



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**ANÁLISIS DE CASOS DEL SÍNDROME POR HIPERPRODUCCIÓN DE
IGG4 Y SU RELACIÓN CON LA EXPRESIÓN DE PD-L1.**

**ANALYSIS OF CASES OF THE SYNDROME MEDIATED BY
HYPERPRODUCTION OF IGG4 AND ITS RELATION WITH THE
EXPRESSION OF PD-L1.**

Autor: Sonia García Fernández

Directores: José Javier Gómez Román

Miguel Ángel González-Gay Mantecón

Santander, Junio 2018

ÍNDICE:

	Págs.
1. RESUMEN	3
2. ABSTRACT	4
3. INTRODUCCIÓN	5
3.1. Concepto	5
3.2. Etiopatogenia	5
3.3. Epidemiología	6
3.4. Histopatología	6
3.5. Clínica	11
3.6. Diagnóstico	14
3.7. Diagnóstico diferencial	16
3.8. Pronóstico y tratamiento	17
4. JUSTIFICACIÓN	23
5. OBJETIVOS	24
6. MATERIAL Y MÉTODOS	25
6.1. Diseño de estudio	25
6.2. Criterios de inclusión para la realización de los objetivos específicos	25
6.3. Recogida de información para realizar el objetivo general	25
6.4. Recogida de información para realizar los objetivos específicos	25
6.5. Análisis estadístico	26
7. RESULTADOS	27
8. DISCUSIÓN	33
9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	35
10. CONCLUSIONES	36
11. BIBLIOGRAFÍA	38
12. AGRADECIMIENTOS	44

1. RESUMEN

La enfermedad relacionada con IgG4 es una enfermedad infradiagnosticada que presenta una reacción fibroinflamatoria que puede afectar a prácticamente cualquier órgano.

Presenta 3 características histopatológicas:

- Presencia de infiltrado linfoplasmocitario denso.
- Patrón de fibrosis radial.
- Flebitis obliterante.

Los Criterios diagnósticos son:

1. Inflamación característica difusa, localizada o formando masas en uno o varios órganos.
2. IgG4 sérica elevada (> 135 mg/dl).
3. Hallazgos histopatológicos de:
 - Infiltrado linfoplasmocitario marcado y fibrosis.
 - Infiltrado de células plasmáticas IgG4+, ratio IgG4/IgG > 40% y más de 10 células IgG4+ por campo de gran aumento.

El PET/TC es una prueba de imagen útil para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

El diagnóstico diferencial es con otras enfermedades inflamatorias, así como con patología neoplásica.

El tratamiento clásico consiste en glucocorticoides en altas dosis con disminución gradual de ésta. Debido a los frecuentes efectos secundarios de los glucocorticoides y las recaídas, con frecuencia se utilizan inmunosupresores, siendo el rituximab el más común.

En este estudio se evaluaron cincuenta y tres pacientes con posible enfermedad relacionada con IgG4. Diecisiete de ellos fueron diagnosticados de enfermedad relacionada con IgG4. Se evaluó la expresión epidemiológica, clínica, de laboratorio e histopatológica de la PD-L1, así como la respuesta al tratamiento.

Palabras clave: Enfermedad relacionada con IgG4, fibroinflamación, PD-L1, pancreatitis, glucocorticoides.

2. ABSTRACT

The disease related to IgG4 is often an underdiagnosed condition that presents as a fibroinflammatory reaction that can affect practically any organ.

It has three histopathological characteristics:

1. Presence of dense lymphoplasmacytic infiltrate.
2. Pattern of radial fibrosis.
3. Phlebitis obliterans.

The diagnostic criteria are the following:

1. Diffuse, localized, or forming masses characteristic inflammation of one or more organs.
2. High serum IgG4 (> 135 mg / dL).
3. Histopathological findings of:
 - Marked lymphoplasmacytic infiltrate and fibrosis.
 - IgG4 + plasma cell infiltrate, IgG4 / IgG ratio > 40% and more than 10 IgG4 + cells per high-power field.

PET / CT scan is a useful imaging technique for the diagnosis and follow-up of the disease.

The differential diagnosis is with other inflammatory diseases, as well as with neoplastic conditions.

Classic treatment consists of glucocorticoids at high doses, followed by gradual tapering of the dose. Due to frequent side glucocorticoid-side effects and relapses, immunosuppressors are frequently used, being rituximab the most common one.

Fifty-three patients with possible IgG4-related disease were evaluated in this study. Seventeen of them were diagnosed with IgG4-related disease. Epidemiological, clinical, laboratory and histopathological expression of PD-L1 and response to treatment were evaluated.

Key words: Disease related to IgG4, fibroinflammation, PD-L1, pancreatitis, glucocorticoids.

3. INTRODUCCIÓN

3.1 CONCEPTO

La enfermedad relacionada con IgG4 es una entidad clinicopatológica emergente que se caracteriza por presentar una reacción fibroinflamatoria, difusa o formando una masa, única o múltiple, que afecta a prácticamente cualquier órgano. Desde el punto de vista morfológico presenta un número aumentado de células plasmáticas productoras de IgG4 y, en ocasiones, niveles aumentados de IgG4 sérica, pero éstos son normales en hasta el 40% de los pacientes con enfermedad relacionada con IgG4.(1-9)

La definición de la enfermedad fue propuesta por Kamisawa et al. a partir de la observación de la presencia de lesiones extrapancreáticas en algunos pacientes con pancreatitis autoinmune. Estas lesiones se observaron que afectaban principalmente en tracto biliar, retroperitoneo y las glándulas salivares. Además, destacó que podían aparecer precediendo a la pancreatitis autoinmune, coexistiendo con ella o posteriormente. También se describieron casos en los que en ningún momento apareció la afectación pancreática. (1,2)

Mediante técnicas de inmunohistoquímica aplicada en las biopsias se pudo apreciar un aumento de células plasmáticas IgG4 positivas en los órganos afectados por la enfermedad, así como un incremento de la misma población celular en algunos tejidos, en principio sanos, de pacientes afectados por la enfermedad. Este dato sirvió para postular la naturaleza sistémica de la enfermedad.(1,2,6,7)

3.2 ETIOPATOGENIA

La nomenclatura de la enfermedad relacionada con IgG4 ha ido evolucionando. Un grupo de investigadores japoneses ha elegido el término enfermedad relacionada con IgG4, pero ha habido otras alternativas potenciales como: enfermedad esclerosante relacionada con IgG4, síndrome linfoproliferativo relacionado con IgG4, enfermedad relacionada con IgG4: síndrome linfoproliferativo de los órganos. (6)

Se desconoce el comportamiento de la molécula IgG4 in vivo y las vías a través de las cuales esta inmunoglobulina participa en la enfermedad, así como si su papel es primario o secundario. (6)

La IgG4 es una subclase de inmunoglobulina G. Normalmente representa del 3-6% del total de IgG sérica. Esta inmunoglobulina tiene como características diferenciales:(10-12)

- 1) No se une al complejo C1q no siendo, por tanto, capaz de activar la vía clásica del complemento.

- 2) Capacidad efectora reducida porque la unión a los receptores de inmunoglobulinas es menor que el resto de subclases.
- 3) Capacidad para realizar el intercambio de su fragmento de unión al antígeno (Fab) porque los puentes disulfuro que unen las cadenas pesadas de esta inmunoglobulina son inestables, esto permite que se formen anticuerpos biespecíficos, con capacidad para reconocer dos antígenos diferentes, pero al ser funcionalmente monovalentes, pierden su capacidad para el entrecruzamiento de antígenos y, por tanto, no pueden formar inmunocomplejos.

Se han investigado múltiples mecanismos patogénicos que pueden provocar el desarrollo de la enfermedad: (13)

- 1) Origen inmunitario: respuesta inmunitaria de tipo Th2 que produce IL4, IL5, IL10 e IL13.
- 2) Susceptibilidad genética: susceptibilidad en relación con los antígenos de clase II HLA-DRB1*0405 y *0401.
- 3) Mimetismo molecular en relación con patógenos: La anhidrasa carbónica humana tipo II y la del helicobacter pylori presentan un segmento homólogo que contiene el motivo de unión de la molécula HLA citada en el punto 2.
- 4) Otros autoantígenos: inhibidor pancreático de la secreción de tripsina, lactoferrina y alfafodrina.

3.3 EPIDEMIOLOGÍA

Debido al desconocimiento de la enfermedad la prevalencia se encuentra infraestimada. (1,8,14)

3.4 HISTOPATOLOGÍA

Aunque la combinación de las características histopatológicas y los resultados de la tinción de inmunohistoquímica pueden proporcionar una fuerte evidencia para el diagnóstico de enfermedad relacionada con IgG4 a menudo se requiere una correlación cuidadosa con el escenario clínico y las características de la imagen para poder llegar a un diagnóstico definitivo.(6)

Un aumento de IgG4 sérica y un número elevado de células plasmáticas IgG4 en el tejido no es específico para realizar el diagnóstico definitivo si no que es necesario realizar un examen histológico apropiado.(6)

Las características histopatológicas que definen la enfermedad son:(6,14–23)

- 1) Presencia de infiltrado linfoplasmocitario denso: La mayoría de las células son linfocitos pequeños y maduros que se distribuyen de forma difusa a lo largo de la lesión y se entremezclan con células plasmáticas. Ocasionalmente se observa la formación de centros germinales. El infiltrado linfocítico está compuesto sobre todo por células T, con agregados dispersos de células B. Además, un componente esencial son las células plasmáticas las cuales pueden predominar. Los Eosinófilos se encuentran en cantidad leve-moderada dominando en muy pocos casos (en la fibrosis angiocéntrica eosinófila). Además, podemos encontrar macrófagos dispersos.

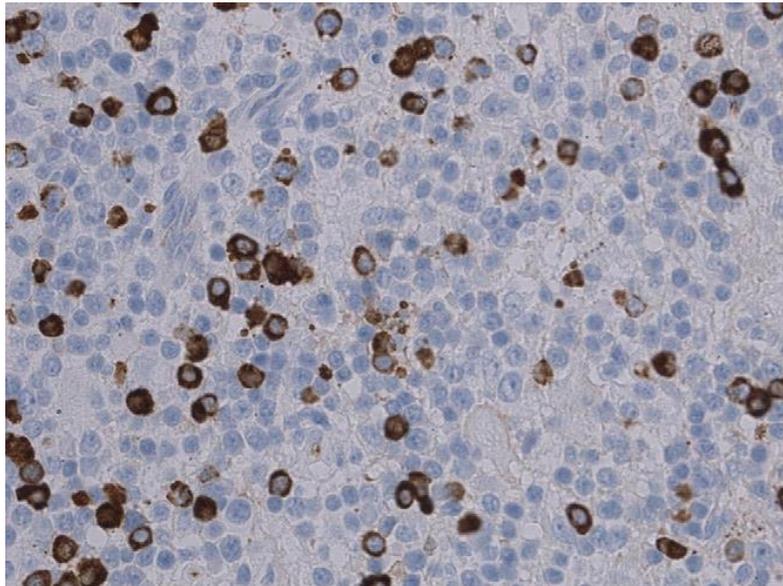


Fig 1. En la imagen se muestra una tinción inmunohistoquímica en la que se observa un aumento del número de células plasmáticas IgG4 positivas en el infiltrado linfoplasmocitario típico de la enfermedad en un ganglio mediastínico. (1)

- 2) Patrón de fibrosis radial (estoriforme): se asemeja a los radios de una rueda de carro con células fusiformes que se irradian desde un centro. Las células fusiformes son fibroblastos o miofibroblastos los cuales generalmente están dentro del infiltrado linfoplasmocitario.
- 3) Flebitis obliterante: las luces vasculares se obliteran por un denso infiltrado linfoplasmocítico que afecta tanto a la pared como a la luz.

La presencia de arteritis no excluye el diagnóstico de enfermedad relacionada con IgG4. La arteritis de esta enfermedad se caracteriza por un infiltrado linfoplasmocítico no necrosante con o sin obliteración de la luz.

