

Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

Enfermedad sistémica relacionada con inmunoglobulina G₄: ¿por qué interesa al reumatólogo?

José Campos Esteban, Clara Méndez Perles y Juan Mulero Mendoza*

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de septiembre de 2012

Aceptado el 21 de septiembre de 2012

Palabras clave:

Enfermedad relacionada con
inmunoglobulina G₄
Inmunoglobulina G₄
Lesión inflamatoria fibroesclerosa

R E S U M E N

La enfermedad sistémica relacionada con inmunoglobulina G₄ (IgG₄) es una entidad emergente de reciente definición caracterizada por una reacción inflamatoria, difusa o formando una masa, única o múltiple, que afecta a glándulas exocrinas, ganglios linfáticos o tejidos extranodales, en los que se evidencia un infiltrado linfoplasmocitario rico en células plasmáticas IgG₄⁺ asociado a fibroesclerosis y flebitis obliterativa, y que, a menudo, pero no siempre, se acompaña de una elevación de la IgG₄ sérica. Las manifestaciones clínicas son muy variables, ya que puede existir afectación focal o multiorgánica, y esta puede producirse de forma sincrónica o metacrónica. Dos de las características más frecuentes son la presencia de una tumoración o inflamación en alguna localización como motivo de consulta y el antecedente de enfermedades alérgicas. El diagnóstico requiere de la integración de datos clínicos, serológicos, de imagen, histopatológicos e inmunohistoquímicos. El tratamiento son los corticosteroides a dosis altas con pauta descendente, con buena respuesta inicial, aunque es frecuente la recurrencia de la enfermedad. El reumatólogo tiene un papel principal en la identificación de este proceso, fundamentalmente en pacientes que son remitidos para descartar enfermedad autoinmune o sistémica por su historial de procesos inflamatorios en distintas localizaciones.

© 2012 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Immunoglobulin G₄-related systemic disease: why does it interest rheumatologists?

A B S T R A C T

Immunoglobulin G₄-related systemic disease is a recently defined emerging disorder characterized by a *diffuse mass-forming* inflammatory reaction. The mass can be solitary or multiple. This entity affects the exocrine glands, lymph nodes and extranodal tissue, with a lymphoplasmacytic infiltrate rich in IgG₄-positive cells, fibrosclerosis and obliterative phlebitis affecting medium and small caliber veins. Elevation of serum IgG₄ is often present, but not always. The clinical features are highly variable, as this entity can affect single or multiple organs, with a synchronous or metachronous pattern. Two of the most frequent characteristics are the presence of a mass or localized inflammation, and a past history of allergic disease. Diagnosis requires integration of clinical, serological, imaging, histopathological and immunohistological data. Treatment is based on high-dose corticosteroids with subsequent de-escalation. This treatment is usually effective initially but disease flares are frequent. Rheumatologists should suspect IgG₄-related systemic disease in patients referred to exclude connective tissue disease because of repeated inflammatory processes in distinct sites of localization.

© 2012 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad sistémica relacionada con inmunoglobulina G₄ (IgG₄) es una entidad emergente de reciente definición

caracterizada por una reacción inflamatoria, difusa o formando una masa, única o múltiple, que afecta a glándulas exocrinas, ganglios linfáticos o tejidos extranodales, en los que se evidencia un infiltrado linfoplasmocitario rico en células plasmáticas IgG₄⁺ asociado a fibroesclerosis y flebitis obliterativa que afecta a las venas de calibre mediano y pequeño, y que, a menudo, pero no siempre, se acompaña de una elevación de la IgG₄ sérica.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmulero@telefonica.net (J. Mulero Mendoza).

