

Original breve

Enfermedades relacionadas con IgG4, diagnóstico histopatológico retrospectivo. Prevalencia en un hospital universitario



David Alejandro Herrera van Oostdam, Tonatiu Jaimes Piñón, Marco Ulises Martínez-Martínez, Cuahutémoc Oros-Ovalle, Natalia Aléman-Sánchez y Carlos Abud-Mendoza*

Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central, San Luis Potosí, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de junio de 2014

Aceptado el 12 de diciembre de 2014

On-line el 18 de marzo de 2015

Palabras clave:

Enfermedades relacionadas con IgG4
Mastitis granulomatosa
Sialoadenitis crónica
Tumor inflamatorio

R E S U M E N

Introducción: Las enfermedades relacionadas con IgG4 (ER-IgG4) se caracterizan por inflamación y disfunción orgánica asociadas a células plasmáticas productoras de IgG4.

Métodos: Analizamos pacientes con ER-IgG4 de acuerdo con: a) búsqueda de resultados en la base de datos de Patología con: reacción inflamatoria inespecífica con infiltrado linfoplasmocítico, pseudotumores inflamatorios y fibrosis estoriforme; b) análisis microscópico de biopsias con criterios de inclusión de la primer fase, y c) inmunohistoquímica de biopsias seleccionadas en la segunda fase.

Resultados: Evaluamos en la primera fase 23.720 biopsias, y a 41/71 que reunieron los criterios de inclusión les realizamos inmunohistoquímica para IgG4. El 41,4% de estas tuvieron IgG4+, y el diagnóstico histológico más frecuente asociado fue mastitis granulomatosa (12,1% de muestras catalogadas inicialmente como probables). El resto incluyeron reportes de aortitis, dacrioadenitis o sialoadenitis, pseudotumor inflamatorio pulmonar y pancreatitis crónica.

Conclusiones: La sospecha de enfermedades relacionadas con IgG4 no debe basarse únicamente en manifestaciones clínicas distintivas o solo en serología. Nuestro estudio incluye pacientes con ER-IgG4 sin sospecha clínica inicial.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

IgG4-related disease, retrospective histopathological diagnosis. Prevalence in a University Hospital

A B S T R A C T

Introduction: IgG4 related diseases (IgG4-RD) are characterized mainly by organic dysfunction and inflammation with lymphoplasmacytic cells infiltration.

Methods: We conducted a retrospective study. We analyzed patients with a diagnosis of IgG4-RD through histopathologic registries. We divided the study into three phases: (i) extraction of data from the registries of the Pathology Department, including specimens reported with: non-specific inflammation with plasmatic cell infiltration, inflammatory pseudo-tumors and storiform fibrosis, and excluding any report of cancer or infection; (ii) from the selected specimens, three pathologists microscopically re-analyzed these biopsies and included only those who had at least two of the inclusion criteria cited above; (iii) finally, immunostaining was performed in the specimens selected in the second phase. The selected biopsies were catalogued as compatible for IgG4-RD if they had at least 3 inclusion criteria and as probable if they had 2 inclusion criteria.

Results: On the first phase of the study we analyzed 23,720 biopsies, from which we included 71 and excluded 29 specimens; the rest of the specimens (n=41) underwent immunostaining. From the biopsies included, 41.4% (n=17/71) were positive to IgG4, with the most common histological diagnosis for the positive specimens being granulomatous mastitis, which represented 12.1% of the specimens

Keywords:

IgG4 related disease
Granulomatous mastitis
Chronic sialoadenitis
Inflammatory tumor

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: c.abud@hotmail.com (C. Abud-Mendoza).

catalogued initially as probable. The rest of the positive biopsies were from aortitis, dacrioadenitis and/or sialoadenitis, lung pseudo-inflammatory tumor, pericarditis and chronic pancreatitis.

Conclusions: The suspicion of IgG4 related disease should not be based solely on clinical manifestations or serology. In the present study we confirm the characteristic changes of IgG4-RD in patients without initial clinical suspicion.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

Recientemente se ha destacado la importancia de padecimientos multiorgánicos cuya característica principal es la formación de pseudotumores inflamatorios con o sin disfunción orgánica, acompañados de incremento en los niveles de la inmunoglobulina G4 (IgG4)¹.

