



Editorial

Enfermedades relacionadas con IgG4 (IgG4-RD), con horizonte no limitado a la enfermedad de Mikulicz

IgG4 (IgG4-RD) related diseases, with a horizon not limited to Mikulicz's disease

Carlos Abud-Mendoza

Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central «Dr. Ignacio Morones Prieto», Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México

Las IgG4-RD se caracterizan por lesiones inflamatoriasseudotumorales, por infiltrado linfoplasmocitario de células IgG4+ y elevación sérica de IgG4. Por décadas, se consideraron la enfermedad de Mikulicz y el síndrome de Sjögren como afecciones idénticas¹⁻⁵.

La IgG1 es la inmunoglobulina más prevalente (> 50%) y la IgG4 conforma solo menos del 5%. La IgG4 tiene puentes disulfuro que unen inestablemente las cadenas pesadas, lo que permite su separación conformando 2 sitios de unión antigénicos, por lo que el anticuerpo es biespecífico asimétrico, con papel *in vivo* no claramente definido. La IgG4 interacciona con la porción Fc de IgG1-3 y no a través de Fab-Fc, como ocurre para otras inmunoglobulinas, con actividad de factor reumatoide. Por lo anterior, la IgG4 tiene poca o nula reacción cruzada entre antígenos y rara vez conforma complejos inmunitarios sin capacidad de activación del complemento¹.

La IgG4 característicamente resulta protagónica en:

1. Antiinflamación: a través de unión a antígenos solubles bloquea interacción con IgE y células cebadas, con subsecuente inhibición de la respuesta alérgica.
2. Fisiopatogenia: como en pénfigo foliáceo, donde la IgG4 se dirige contra la desmogleína (proteína de unión dermoepidérmica) y en la tercera parte de pacientes con glomerulonefritis membranosa, en quienes la IgG4 interactúa con el receptor de fosfolipasa A2 tipo M de los podocitos. Hay autoanticuerpos IgG4 antimetaloproteína ADMATS13 con protagonismo en la púrpura trombocitopénica trombótica^{1,6}.
3. Reacción de autoanticuerpo: interacciones de la IgG4 con otros anticuerpos.

La expresión clínica de las IgG4-RD es casi universal¹⁻⁵; las 2 presentaciones clásicamente descritas son la afección de glándulas salivales y lagrimales (enfermedad de Mikulicz) y la afección pancreática, que pueden ocurrir aisladamente o presentarse acompañando otros problemas orgánicos; así, puede haber afección

de vías biliares y de glándulas salivales asociadas al proceso inflamatorio y fibrosante del páncreas⁷⁻⁹.

La mayor presentación de las IgG4-RD ocurre entre los 55-60 años, con predominio en mujeres. Característicamente, origina crecimiento o engrosamiento del órgano afectado y formación de pseudotumores, que pueden dar lugar a disfunción orgánica (p. ej., xerostomía y xeroftalmía por afección glandular salival y lagrimal, diarrea crónica por pancreatitis, disnea por neumonitis intersticial, etc.).

De gran interés resulta el diagnóstico diferencial entre enfermedad de Mikulicz y síndrome de Sjögren¹⁰⁻¹², con sobreposición de algunas manifestaciones clínicas y serológicas. La primera ocurre característicamente en la sexta década, en el género femenino, y el crecimiento glandular es persistente, con niveles elevados de IgG4 e índice IgG4/IgG, menor prevalencia de anticuerpos antinucleares (ANA) ($\leq 30\%$), seronegatividad para anti-Ro y anti-La (SSA, SSB), preservación glandular, fibrosis estoriforme (del centro a la periferia) en etapas avanzadas, obliteración venular (flebitis obliterativa) y excelente respuesta a esteroides, mientras que el Sjögren es más común en la quinta década, en mujeres, con mayor presentación de xerostomía y xeroftalmía, ANA (90%) y anti-SSA (50%), puede evolucionar a destrucción glandular y sin respuesta a esteroides.