Tabla 1

Trastornos que forman o pueden formar parte del espectro de la enfermedad relacionada con inmunoglobulina G4

Paquimeningitis hipertrófica idiopática
Hipofisitis autoinmune
Seudotumor orbitario
Síndrome de Mikulicz
Tumor de Küttner
Tiroiditis de Riedel
Fibrosis cervical idiopática
Neumonitis intersticial
Seudotumor pulmonar inflamatorio
Pancreatitis autoinmune
Colangitis esclerosante
Seudotumores nodulares reactivos fibrosos en el tracto gastrointestinal
Mesenteritis esclerosante
Seudotumor inflamatorio renal
Nefritis tubulointersticial
Fibrosis eosinofílica angiocéntrica
Fibrosis retroperitoneal (enfermedad de Ormond)
Aortitis linfoplasmocitaria
Periaortitis y periarteritis
Aneurisma inflamatorio de aorta

La definición de la enfermedad fue propuesta en fecha reciente (2003) por Kamisawa et al.¹ a partir de la observación de la existencia de lesiones extrapancreáticas en pacientes con pancreatitis autoinmune, afectando al tracto biliar, el retroperitoneo y las glándulas salivales, precediendo, coexistiendo o apareciendo posteriormente al diagnóstico de la pancreatitis autoinmune, o incluso como más tarde se demostró, en ausencia de afectación pancreática. El hallazgo de un aumento de células plasmáticas IgG₄ positivas tanto en los órganos afectados como en biopsias de órganos no afectados de pacientes con pancreatitis autoinmune (estómago, nasofaringe, médula ósea, etc.) fue el dato a partir del cual se postuló la naturaleza sistémica de la enfermedad.

Sin embargo, la mayor parte de las entidades que actualmente se incluyen como parte del espectro de esta enfermedad (tabla 1) son viejas conocidas de los médicos, algunas con descripciones clínicas que datan de hace más de un siglo. Por ejemplo, Mikulicz, discípulo de Billroth, publicó en alemán en 1892 el caso de un paciente con afectación de las glándulas submaxilares caracterizada por una infiltración masiva de células mononucleares², aunque dicho artículo no tuvo excesiva repercusión hasta su publicación traducida al inglés en 1937³, dando lugar al síndrome que lleva su nombre. El síndrome de Mikulicz, por sus similitudes con el descrito por Sjögren, quedó a menudo englobado como sinónimo de este desde los años 50^{4,5}, y así ha figurado en los textos occidentales hasta la fecha, si bien la literatura asiática ha mantenido frecuentemente la distinción entre ambas entidades. Algunas características tanto epidemiológicas (afectación similar por sexos frente a la preponderancia del sexo femenino en el Sjögren) como clínicas (escasa xerostomía y xeroftalmia, buena respuesta a esteroides y mayor asociación a pancreatitis autoinmune) llamaron la atención de investigadores japoneses que comprobaron la presencia de niveles elevados de IgG₄ y lo consideraron parte de la enfermedad sistémica que nos ocupa⁶.

El interés creciente por este proceso en el ámbito reumatológico ha llegado a dar origen a un programa específico en un afamado hospital norteamericano⁷. Este programa tuvo su origen en una paciente que consultaba por adenopatías submaxilares y, tras varias punciones a lo largo del tiempo sin evidencia de tumor, fue derivada al «especialista de último recurso» (reumatólogo) para descartar conectivopatía. Tras considerar los posibles diagnósticos, fundamentalmente síndrome de Sjögren, enfermedad de Mikulicz o patología tumoral, se realizó una adenectomía, cuyo informe histopatológico oral fue «parece que tenga una pancreatitis autoinmune en la glándula salival».

Demostrado que, como dijo Campoamor, «todo es según el color del cristal con que se mira» (cita a su vez atribuida a personajes como Calderón o Shakespeare) y, como enseñaba Pierre Marie, «solo se diagnostica lo que se sabe», revisaremos a continuación el estado actual del conocimiento de la enfermedad sistémica relacionada con IgG₄.

