



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## GRADO EN MEDICINA

### TRABAJO FIN DE GRADO

Manifestaciones laríngeas de la enfermedad  
relacionada con IgG4: revisión sistemática de la  
literatura

Laryngeal involvement in IgG4-related disease:  
literature review

**Autor:** Jorge Bedia Cadelo

**Director:** Carmelo Morales Angulo

**Santander, Mayo de 2021**

## Índice

Resumen .....	2
Abstract .....	3
Introducción .....	4
Material y métodos .....	7
Resultados .....	9
Discusión.....	13
Conclusiones.....	17
Bibliografía.....	18
Agradecimientos.....	21

## Resumen

### Introducción

La enfermedad relacionada con IgG4 es un trastorno sistémico autoinmune caracterizado por la infiltración tisular por células plasmáticas positivas para IgG4, aparición de fibrosis y disfunción orgánica. Algunas manifestaciones típicas son la pancreatitis crónica autoinmune, la enfermedad de Mikulicz o la fibrosis retroperitoneal. El objetivo de este trabajo es identificar sus manifestaciones a nivel laríngeo.

### Material y métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura médica, en busca de los casos descritos de ER-IgG4 con afectación laríngea. Fueron seleccionados 23 casos, de los que se obtuvieron diferentes variables que caracterizaban a cada paciente.

### Resultados

La mayoría de los pacientes eran varones de mediana edad. La afectación laríngea produjo imágenes pseudotumorales (preferentemente en supraglotis), causantes de disfonía, estridor o disnea. Gran parte de los pacientes incluidos en la revisión sufrió importantes retrasos en el diagnóstico, así como cirugías agresivas, a pesar de que el tratamiento de elección son los corticoides.

### Conclusiones

La afectación laríngea es infrecuente en la ER-IgG4, pero debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de las neoplasias malignas, que se hará mediante la biopsia. Las posibles manifestaciones y el manejo más adecuado de esta enfermedad son de obligado conocimiento para el otorrinolaringólogo, pues un diagnóstico temprano y un tratamiento correcto son efectivos para prevenir secuelas.

**Palabras clave:** enfermedad relacionada con IgG4, laringe, supraglotis, disfonía.

# Abstract

## Introduction

IgG4-Related disease is a systemic autoimmune disorder characterized by tissue infiltration with IgG4-secreting plasma cells, fibrosis and organ dysfunction. The most common manifestations include Type 1 autoimmune pancreatitis, Mikulicz's disease and retroperitoneal fibrosis. The objectives in this article are to identify the laryngeal involvement of this disease.

## Methods

A systematic review was conducted, seeking for case reports of IgG4-RD with laryngeal involvement. 23 cases were selected, all of them including histological findings in the larynx. Data such as sex, age and symptoms were collected for each patient.

## Results

Most of the patients were middle-aged men. The most common laryngeal manifestations were pseudotumoral neoformations (particularly in the supraglottis), causing dysphonia, stridor or dyspnea. A great part of the patients included in the review got a delayed diagnosis, some of them leading to aggressive surgical procedures, although glucocorticoids are the first-line treatment.

## Conclusion

Laryngeal manifestations in the IgG4-Related disease are unusual, but this condition can cause neoformations in this location. That's why it should be taken into account when considering the differential diagnosis of malignant tumors, hence the importance of the biopsy. This is an illness that needs to be suspected in some particular cases, in order to ensure a prompt diagnosis and a proper treatment, thus avoiding long-term sequelae.

**Key words:** IgG4-Related disease, larynx, supraglottis, dysphonia.

## Introducción

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) constituye un trastorno sistémico fibroinflamatorio, caracterizado por un aumento del tamaño de los órganos afectados, una elevación de los niveles séricos de inmunoglobulina G4 (IgG4) y una infiltración tisular por abundantes células plasmáticas positivas para IgG4<sup>1</sup>. Los órganos involucrados, que pueden ser múltiples en un mismo paciente, acaban siendo disfuncionantes.

La relación entre patología y aumento de IgG4 sérica fue descrita por primera vez en 2001 por Hamano et al<sup>2</sup>. En su investigación, concluyeron que los pacientes con pancreatitis esclerosante presentaban niveles de IgG4 sérica significativamente mayores a los sujetos sanos. En 2003, Kamisawa et al<sup>3</sup> describen la asociación entre un infiltrado linfoplasmocitario con alto grado de positividad para IgG4 y patologías como la pancreatitis autoinmune, colangitis esclerosante, fibrosis retroperitoneal y el síndrome de Sjögren. Por tanto, el concepto de enfermedad relacionada con IgG4 apenas tiene 20 años de vida, y el rango de manifestaciones sistémicas de la misma continúa en expansión.

La prevalencia de la enfermedad se considera en torno a 100:1.000.000 habitantes, con una incidencia anual de 1:100.000, si bien es una patología probablemente infradiagnosticada<sup>4</sup>. La prevalencia en hombres es mayor que en mujeres, llegando a alcanzar incluso a una proporción de 2 a 1, siendo la edad de mayor incidencia entre 50 y 70 años.