La enfermedad consiste en la infiltración de células plasmáticas que se encargan de la síntesis y secreción de IgG4. Los criterios diagnósticos están caracterizados por: manifestaciones clínicas de acuerdo con el órgano afectado, serológicas e histopatológicas. Las manifestaciones clínicas son amplias, y la afección característica de la enfermedad son las glándulas de secreción exocrina (lacrimales, salivales y páncreas); sin embargo, se ha descrito esta enfermedad como prácticamente universal al afectar casi cualquier órgano²⁻⁶. El diagnóstico serológico se basa en niveles elevados de IgG4 (≥ 135 mg/dl); sin embargo, este criterio no es absoluto, pues reconocemos a pacientes sin elevación de esta subclase de inmunoglobulina con ratificación diagnóstica, y más aún se han descrito elevaciones de esta inmunoglobulina en otras patologías⁷. El criterio diagnóstico con mayor especificidad es el histológico, por lo que se requiere demostración de acuerdo con los criterios histopatológicos de la enfermedad (índice IgG/IgG4, fibrosis estoriforme, flebitis obliterante).

El reconocimiento reciente de la enfermedad nos ha permitido reclasificar pacientes que previamente reconocíamos como portadores de «pseudotumor inflamatorio»⁶. El objetivo primario de nuestro estudio fue evaluar la prevalencia de enfermedad relacionada con IgG4 en biopsias de pacientes enviadas al servicio de Patología de nuestro hospital.

Métodos

Estudio clínico-histológico retrospectivo. Se analizaron los reportes de biopsias del servicio de patología del Hospital Central «Dr. Ignacio Morones Prieto» en el período 7 de enero de 2011 a 28 de junio de 2013. El estudio se dividió en 3 fases; la primera se realizó mediante la búsqueda de los reportes de biopsia en la base de datos de patología que incluyeran datos sugerentes de enfermedad relacionada con IgG4⁸ (fig. 1). En esta fase, ninguno de los especímenes se había sometido a tinciones de inmunohistoquímica para IgG4.

En la primera fase, 2 de los investigadores (DHV y TJP) realizaron búsqueda manual de los reportes histológicos de todos los especímenes de enero de 2011 a junio de 2013, un total de 23.720 biopsias que cumplieran con las características histológicas —no inmunohistoquímicas— para enfermedades relacionadas con IgG4, como: a) reacción inflamatoria inespecífica con infiltración linfoplasmocítica; b) pseudotumores inflamatorios localizados en cualquier órgano; c) fibrosis estoriforme, y d) flebitis obliterante. Se excluyeron los especímenes reportados como neoplasias de cualquier tipo e infecciones. Se excluyeron todos los especímenes que no tuvieran descripción histológica.

En la segunda fase, las biopsias se catalogaron como: probables o definitivas para ER-IgG4 de acuerdo con los criterios propuestos por

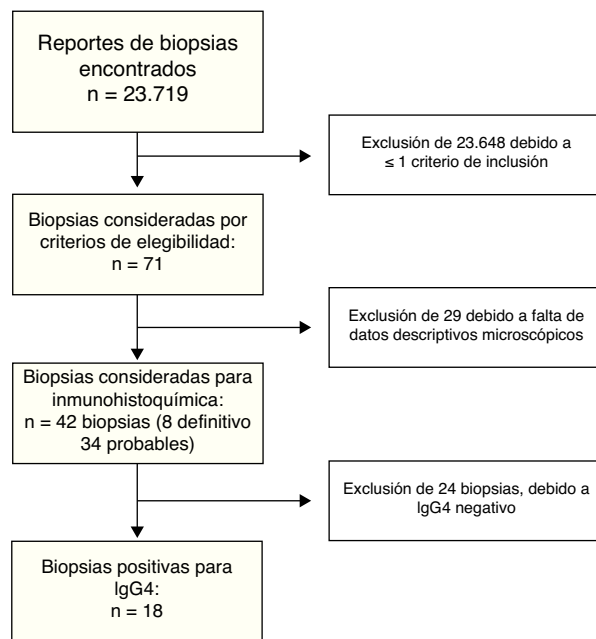


Figura 1. Flujograma. Selección de biopsias para estudio.