Etiopatogenia

La IgG₄ es una subclase de inmunoglobulina G que normalmente representa entre el 3 y el 6% del total de IgG sérica, considerándose valores normales entre 1 y 135mg/dl, con valores medios de 35-50mg/dL. Se trata de una subclase de inmunoglobulinas con unas características diferenciales muy significativas: no se une al complejo C1q y no es capaz de activar la vía clásica del complemento, y sus capacidades efectoras son reducidas, pues su unión a los receptores de inmunoglobulinas tanto de baja afinidad como de alta afinidad es significativamente menor respecto al resto de subclases⁸. Una característica única de la IgG₄ es su capacidad para intercambiar la mitad del anticuerpo, es decir, el intercambio de su fragmento de unión al antígeno (Fab), ya que los puentes disulfuro que unen sus cadenas pesadas son inestables. Esto permite que se formen anticuerpos biespecíficos, con capacidad para reconocer 2 antígenos diferentes, pero al ser funcionalmente monovalentes pierden su capacidad para el entrecruzamiento de antígenos y por tanto no pueden formar inmunocomplejos.

Se desconoce si la elevación de los niveles de IgG₄ tiene un papel patogénico en la enfermedad, es decir, se comportaría como un autoanticuerpo capaz de originar destrucción tisular, o bien es un epifenómeno debido a su sobreexpresión en respuesta a un estímulo primario desconocido⁹.

Se han propuesto múltiples mecanismos patogénicos que contribuyen al desarrollo del proceso fibroso e inflamatorio que caracteriza a la enfermedad¹⁰. Se acepta que el inicio es un fenómeno autoinmunitario, si bien esto no ha sido probado. El principal mecanismo patogénico efector de la enfermedad relacionada con IgG₄ es el desencadenamiento de una respuesta inmunitaria de tipo Th2, lo cual se ha evidenciado por la presencia de linfocitos tanto tisulares como en sangre periférica que al ser estimulados producen citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13), cuyos niveles de ARNm se han demostrado igualmente elevados, así como por la frecuente eosinofilia y elevación de niveles de IgE sérica. Se ha descrito la existencia de una susceptibilidad genética HLA en pacientes de etnia japonesa, en concreto en relación con los antígenos HLA-DRB1*0405 y *0401, y se han propuesto mecanismos de mimetismo molecular en relación con patógenos, dado que la anhidrasa carbónica humana tipo II y la de *Helicobacter pylori* presentan un segmento homólogo que contiene el motivo de unión de dicha molécula HLA. Otros autoantígenos propuestos son el inhibidor pancreático de la secreción de tripsina (PSTI), la lactoferrina o la alfafodrina.

Frecuencia

La epidemiología de la enfermedad es aún poco conocida, y dada la variable familiaridad de los clínicos con el diagnóstico, probablemente su prevalencia se encuentra infraestimada.

Se han llevado a cabo escasos estudios poblacionales, la mayor parte de ellos en Japón y en relación con la afectación pancreática autoinmune, que predomina en la quinta y sexta década de la vida.

Llama la atención la distribución por sexos, con preponderancia del masculino (62-83%), especialmente si comparamos la enfermedad con trastornos autoinmunes glandulares como el síndrome de Sjögren¹¹.

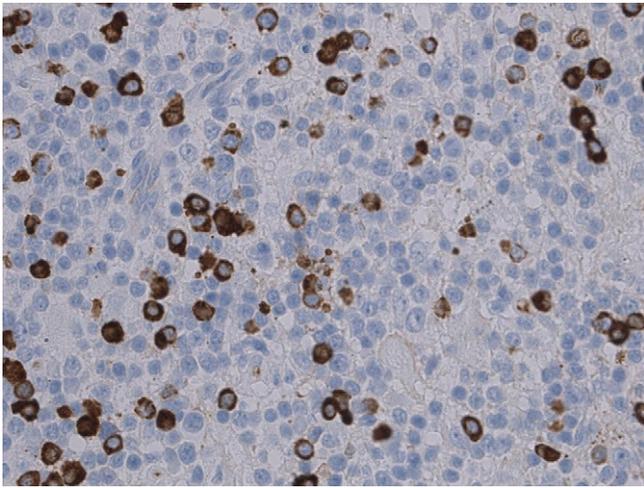


Figura 1. Tinción inmunohistoquímica que muestra un aumento del número de células plasmáticas IgG4 positivas en el infiltrado linfoplasmocitario típico de la enfermedad en un ganglio linfático mediastínico.