Aunque la patogenia de la enfermedad no ha sido totalmente aclarada, la explicación más aceptada es que se produce una respuesta inmune contra un antígeno externo (probablemente infeccioso) que simula antígenos propios, o directamente se produce una respuesta autoinmune frente a autoantígenos. La respuesta inflamatoria inicial es principalmente mediada por linfocitos Th1, dando lugar a la infiltración de ciertos tejidos por células del sistema inmune. Más adelante, se produce un cambio a una respuesta dominada por Th2, con activación de células Treg periféricas, lo que da lugar a eosinofilia, producción de IgE, diferenciación de células plasmáticas IgG4 (en respuesta a IL-4, IL-10 y TGF- $\beta$ ), fibrosis de los tejidos y disfunción orgánica<sup>4</sup>.

En la actualidad, se consideran manifestaciones de esta enfermedad la pancreatitis autoinmune, colangitis esclerosante, aortitis esclerosante crónica, fibroesclerosis multifocal, hepatitis autoinmune, fibrosis retroperitoneal, nefritis túbulointersticial, esofagitis relacionada con IgG4 y otras. Algunas de las manifestaciones más frecuentes de la ER-IgG4 se dan en el área otorrinolaringológica<sup>5</sup>: enfermedad de Mikulicz (tumefacción indolora de las glándulas salivares y lagrimales), tumor de Küttner (sialoadenitis esclerosante de la glándula submandibular), tiroiditis de Riedel y linfadenopatía cervical. Dado que tiende a provocar una inflamación y crecimiento de la zona afectada, con frecuencia puede ser confundida inicialmente con procesos malignos o entidades inflamatorias más comunes que habitualmente afectan al área de cabeza y cuello, como la granulomatosis con poliangeitis<sup>6</sup>.

El diagnóstico de esta patología habitualmente incluye pruebas de imagen, serología y estudio anatomopatológico de la lesión<sup>7</sup>. Las pruebas de imagen más empleadas son la TC y la RMN. El uso de PET puede servir para establecer la extensión sistémica de la enfermedad, así como para monitorizar la actividad después del tratamiento. La elevación de los niveles de IgG4 es frecuente, pero hasta en un 30-50 % de pacientes estos pueden ser normales<sup>8</sup>. Este aumento no es específico de la ER-IgG4, pero podemos ganar especificidad diagnóstica teniendo en cuenta que se produce un aumento del ratio entre IgG4 e IgG total (>10 %)<sup>9</sup>.

El *gold standard* en el diagnóstico es la realización de biopsia del tejido afectado y estudio anatomopatológico de la misma. Los hallazgos clave en esta enfermedad son: infiltrado linfoplasmocítico denso con fibrosis estoriforme (asemeja los radios de la rueda de un carro, con células fusiformes que irradian desde el centro), flebitis obliterante y abundantes células plasmáticas positivas para IgG4. Este último es un criterio necesario para el diagnóstico, aunque no suficiente. Es altamente sugestiva de esta patología la presencia de más de 10 células plasmáticas IgG4+ por campo de gran aumento, así como un ratio entre células plasmáticas IgG4+ y células plasmáticas totales superior al 40-50%<sup>10</sup>. Además, puede observarse un infiltrado leve-moderado de eosinófilos<sup>11</sup>.

El tratamiento de la ER-IgG4 consiste en el uso de fármacos inmunosupresores. La primera línea habitualmente son los glucocorticoides, comenzando por una inducción con dosis equivalentes de prednisona de 0,6 mg/kg/día durante 3-4 semanas, seguidos de una pauta descendente, retirándose por completo en 2-3 meses o continuando a dosis bajas como terapia de mantenimiento. La respuesta suele ser buena, con mejoría rápida de la clínica. Sin embargo, la eficacia del tratamiento depende del grado de fibrosis establecida, lo que nos da una idea de la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoces. La tasa de recurrencias de la enfermedad puede ser elevada, hasta un 24-60 %<sup>8</sup>.

Con el objetivo de evitar los efectos adversos de dosis altas de corticoides a largo plazo, es frecuente el uso de inmunosupresores ahorradores de esteroides, como la azatioprina, micofenolato de mofetilo o metotrexato, aunque el uso de estos no está claramente establecido aún.

Las terapias biológicas han supuesto una revolución en el tratamiento de la gran parte de las enfermedades reumatológicas, incluida la ER-IgG4. Se han conseguido resultados esperanzadores en pacientes con enfermedad grave o refractaria a los tratamientos de primera línea, mediante el uso de terapias depletivas de células B, como el rituximab<sup>12</sup>. En casos aislados, se ha reportado el uso de otros agentes biológicos, como infliximab<sup>13</sup> o bortezumib<sup>14</sup>.