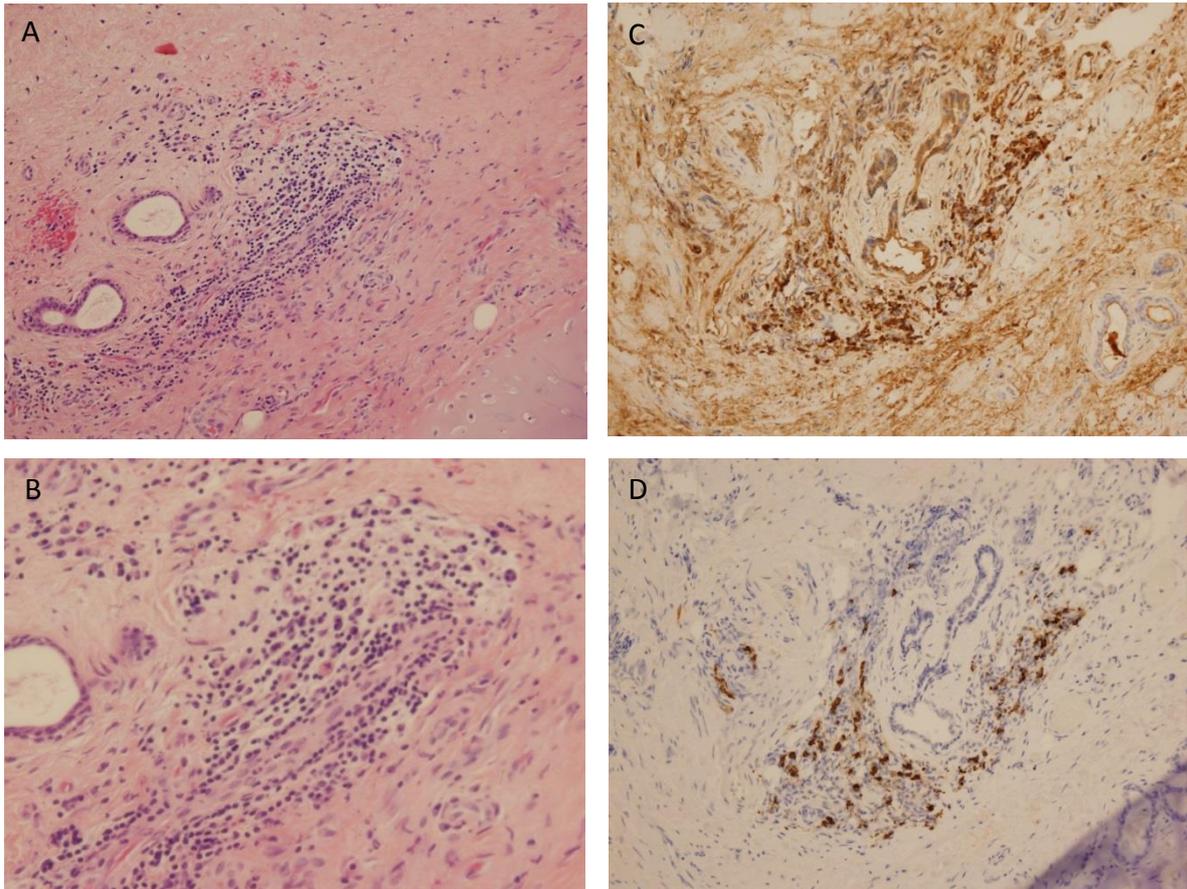


Fig 2. Imágenes histológicas de nuestros pacientes donde se aprecian las características histológicas típicas de la enfermedad relacionada con IgG4. En una biopsia de tracto aerodigestivo superior se aprecia fibrosis colágena madura con atrofia glandular e infiltrado inflamatorio (A. H&E Aumentos originales x 10). En el detalle celular se observa como la celularidad inflamatoria es de predominio plasmocelular y su característica angiocentricidad (B. H&E Aumentos originales x 100). Se muestran asimismo inmunotinciones frente a IgG (C) e IgG4 (D) con positividad marcada en un porcentaje amplio de las células plasmáticas frente a IgG4.

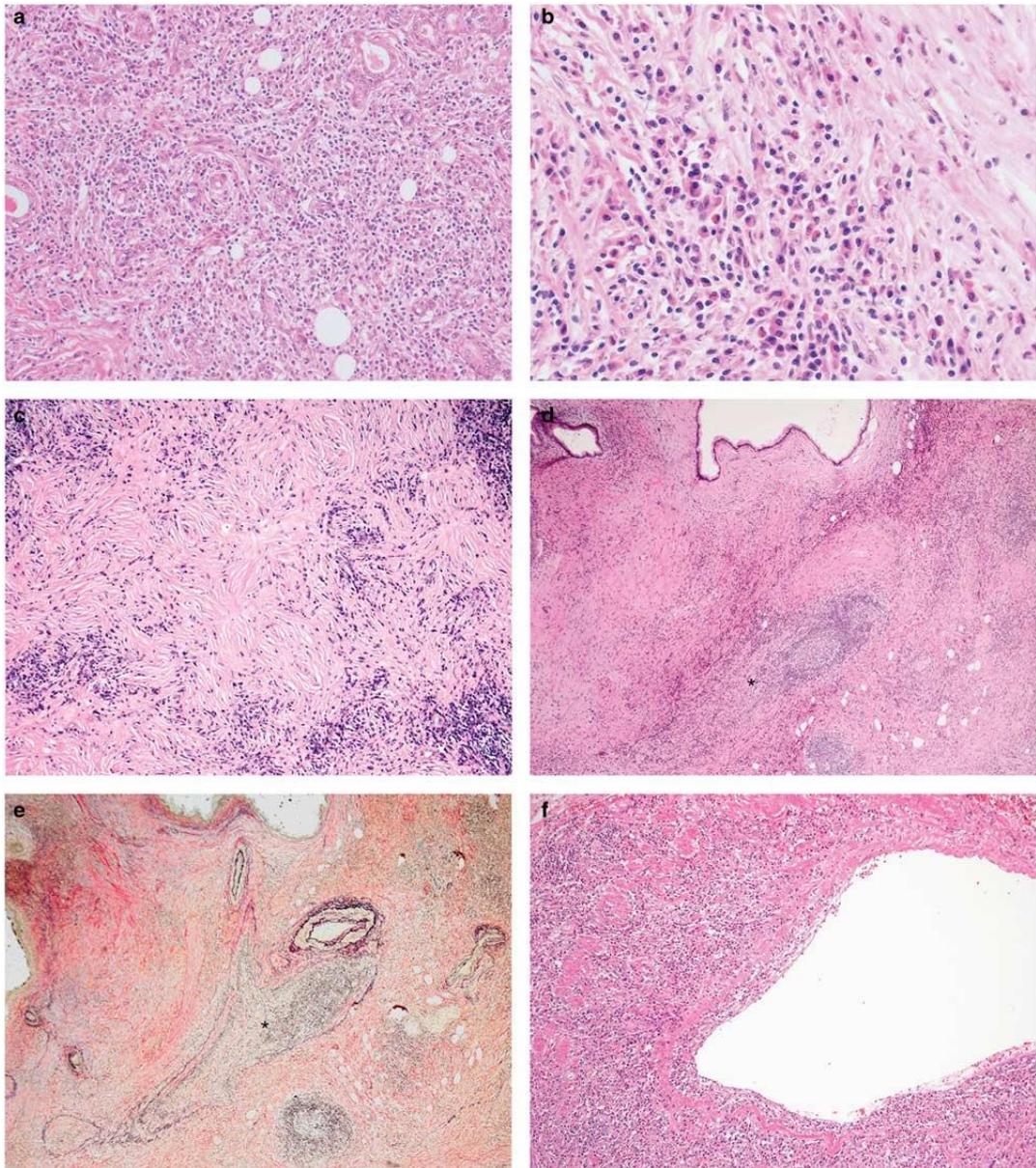


Fig 3. Características histológicas típicas de la enfermedad relacionada con IgG4. (a) Sialadenitis relacionada con IgG4: La glándula salival está ampliamente infiltrada por células inflamatorias, que consisten en linfocitos y células plasmáticas. (b) Sialoadenitis relacionada con IgG4: Presencia de un número moderado de Eosinófilos. (c) Enfermedad orbital relacionada con IgG4. La enfermedad relacionada con IgG4 muestra típicamente un patrón irregular de fibrosis (fibrosis estoriforme). (d y e) Pancreatitis autoinmune de tipo 1 (pancreatitis relacionada con IgG4). La vena (*) está completamente obliterada por la infiltración agregada de células inflamatorias (flebitis obliterante). Sin embargo, la vena obliterada no se identifica fácilmente en una tinción de H & E y la evidencia inequívoca de una vena obliterada solo se observa en la tinción de elastina. (f) Pancreatitis autoinmune de tipo 1 (pancreatitis relacionada con IgG4). La vena muestra infiltración transmural por células inflamatorias, pero no está asociada con la obliteración luminal.(6)

Un diagnóstico patológico seguro de la enfermedad relacionada con IgG4 requiere la presencia de dos de las tres características histológicas principales. Casi siempre éstos incluyen un infiltrado linfoplasmocitario denso y fibrosis estoriforme. Sin embargo, existen excepciones como es el caso de ganglio linfático, pulmón, glándulas salivales menores y glándulas lagrimales en los cuales la fibrosis tipo estoriforme y la flebitis obliterante puede ser discreta e incluso estar ausente. (6)

Otras características histopatológicas asociadas con la enfermedad son: (6,16)

- 1) Flebitis sin obliteración de la luz.
- 2) Aumento del número de Eosinófilos.

Estas dos últimas características de forma aislada no son ni sensibles ni específicas para el diagnóstico de enfermedad relacionada con IgG4.

Hay características histopatológicas que son incompatibles con el diagnóstico de enfermedad relacionada con IgG4:(6)

- 1) Presencia de granulomas de células epitelioides.
- 2) Prominente infiltrado neutrofílico.

La inmunotinción de IgG4 es muy recomendable ya que es una prueba simple y altamente reproducible que proporciona una fuerte evidencia confirmatoria para el diagnóstico. (6)

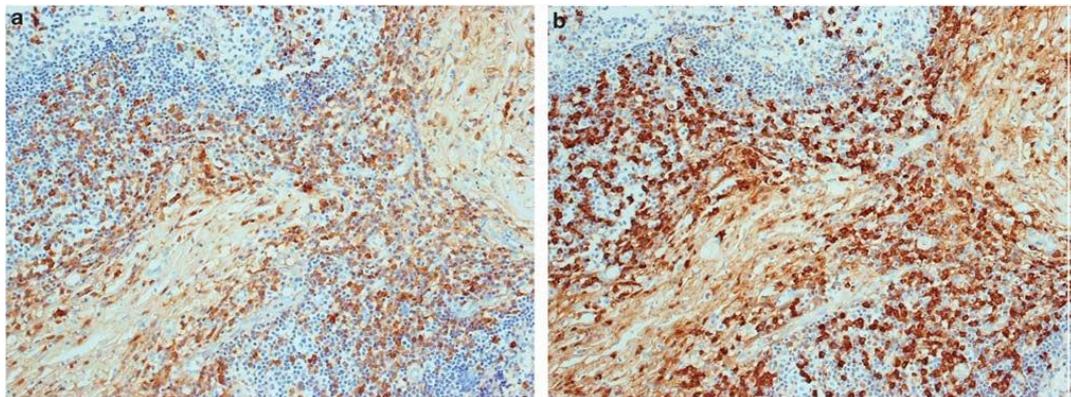


Fig 4. Inmunotinción para IgG e IgG4 en dacrioadenitis relacionada con IgG4. La mayoría de las células plasmáticas positivas para IgG (a) son positivas para IgG4 (b). (6)

La relación IgG4/IgG es una herramienta más poderosa que los recuentos de células plasmáticas IgG4 para establecer el diagnóstico de enfermedad relacionada con IgG4. El punto de corte establecido en la relación de células IgG4/IgG se encuentra en $> 40\%$ (24–26). Además en Japón se ha establecido un consenso para adoptar esto como un criterio diagnóstico histológico para la enfermedad relacionada con IgG4 (6,15). No obstante, si no se encuentran otros resultados que lo apoyen no se acepta una relación de células plasmáticas IgG4/IgG $> 40\%$ en sí misma como evidencia suficiente para realizar un diagnóstico de enfermedad relacionada con IgG4. Además, debemos tener en cuenta que algunas enfermedades como la enfermedad de Castelman multicéntrica, la artritis reumatoide y otras afecciones mediadas por el

sistema inmune cursan con abundantes células plasmáticas IgG4, ratio IgG4/IgG elevado y concentraciones séricas de IgG4 elevadas. (27–29)