Histopatología

Las características histopatológicas que definen a la enfermedad relacionada con IgG₄ son la presencia de un infiltrado linfoproliferativo denso, un patrón de fibrosis característico denominado radial («estoriforme») y flebitis obliterante¹².

El infiltrado linfoproliferativo tiene un número aumentado de células IgG₄ positivas en la inmunohistoquímica, y para el diagnóstico de la enfermedad relacionada con IgG₄ se requiere no solo un aumento en el número de células IgG₄ positivas, sino también un ratio aumentado de células IgG₄⁺/IgG⁺. En general se proponen como valores de corte un número de células IgG₄⁺ superior a 50 por campo de gran aumento, y un ratio IgG₄⁺/IgG⁺ superior a 40%. Se aconseja que se seleccionen las áreas con mayor número de células IgG₄⁺ y se elabore la media de 3 campos¹³.

La fibrosis estoriforme se caracteriza por una disposición típica de los fibroblastos o miofibroblastos originando una imagen en rueda de carro, que puede no identificarse en muestras de pequeño tamaño o aspirados.

El diagnóstico histopatológico se basa principalmente en la identificación de las características reseñadas, y el recuento y ratio de células IgG₄⁺ tiene una importancia adicional. Por supuesto, los hallazgos histopatológicos deben encontrarse en un contexto clínico concordante con la enfermedad (fig. 1).

Otras características asociadas a la enfermedad son la ocasional presencia de flebitis sin obliteración y la presencia de un número aumentado de eosinófilos. Sin embargo, la presencia de granulomas epitelioides o un infiltrado con predominio neutrofílico son hallazgos histopatológicos que deben hacer dudar del diagnóstico.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy variables, ya que puede existir afectación focal o multiorgánica, y esta puede producirse de forma sincrónica o metacrónica. Es frecuente que el diagnóstico se produzca de manera casual como hallazgo radiológico o al realizar una biopsia. Dos de las características más frecuentes son la presencia de una tumoración o inflamación en alguna localización como motivo de consulta y el antecedente de enfermedades alérgicas, como asma, atopia, eccema o eosinofilia en sangre periférica¹⁴.

El curso de la enfermedad es generalmente subagudo, con escasa afectación del estado general, casi nunca fiebre, y aunque puede

producirse fallo orgánico (especialmente a nivel hepatobiliopancreático), las lesiones poco agresivas son la norma.

Afectación hepatoiliar

La colangitis asociada a IgG₄ es la segunda manifestación más frecuente de la enfermedad, después de la pancreatitis autoinmune, y cursa con ictericia obstructiva, pérdida de peso y malestar abdominal. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la colangitis esclerosante primaria, el colangiocarcinoma y el cáncer de páncreas, y es característica la respuesta favorable al tratamiento esteroideo.

Se han descrito 5 patrones de afectación hepática: inflamación portal con o sin hepatitis, esclerosis de los conductos biliares, esclerosis portal, hepatitis lobular y colestasis canalicular. Clínicamente se asemeja a la hepatitis autoinmune pero con ausencia de los autoanticuerpos habituales.

Hasta la mitad de los pacientes con pancreatitis autoinmune presentan colecistitis linfoplasmocítica acalculosa.

Afectación gastrointestinal

Aunque en el artículo que definió la entidad se describió la afectación del estómago y el colon, y la posibilidad de diagnosticar el trastorno en biopsias gástricas o duodenales, esta afectación suele ser subclínica¹.

Glándulas salivales y lagrimales

El tumor de Küttner (sialoadenitis crónica esclerosante) se considera la manifestación en las glándulas salivales de la enfermedad sistémica relacionada con IgG₄. Asimismo, se ha propuesto la denominación de sialoadenitis asociada a IgG₄ para el cuadro previamente denominado enfermedad de Mikulicz, consistente en inflamación simétrica indolora de las glándulas lagrimales y salivales.