Umehara et al.⁹. Probable se definió con la presencia de 2 criterios de inclusión, las cuales fueron sometidas a inmunohistoquímica para IgG e IgG4, y definitivo, en caso de cumplir ≥ 3 criterios de inclusión y positividad a IgG4+ con un índice IgG/IgG4+ $\geq 35\%$. El resto de los especímenes fueron excluidos. Se realizó búsqueda de datos clínicos y demográficos de los pacientes cuyo resultado de biopsia hubiese sido catalogado como probable. Solo un paciente contaba con determinación sérica de IgG4.

Inmunohistoquímica

Se utilizó un anticuerpo anti-IgG4 (MRQ-44, Cell Marque). El anticuerpo se encuentra de forma prediluida, sin necesidad de reconstitución. a) Se desparafinizó el bloque y se recuperó el antígeno mediante recuperación de epítotope inducida por calor (HIERS) utilizando la técnica de Cell Marque's Trilogy; b) se realizó corte del bloque con un grosor aproximado a $3 \mu\text{m}$; c) posteriormente se colocó el anticuerpo en el bloque y se incubó por 30 min; d) se aplicó el amplificador de ratón HiDef por 10 min y se enjuagó; e) se aplicó el polímero de detección por 10 min, y finalmente f) se aplicó cromógeno y se incubó por 10 min.

Resultados

En la primera fase revisamos 23.720 biopsias. En la segunda fase, de 71 biopsias probables 8 casos se catalogaron como casos definitivos de ER-IgG4; el resto de los especímenes (n = 63) se catalogaron como probables. La mediana de edad de los casos definitivos fue 45 (12–68) años, 3 mujeres y 5 hombres. Los diagnósticos de referencia a patología de los especímenes con diagnóstico definitivo

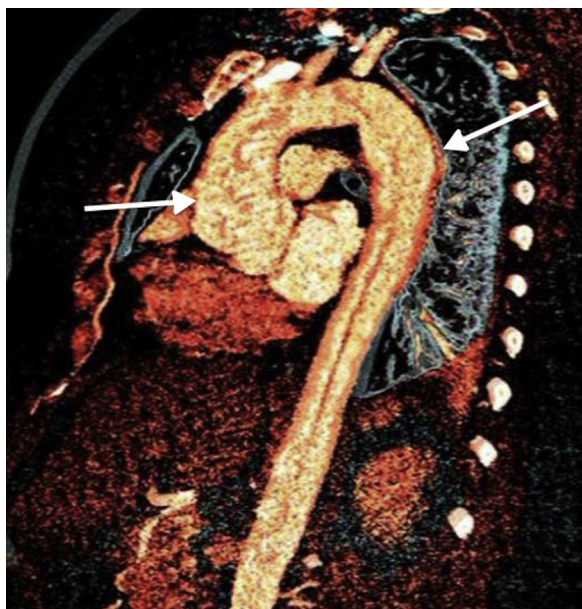


Figura 2. Reconstrucción aórtica mediante resonancia magnética destacando zona de dilatación aórtica en el cayado. Paciente con sialoadenitis por IgG4 con afección aórtica.

de ER-IgG4 fueron (fig. 2): aortitis (1), pseudotumor inflamatorio pulmonar (1), tumoración pancreática (1), pericarditis (1), linfadenopatías en estudio (2), dacrioadenitis (1) y parotiditis (1); los 2 pacientes con afección ganglionar fueron ingresados por fiebre de origen desconocido, y el paciente con la tumoración pancreática cursó con colangitis esclerosante y afección de glándula salival; todos presentaron positividad para IgG4 mediante inmunohistoquímica.

