

## ENFERMEDAD RELACIONADA A IgG4

Rosa Ventura Capilla  
Hospital Metropolitano - Quito

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo

Recibido: 15/dic/2018

Aceptado: 20/ene/2019

On-line: 22/abr/2019

Palabras clave: Inmunoglobulina G4, Enfermedad de Mikulicz, Pancreatitis Autoinmune, Enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4),

### ARTICLE INFORMATION

Article history:

Received: 15/dec/2018

Accepted: 20/jan/2019

On-line: 22/apr/2019

Keywords: Immunoglobulin G4, Mikulicz' disease, Autoimmune pancreatitis, IgG4 - related disease, Storiform fibrosis

### RESUMEN

Presentamos el caso de una paciente, que inicialmente se diagnosticó de Síndrome de Sjögren, por presentar artralgiyas, sequedad de mucosas, especialmente ojos y boca, con presencia de glándulas submaxilares hipertróficas, duras. Presentó además colangitis esclerosante, probable pancreatitis autoinmune, pericarditis y síndrome de malabsorción. Esta paciente reunía las características de una enfermedad relacionada a IgG4, enfermedad que todavía no ha sido reportada en nuestro medio y que debería estar en el diagnóstico diferencial de múltiples entidades. Esta enfermedad se describió en Japón inicialmente en 2002 como Pancreatitis autoinmune asociada a IgG4, posteriormente se determinó como enfermedad sistémica asociada con frecuencia a sialoadenitis.

### ABSTRACT

We present the case of a patient, which allows us to diagnose Sjögren's syndrome, present arthralgias, dry mucous membranes, especially eyes and mouth, with the presence of hypertrophic, hard submaxillary glands. He also presented sclerosing cholangitis, probable autoimmune pancreatitis, pericarditis and malabsorption syndrome. This information is not reported in our environment and it should be in the differential diagnosis of multiple entities. This disease was described in Japan in 2002 as autoimmune pancreatitis associated with IgG 4, and then it was determined as a systemic disease frequently associated with sialadenitis.

### INTRODUCCIÓN

Los primeros reportes de la enfermedad asociada a IgG4 datan del 2002-2003<sup>1-3</sup>, fue inicialmente reportada como pancreatitis autoinmune<sup>3,4</sup>, que en ocasiones podía confundirse con cáncer de páncreas. Los japoneses venían estudiando años atrás, a la pancreatitis crónica<sup>5</sup>. Hay un primer reporte en 1991 de la asociación de pancreatitis esclerosante a colangitis, incluso, pancreatitis crónica esclerosante asociada a Síndrome de Sjögren<sup>5-7</sup>. Pero recién describen en el 2002, una pancreatitis esclerosante, asociada a células plasmáticas productoras de IgG4, un tipo de globulina G, que normalmente no llega al 5% del total de globulinas G<sup>2</sup>. Dentro de las pancreatitis crónicas<sup>7,8</sup> reconocieron dos tipos de pancreatitis autoinmunes. Las clasificaron en Tipo 1 y Tipo 2<sup>4,5</sup>. Al tipo 1, se le llamó pancreatitis linfoplasmocítica esclerosante, asociada a IgG4, y la tipo 2 se la llamó pancreatitis crónica idiopática centro-ductal, asociada a daño granulocítico epitelial. La pancreatitis tipo 1 se vio posteriormente asociada a la afectación de otros órganos que presentaban la globulina IgG4, con características histológicas semejantes<sup>4,9</sup>, inicialmente sólo se había asociado a colangitis esclerosante<sup>4</sup>. Posteriormente se estableció que en realidad se trataba de una enfermedad sistémica, que podía afectar a varios órganos. En un estudio del Hospital Metropolitano Komagome de Tokyo encontraron células plasmáticas con IgG4 y Linfocitos T CD4 o CD8, en tejido peripancreático, en conducto biliar, área periportal, vesícula biliar, mucosa gástrica, mucosa colónica, en glándulas salivales, ganglios y médula ósea<sup>2</sup> La

clínica Mayo también ha aportado en el estudio de esta enfermedad, concluyendo que cualquier inflamación linfoplasmocitaria esclerosante puede indicar la presencia de esta enfermedad<sup>10</sup>.