Afectación orbitaria

Las 2 manifestaciones principales a este nivel son la dacrioadenitis crónica esclerosante y el seudotumor orbitario, correspondiendo a las formas de afectación difusa y en forma de masa, respectivamente.

Retroperitoneo y mesenterio

Al menos una parte de los casos de fibrosis retroperitoneal idiopática pueden corresponder a afectación por la enfermedad sistémica relacionada con IgG₄, tal y como se ha comprobado por inmunohistoquímica. Se ha postulado que los casos en los que no se encuentra el infiltrado linfoplasmocitario rico en células IgG₄⁺ podrían corresponder a estadios evolucionados de la enfermedad en los que predominaría la fibrosis y serían resistentes al tratamiento. En cualquier caso, la descripción de esta entidad ha permitido identificar un subtipo de fibrosis asociada a IgG₄ dentro de los clasificados previamente como idiopáticos.

La mesenteritis esclerosante, la fibroesclerosis multifocal y la mediastinitis esclerosante también han sido incluidas en el espectro de la enfermedad.

Afectación aórtica

La enfermedad sistémica relacionada con IgG₄ puede cursar con aortitis tanto torácica como abdominal, generalmente en el contexto de fibrosis retroperitoneal.

Afectación tiroidea

Se han descrito 2 variantes de afectación: la tiroiditis de Riedel y el subtipo variante fibrosa de la tiroiditis de Hashimoto. Es frecuente la asociación de hipotiroidismo en los pacientes con pancreatitis autoinmune y enfermedad sistémica relacionada con IgG₄.

Afectación mamaria

Se han descrito también en este caso afectación difusa (mastitis esclerosante relacionada con IgG₄) y en forma de masa (seudotumores inflamatorios de la mama), que pueden ser uni o bilaterales.

Afectación pleuropulmonar

Hay 4 patrones de afectación pulmonar: nodular sólido, broncovascular, alveolointersticial (con panalización, bronquiectasias y opacidades difusas «en vidrio deslustrado») y afectaciones redondeadas «en vidrio deslustrado». La pleuritis esclerosante puede afectar tanto a la pleura visceral como a la parietal.

Afectación renal

Las lesiones más frecuentemente descritas son pseudotumores inflamatorios. Se ha descrito también una afectación de nefritis tubulointersticial en general sin depósito de inmunocomplejos, aunque también se ha descrito afectación membranosa con depósito subepitelial de inmunocomplejos de IgG₄.

Afectación intracraneal

Aunque se han descrito casos de hipofisitis (que cursa con hipopituitarismo y afectación en otros órganos) y paquimeningitis relacionadas con IgG₄, la mayor parte de paquimeningitis hipertróficas idiopáticas no parecen tener relación con la enfermedad.

Próstata

Se ha descrito afectación prostática en biopsias de pacientes con diagnóstico previo de pancreatitis aguda idiopática. El curso clínico es el de una pancreatitis con buena respuesta al tratamiento esteroideo.

Afectación cutánea

Cursa con pápulas o placas eritematosas con predilección por la cara y la cabeza en las cuales se aprecia un infiltrado linfoplasmocitario difuso subcutáneo con presencia de células IgG₄+ y fibrosis.

Afectación linfática

La linfadenopatía tanto generalizada como localizada adyacente a otro órgano afectado es una característica muy frecuente de la enfermedad, presente en el 80% de los casos.

No suele acompañar síntomas sistémicos y se han descrito 5 patrones histológicos:

- Tipo I: similar a la enfermedad de Castleman.
- Tipo II: hiperplasia reactiva folicular.
- Tipo III: plasmocitosis e inmunoblastosis interfolicular.
- Tipo IV: transformación progresiva de los centros germinales.
- Tipo V: pseudotumor inflamatorio.