El grupo de biopsias probables fueron 63, las cuales fueron re-analizadas, excluyéndose 29 debido a datos microscópicos insuficientes para el diagnóstico; las 34 biopsias restantes fueron sometidas a inmunohistoquímica con IgG+ e IgG4+. Los diagnósticos patológicos previos a la inmunohistoquímica de estas biopsias se muestran en la figura 3. Los especímenes con IgG4+ fueron: 5/17 con mastitis granulomatosa, 1/1 con dacrioadenitis crónica esclerosante, 2/9 con sialoadenitis crónica (una asociada a pancreatitis crónica), 1/2 tiroiditis crónica, 1/1 pancreatitis crónica (fig. 4). El porcentaje de positividad de células plasmáticas IgG4 varió entre los especímenes del 5 al 10% de las células, en todas las muestras con índice IgG/IgG4 > 35%.

Al evaluar biopsias definitivas y probables encontramos una prevalencia del 25,3% de ER-IgG4, destacando que la mayor prevalencia de positividad se observó en los especímenes —catalogados como probables— con el diagnóstico de referencia de mastitis granulomatosa.

Debido a que muchas de las biopsias se realizaron de manera ambulatoria y que el Departamento de Patología es centro de referencia estatal de San Luis Potosí, en la mayoría de los pacientes no fue posible la obtención de datos clínicos completos.

Discusión

Reconocemos que la prevalencia de ER-IgG4 en población caucásica es baja, aunque no contamos con registros de población hispana o latinos. Esto destaca la importancia del presente estudio, en donde encontramos una prevalencia del 24% en biopsias con cambios histológicos probables o compatibles con ER-IgG4. Esta prevalencia tan alta se debe a que nuestro hospital es centro de referencia, y como ya ha sido destacado por diversos autores, la mayor prevalencia de la enfermedad se observa en hospitales universitarios, con incidencia de 0,28-1,08/100.000, con 336-1.300 casos nuevos por año, ratificando la importancia de tener un alto índice de sospecha no solo clínica sino histológica^{10,11}.

Nuestro estudio demuestra que, debido al desconocimiento de la fisiopatología de las IgG4-RD, muy probablemente estas entidades son infradiagnosticadas, y dada la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas, el diagnóstico final debe realizarse con los hallazgos histopatológicos característicos.

Los reportes en la literatura en relación con el cuadro clínico de la enfermedad resaltan la asociación multiorgánica; dentro de las más comunes se hallan la afección de glándulas salivales y la afección pancreática, vías biliares, ganglionar e incluso la renal¹²⁻¹⁵. Nuestros hallazgos son contrastantes, dada la mayor prevalencia de afección de glándulas mamarias. Esta localización de la enfermedad ha sido reportada únicamente en un estudio realizado por Cheuk et al.¹⁶, en el que al evaluar las biopsias de glándulas mamarias con presencia de pseudotumores encuentran gran cantidad de células plasmáticas positivas para IgG4. El enfoque del presente estudio fue más amplio al tomar en cuenta todos los diagnósticos histopatológicos sin limitarnos a un órgano. A pesar de no tener niveles séricos de IgG4 en nuestro estudio, los hallazgos histológicos son representativos y pueden tener por sí solos mayor especificidad, sobre todo ante la relación de células plasmáticas IgG/IgG4+ mayor del 50% en la biopsia, la presencia de fibrosis estoriforme o la presencia de flebitis obliterante^{17,18}.