Se la ha llamado de distintas formas: Fibroesclerosis multifocal idiopática, enfermedad autoinmune asociada a IgG4, enfermedad esclerosante asociada a IgG4, síndrome plasmocítico sistémico asociado a IgG4, síndrome linfoproliferativo multiorgánico relacionado a IgG4. Se aceptó posteriormente llamar a todas estas entidades, enfermedad asociada a IgG4<sup>6</sup>. Entre los datos patológicos importantes, que fueron considerados, fue la presencia de células plasmáticas IgG4 y fibrosis estoriforme o fusiforme por lo que se llamó enfermedad esclerosante<sup>11-14</sup>. Se han hecho ya varios consensos para determinar su patología y para formular criterios de diagnóstico.

Se encontró que la fibrosis retroperitoneal puede estar también asociada, así como aneurismas disecantes secundarios a aortitis<sup>11</sup>, pseudotumores de la órbita y otras inflamaciones oculares. Los pacientes pueden tener sialoadenitis esclerosante, con síntomas de sequedad en mucosa oral y en ojos. En este sentido, la participación de las glándulas submaxilares se parece más a lo que describió Mikulicz<sup>15</sup>, que se había hecho sinónimo de Síndrome de Sjögren. Mikulicz y Síndrome de Sjögren son diferentes. En la enfermedad de Mikulicz se ve, en su descripción original, más frecuentemente hipertrofia de glándulas submaxilares que de parótidas, además, la histología y las características celulares son

diferentes y en la enfermedad de Mikulicz no hay los anticuerpos específicos del síndrome de Sjögren<sup>15-16</sup>. La enfermedad de Mikulicz, muy probablemente es una enfermedad relacionada a IgG4. Pueden encontrarse en la enfermedad asociada a IgG4, pseudotumores en distintas localizaciones<sup>12,17</sup>. Por eso es muy importante, su diagnóstico diferencial con cáncer y otros tumores y su asociación a malignidad<sup>18</sup>.

Aún no hay criterios diagnósticos definitivos de la enfermedad, se han emitido los siguientes, sin una aceptación total hasta la actualidad:

Criterios histopatológicos<sup>19</sup> son:

- Fibrosis estoriforme
- Infiltrado de linfocitos y células plasmáticas IgG4
- Flebitis obliterativa

### CRITERIOS PROPUESTOS

Umehara et al<sup>17</sup>:

### HALLAZGOS ALTAMENTE SUGESTIVOS

- Edema simétrico de glándulas lacrimales, parótidas o submaxilares, pancreatitis autoinmune, pseudotumor inflamatorio, fibrosis retroperitoneal o Enfermedad de Castleman.

### HALLAZGOS DE LABORATORIO ALTAMENTE SUGESTIVOS

- IgG4 plasmática: Más de 135 mg/dl
- Células IgG4, más de 40% del total de células IgG

### HALLAZGOS CLÍNICOS SUGESTIVOS

- Edema unilateral de parótidas, lagrimal o submaxilar, pseudotumor de la órbita, colangitis esclerosante, paquimenin-gitis hipertrófica, nefritis intersticial, neumonitis, hipofisitis, alteración tiroidea.

### HALLAZGOS DE LABORATORIO SUGESTIVOS

- Hipergammaglobulinemia no explicada, hiper IgE o hipereosinofilia, hipocomplementemia, adenopatías por medicina nuclear.

### OKAZAKI ET AL<sup>4</sup>:

- Agrandamiento o lesiones focales o difusas en uno o más órganos
- Concentraciones séricas + de 135 mg/dl de IgG4
- HISTOPATOLOGÍA:
  - a. Infiltrado linfocítico y plasmático con fibrosis, sin neutrófilos

- a. Infiltrado de plasmocitos IgG4 de + de 10/campo o proporción de IgG4/IgG más de 40%
- b. Fibrosis estoriforme-remolino
- c. Flebitis obliterante

### CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 75 años, consulta por artralgias, sequedad importante de ojos y mucosa oral, tiempo de evolución de sus síntomas dos años.