Por otro lado, existen consensos donde se especifica la cantidad de células plasmáticas con expresión de IgG4 por campo de gran aumento como criterio diagnóstico de apoyo.(6,27–29)

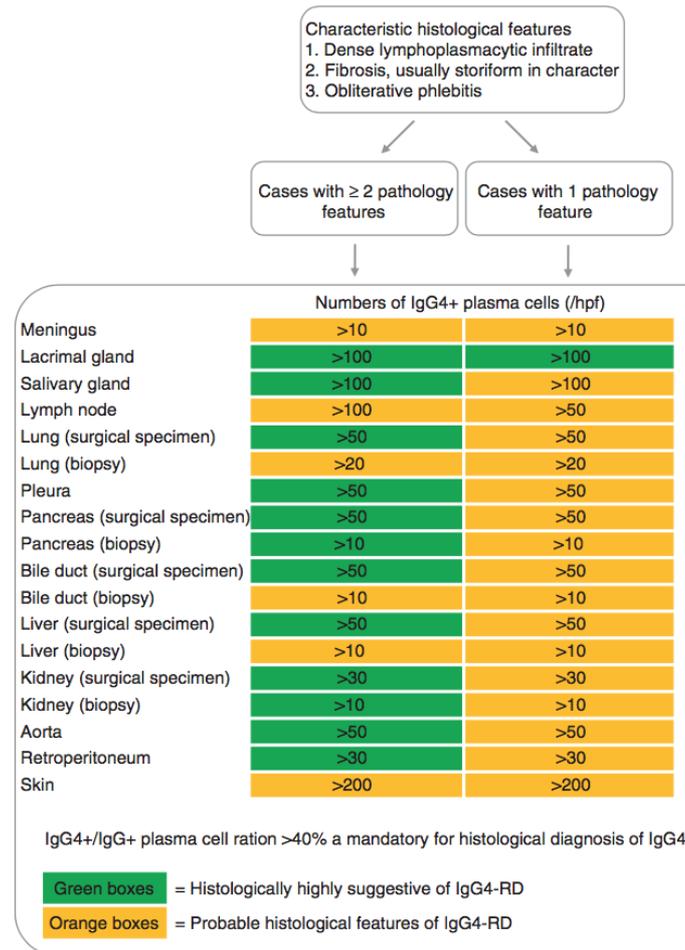


Fig 5. Esquema de pasos a seguir para establecer el diagnóstico de enfermedad relacionada con IgG4. (6)

3.5 CLÍNICA

Debido a la afectación sistémica que produce esta enfermedad las manifestaciones clínicas son muy variables. Suele aparecer tumoración o inflamación en alguna localización y el paciente suele referir antecedente de enfermedad alérgica. (1,2,4,6,8–10,14,16,18,20,30–44)

- Afectación pancreática: la pancreatitis autoinmune tipo 1 es la manifestación más frecuente de la enfermedad. Sin embargo, la pancreatitis autoinmune tipo 2 se asocia

con infiltrados neutrofílicos y granulomas de células epiteloideas los cuales no están presentes en la enfermedad relacionada con IgG4.

- Afectación hepatobiliar: La colangitis es la segunda manifestación más frecuente. Sus manifestaciones clínicas son: ictericia obstructiva, pérdida de peso y malestar abdominal.

Se han descrito 5 patrones de afectación hepática:

- 1) Inflamación portal con o sin hepatitis.
 - 2) Esclerosis de los conductos biliares.
 - 3) Esclerosis portal.
 - 4) Hepatitis lobular.
 - 5) Colestasis canalicular.
- Afectación gastrointestinal: Esta afectación suele ser subclínica y se diagnostica con biopsia gástrica y duodenal.
 - Afectación de glándulas salivales y lagrimales: se han determinado dos tipos de afectación:
 - 1) Tumor de Küttner: sialoadenitis crónica esclerosante.
 - 2) Enfermedad de Mikulicz: inflamación simétrica e indolora de las glándulas salivares y lagrimales.
 - Afectación orbitaria: las dos afecciones más prevalentes son:
 - 1) Dacrioadenitis crónica esclerosante: afectación difusa.
 - 2) Seudotumor orbitario: afectación en forma de masa.
 - Afectación de retroperitoneo y mesenterio: lo más predominante en esta enfermedad, es la aparición de fibrosis retroperitoneal. Además, puede aparecer fibroesclerosis multifocal o mediastinitis esclerosante.
 - Afectación aórtica: Esta enfermedad puede producir aortitis torácica o abdominal.
 - Afectación tiroidea: dos variantes principales:
 - 1) Tiroiditis de Riedel.
 - 2) Variante fibrosa de tiroiditis de Hashimoto.

- Afectación mamaria: también presenta dos formas de afectación predominante:
 - 1) Mastitis esclerosante: afectación difusa.
 - 2) Pseudotumores inflamatorios de la mama: afectación en forma de masa.
- Afectación pleuropulmonar: Se han establecido 4 patrones de afectación pulmonar:
 - 1) Nodular sólido.
 - 2) Broncovascular.
 - 3) Alveolointerstitial: con panalización, bronquiectasias y opacidades difusas en vidrio deslustrado.
 - 4) Afectaciones redondeadas en vidrio deslustrado.
- Afectación renal: Se han descrito tres tipos de afectación:
 - 1) Pseudotumores inflamatorios: lo más frecuente.
 - 2) Nefritis tubulointerstitial sin depósito de inmunocomplejos.
 - 3) Afectación membranosa con depósito subepitelial de inmunocomplejos IgG4.
- Afectación intracraneal: se han descrito algunos casos de hipofisitis y paquimeningitis.
- Afectación prostática: suele tratarse de una afectación subclínica.
- Afectación cutánea: Presencia de pápulas o placas eritematosas con predilección por cara y cabeza en las cuales se observa un infiltrado linfoplasmocitario difuso subcutáneo con presencia de células IgG4+ y fibrosis.
- Afectación linfática: Es muy frecuente la presencia de linfadenopatía (tanto generalizada como localizada). Se han establecido 5 patrones histológicos:
 - 1) Tipo I: similar a la enfermedad de Castelman.
 - 2) Tipo II: hiperplasia reactiva folicular.
 - 3) Tipo III: plasmocitosis e inmunoblastosis interfolicular.
 - 4) Tipo IV: transformación progresiva de los centros germinales.
 - 5) Tipo V: pseudotumor inflamatorio.

- Afectación pericárdica: puede observarse en algunos casos pericarditis constrictiva.
- Afectación articular: 15% de los pacientes con la enfermedad relacionada con IgG4 presenta artralgia.
- Afectación muscular: miositis, pseudotumor inflamatorio.

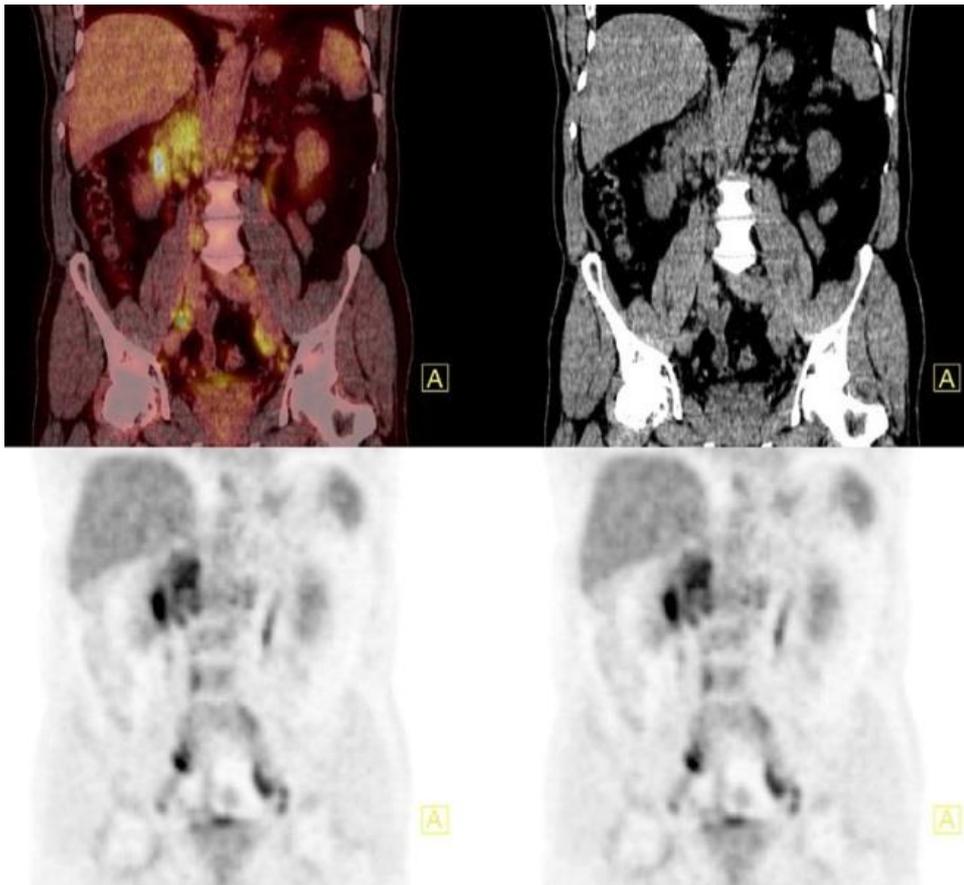


Fig 6. Imagen de PET-TC en la que se observan múltiples adenopatías retroperitoneales y aumento difuso de la captación esplénica en un paciente con enfermedad relacionada con IgG4.(1)

3.6 DIAGNÓSTICO

Criterios diagnósticos de la enfermedad relacionada con IgG4:(9,45–47)

- 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:

- Infiltrado linfoplasmocitario marcado y fibrosis.
- Infiltrado de células plasmáticas IgG4+, ratio IgG4/IgG > 40% y más de 10 células IgG4+ por campo de gran aumento.

Se considera enfermedad definida cuando cumple los tres criterios; probable cuando cumple los criterios 1 y 3 y posible cuando cumple los criterios 1 y 2.

El diagnóstico definitivo de enfermedad relacionada con IgG4 requiere, por tanto, la demostración de las características histológicas específicas ya que usando únicamente los niveles séricos de IgG4 y los biomarcadores disponibles no presentan la especificidad y sensibilidad suficientes.(6,46,48,49)

Por tanto, para el diagnóstico de esta enfermedad es necesario la integración de datos clínicos, serológicos, de imagen, histopatológicos e inmunohistoquímicos. Se ha visto un retraso en el diagnóstico de unos 3,8 años desde el inicio de los síntomas siendo necesario un diagnóstico precoz de ésta para disminuir las cirugías innecesarias que se realizan a pacientes con esta enfermedad, así como para obtener mejor respuesta terapéutica.(6,46,49)

En las pruebas de laboratorio se puede observar: (6,46,49)

- Elevación de la velocidad de sedimentación globular.
- Elevación de la proteína C reactiva.
- Anemia (de trastorno crónico y, en ocasiones, hemolítica).
- Eosinofilia.
- Positividad de antinucleares (con negatividad para anti-SSA y anti-SSB).
- Positividad del factor reumatoide.
- Positividad de ANCA (PR3).
- Elevación de las cifras de IgG total o de IgE.

La elevación de la IgG4 sérica no es necesaria ni definitiva para el diagnóstico (>135 mg/dl). Un tercio de los casos cursan con niveles de IgG4 sérica normales. Además, un 5% de pacientes sanos presentan los niveles de IgG4 sérica elevados.