Tabla 2

Criterios diagnósticos de la enfermedad relacionada con inmunoglobulina G4 propuestos en 2011

1. Presencia de inflamación característica difusa o localizada o bien formando masas en uno o varios órganos a la exploración
2. IgG₄ sérica elevada (> 135 mg/dl)
3. Hallazgo histopatológico de:
 - a) Infiltrado linfoplasmocitario marcado y fibrosis
 - b) Infiltrado de células plasmáticas IgG₄+: ratio IgG₄/IgG > 40% y más de 10 células IgG₄+ por campo de gran aumento

Definida: 1 + 2 + 3; probable: 1 + 3; posible: 1 + 2.

Deben aplicarse los criterios específicos para afectación de órganos específicos (páncreas, Míckulicz, riñón) y efectuarse el diagnóstico diferencial con tumores y otras enfermedades específicas de cada localización.

Afectación pericárdica

Se han descrito hasta la fecha en la literatura médica 2 casos de pericarditis constrictiva con histología característica de la enfermedad, y en uno de ellos elevación de IgG₄ sérica, por lo que debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la pericarditis constrictiva.

Afectación articular

Alrededor del 15% de los pacientes con enfermedad relacionada con IgG₄ tienen artralgiyas como parte del cuadro clínico. Ha sido descrito un caso en el que la afectación articular era la manifestación predominante del síndrome, afectando de forma simétrica a grandes y pequeñas articulaciones con demostración del infiltrado específico en la biopsia sinovial¹⁵.

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad relacionada con IgG₄ requiere de la integración de datos clínicos, serológicos, de imagen, histopatológicos e inmunohistoquímicos. Las series publicadas muestran un retraso medio en el diagnóstico de unos 3,8 años desde el inicio de síntomas, y se postula la necesidad de un diagnóstico precoz para evitar cirugías innecesarias y obtener mejor respuesta terapéutica con desarrollo de menor fibrosis residual.

Se han propuesto criterios diagnósticos para la enfermedad relacionada con IgG₄ (tabla 2)¹⁶, así como para la afectación de distintos órganos individuales, como el páncreas¹⁷ la sialo/dacrioadenitis¹⁸ o la nefritis tubulointersticial¹⁹.

A nivel de las pruebas de laboratorio, puede existir aumento de la velocidad de sedimentación globular o la proteína C reactiva, anemia (tanto de trastorno crónico como, en ocasiones, hemolítica), eosinofilia en grado variable, positividad de anticuerpos antinucleares (con negatividad para anti-SSA y anti-SSB), positividad de factor reumatoide, positividad de ANCA (PR3), aumento policlonal de inmunoglobulinas, elevación de las cifras de IgG total o de IgE y, de forma característica pero no necesaria ni definitiva para el diagnóstico, elevación de la IgG₄ sérica.

La elevación de la IgG₄ es de tipo policlonal (aceptándose en general valores superiores a 135 mg/dl como patológicos), pero un tercio de los casos cursan con niveles normales. Este dato no es específico de la enfermedad relacionada con IgG₄, pues puede existir en numerosos trastornos como la dermatitis atópica, las enfermedades parasitarias, el pénfigo vulgar o el adenocarcinoma de páncreas, aunque en estos casos los valores no suelen ser superiores a 280 mg/dl²⁰. Aunque un 5% de controles sanos pueden tener valores de IgG₄ levemente por encima de 135 mg/dl, es interesante conocer que la IgG₄ no se encuentra elevada en enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren o la polimiositis. Los niveles de IgG₄