Refiere estar en control con gastroenterólogo por presentar dolor abdominal con intolerancia a grasas y condimentos, distensión abdominal, 2-3 deposiciones diarreicas al día. Colonoscopia normal, endoscopia alta gastritis (No se dispone de informes escritos).

Como antecedentes patológicos personales refiere colecistectomía, histerectomía, hipotiroidismo, nódulos tiroideos. Medicada con levotiroxina.

Al examen físico boca y ojos secos, hipertrofia bilateral de glándulas submaxilares que se palpan duras y poliartralgias.

**Exámenes de autoinmunidad:** Factor reumatoide por nefelometría, anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado, anticuerpos anti nucleares, anti Ro y anti La, proteína C reactiva, eritrosedimentación, biometría hemática y exámenes generales fueron normales.

El gastroenterólogo decidió realizar colangiografía retrógrada en la que se encontró conductos pancreáticos aumentados en su diámetro, dilatación del colédoco y vía biliar extrahepática. La papila con una terminación filiforme. Hay sospecha de cáncer de páncreas y le sugieren cirugía.

Acude a hospital oncológico en el que se repite la colangiografía retrógrada, con un diagnóstico final de colangitis esclerosante. Deciden colocar catéter colédoco - duodenal. La paciente se complica con cuadro séptico, abscesos hepáticos piógenos requiriendo hospitalización. Supera el cuadro infeccioso tras un mes con antibióticos y drenaje de abscesos con ayuda tomográfica.

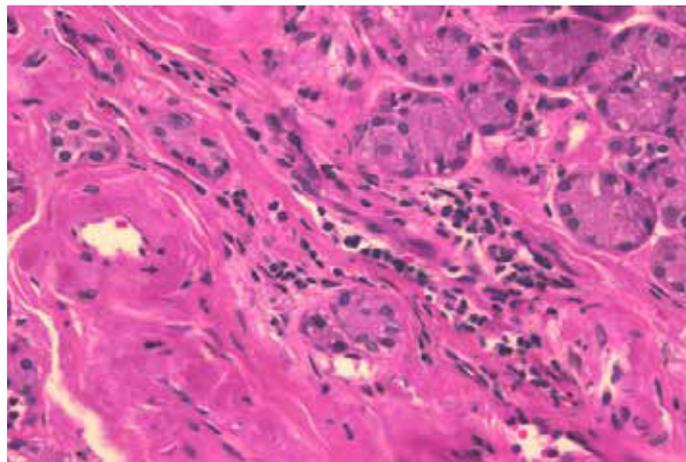
Acude nuevamente a Reumatología, después de 6 meses de la primera consulta. Los marcadores de autoinmunidad permanecen negativos, excepto por un factor reumatoide de 84 UI/ml (valor normal 0 - 20). Hay poliartralgias, no se demuestra artritis, persiste la sequedad de mucosas, glándulas submaxilares palpables, duras y persistencia del dolor abdominal. Se inicia tratamiento con 15 mg de metotrexate semanal, se evita corticoide por cuadro séptico reciente. Se sigue pensando en un Síndrome de Sjögren.

Dos semanas después la paciente acude a cardiólogo por dolor retroesternal. Se diagnostica pericarditis con contenido importante de líquido en pericardio, por lo que se decide tratamiento quirúrgico de ventana pericárdica con colocación de tubo de drenaje. Se envía tejido y líquido pericárdico, glándula submaxilar y ganglio cervical a estudio histopatológico. Se inician pulsos de 1 gr de metilprednisolona por tres días. Se da alta médica con mejoría de su cuadro pericárdico y sus síntomas abdominales, pero con edema generalizado más acentuado en miembros