Los niveles de IgG4 sérica a menudo se relacionan con la actividad de la enfermedad y el número de órganos afectados. (19)

El PET/TC es la prueba de imagen idónea para el seguimiento de la actividad, la respuesta terapéutica y la recurrencia de la enfermedad. Además, permite localizar los lugares de afectación extrapancreática para la realización de la biopsia diagnóstica.(48,50,51)

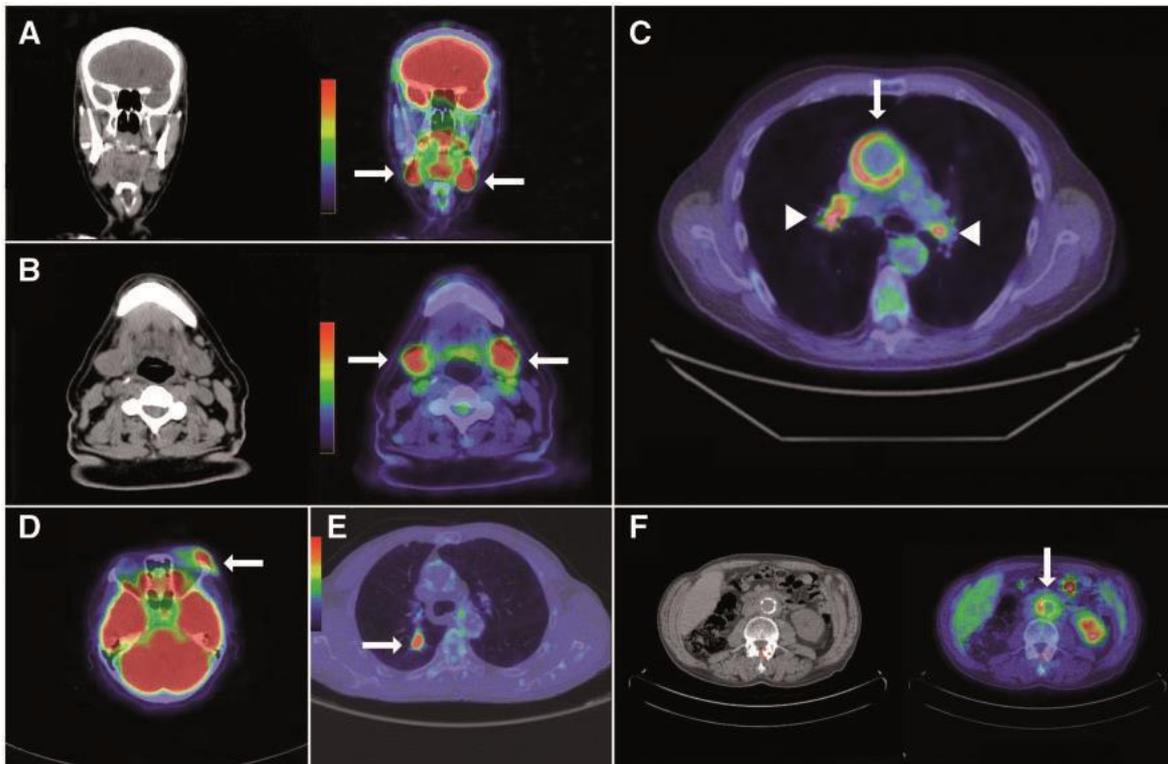


Fig. 7. Resultados representativos de 18F-FDG PET / TC en una cohorte de pacientes con enfermedad relacionada con IgG4 al inicio del estudio. (A y B) afectación de la glándula submandibular (flechas); (C) afectación de la aorta torácica (flecha) y del ganglio hiliar (puntas de flecha); (D) participación de la glándula lagrimal izquierda (flecha); (E) nódulo pulmonar aislado (flecha); (F) afectación de la aorta abdominal (flecha): todos muestran una captación intensa de 18F-FDG al inicio del estudio.(48)

3.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los niveles séricos de IgG4 se encuentran elevados en algunos pacientes sin enfermedad relacionada con IgG4 pero con:(5,6,10,18,22,52–56)

- Enfermedades inflamatorias:
 - ✓ Dermatitis atópica.
 - ✓ Enfermedades parasitarias.
 - ✓ Pénfigo vulgar.
 - ✓ Enfermedades inflamatorias orales.
 - ✓ Colangitis esclerosante primaria.

- ✓ Vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos anti neutrófilos.
- ✓ Artritis reumatoide.
- ✓ Enfermedad inflamatoria intestinal.
- ✓ Rinosinusitis.
- ✓ Enfermedad de Rosai-Dorfman.
- ✓ Plasmocitosis cutánea.
- ✓ Colagenosis perforante.
- ✓ Gastritis atrófica autoinmune.

Estos pacientes muestran como ya he mencionado niveles séricos elevados de IgG4, pero carecen de las características histopatológicas de la enfermedad relacionada con IgG4.

- **Cáncer**

- ✓ Linfoma: los linfomas que imitan la enfermedad relacionada con IgG4 suelen ser linfomas de la zona marginal extranodal y, a veces, linfomas foliculares y linfomas angioinmunoblásticos.
- ✓ Cáncer pancreatobiliares: se puede producir una infiltración de células plasmáticas IgG4 en el tejido maligno. Este hecho se puede observar en otras neoplasias, pero el mayor número de estudios se ha realizado con el cáncer pancreatobiliar. Es importante tener en cuenta, que la presencia de un número elevado de células plasmáticas IgG4 dentro de un tumor no constituye evidencia suficiente de que el tumor surgió en el contexto de la enfermedad relacionada con IgG4.

Los pacientes con enfermedad relacionada con IgG4 tienen un riesgo 3,5 veces mayor de cáncer que la población general.

3.8 PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

Debido a la heterogeneidad de la enfermedad el tratamiento debe de ajustarse de acuerdo con las características de cada paciente. Si la enfermedad está afectando a un órgano principal el tratamiento debe ser más agresivo y rápido que si el paciente presenta manifestaciones más leves.(57)

El tratamiento más utilizado y con mejor respuesta inicial son los glucocorticoides a dosis altas (30-60 mg/día de prednisona durante 2-4 semanas) con descenso paulatino de la dosis hasta alcanzar dosis diaria de 2,5-5 mg en el plazo de 3-6 meses. Después de 3 meses puede mantenerse la dosis baja de glucocorticoides o bien se puede intentar su suspensión. (1,8–10,46,57)

La recurrencia de la enfermedad es frecuente, hasta en un 30-60% de los casos tratados con glucocorticoides a los dos años del diagnóstico. (1,57–60)

El uso de glucocorticoides a largo plazo se asocia con diabetes mellitus, infecciones y fracturas osteoporóticas.(59) En este sentido, se han utilizado numerosos

inmunosupresores, bien como como ahorradores de esteroides o indicados en casos de falta de respuesta terapéutica a glucocorticoides. Entre ellos destacan los inmunosupresores convencionales como la azatioprina, la ciclofosfamida, el metotrexato, o el micofenolato, ciclosporina o agentes biológicos como infliximab, tocilizumab o rituximab. Éste último (un anticuerpo monoclonal que destruye las células B anti CD-20) es el que ha demostrado mayor eficacia. (20,57,59,61)

Por otro lado, Bortezomib es un excelente inhibidor del proteasoma, ha sido un nuevo fármaco que actualmente está aprobado y utilizado en el tratamiento de leucemias recidivantes y mielomas múltiples en el contexto posterior al trasplante. Varios ensayos preclínicos mostraron efectos antimieloma del bortezomib, incluida la alteración del ciclo celular y la inducción de la apoptosis, la alteración del microambiente de la médula ósea y la inhibición del factor nuclear kappa B. Debido a su mecanismo de acción único, se ha demostrado que bortezomib induce respuestas en pacientes con citogenética pobre y en pacientes refractarios previamente. Aunque aún no se han establecido ensayos clínicos para el uso de este fármaco en el tratamiento de IgG4-RD, Khan et al demostraron el uso exitoso de bortezomib en un paciente con enfermedad relacionada con IgG4.(62)

La recurrencia de la enfermedad en los casos tratados con rituximab es de un 40%; disminuyendo ésta enormemente ante un segundo ciclo de rituximab. El uso de una terapia de mantenimiento mediante infusiones sistemáticas de rituximab se asocia con un aumento de la supervivencia libre de recaída. (59,63,64)

Hay controversia sobre la utilización de glucocorticoides asociados a rituximab ya que hay estudios en los que la combinación sí ha demostrado mayor supervivencia libre de recaída mientras que en otros no se ha comprobado. (59,65)

Igualmente existe controversia sobre si el sexo masculino y la mayor duración de la enfermedad previa al tratamiento se asocia o no con más recurrencia de la recaída. (59,65)

Los pacientes que comienzan el tratamiento con una enfermedad más activa tienen mayor riesgo de recaída.(59,63)

Todos los casos de enfermedad relacionada con IgG4 sintomática justifican el tratamiento, aunque algunos casos de enfermedad relacionada con IgG4 asintomática pueden requerir un tratamiento temprano para evitar complicaciones graves como la aortitis, la pericarditis y la paquimeningitis.(14)

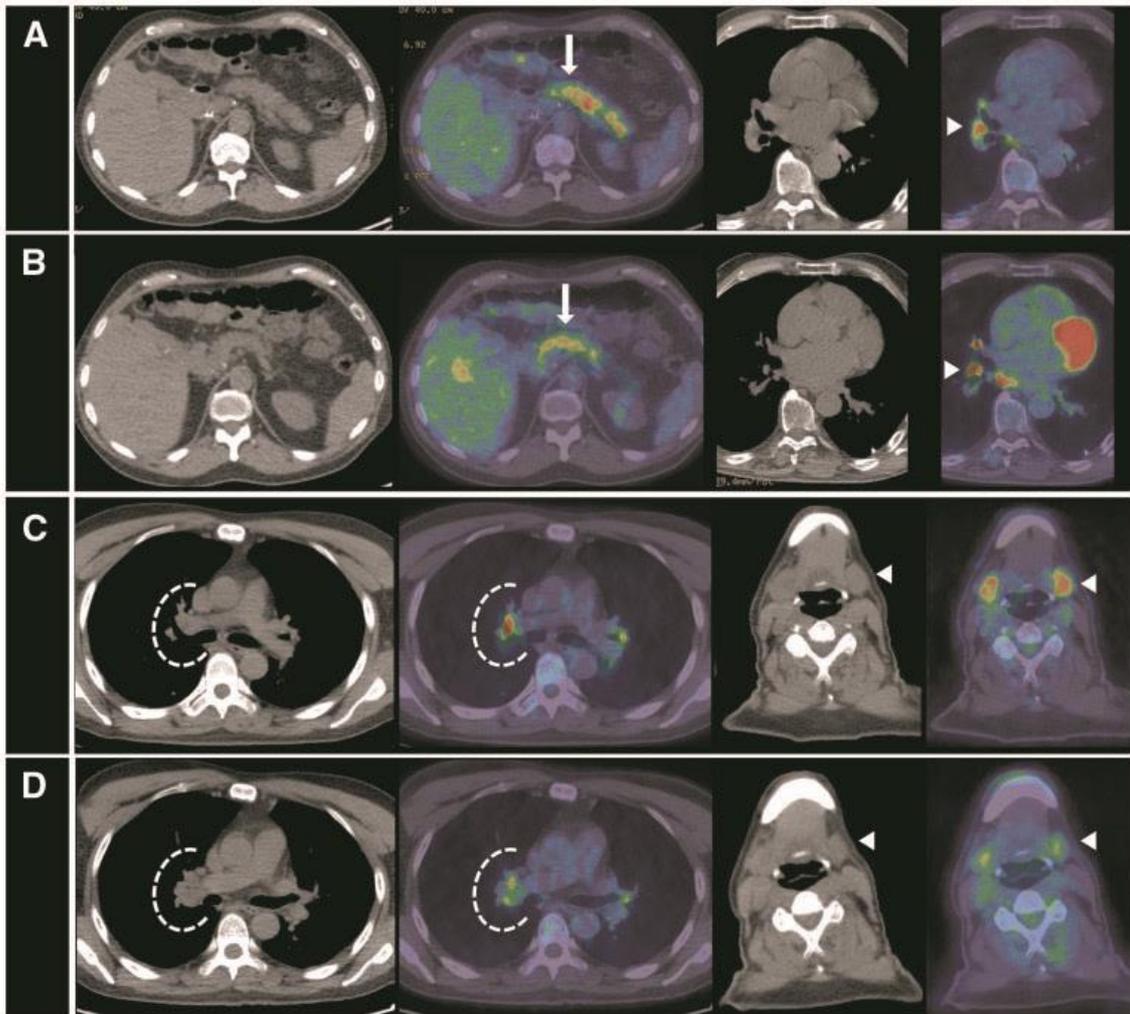


Fig. 8. Resultados representativos de 18F-FDG PET / CT en una cohorte de pacientes con enfermedad relacionada con IgG4 después del tratamiento. (A) Agrandamiento pancreático (imagen en salchicha) (flecha) y nódulos pulmonares (punta de flecha) que muestra una captación intensa de 18F-FDG al inicio del estudio. (B) Respuesta volumétrica y metabólica del páncreas después del tratamiento (flecha); aumento de la captación de 18F-FDG de los nódulos pulmonares 12 después del tratamiento (puntas de flecha). (C) Nódulos linfáticos hiliares (círculo) y glándulas submandibulares (puntas de flecha) que muestran captación de 18F-FDG al inicio del estudio. (D) aumento volumétrico y respuesta metabólica de los ganglios linfáticos hiliares después del tratamiento (círculo); la captación volumétrica y 18F-FDG de las glándulas submandibulares después del tratamiento (punta de flecha).(48)