La inmunohistoquímica precisa diagnóstico y excluye otras entidades como linfomas. En caso de afección hepática, hay inflamación portal; en la afección renal, infiltrado tubulointersticial y, menos frecuente, glomerular (nefropatía membranosa)¹³, y en ganglios reconocemos 5 subtipos histológicos que pudieran representar problema diagnóstico con hiperplasias y enfermedad de Castleman¹⁴.

La IgG4-RD tiene predilecciones étnicas; los japoneses se asocian a DRB1 *04015 y 0405, y los coreanos a DQB1 con recaídas; otros genes diferentes se han descrito para chinos y para expresiones clínicas selectas. Como mecanismos iniciadores, reconocemos autoantígenos en pancreatitis autoinmunitaria, como lactoferrina y anhidrasa carbónica II con autoanticuerpos de otra subclase de IgG¹⁵. Yamamoto et al. identificaron un antígeno de 13,1 Kd unido a la molécula de IgG4 en pacientes con pancreatitis autoinmunitaria y enfermedad de Mikulicz, no presente en pacientes con Sjögren ni en controles sanos¹⁶.

Correos electrónicos: c.abud@hotmail.com, cabudm@hotmail.com

Adicionalmente, se han documentado alteraciones en la activación y la regulación de los receptores tipo Toll y tipo NOD. La activación del receptor tipo Toll 4 en los pacientes con IgG4-RD condiciona incremento de IL-10, mayor respuesta de linfocitos Th2 y mayor producción de IgG4, pero en sanos ocurre mayor producción de interferón y factor de necrosis tumoral¹⁷⁻²⁹.

El principal modulador de la respuesta en IgG4-RD es el linfocito Th2 (conduce la hiperproducción de IgG4 y de eosinófilos); eleva la producción de diversas citocinas 18 a 45 veces más en pacientes con pancreatitis autoinmunitaria y menos en colangitis autoinmunitaria y cirrosis biliar primaria¹⁸⁻²⁰. Las células T reguladoras (Treg, CD25+ FoxP3+) se encuentran elevadas en número o funcionalmente, a diferencia de lo característicamente observado en otras entidades reumáticas, donde se encuentran disminuidas y aumentan después del tratamiento. En las IgG4-RD, el aumento de Treg convencionales y de memoria es responsable de la producción de IL-10, la que a su vez es responsable del cambio a la subclase IgG4. Todo lo anterior conlleva a la activación e infiltración de células plasmáticas, eosinófilos y fibroblastos, el subsecuente daño tisular en conjunto con la liberación de citocinas y, en ocasiones, con complejos inmunitarios y activación del complemento, la que característicamente depende de la coparticipación de IgG1; en la conformación de fibrosis participa el factor de crecimiento transformante β ^{1,20-22}.

El diagnóstico suele ser de exclusión ante enfermedades más comunes, tales como infecciosas (virales, bacterianas, micobacterianas y fúngicas) y neoplásicas (linfoma). Su reconocimiento ha aumentado debido a las características distintivas y criterios de clasificación: a) disfunción de uno o más órganos; b) evidencia imagenológica de afección por IgG4-RD (p. ej., seudotumores, inflamación peripancreática «en salchicha», neumonitis intersticial); c) serológico: niveles séricos de IgG4 ≥ 135 mg/dl, y d) patológico: infiltración linfoplasmocítica, fibrosis estoriforme, flebitis obliterativa, eosinofilia, inmunohistoquímica IgG4+ (≥ 10 células IgG4 en campo de alto poder y/o relación de células IgG4+/IgG+ de 40%); con sensibilidad del 92% y especificidad del 88-95%. La eosinofilia ocurre en el 15 al 20%^{1,2,4}.

No obstante su baja prevalencia, lo que las sitúa en la condición de afecciones de diagnóstico de exclusión, y de que en ocasiones constituyen parte de procesos comórbidos asociados, el clínico debe considerar las IgG4-RD en el diagnóstico diferencial ante la presencia de cualquier enfermedad con manifestaciones glandulares, pulmonares, retroperitoneales, tiroideas, de la encrucijada biliopancreática, oculares, aórticas, mediastinales, renales, urogenitales y neurológicas. Así, en la tercera parte de las vasculitis asociadas a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos, como poliangeítis granulomatosa (PG) y la PG con eosinofilia (Churg Strauss), cursan con aumento de IgG4, además de que casi el 10% de las IgG4-RD reúnen criterios o se asocian a Sjögren, vasculitis, cáncer, etc.^{1-9,11,13,21-31}.