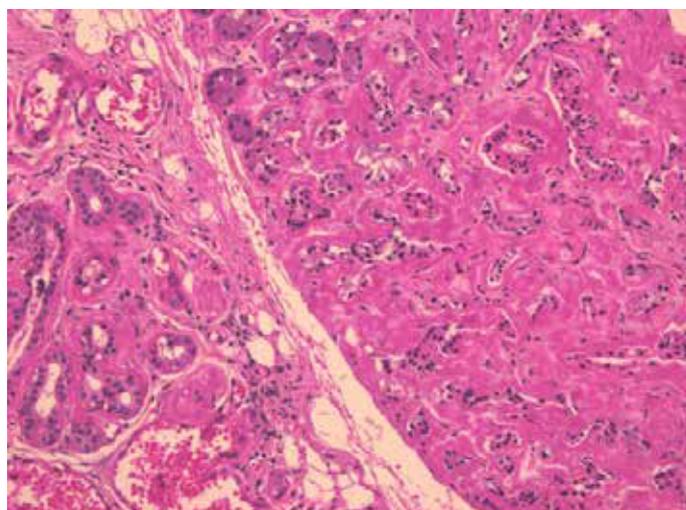
inferiores. Llama la atención durante la hospitalización de albúmina y globulinas muy bajas, transaminasa levemente elevadas, gammaglutamil transferasa y fosfatasa alcalina altas, bilirrubinas, amilasa y lipasa normales.

La histología de glándulas submaxilares revela ductos dilatados, rodeados por escasos linfomononucleares, fibrosis de los septos, con un diagnóstico de sialoadenitis esclerosante crónica (ver imágenes). Datos de Pericarditis aguda y crónica en tejido pericárdico. El líquido pericárdico preparado en bloque de parafina muestra grupos de células mesoteliales, conglomerado de histiocitos de citoplasma claro y vesiculoso, polimorfonucleares abundantes. Ganglio submaxilar normal. El líquido enviado a laboratorio demuestra leucocitos 1300, (polimorfonucleares), proteína muy elevada, cultivos negativos. La paciente evolucionó con edema importante en miembros inferiores, diarreas y dolor abdominal, síndrome de malabsorción no estudiado. Una ecografía de abdomen demostró un páncreas atrófico. Continuaba con metotrexate y prednisona en dosis baja pero por la complejidad de su cuadro se indicó corticoide parenteral, mejoró diarrea y dolor abdominal. Con el tiempo la paciente acudió a otro centro médico, en el que fallece después de un tratamiento intravenoso, se desconoce la causa y el tratamiento proporcionado.

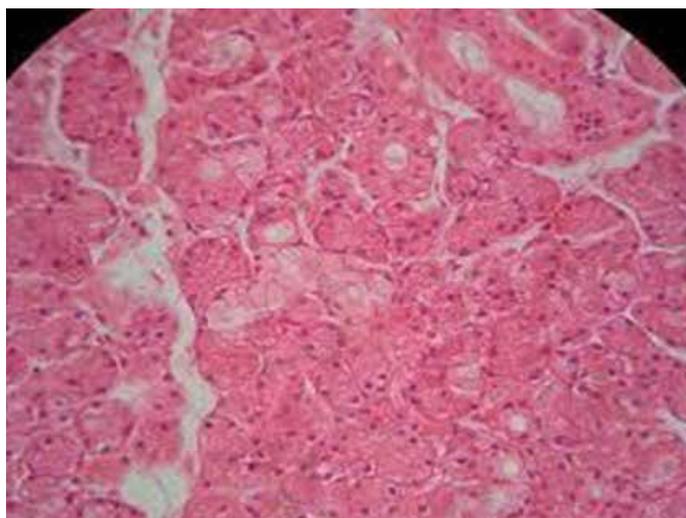
### HISTOPATOLOGÍA DE GLÁNDULAS SUBMAXILARES



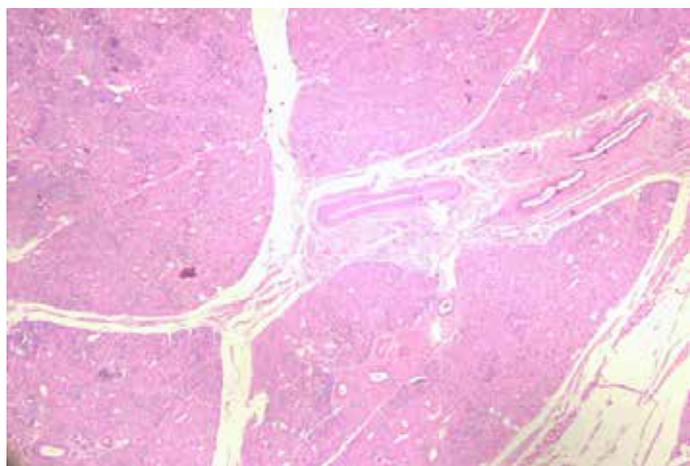
Glándula submaxilar paciente he 40x parches de infiltrado linfoplasmocitario.