Fig. 9. Imagen de PET-TAC donde se aprecia la afectación de músculo psoas en una paciente con enfermedad relacionada con IgG4.(14)

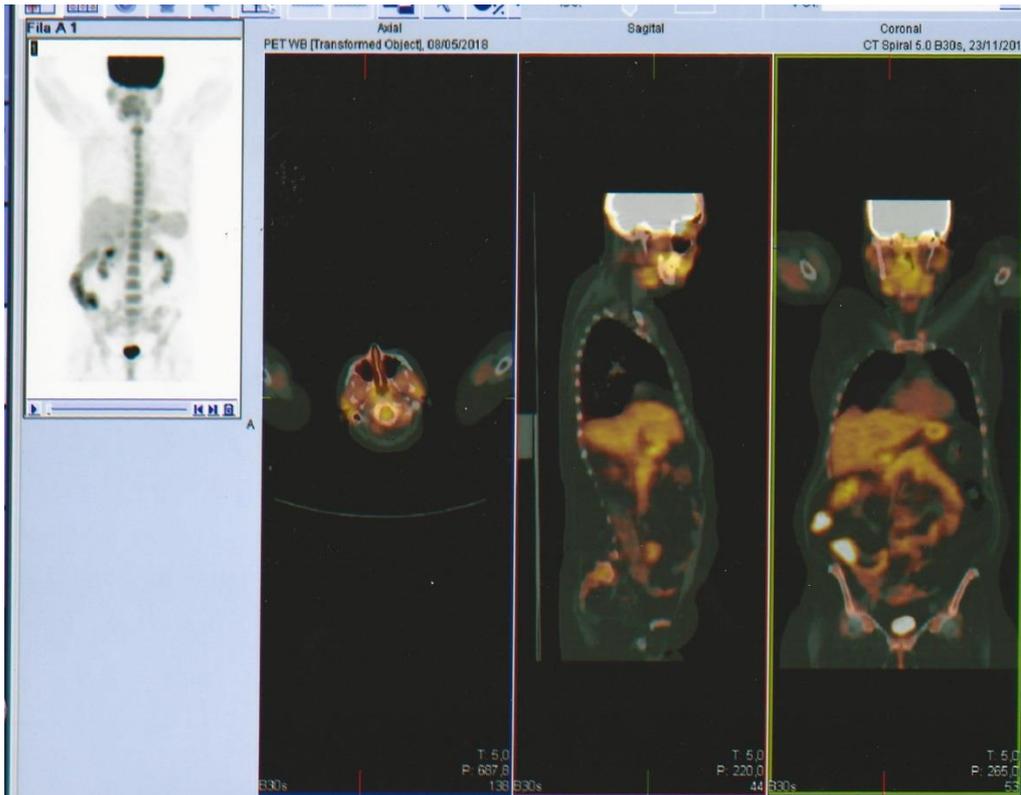


Fig. 10. PET-TAC realizado a una paciente de nuestro estudio en el que se aprecia la afectación de las glándulas salivales.

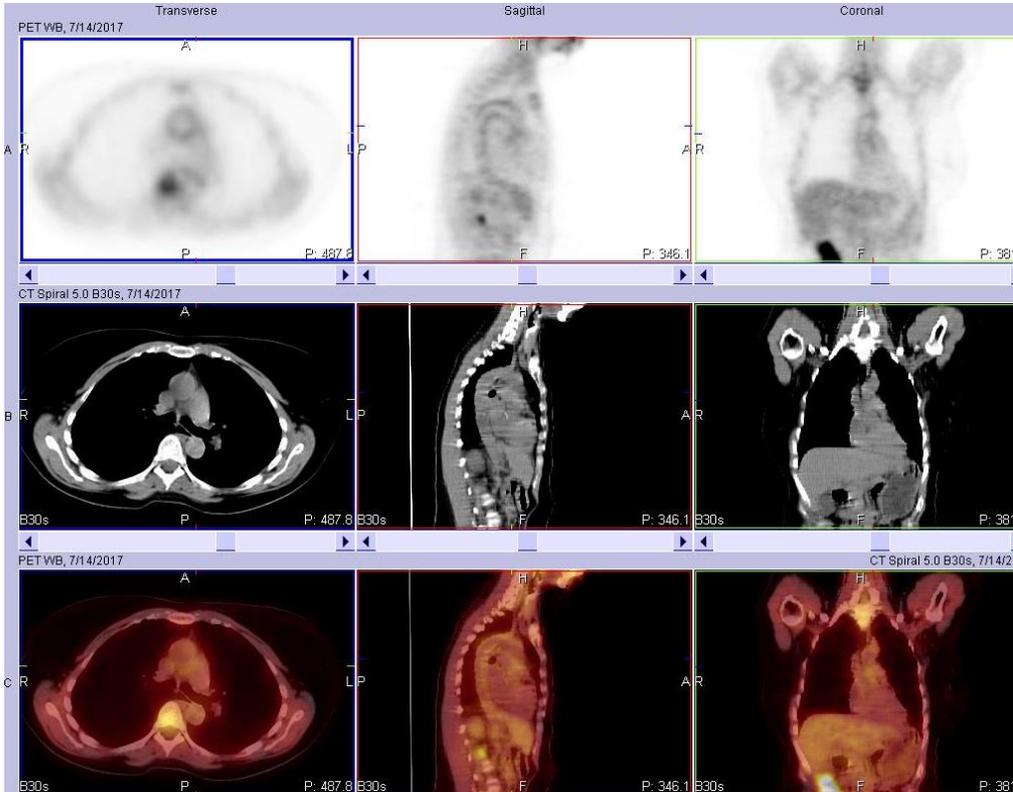


Fig 11. PET-TAC de un paciente de nuestro estudio con enfermedad relacionada con IgG4 en donde se puede apreciar la afectación aórtica.

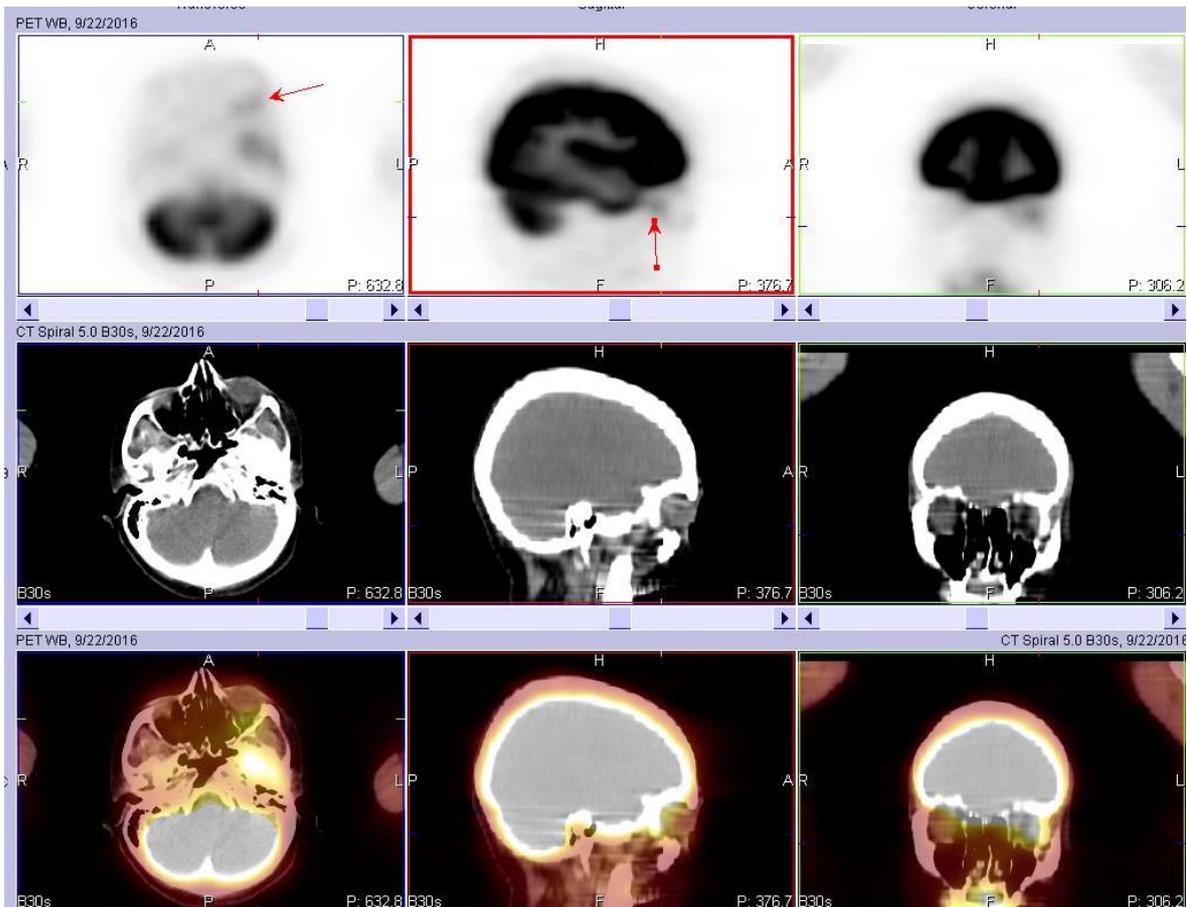


Fig 12. PET-TAC de un paciente de nuestro estudio con enfermedad relacionada con IgG4 en donde se puede apreciar la afectación orbitaria.

4. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad relacionada con IgG4 es una enfermedad infradiagnosticada y poco conocida. Se han realizado estudios con diversidad de sintomatología diferente en los que se ha visto que finalmente todo ello formaba parte de una misma enfermedad: La enfermedad relacionada con IgG4. La prevalencia mundial es desconocida.

Por otro lado, la incorporación de la inmunoterapia al tratamiento de los pacientes con cáncer ha provocado que exista una controversia a la hora de considerar estos tratamientos en pacientes con enfermedades autoinmunes ya que podrían causar una exacerbación de las mismas. Desconocemos la implicación de la ruta de activación PD-1 /PD-L1 en la mayor parte de estas enfermedades.

5. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Revisión de la bibliografía actual sobre la enfermedad relacionada con IgG4.

Objetivos específicos:

- Estimar la incidencia y prevalencia de la Enfermedad relacionada con IgG4 en Cantabria.
- Describir la expresión de PD-L1 en la Enfermedad relacionada con IgG4 en Cantabria.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de una revisión de la bibliografía actual sobre la enfermedad relacionada con IgG4, así como un estudio descriptivo retrospectivo en el que se analizan los datos de todos los pacientes diagnosticados de Enfermedad relacionada con IgG4 desde el 1 de enero de 1995 hasta el 31 de diciembre de 2017 en Cantabria. Además, se ha realizado un estudio de inmunohistoquímica para valorar la expresión de PD-L1 en diferentes compartimentos celulares en la Enfermedad relacionada con IgG4.

6.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE LOS OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Pacientes de cualquier edad con sospecha de Enfermedad relacionada con IgG4 que hayan sido diagnosticados en Cantabria.

6.3 RECOGIDA DE INFORMACIÓN PARA REALIZAR EL OBJETIVO GENERAL

Revisión bibliográfica de los artículos publicados sobre la Enfermedad relacionada con IgG4 entre el 1 de Enero de 2003 y el 31 de Diciembre de 2017.

6.4 RECOGIDA DE INFORMACIÓN PARA REALIZAR LOS OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Los datos clínicos de los pacientes incluidos en el estudio se han recogido del visor de Historia Clínica del Servicio Cántabro de Salud.