Aunque no son condición *sine qua non* para diagnóstico, debemos tener en cuenta los niveles elevados de IgG4 (normales hasta en el 30%). De 3.300 determinaciones de IgG4 realizadas por sugerencia clínica, 158 (4,8%) los tuvieron elevados (> 140 mg/dl) y solo 29 (18,4%) tuvieron IgG4-RD posible o definitiva²², hecho que evidencia que la mayoría de los pacientes con manifestaciones clínicas indicativas de IgG4-RD, aun con niveles elevados de IgG4, tienen otras enfermedades responsables de sus manifestaciones, como vasculitis²²⁻³¹. De acuerdo con los criterios y lo anteriormente anotado, analizamos 23.712 biopsias de enero del 2011 a junio del 2012 y seleccionamos 34 potencialmente compatibles con IgG4-RD de acuerdo con estudios histopatológicos convencionales (mastitis granulomatosa 17, sialoadenitis 8, tiroiditis [2 y uno de cada uno: dacrioadenitis, tumor pleomórfico parotídeo, pericarditis, tumor inflamatorio de pulmón, tumor miofibroblástico o esclerosante, aortitis linfoplasmocítica, tumor inflamatorio de íleon y LEG con

pancreatitis autoinmunitaria y sialoadenitis crónica]); solo en el 10% se ratificó IgG4-RD.

La respuesta a esteroides a dosis bajas es distintiva de las IgG4-RD, aunque resulta de interés que hasta el 30% de los pacientes con IgG4-RD tienen resolución espontánea y un porcentaje similar es refractario o tiene recaídas, para los que la terapia depletora de células B con rituximab generalmente es adecuada³²; podemos utilizar también metotrexato, ácido micofenólico y azatioprina. Hay evidencia de que con tratamiento se modifica el curso natural de la enfermedad, tanto para normalizar la función orgánica como para evitar la fibrosis³³.