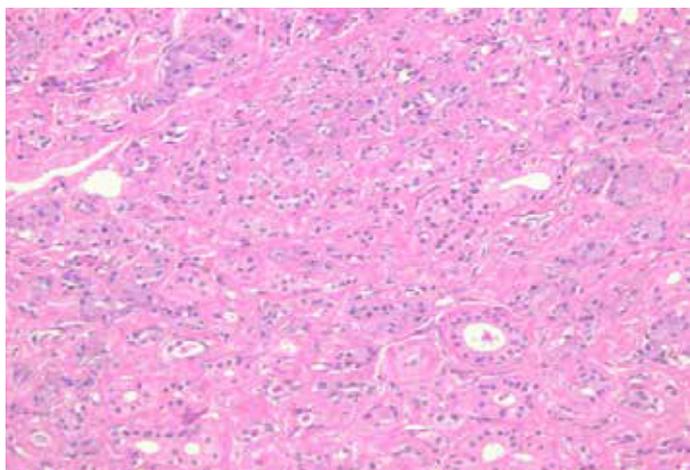
Glándula submaxilar con acentuación de su lobulación por fibrosis de los septos.



Glándula submaxilar con acentuación de su lobulación por fibrosis de los septos.



Glándula submaxilar de la paciente: arquitectura lobulada. Fibrosis de los septos.



Glándula submaxilar paciente. Esclerosis entre los acinos y ductos.

## DISCUSIÓN

Nuestra paciente encaja muy bien dentro de esta enfermedad descrita recientemente. Tuvo una colangitis esclerosante (diagnóstico endoscópico), sin un diagnóstico patológico. Presentó glándulas submaxilares pseudo - tumorales, con un diagnóstico histopatológico en la biopsia de sialoadenitis esclerosante descrita anteriormente como Síndrome de Mikulicz, también llamado tumor de Küttner<sup>20</sup>. La paciente tenía también importante sequedad de ojos. La pericarditis ha sido descrita en esta enfermedad<sup>10,21</sup>. Era más de tipo crónico, con presencia de abundantes proteínas en el líquido extraído, posiblemente por su hipoproteinemia, que incluso determinó un estado de edema generalizado al retirar el líquido pericárdico rico en proteínas. La hipoproteinemia era debida a su diarrea crónica posiblemente perdedora de proteínas (también las globulinas fueron bajas). En este período apareció un factor reumatoide positivo, que pudo ser por la sepsis que tuvo como complicación de la intervención endoscópica (colocación de cánula).

En su etapa final presentaba síndrome de malabsorción, no bien estudiado. Pudo ser de tipo pancreático, llamó la atención en una ecografía abdominal páncreas atrófico<sup>14</sup>, probablemente como etapa final de una pancreatitis crónica. Se ha descrito también una fibrosis mesentérica (mesenteritis esclerosante)<sup>22</sup>, que podría explicar el dolor abdominal y las diarreas. Pudo estar asociada a linfoma intestinal, (que también se ha visto). De hecho, sigue en estudio entre los expertos el tema de la asociación con malignidad de esta enfermedad<sup>15,23</sup>.

Nuestra paciente tuvo:

1. Sialoadenitis esclerosante: Fibrosis, infiltrado linfo - plasmocítico (Tumor de Küttner)
2. Colangitis esclerosante
3. Pancreatitis crónica: Dilatación de conductos pancreáticos por colangiografía retrógrada. Páncreas atrófico en estadio final. Malabsorción secundaria.
4. Pericarditis

Sialoadenitis Esclerosante, (Tumor de Küttner), Colangitis Esclerosante, Pancreatitis Crónica son presentaciones altamente sugestivas de enfermedad relacionada a IgG4. Pericarditis ha sido descrita también<sup>10,21</sup>.