El estudio de inmunohistoquímica de PD-L1 se ha realizado mediante la siguiente técnica:

Se ha utilizado material tisular fijado en formol e incluido en parafina de las biopsias realizadas a los pacientes incluidos en el estudio. De todos ellos se practicaron cortes de 3µm de grosor que fueron depositados en portaobjetos xialinizados. Se procedió a la realización de inmunotinción con el anticuerpo monoclonal frente a PD-L1 (Clon 28-8 Dako Glostrup Dinamarca) en plataforma automatizada Autostainer (Dako) y contratinción con Hematoxilina de Harris. En todos los casos se incluyó un control negativo de tinción consistente en un corte del mismo tejido con el mismo proceso sin incluir el anticuerpo primario. Como control positivo se utilizan dos líneas celulares humanas embebidas en parafina y fijadas con formalina con expresión conocida de PD-L1. La visualización se ha realizado en microscopio de campo claro Olympus BX41.

Como criterio para establecer positividad se ha utilizado reactividad citoplasmática, estimando el tipo celular y un score semicuantitativo basado en porcentaje de positividad e intensidad de la misma (porcentaje de células inmunes positivas multiplicado por la intensidad con un máximo de 3 y un mínimo de 0). El score máximo obtenido es por tanto de 300 y el mínimo de 0.

6.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos de las variables estudiados, fueron recogidos en una base de datos exportados a formato Excel. Posteriormente, se ha realizado el análisis estadístico.

Hemos expuesto las variables cuantitativas como media aritmética y desviación estándar (DE). Las variables cualitativas han sido expuestas como porcentajes y frecuencias. El análisis de las variables cualitativas se ha realizado mediante el test Exacto de Fisher ya que la mayoría de los campos (> 20%) el número de casos esperados era menor a 5. Se utilizó el test T de Student para analizar la relación entre variables cuantitativas y variables categóricas. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

Todos los datos se han analizado mediante el programa SPSS (versión 21.0.0.0) (SPSS IBM Corp®) software estadístico.

7. RESULTADOS

Se analizaron un total de 53 pacientes con posible enfermedad relacionada con IgG4 de los cuales consideramos 17 enfermos. La incidencia de esta enfermedad en Cantabria se ha dividido en dos periodos. La Incidencia 2004/2010 es de 2.1 por millón de habitantes-año (intervalo de confianza al 95%: 0.9 a 4.1) y la Incidencia 2011/2017: 1.9 por millón de habitantes-año (IC 95%: 0.8 a 3.8). La prevalencia de la enfermedad es de 21.7 por millón de habitantes (IC 95%: 11.5 a 37.1).

	Género	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad al diagnóstico	Hombre	54,82	15,791	4,761
	Mujer	55,40	17,315	7,743

Las medias de edad al diagnóstico tanto de hombres como de mujeres fueron similares, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p=0,948$).

De los 17 enfermos 12 eran hombres (70,59%) y 5 eran mujeres (29,41%).



El síntoma más prevalente en los enfermos analizados fue la pancreatitis la cual estaba presente en 8 de los 17 pacientes (47,06%) afectados por la enfermedad relacionada por IgG4, 6 pacientes presentaban afectación hepática (35,29%), 5 pacientes la presentaban gastrointestinal (29,41%), 5 pacientes la presentaban en vesícula biliar (29,41%) y 5 pacientes presentaban afectación ganglionar (29,41%).

Otros síntomas han sido menos prevalentes como es el caso de la clínica ocular presente en 3 pacientes (17,65%), afectación renal presente en 3 pacientes (17,65%), afectación glandular presente también en 3 pacientes (17,65%), afectación aórtica presente en 3 pacientes (17,65%) afectación pleural presente en 2 pacientes (11,76%), afectación traqueal presente en un paciente (5,88%) y afectación muscular presente en un paciente (5,88%).

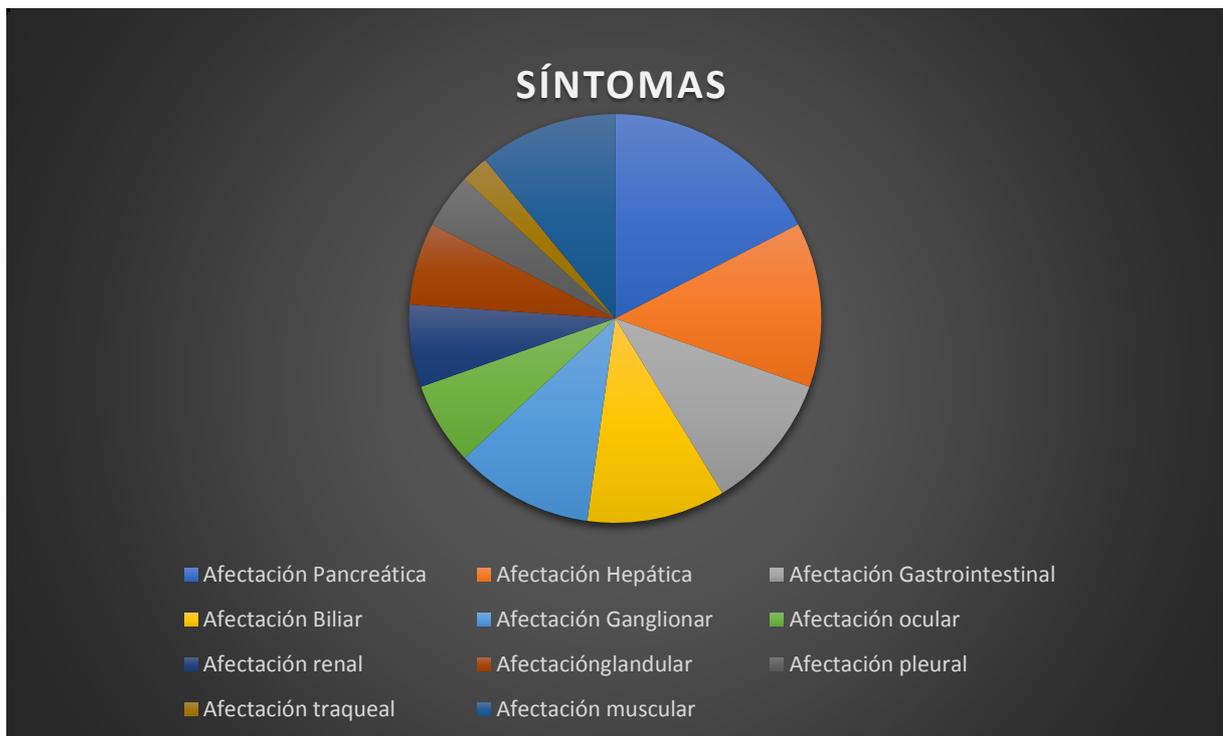
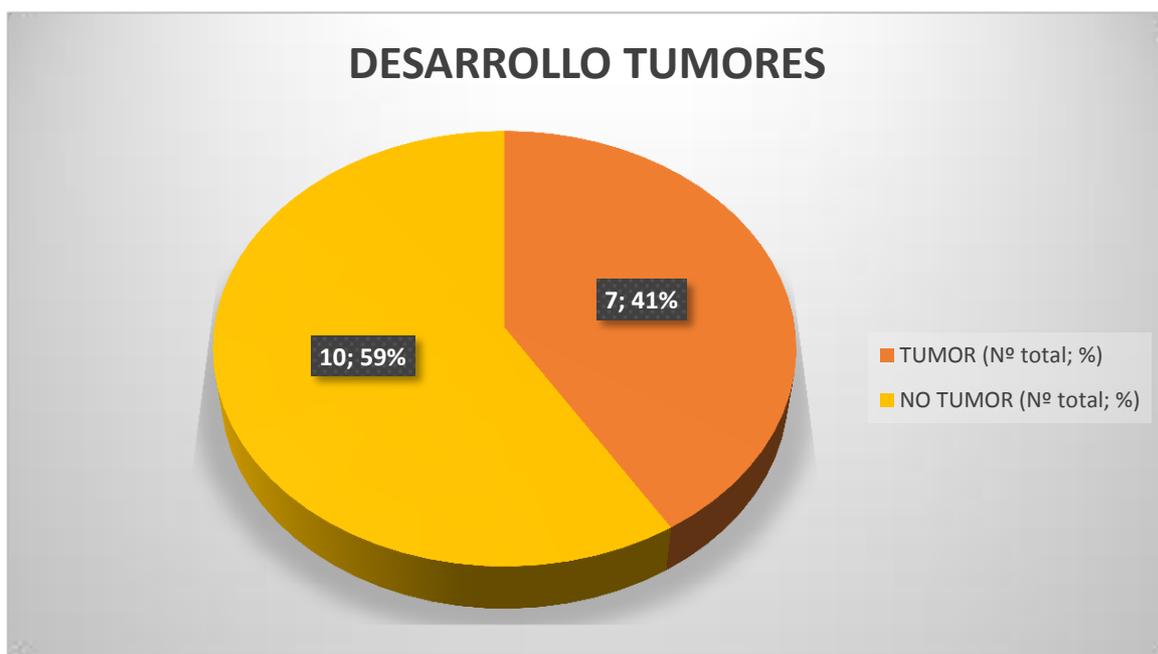


Tabla de contingencia Género frente a Pancreatitis

		Pancreatitis		Total
		No	Si	
Género	Hombre	4	8	12
	Mujer	5	0	5
Total		9	8	17

De los 17 pacientes diagnosticados de IgG4, 8 presentaron pancreatitis y todos ellos eran hombres, esta diferencia respecto al género fue estadísticamente significativa ($p=0,029$).

Un dato interesante es el desarrollo de diferentes tipos de tumores en nuestros pacientes. En este sentido, 7 pacientes de los 17 (41,18%) han presentado algún tipo de neoplasia: cáncer vesical, cáncer de seno pilonidal, cáncer de páncreas (2 pacientes), colangiocarcinoma, GMSI y cáncer epidermoide de pulmón, si bien no está clara la relación con el desarrollo de alguno de ellos al ser pacientes expuestos a otros factores de riesgo.



Todos los pacientes de nuestra serie respondieron a glucocorticoides a dosis elevadas (100%). En 3 casos se utilizó anti-CD20 rituximab siendo efectivo en 2 de ellos; en el otro paciente se produjo una recurrencia.

Es de destacar, la gran diversidad sintomática que presentan los pacientes con esta enfermedad desde una pancreatitis hasta una estenosis subglótica como motivo de consulta. En este sentido, destacamos el caso de la afectación muscular ya que se trata, de una manifestación inusual. Destaca también en nuestra serie el gran número de pseudotumores inflamatorios.

En nuestra serie la anhidrasa carbónica II se encontró elevada en 6 de los 17 pacientes (35,29%) con enfermedad relacionada con IgG4.

Tabla de contingencia Género frente a Anhidrasa II (+)

		Anhidrasa II (+)		Total
		No elevado	Elevado	
Género	Hombre	6	6	12
	Mujer	5	0	5
Total		11	6	17

Llama la atención que todos los pacientes con la anhidrasa carbónica elevada son hombres, sin embargo, no alcanza la significación estadística ($p=0,102$)

En nuestro estudio 7 de los 17 pacientes no presentan IgG4 elevada en sangre.

Tabla de contingencia Género frente IgG4 >135 mg/dl

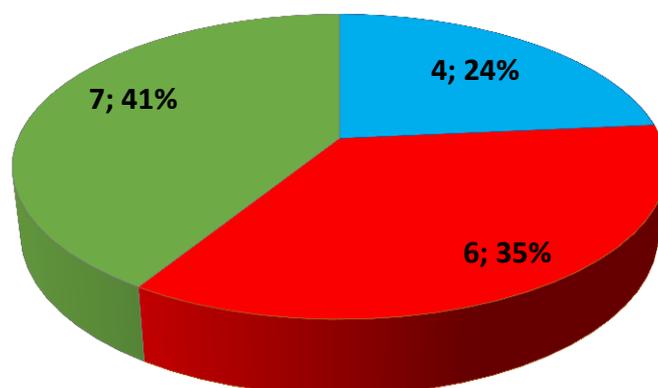
		IgG4 > 135 mg/dl		Total
		No	Si	
Género	Hombre	2	10	12
	Mujer	5	0	5
Total		7	10	17

Se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,003$) por género en cuanto al cumplimiento del criterio diagnóstico analítico de concentración de IgG4 sanguínea (valor establecido en 135 mg/dl) por género, ya que se observa que todos los pacientes que lo superan eran hombres.