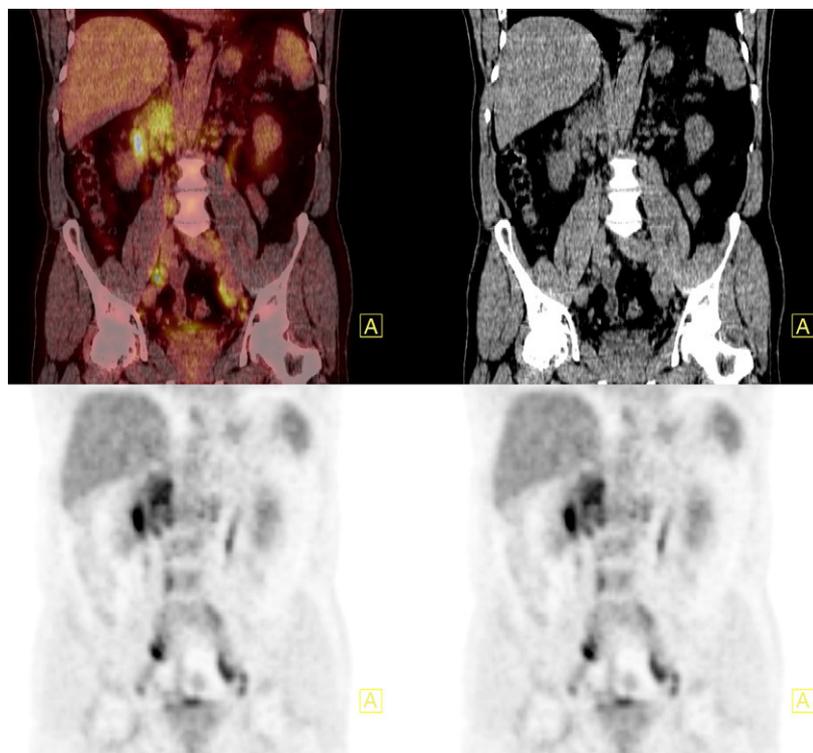


Figura 2. Imagen de TEP-TC que muestra múltiples adenopatías retroperitoneales y aumento difuso de la captación esplénica en un paciente con enfermedad relacionada con IgG4.

a menudo se correlacionan con la actividad de la enfermedad y con el número de órganos afectados¹³.

Además de las pruebas de imagen específicas de cada localización, se ha propuesto la tomografía por emisión de positrones combinada con la tomografía computarizada (TEP-TC) como una alternativa de imagen idónea tanto para la monitorización de la actividad, respuesta terapéutica y recurrencia de la enfermedad como para la identificación de localizaciones extrapancreáticas más accesibles para la imprescindible biopsia diagnóstica²¹ (fig. 2).

Pronóstico y tratamiento

Dada la heterogeneidad de la enfermedad el tratamiento debe ser ajustado a las características clínicas de cada paciente. En caso de existir afectación de órgano principal es necesario un tratamiento agresivo, en tanto que en otras manifestaciones como la linfadenopatía puede retrasarse el inicio del tratamiento o incluso realizarse únicamente un seguimiento clínico sin intervención terapéutica. No existe una correlación entre la extensión de la enfermedad y la necesidad de tratamiento, puesto que a menudo pacientes con afectación de un solo órgano requerirán tratamiento urgente, mientras que otros con enfermedad multisistémica no lo precisarán⁹.

El tratamiento más utilizado y con mejores expectativas de respuesta (inicial, al menos, en más del 90% de los pacientes) son los corticosteroides a dosis altas (por ejemplo 30-60 mg/día de prednisona durante 2-4 semanas) con descenso paulatino de la dosis hasta alcanzar una dosis diaria de 2,5-5 mg en el plazo de 3-6 meses. La utilización de pulsos de metilprednisolona (500 mg semanales \times 3) no se ha mostrado superior. La respuesta terapéutica es mejor al inicio, y se produce un descenso (en general parcial) de los niveles de IgG₄ séricos. Puede optarse por mantener dosis bajas de esteroides de forma crónica o bien suspenderlos a los 3 meses.

Se han utilizado múltiples inmunosupresores, en general como ahorradores de esteroides y también en casos de falta de respuesta

terapéutica, entre los que se incluyen azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato, ciclosporina con eficacia variable, así como fármacos biológicos (infliximab, tocilizumab, rituximab, siendo este último particularmente eficaz²²). Hay casos reportados con vinblastina, imatinib y tamoxifeno con ausencia de eficacia²³.