Al momento en que vimos esta paciente, no teníamos posibilidad de determinar IgG4 sérica ni de tinciones de inmunohistoquímicas en busca de células plasmáticas mostrando IgG4.

## CONCLUSIÓN

Nos pareció muy interesante poner en consideración este caso, como un diagnóstico diferencial del Síndrome de Sjögren primario, de neoplasias y otras enfermedades inflamatorias y autoinmunes, y llamar la atención de cirujanos, clínicos, gastroenterólogos, oncólogos, reumatólogos, oftalmólogos y otras especialidades sobre una nueva enfermedad que todavía no hemos visto reportada en nuestro medio y que debería estar en el diagnóstico diferencial de múltiples entidades. Prácticamente en todas las especialidades clínicas y quirúrgicas podría encontrarse esta enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012 Feb;366(6):539-51.
2. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4 related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003; 38:982.
3. Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut*. 2002;51(1):1.
4. Okazaki K, Uchida K, Koyabu M et al. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J Gastroenterol*. 2011;46(3):277.
5. Kamisawa T, Zen Y, Stone JH. IgG4 Related Disease. *Lancet*. 2015. 385: 1460- 1471.
6. Sood S, Fossard DP, Shorrock K. Chronic sclerosing pancreatitis in Sjogren syndrome: a case report. *Pancreas*. 1995;10:419- 21. 3. Ectors N, Maillet B, Aerts R, Geboes K, Donner.
7. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1995;40:1561.
8. Okazaki K, Uchida K, Ohana M, Nakase H, Uose S, Inai M, Matsushima Y, Katamura K, Ohmori T. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology*. 2000;118(3):573.
9. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4 Related Disease. Clinical and Laboratory features in One Hundred Twenty Five Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(9):2466.
10. Sugimoto T, Morita Y, Isshiki K, Yamamoto T, Uzu T, Kashiwagi A, Horie M, Asai T. Constrictive pericarditis as an emerging manifestation of hyper-IgG4 disease. *Int J Cardiol*. 2008;130(3):e100. Epub 2007 Aug 28.
11. Cheuk W, Chan JK. IgG4-relating sclerosis disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. *Adv Anat Pathol* 2010; 17: 303.
12. Cheuk W, Chan JK. - IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. *Adv Anat Pathol*. 2010;17(5):303.
13. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25(9):1181.
14. M. Takahira, Y. Ozawa, M. Kawano, Y. Zen, S. Hamaoka, K. Yamada. Clinical aspects of IgG4-related orbital inflammation in a case series of ocular adnexal lymphoproliferative disorders. *International Journal of Rheumatology*, (2012), <http://dx.doi.org/10.1155/2012/635473>.
15. M. Yamamoto, S. Harada, M. Ohara, C. Suzuki, Y. Naishiro, H. Yamamoto. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, 44 (2005), pp. 227-234.
16. Yamamoto M, Takahashi H, Sugai S, Imai K. Clinical and pathological characteristics of Mikulicz's disease (IgG4-related plasmacytic exocrinopathy). *Autoimmun Rev*. 2005;4(4):195.
17. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol*, 2012; 22.
18. Asano J, Watanabe T, Oguchi T, Kanai K, Maruyama M, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Matsumoto A, Kawa S. Association Between Immunoglobulin G4-related Disease and Malignancy within 23.-12 Years after Diagnosis: An Analysis after Longterm Followup. *J Rheumatol*. 2015 Nov;42(11):2135-42. Epub 2015 Oct 15.
19. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):3061.
20. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis. A variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol*. 1991;22:387-95.
21. Takikita-Suzuki M, Ishida M, Okabe H. Re-evaluation of IgG4 in systemic fibroinflammatory disease with intracardiac involvement. *Hum Pathol*. 2010;41(3):458.
22. Akram S, Pardi DS, Schaffner JA, Smyrk TC. Sclerosing mesenteritis: clinical features, treatment, and outcome in ninety-two patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(5):589.
23. M. Yamamoto, H. Takahashi, T. Tabeya, C. Suzuki, Y. Naishiro, K. Shigami. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*, 22 (2012), pp. 414-418.