi, Hisanori Umehara, George Webster, Yoh Zen, John H. Stone. “The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease”. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72(1): 7-19.
11. Arezou Khosroshahi, Zachary S. Wallace, et al. “International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease”. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67(7): 1688-1699.
12. Hideaki Miura, Yasutaka Miyachi.



“IgG4-related retroperitoneal fibrosis and sclerosing cholangitis independent of autoimmune pancreatitis. A recurrent case after a 5-year history of spontaneous remission”. *JOP*. 2009; 10(4), 432–437.

13. Hongyi Tan, Haitao Li, Yongbing Hu, Rui-chao Niu, Pinhua Pan, Chengping Hu. “A case of solely lung-involved IgG4-related disease mimicking tuberculosis”. *Heart Lung*. 2015; 44(2): 161-164.

14. Phil A Hart, Mark D Topazian, Thomas E Witzig, Jonathan E Clain, Ferga C Gleeson,

Robin R Klebig, Michael J. Levy, Randall K Pearson, Bret T Petersen, Thomas C Smyrk, Aravind Sugumar, Naoki Takahashi, Santhi S Vege, Suresh T Chari. “Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience”. *Gut*. 2013; 62(11): 1607-1615.

15. Yamamoto M, Awakawa T, Takahashi H. “Is rituximab effective for IgG4-related disease in the long term? Experience of cases treated with rituximab for 4 years”. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(8): 46.