Bibliografía

- Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012;366:539-51.
- Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R, et al. IgG4-Related disease: recommendations for the nomenclature of this condition and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3041-7.
- Deshpande V, Gupta R, Sainani NI, Sahani DV, Virk R, Ferrone C, et al. Subclassification of autoimmune pancreatitis: a histologic classification with clinical significance. *Am J Surg Pathol*. 2011;35:26-35.
- Deshpande V, Zen Y, Chan JKC, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Modern Pathol*. 2012;25:1181-92.
- Khosroshahi A, Stone JH. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:57-66.
- Ferrari S, Mudde GC, Rieger M, Veyradier A, Kremer Hovinga JA, Schefflinger F. IgG subclass distribution of anti-ADAMTS13 antibodies in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2009;7:1703-10.
- Kamisawa T, Takuma K, Egawa N, Tsuruta K, Sasaki T. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:401-9.
- Frulloni L, Scattolini C, Falconi M, Zamboni G, Capelli P, Manfredi R, et al. Autoimmune pancreatitis: differences between the focal and diffuse forms in 87 patients. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2288-94.
- Ebbo M, Daniel L, Pavic M, Séve P, Hamidou M, Andres E, et al. IgG4-related systemic disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91:49-56.
- Yamamoto M, Harada S, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:227-34.
- Morgan WS, Castleman B. A clinicopathologic study of Mikulicz's disease. *Am J Pathol*. 1953;29:471-503.
- Carruthers MN, Stone JH, Khosroshahi A. The latest on IgG4-RD: a rapidly emerging disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24:60-9.
- Saeki T, Nishi S, Ito T, Yamasaki H, Miyamura S, Emura I, et al. Renal lesions in IgG4-related systemic disease. *Intern Med*. 2007;46:1365-71.
- Sato Y, Yoshino T. IgG4-Related Lymphadenopathy. *Int J Rheumatol*. 2012;572539. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/572539>. Epub 2012 Jun 10.
- Zen Y, Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:114-8.
- Yamamoto M, Naishiro Y, Suzuki C, Kokai Y, Suzuki R, Honda S, et al. Proteomics analysis in 28 patients with systemic IgG4-related plasmacytic syndrome. *Rheumatol Int*. 2010;30:565-8.
- Tsuboi H, Matsuo N, Iizuka M, Tsuzuki S, Kondo Y, Tanaka A, et al. Analysis of IgG4 class switch-related molecules in IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R171 [Epub ahead of print].
- Akitake R, Watanabe T, Zaima C, Uza N, Ida H, Tada S, et al. Possible involvement of T helper type 2 responses to Toll-like receptor ligands in IgG4-related sclerosing disease. *Gut*. 2010;59:542-5.
- Watanabe T, Yamashita K, Fujikawa S, Sakurai T, Kudo M, Shiokawa M, et al. Involvement of activation of toll-like receptors and nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors in enhanced IgG4 responses in autoimmune pancreatitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:914-24.
- Tanaka A, Moriyama M, Nakashima H, Miyake K, Hayashida JN, Mahejara T, et al. Th2 and regulatory immune reactions contribute to IgG4 production and the initiation of Mikulicz disease. *Arthritis Rheum*. 2012;64:254-63.
- Kawa S, Ito T, Watanabe T, Maruyama M, Hamano H, Maruyama M, et al. The Utility of Serum IgG4 Concentrations as a Biomarker. *Int J Rheumatol*. 2012;198314. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/198314>. Epub 2012 Mar 25.
- Ryu JH, Horie R, Sekiguchi H, Peikert T, Yi ES. Spectrum of disorders associated with elevated serum IgG4 levels encountered in clinical practice. *Int J Rheumatol*. 2102:232960. doi:10.1155/2012/232960. Epub 2012 May 27.
- Zen Y, Kasahama S, Inoue D. Retroperitoneal and aortic manifestations of immunoglobulin G4-related disease. *Semin Diagn Pathol*. 2012;29:212-8.
- Hermet M, André M, Kémény JL, Le Guenno G, Déchelotte P, Guettrot-Imbert G, et al. Is IgG4-related disease a cause of xerostomia? A cohort study of 60 patients. *Int J Rheumatol*. 2012;303506. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/303506>. Epub 2012 Oct 16.

25. Alexander MP, Larsen CP, Gibson IW, Nasr SH, Sethi S, Fidler ME, et al. Membranous glomerulonephritis is a manifestation of IgG4-related disease. *Kidney Int.* 2012. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.382> [Epub ahead of print].
26. Takahira M, Ozawa Y, Kawano M, Zen Y, Hamaoka S, Yamada K, et al. 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>. ID 635473.
27. Peikert T, Shrestha B, Aubry MC, Colby TV, Ryu JH, Sekiguchi H, et al. Histopathologic overlap between fibrosing mediastinitis and IgG4-related disease. *International J Rheumatol.* 2012. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/207056>. ID 207056.
28. Inoue D, Zen Y, Sato Y, Abo H, Demachi H, Uchiyama A, et al. IgG4-related perineural disease. *International J Rheumatol.* 2012. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/401890>. ID 401890.
29. Chang SY, Keogh K, Lewis JE, Ryu JH, Yi ES. Increased IgG4-positive plasma cells in granulomatosis with polyangiitis: a diagnostic pitfall of igg4-related disease. *International J Rheumatol.* 2012. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/121702>. ID 121702.
30. Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Ishigami K, et al. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.* 2012;22:414–8.
31. Vaglio A, Strehl JD, Manger B, Maritati F, Alberici F, Beyer C, et al. IgG4 immune response in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:390–3.
32. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, Unizony S, Bloch DB, Stone JH. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore).* 2012;91:57–66. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e3182431ef6>.
33. Shimizu Y, Yamamoto M, Naishiro Y, Sudoh G, Ishigami K, Yajima H, et al. Necessity of early intervention for IgG4-related disease—delayed treatment induces fibrosis progression. *Rheumatology (Oxford).* 2012 [Epub ahead of print].