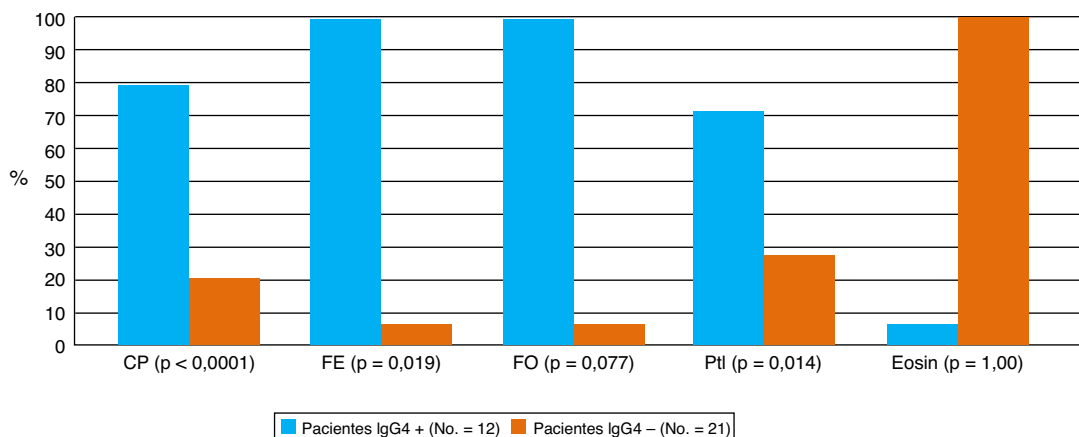


Figura 3. Características histológicas de pacientes con y sin positividad para IgG4.

CP: células plasmáticas; FE: fibrosis estoriforme; FO: flebitis obliterante; Pti: pseudotumor inflamatorio; Eosin: eosinófilos.

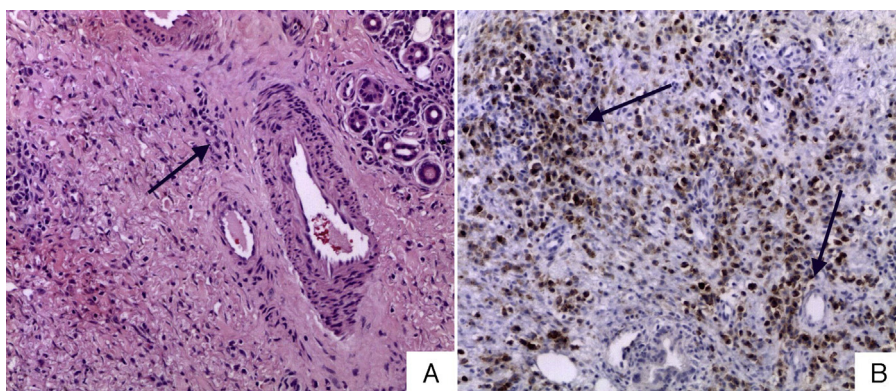


Figura 4. A) Glándula lagrimal teñida con hematoxilina y eosina, 40×: infiltración de células plasmáticas periglandular con distorsión glandular. B) Inmunohistoquímica de glándula lagrimal IgG4+, índice IgG/IgG4 > 40%.

La naturaleza retrospectiva del estudio nos hace difícil establecer de manera categórica el diagnóstico de ER-IgG4, debido a la falta de datos clínicos y serológicos de nuestros pacientes, aunque de los criterios más importantes para el diagnóstico de enfermedades por IgG4 está el histológico, dada su alta especificidad, no así la determinación sérica de IgG4, ya que, como se ha informado por Ebbo et al.^{7,15,19}, reportaron niveles séricos elevados de IgG/IgG4 en infecciones y neoplasias, lo que enfatiza la ausencia de especificidad de este anticuerpo en diversos contextos clínicos, hecho que adicionalmente nos invita a la reflexión del protagonismo de la IgG4 o si en algunas ocasiones el infiltrado y esta inmunoglobulina pueden ser epifenómeno.

El rendimiento diagnóstico de los cambios histológicos en ER-IgG4 es variable, teniendo en cuenta que las pruebas tienen una alta sensibilidad. Masaki et al.¹⁸ reportaron una baja especificidad (30%) y una alta sensibilidad (99%) de diversas variables (p. ej., la relación de IgG/IgG4 por abajo del 10%), de ahí que el diagnóstico se base en la determinación sérica de IgG4, la presencia de fibrosis estoriforme, el infiltrado de células plasmáticas y la eosinofilia²⁰.