Con respecto al análisis de la expresión de PD-L1 en los pacientes con enfermedad relacionada con IgG4 4 de los 17 (23,53%) pacientes presentaron expresión de PD-L1 uno de ellos con un score de 5, score de 10 en dos pacientes y de 80 en otro de los pacientes. Seis pacientes de los 17 presentaron expresión negativa (35,29%) y 7 pacientes no se pudo realizar la técnica debido a que el material disponible no era adecuado.

La expresión se pudo observar en células presentadoras de antígeno y en población linfocitaria.

Expresión PD-L1



■ Si (Nº total; %) ■ No (Nº total; %) ■ No Disponible (Nº total; %)

Tabla de contingencia Género frente a PDL1

		PDL1		Total
		Negativo	Positivo	
Género	Hombre	10	2	12
	Mujer	3	2	5
Total		13	4	17

Al comparar la expresión de PDL-1 en pacientes diagnosticados de IgG4, observamos que 4 de ellos son positivos, repartidos de forma uniforme entre hombres y mujeres, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p=0,538$).

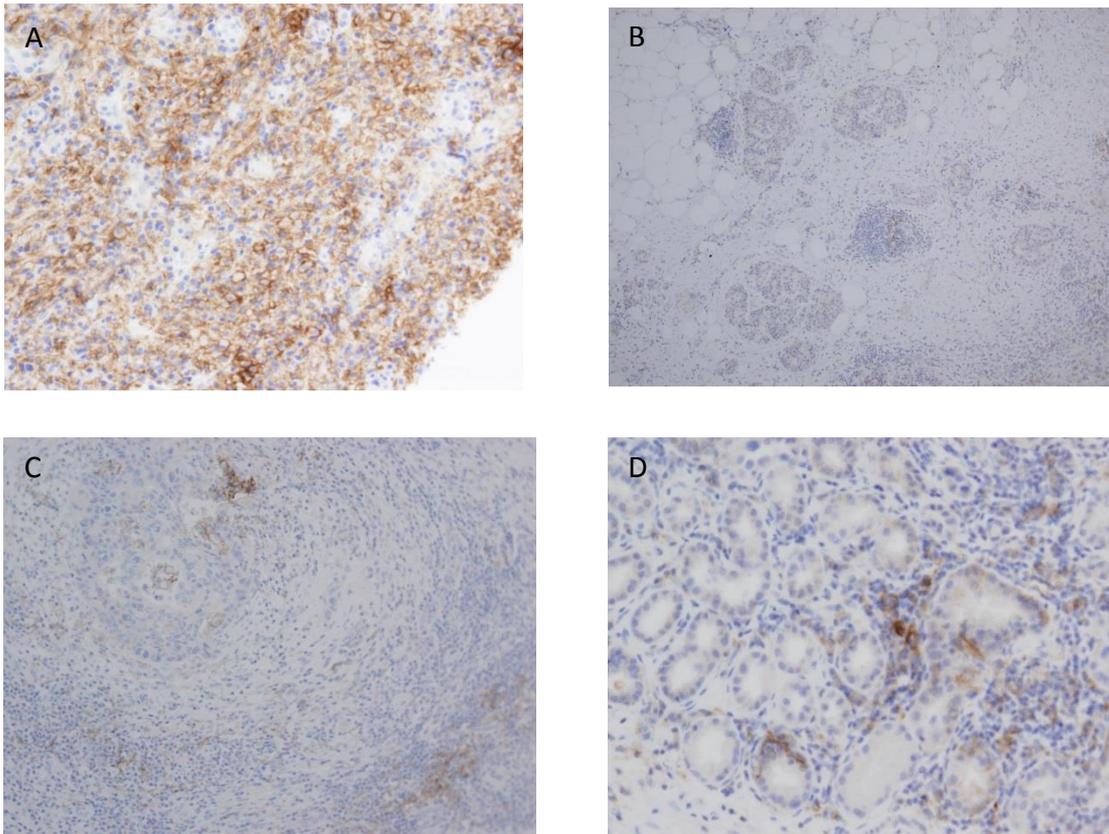


Fig 13. Imágenes histológicas de nuestros pacientes donde se aprecian la inmunotinción para la proteína PD-L1. Biopsia de partes blandas alrededor del músculo masetero donde se aprecia intensa positividad en células linfocitarias y presentadoras de antígeno (PD-L1 Aumentos originales 25x) (A). Biopsia de páncreas donde se observa pérdida del componente acinar y positividad en células linfocitarias en el nódulo linfoide situado entre los islotes de Langerhans (PD-L1 Aumentos originales 10x) (B). En el mismo paciente área de mayor densidad inflamatoria periductal con mayor positividad en células linfoides y presentadoras de antígeno (PD-L1 Aumentos originales 25x) (C). Biopsia renal con denso infiltrado peritubular y positividad para PD-L1 (PD-L1 Aumentos originales 25x) (D).

8. DISCUSIÓN

La enfermedad relacionada con IgG4 constituye una nueva entidad que engloba diferentes procesos previamente no relacionados entre sí. Se asocia a manifestaciones clínicas muy heterogéneas que pueden ir desde una pancreatitis hasta un aumento de las glándulas parotídeas junto a otros hallazgos comunes a otras entidades como la afectación de grandes vasos. Cada vez más en esta entidad se describen manifestaciones clínicas menos conocidas. Este es el caso de la afectación muscular de una de nuestras pacientes o la estenosis subglótica en otro de nuestros casos.

El presente estudio describe la epidemiología de esta entidad en Cantabria. Los datos epidemiológicos sobre la enfermedad relacionada con IgG4 son escasos. Observamos una incidencia de esta enfermedad en Cantabria de 2.1 por millón de habitantes-año en el periodo 2004-2010 y de 1.9 por millón de habitantes en el periodo 2011-2017. Estos datos indican que el mayor conocimiento de esta entidad por los médicos de Cantabria no se asocia a una mayor tasa de nuevos diagnósticos de enfermedad relacionada con IgG4. Datos de prevalencia no se encuentran en la literatura. Por ello, aportamos datos novedosos, demostrando una prevalencia de la enfermedad en Cantabria de 21.7 por millón de habitantes.

La media de edad al diagnóstico de la enfermedad se encuentra entorno a 55 años no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres. Si comparamos nuestros resultados con los del artículo Plos One (59) con 33 pacientes franceses observamos que en Cantabria la frecuencia de afectación pancreática es similar (47,06% en nuestro estudio frente a 45,5% en estudio francés); al igual que la afectación pulmonar (11,76% en nuestro estudio frente a 9,1% en estudio francés). A la hora de analizar la afectación pancreática por género se observó que todos los afectados de nuestra serie eran varones mientras que las mujeres ninguna tenía afectación a este nivel; esta diferencia fue estadísticamente significativa, lo cual no se observó en el estudio francés. La afectación aórtica en nuestro estudio es ligeramente superior a la afectación recogida en el estudio francés (17,65% en nuestro estudio frente a 12,1% en estudio francés). Sin embargo, tanto la afectación glandular como afectación orbitaria son ligeramente superiores en el estudio francés que en nuestro estudio (afectación glandular en nuestro estudio 17,65% frente a afectación glandular en estudio francés 24,2%) (afectación orbitaria en nuestro estudio 17,65% frente a afectación orbitaria en estudio francés 24,2%). (59)

En el caso de la afectación ganglionar la frecuencia en el estudio francés fue mucho más elevado que en nuestro estudio (29,41% de los pacientes de nuestro estudio frente a 54,5% de los pacientes del estudio francés). Lo mismo ocurrió con la afectación biliar presente en un 10% más en la serie francesa (29,41% en nuestro estudio frente a 39,4% en estudio francés) y la afectación renal presente en un 13% más de los pacientes franceses (17,65% en nuestro estudio frente a 30,3% en estudio francés).(59)

Es importante destacar el caso de la afectación muscular en nuestra serie ya que se trata, según la bibliografía, del tercer caso en el que se describe esta clínica en el contexto de este síndrome.(14)

Llama la atención que la anhidrasa carbónica II se encontró elevada en 6 de los 17 pacientes (35,29%) con enfermedad relacionada con IgG4 de Cantabria, hecho que ya se había sido descrito previamente en la bibliografía. A la hora de comparar la elevación de la anhidrasa carbónica por género, se observó que todos eran hombres, pero no se alcanzó la significación estadística; lo cual fue debido a que la “n” de la muestra era muy pequeña. Además, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas por sexos en la positividad de la anhidrasa carbónica del estudio francés ya citado. (14,66)

Todos los pacientes de nuestra serie respondieron a glucocorticoides a dosis elevadas (100%). En 3 casos se utilizó anti-CD20 rituximab siendo efectivo en 2 de ellos; en el otro paciente se produjo una recurrencia. En el estudio francés antes citado todos los pacientes recibieron rituximab con una tasa de recidivas a los 2 años del 40%.(59)

Es característico que en pacientes con enfermedad relacionada con IgG4 los niveles séricos de esta inmunoglobulina están elevados. Sin embargo, en nuestra serie, aproximadamente, el 40% de pacientes tuvieron niveles de IgG4 sérica dentro de rango normal. (29,41) A la hora de comparar la elevación de IgG4 sérica por género se observó que todos los afectados en nuestra serie eran varones. Esta diferencia fue estadísticamente significativa. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la positividad de IgG4 entre sexos en el estudio francés. (14)

Finalmente, destacamos que la expresión de PD-L1 en la enfermedad por IgG4 es un fenómeno que no está descrito en la literatura. En nuestra serie aparece en un 40% de las muestras valorables con lo que estimamos que la ruta de activación PD1/PD-L1 tiene un papel fisiopatológico en el desarrollo de esta enfermedad que merece ser estudiado con mayor profundidad. Este hecho, resulta de importancia ya que ante el advenimiento de terapias basadas en la inhibición de esta ruta (inmunoterapia con agentes anti-checkpoints) para tratar pacientes oncológicos y la elevada frecuencia de neoplasias en esta población podría indicar un riesgo de aparición de efectos secundarios en este tipo de pacientes. Debería revisarse la indicación de inmunoterapia en pacientes con enfermedades de tipo autoinmune en este sentido.

9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Probables sesgos de selección:

El número de pacientes pediátricos es inexistente debido a la escasa prevalencia de la enfermedad en esta franja de edad

Probables sesgos de información:

Para este estudio no hemos realizado más pruebas de las existentes para cada paciente por lo que no disponemos de todas las pruebas necesarias para llegar al diagnóstico definitivo en todos los casos.

Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, los datos proporcionados por este estudio nos parecen representativos. No existe sesgo de observador. Algunos resultados son comparables con otras series ya publicadas lo cual aumenta la validez interna y externa del estudio.

10. CONCLUSIONES

- Nos encontramos ante una enfermedad con una prevalencia mundial desconocida debido al infradiagnóstico de ésta.
- La incidencia en Cantabria 2004/2010 es de 2.1 por millón de habitantes-año y la Incidencia 2011/2017: 1.9 por millón de habitantes-año. La prevalencia de la enfermedad es de 21.7 por millón de habitantes.
- El origen de la enfermedad es aún desconocido.
- Esta enfermedad presenta 3 características histopatológicas definitorias las cuales son:
 - ✓ Presencia de infiltrado linfoplasmocitario denso.
 - ✓ Patrón de fibrosis radial (estoriforme).
 - ✓ Flebitis obliterante.
- Es una enfermedad multiorgánica que produce una clínica muy heterogénea entre los distintos pacientes afectados. La afectación pancreática es la más frecuente en nuestra serie al igual que en la literatura.
- Otros síntomas prevalentes en nuestro estudio han sido la afectación hepática, gastrointestinal, vesícula biliar y la afectación glandular.
- La anhidrasa carbónica se encuentra elevada en el 35% de los pacientes de nuestro estudio.
- El 40% de los pacientes de nuestra serie que han podido ser valorados presentaban expresión de PD-L1.
- Los criterios diagnósticos de la enfermedad relacionada con IgG4 son:
 - ✓ Presencia de inflamación característica difusa o localizada o bien formando masas en uno o varios órganos a la exploración.
 - ✓ IgG4 sérica elevada (> 135 mg/dl).
 - ✓ Hallazgo histopatológico de:
 - Infiltrado linfoplasmocitario marcado y fibrosis
 - Infiltrado de células plasmáticas IgG4+, ratio IgG4/IgG > 40% y más de 10 células IgG4+ por campo de gran aumento.