La recurrencia de la enfermedad es frecuente, hasta de un 50% a los 2 años del diagnóstico²⁴.

Conclusiones

En la última década se han realizado progresos relevantes en la identificación de la IgG₄ como el factor común en la etiopatogenia de un grupo de trastornos clásicamente descritos pero no previamente relacionados entre sí. El estado del conocimiento de la enfermedad relacionada con IgG₄ está en constante evolución, y el espectro de trastornos con posible relación en aumento. El reumatólogo tiene un papel principal en la identificación de esta enfermedad, fundamentalmente en pacientes que son derivados a la consulta para descartar enfermedad autoinmune o sistémica por su historial de procesos inflamatorios en distintas localizaciones.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A los Dres. Carmen Bellas del Servicio de Anatomía Patológica y Jorge Mucientes del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Puerta de Hierro por la iconografía.

Bibliografía

1. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol.* 2003;38:982-4.

2. Mikulicz J. Über eine eigenartige symmetrische erkrankung der thränen- und mundspeicheldrüsen. En: Billroth T, editor. Beiträge zur chirurgie festschrift gewidmet. Stuttgart: Ferdinand Enke; 1892. p. 610-30.
3. Mikulicz J. Concerning a peculiar symmetrical disease of the lacrimal and salivary glands. *Modern Classics*; 1937-1938;2:165-86.
4. Godwin JT. Benign lymphoepithelial lesion of the parotid gland (adenolymphoma, chronic inflammation, lymphoepithelioma, lymphocytic tumor, Mikulicz disease). Report of 11 cases. *Cancer*. 1952;5:1089-103.
5. Morgan WS, Castleman B. A clinicopathologic study of "Mikulicz's Disease". *Amer J Path*. 1952;29:471-503.
6. Masaki Y, Kurose N, Umehara H. IgG4-related disease: a novel lymphoproliferative disorder discovered and established in Japan in the 21st century. *J Clin Exp Hematop*. 2011;51:13-20.
7. Khosroshahi A, Stone JH. IgG4-related systemic disease: the age of discovery. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:72-3.
8. Nirula A, Glaser SM, Kalled SL, Taylora FR. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:119-24.
9. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-Related disease. *N Engl J Med*. 2012;366:539-51.
10. Zen Y, Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:114-8.
11. CheukW, Chan JK. IgG4 related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. *Adv Anat Pathol*. 2010;17:303-32.
12. Umehara H H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD) 2011. *Modern Rheumatology*. 2012;22:21-30.
13. Divatia M, Kim SA, Ro JY. IgG4-related sclerosing disease, an emerging entity: a review of a multi-system disease. *Yonsei Med J*. 2012;53:15-34.
14. Khosroshahi A, Stone JH. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. *Current Opinion in Rheumatology*. 2011;23:57-66.
15. Umekita K, Kaneko Y, Yorita K, Hashiba Y, Matsuda M, Miyauchi S, et al. Arthropathy with infiltrate IgG4-positive plasma cells in synovium. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:580-2.
16. Okazaki K, Uchida K, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M, Nishio A. Recent concepts of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;41:126-38.
17. Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Takaoka M. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J Gastroenterol*. 2011;46:277-88.
18. Masaki Y, Sugai S, Umehara H. IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights. *J Rheumatol*. 2010;37:1380-5.
19. Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:1343-52.
20. Sah RP, Chari ST. Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:108-13.
21. Nguyen VX, De Petris G, Nguyen BD. Usefulness of PET/CT imaging in systemic IgG4-related sclerosing disease. A report of three cases. *J Pancreas (Online)*. 2011;12:297-305.
22. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, Stone JH. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1755-62.
23. 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.
24. Yamamoto M, Takahashi H, Ishigami K, Yajima H, Shimizu Y, Tabeya T, et al. Relapse patterns in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1755. Epub 2012 May 15.