El comportamiento biológico de la IgG4 es heterogéneo, ya que tiene propiedades anti-inflamatorias de acuerdo con lo observado en algunas enfermedades de tipo alérgicas tal como el asma²¹, y propiedades patológicas en donde ejerce un papel directo sobre distintas estructuras, como en el pénfigo foliáceo, en donde el anticuerpo se dirige contra la desmogleína-3²². Aunque el comportamiento es claro en los ejemplos anteriores, no pasa lo mismo al hablar de otras ER-IgG4, en donde, a pesar de diversas revisiones, aún no es claro si se trata de un epifenómeno o protagonista de la enfermedad^{1,2}. Igualmente se desconoce el posible antígeno que desencadena dicha patología, a pesar del análisis proteómico con asociación de un antígeno de 13 Kda²³.

Conclusiones

Nuestro trabajo resalta la alta prevalencia de las ER-IgG4, destacando que ninguna de las biopsias enviadas inicialmente para el análisis histológico fue considerada la enfermedad. Aunque encontramos afección orgánica característica de las ER-IgG4, la afección en glándula mamaria, reportada como mastitis granulomatosa, fue muy prevalente.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Stone JH. IgG4 related disease. *N Engl J Med.* 2012;366:539–51.
- Stone JH, Chan JKC, Deshpande V, Okazaki K, Umehara H, Zen Y. IgG4-related disease. *Int J Rheumatol.* 2013:2013.
- Khosroshahi A, Stone JH, Zukerberg LR, Lauwers GY. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23:57–66.
- Geyer JT, Ferry JA, Harris NL, Stone JH, Zukerberg LR, Lauwers G.Y., et al. Chronic sclerosing sialadenitis (Küttner tumor) is an IgG4-associated disease. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:202–10.
- Kawano M, Saeki T, Nakashima H, Nishi S, Yamaguchi Y, Hisano S, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2011;15:615–26.
- Takahashi H, Yamamoto M, Suzuki C, Naishiro Y, Shinomura Y, Imai K. The birthday of a new syndrome: IgG4-related diseases constitute a clinical entity. *Autoimmun Rev.* 2010;9:591–4.
- Ebbo M, Grados A, Bernit E, Vély F, Boucraut J, Harlé JR, et al. Pathologies associated with serum IgG4 elevation. *Int J Rheumatol.* 2012:2012.
- Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012;25:1181–92.
- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol.* 2012;22:21–30.
- Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K. Prevalence of IgG4-related disease in Japan based on nationwide survey in 2009. *Int J Rheumatol.* 2012:2012.
- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): General concept and details. *Mod Rheumatol.* 2012;22:1–14.
- 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, Lunardi C. Serum IgG4 in autoimmune pancreatitis: A marker of disease severity and recurrence? *Dig Liver Dis.* 2011;43:674–5.
- Raina A, Yadav D, Krasinskas AM, McGrath KM, Khalid A, Sanders M, et al. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: Experience at a large US center. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2295–306.
- Ebbo M, Daniel L, Pavic M, Sève 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.
- Cheuk W, Chan ACL, Lam W-L, Chow SM, Crowley P, Lloyd R, et al. IgG4-related sclerosing mastitis: Description of a new member of the IgG4-related sclerosing diseases. *Am J Surg Pathol.* 2009;33:1058–64.
- Masaki Y, Dong L, Kurose N, Kitagawa K, Morikawa Y, Yamamoto M, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: Analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1310–5.

18. Masaki Y, Kurose N, Yamamoto M, Takahashi H, Saeki T, Azumi A, et al. Cutoff values of serum IgG4 and histopathological IgG4+ plasma cells for diagnosis of patients with IgG4-related disease. *Int J Rheumatol.* 2012; 2012.
19. Ebbo M, Schleinitz N. [IgG4-related disease (IgG4-RD)]. *Ann Pathol.* 2012;32 5 Suppl:S70–1.
20. Sah RP, Pannala R, Zhang L, Graham RP, Sugumar A, Chari ST. Eosinophilia and allergic disorders in autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2485–91.
21. Van der Neut Kofschoten M, Schuurman J, Losen M, Bleeker WK, Martínez-Martínez P, Vermeulen E, et al. Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science.* 2007;317:1554–7.
22. Rock B, Martins CR, Theofilopoulos AN, Balderas RS, Anhalt GJ, Labib RS, et al. The pathogenic effect of IgG4 autoantibodies in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *N Engl J Med.* 1989;320:1463–9.
23. 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.