- La inmunotinción de IgG4 y la relación IgG4/IgG son pruebas muy recomendables ya que son altamente reproducibles y proporcionan una fuerte evidencia para el diagnóstico.
- Es importante realizar un diagnóstico diferencial con otras enfermedades inflamatorias y con algunos tipos de tumores sobre todo linfomas y tumores pancreatobiliares.
- El PET/TC es la mejor prueba para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad ya que proporciona mucha información de los órganos que están siendo afectados y permite localizar los lugares concretos para la realización de la biopsia diagnóstica.
- El tratamiento debe ajustarse a las características de cada paciente, pero la mayoría responden a tratamiento con glucocorticoides y rituximab.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Campos Esteban J, Méndez Perles C, Mulero Mendoza J. Enfermedad sistémica relacionada con inmunoglobulina G4: ¿por qué interesa al reumatólogo? Vol. 14, Seminarios de la Fundación Española de Reumatología. 2013. p. 2–7.
2. 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(10):982–4.
3. Della-Torre E, Lanzillotta M, Doglioni C. Immunology of IgG4-related disease. *Clin Exp Immunol*. 2015;181(2):191–206.
4. Prucha M, Sedlackova L. IgG4-related Disease - A Patient with Multiple Organ Involvement. *Prague Med Rep*. 2017;118(2–3):95–9.
5. Geyer JT, Niesvizky R, Jayabalan DS, Mathew S, Subramaniam S, Geyer AI, et al. IgG4 plasma cell myeloma: new insights into the pathogenesis of IgG4-related disease. *Mod Pathol* [Internet]. 2013; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24030741>
6. Deshpande V, Zen Y, Chan JKC, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25(9):1181–92.
7. Sah RP, Chari ST. Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(1):108–13.
8. Pieringer H, Parzer I, Wöhrer A, Reis P, Oppl B, Zwerina J. IgG4-related disease: An orphan disease with many faces. Vol. 9, *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014.
9. Culver EL, Sadler R, Simpson D, Cargill T, Makuch M, Bateman AC, et al. Elevated serum IgG4 levels in diagnosis, treatment response, organ involvement, and relapse in a prospective IgG4-related disease UK cohort. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(5):733–43.
10. Tabata T, Kamisawa T, Takuma K, Egawa N, Setoguchi K, Tsuruta K, et al. Serial Changes of Elevated Serum IgG4 Levels in IgG4-related Systemic Disease. *Intern Med* [Internet]. 2011;50(2):69–75. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/50/2/50_2_69/_article
11. Davies AM, Sutton BJ. Human IgG4: A structural perspective. Vol. 268, *Immunological Reviews*. 2015. p. 139–59.
12. Nirula A, Glaser SM, Kalled SL, Taylor FR. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(1):119–24.
13. Zen Y, Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease. *Curr Opin Rheumatol*.

2011;23(1):114–8.

14. Khan MW, Hadley T, Kesler M, Gul Z. Immunoglobulin G4-related disease: a rare disease with an unusual presentation. *Clin Case Reports* [Internet]. 2016;4(7):657–60. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ccr3.583>
15. 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(1):21–30.
16. Deshpande V, Gupta R, Sainani N, Sahani D V., Virk R, Ferrone C, et al. Subclassification of autoimmune pancreatitis: A histologic classification with clinical significance. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(1):26–35.
17. Geyer JT, Ferry JA, Harris NL, Stone JH, Zukerberg LR, Lauwers GY, et al. Chronic sclerosing sialadenitis (Küttner tumor) is an IgG4-associated disease. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(2):202–10.
18. Tabata T, Kamisawa T, Takuma K, Anjiki H, Egawa N, Kurata M, et al. Serum IgG4 concentrations and IgG4-related sclerosing disease. *Clin Chim Acta*. 2009;408(1–2):25–8.
19. 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(1):15–34.
20. Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, Pillai SS, Stone JH. IgG4-Related Disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis* [Internet]. 2014;9(1):315–47. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathol-012513-104708>
21. Fox RI, Fox CM. IgG4 levels and plasmablasts as a marker for IgG4-related disease (IgG4-RD). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(1):1–3.
22. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. Vol. 385, *The Lancet*. 2015. p. 1460–71.
23. 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.
24. Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2010;34(12):1812–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21107087>
25. Sato Y, Kojima M, Takata K, Morito T, Asaoku H, Takeuchi T, et al. Systemic IgG4-related lymphadenopathy: A clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman’s disease. *Mod Pathol*. 2009;22(4):589–99.
26. Sato Y, Notohara K, Kojima M, Takata K, Masaki Y, Yoshino T. IgG4-related disease: historical overview and pathology of hematological disorders. *Pathol Int* [Internet]. 2010;60(4):247–58. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20403026>

27. Strehl JD, Hartmann A, Agaimy A. Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *J Clin Pathol*. 2011;64(3):237–43.
28. Sato Y, Kojima M, Takata K, Morito T, Mizobuchi K, Tanaka T, et al. Multicentric Castleman’s disease with abundant IgG4-positive cells: A clinical and pathological analysis of six cases. *J Clin Pathol*. 2010;63(12):1084–9.
29. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, Mahajan VS, Della Torre E, Lee H, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):190–5.
30. Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N, Funata N, Tsuruta K, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. *Pancreatol*. 2006;6(1–2):132–7.
31. Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, et al. A new conceptualization for Mikulicz’s disease as an IgG4-related plasmacytic disease. Vol. 16, *Modern Rheumatology*. 2006. p. 335–40.
32. Geyer JT, Deshpande V. IgG4-associated sialadenitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(1):95–101.
33. Zen Y, Nakanuma Y. IgG4 Cholangiopathy. *Int J Hepatol* [Internet]. 2012;2012:1–6. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ijh/2012/472376/>
34. Cornell LD. IgG4-related kidney disease. Vol. 19, *Diagnostic Histopathology*. 2013. p. 166–74.
35. Lin JR, Chen LJ, Zhang QA, Xu JH. IgG4-related skin disease. *J Clin Dermatology*. 2015;44(11):705–8.
36. Koizumi S, Kamisawa T, Kuruma S, Tabata T, Chiba K, Iwasaki S, et al. Organ correlation in igg4-Related diseases. *J Korean Med Sci*. 2015;30(6):743–8.
37. Kasashima S, Zen Y. IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(1):18–23.
38. Koike T. IgG4-related disease: Why high IgG4 and fibrosis? *Arthritis Research and Therapy*. 2013;15(1).
39. Saito T, Stone JH, Nakashima H, Saeki T, Kawano M. IgG4-related kidney disease. *IgG4-Related Kidney Disease*. 2016. 1-311 p.
40. Leporati P, Landek-Salgado MA, Lupi I, Chiovato L, Caturegli P. IgG4-related hypophysitis: A new addition to the hypophysitis spectrum. In: *Journal of Clinical*

- Endocrinology and Metabolism. 2011. p. 1971–80.
41. Perricone G. Hepatic involvement in IgG4-related disease: IgG4-hepatopathy and IgG4-autoimmune hepatitis. Vol. 14, *Autoimmunity Reviews*. 2015. p. 268–268.
 42. Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M. IgG4 cholangiopathy - Current concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Hepatol*. 2014;61(3):690–5.
 43. Andrew N, Kearney D, Selva D. IgG4-related orbital disease: A meta-analysis and review. Vol. 91, *Acta Ophthalmologica*. 2013. p. 694–700.
 44. Perez Alamino R, Martínez C, Espinoza LR. IgG4-associated vasculitis. Vol. 15, *Current rheumatology reports*. 2013. p. 348.
 45. 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(2):126–38.
 46. Yamamoto M, Hashimoto M, Takahashi H, Shinomura Y. IgG4 disease. *J Neuro-Ophthalmology*. 2014;34(4):393–9.
 47. Stone JH, Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M. Diagnostic Approach to the Complexity of IgG4-Related Disease. Vol. 90, *Mayo Clinic Proceedings*. 2015. p. 927–39.
 48. Berti A, Della-Torre E, Gallivanone F, Canevari C, Milani R, Lanzillotta M, et al. Quantitative measurement of 18F-FDG PET/CT uptake reflects the expansion of circulating plasmablasts in IgG4-related disease. *Rheumatology* [Internet]. 2017 Dec 1;56(12):2084–92. Available from: <http://academic.oup.com/rheumatology/article/56/12/2084/3931518>
 49. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):14–8.
 50. 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*. 2011;12(3):297–305.
 51. Zhao Z, Wang Y, Guan Z, Jin J, Huang F, Zhu J. Utility of FDG-PET/CT in the diagnosis of IgG4-related diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(1):119–25.
 52. Narula N, Vasudev M, Marshall JK. IgG4-related sclerosing disease: a novel mimic of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2010;55(11):3047–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20521111>
 53. Moteki H, Yasuo M, Hamano H, Uehara T, Usami SI. IgG4-related chronic rhinosinusitis: A new clinical entity of nasal disease. *Acta Otolaryngol*.

- 2011;131(5):518–26.
54. 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.
 55. Ferry JA. IgG4-related lymphadenopathy and IgG4-related lymphoma: Moving targets. Vol. 19, *Diagnostic Histopathology*. 2013. p. 128–39.
 56. 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(3):414–8.
 57. Khosroshahi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(1):67–71.
 58. Yamamoto M, Takahashi H, Ishigami K, Yajima H, Shimizu Y, Tabeya T, et al. Relapse patterns in IgG4-related disease. Vol. 71, *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012. p. 1755.
 59. Ebbo M, Grados A, Samson M, Groh M, Loundou A, Rigolet A, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One*. 2017;12(9).
 60. Brito-Zerón P, Kostov B, Bosch X, Acar-Denizli N, Ramos-Casals M, Stone JH. Therapeutic approach to IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016;95(26)
 61. 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(6):1755–62.
 62. Khan ML, Colby T V., Viggiano RW, Fonseca R. Treatment with bortezomib of a patient having hyper IgG4 disease. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2010;10(3):217–9.
 63. Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Lu L, Deshpande V, et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2016;55(6):1000–8.
 64. 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. Vol. 74, *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015.
 65. Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, Tsuji I, Mizuno N, Iiyama T, et al. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut* [Internet]. 2016;Epub ahead of print. Available from: <http://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2016-312049%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27543430>
 66. Frulloni L, Lunardi C, Simone R, Dolcino M, Scattolini C, Falconi M, et al. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis.

NEngl J Med [Internet]. 2009;361(22):2135–42. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19940298>

12. AGRADECIMIENTOS

Para comenzar, quisiera expresar mi agradecimiento a los directores de mi trabajo de fin de grado, Dr. José Javier Gómez y Dr. Miguel Ángel González-Gay por todo su apoyo, tiempo e ilusión, así como por todo lo que me han enseñado y transmitido durante la elaboración del mismo. Me gustaría destacar que aquellos momentos en los que los nervios se apoderaban de mí, vosotros supisteis aconsejarme y guiarme en el proceso.

También me gustaría agradecer su inestimable labor a todos los miembros del servicio de Anatomía Patológica del Hospital Valdecilla, destacando su amabilidad y su entrega, así como al servicio de reumatología tanto por su acogida como por todos los conocimientos, prácticos y teóricos, que me aportaron durante mi rotación. Mi agradecimiento al Dr. José Manuel Cifrián por su labor diagnóstica en la enfermedad, así como por su simpatía y las enseñanzas que me aportó durante mis prácticas en la consulta de enfermedades intersticiales. Además, quiero agradecer al Dr. Francisco Javier Llorca su colaboración en el análisis estadístico y su disposición a resolver cualquier duda y a Guillermo Caballero sus consejos y aportaciones lingüísticas.

Para concluir, quiero dar las gracias de todo corazón a mi familia y amigos, dado que sois la piedra angular de mi vida, quienes disfrutan conmigo los buenos momentos y atenúan aquellos no tan buenos. Me gustaría remarcar el incondicional apoyo de mis padres, los grandes sufridores de esta carrera, así como mi hermano, mi cuñada y mi sobrina por aguantar esas largas tardes de silencio, mientras yo estudio, y por todas aquellas veces que tuvieron que cambiar sus planes para acomodarse a mis horarios. También me gustaría agradecer su preocupación y la fuerza transmitida a José E, Rosa y Alba. Por último, y no por ello menos importante, por su ayuda en las dudas informáticas, su ilimitada paciencia y, sobre todo, por acertar siempre con las palabras adecuadas en los momentos precisos, muchas gracias Pablo.