En el presente trabajo, tratamos de reunir todos los casos publicados hasta la fecha de enfermedad relacionada con IgG4 con afectación de la laringe. Las manifestaciones a este nivel son infrecuentes, de hecho, estas no son mencionadas en la mayoría de los textos que hablan sobre esta patología. Por tanto, nuestro objetivo es el de hacer una descripción de las características fundamentales de las lesiones laríngeas relacionadas con esta enfermedad, así como sus principales métodos de diagnóstico, su manejo y su

evolución posterior. Creemos que el otorrinolaringólogo debe conocer los aspectos fundamentales de la presentación de esta patología, para facilitar un diagnóstico temprano y un tratamiento correcto, evitándose así secuelas a largo plazo.

## Material y métodos

La búsqueda de casos con afectación laríngea por enfermedad relacionada con IgG4 se realizó durante los meses de marzo y abril de 2021, a través de las siguientes bases de datos: Pubmed, Web of Science y Scopus. En la búsqueda se utilizaron términos MeSH y palabras libres. Para ello, los términos de búsqueda empleados fueron “IgG4”, “larynx”, “glottic”, “supraglottic” y “subglottic” siguiendo una formulación similar a la siguiente:

[IgG4] AND [(Larynx] OR [Glottic] OR [Supraglottic] OR [Subglottic]]

Cualquier artículo potencialmente relevante relacionado con los autores o artículos obtenidos fueron también evaluados.

Los criterios de inclusión que se utilizaron para los casos en esta revisión sistemática fueron los siguientes:

- Artículos publicados de 2003 en adelante, dado que hasta entonces no estaba claramente descrita esta enfermedad.
- Cualquier idioma.
- Afectación objetivable a nivel laríngeo en casos confirmados de ER-IgG4.
- Biopsia de la lesión laríngea compatible con los criterios histológicos de la enfermedad relacionada con IgG4.
- Descripción en el artículo de todas o gran parte de las variables de cada paciente recogidas en la revisión.

Por otro lado, entre los criterios de exclusión, destacamos los siguientes:

- Diagnóstico confirmado de otra enfermedad, excluyendo la enfermedad relacionada con IgG4.
- Manifestaciones de la enfermedad localizadas estrictamente fuera de la laringe.
- Diagnóstico histológico de enfermedad relacionada por IgG4 no obtenido de la lesión laríngea.

Este último criterio fue utilizado dada la baja incidencia de manifestaciones laríngeas en esta enfermedad. Se consideró que, encontrar una lesión laríngea en un paciente con ER-IgG4 demostrada histológicamente en otra localización, no era suficiente para atribuir esa lesión a la enfermedad, pudiendo deberse a otras causas.

Con este criterio, nos vimos obligados a excluir de la revisión dos casos. El primero de ellos<sup>15</sup>, se trataba de una mujer de 55 años con enfermedad de Mikulicz y neumonía intersticial, donde el diagnóstico se obtuvo de sendas biopsias de glándula submandibular y pulmón, que además presentó una estenosis subglótica. Esta, pese a ser altamente sugestiva de deberse a la enfermedad, no fue biopsiada. El segundo caso<sup>5</sup> correspondía a un varón de 46 años con un diagnóstico confirmado histológicamente de enfermedad mediastínica por IgG4, que desarrolló una tumoración submucosa paraglotica, pero no encontramos en dicho artículo mención a que se hiciera una biopsia laríngea.

La extracción de datos fue realizada por el autor principal, y revisado por un experto en el campo de la otorrinolaringología, de acuerdo con los criterios previamente establecidos. Todos los abstracts y títulos de la investigación que resultaron de la búsqueda inicial fueron analizados. Después del screening inicial, se investigó el texto completo de los artículos seleccionados.

Una vez seleccionados los artículos, se revisaron los casos con el fin de extraer los siguientes datos:

- Sexo del paciente.
- Edad del paciente.
- Niveles de IgG4 en plasma.
- Tiempo de evolución de los síntomas hasta el diagnóstico.
- Síntomas principales de la manifestación laríngea.
- Lesión laríngea identificada y su localización anatómica.
- Pruebas de imagen realizadas: TC, RMN, PET, PET-TC.
- Diagnósticos diferenciales considerados por los autores del artículo.
- Otras manifestaciones atribuibles a la ER-IgG4 fuera de la laringe.
- Tratamiento recibido por el paciente, tanto médico como quirúrgico.
- Presencia o no de secuelas tras el tratamiento.

Aunque no en todos los casos se pudieron obtener todos los datos mencionados, en la mayoría se obtuvo suficiente información como para poder caracterizar adecuadamente el cuadro.

Con el objetivo de resumir los datos obtenidos del conjunto de casos seleccionados, se sometieron estos a un estudio estadístico descriptivo sencillo. De esta forma, se busca también una mejor caracterización del arquetipo de paciente en el que un facultativo debe sospechar que la lesión pueda deberse a la ER-IgG4.

El estudio se realizó basándose en las directrices de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis)<sup>16</sup>, si bien algunos ítems no resultaron fácilmente aplicables, dado el escaso número de publicaciones susceptibles de ser incluidas en el mismo.

## Resultados

Las búsquedas bibliográficas arrojaron un total de 235 resultados, de los cuales se seleccionaron 17 artículos en base a los criterios de inclusión y exclusión. Estos artículos contienen un total de 23 casos clínicos (Figura 1).

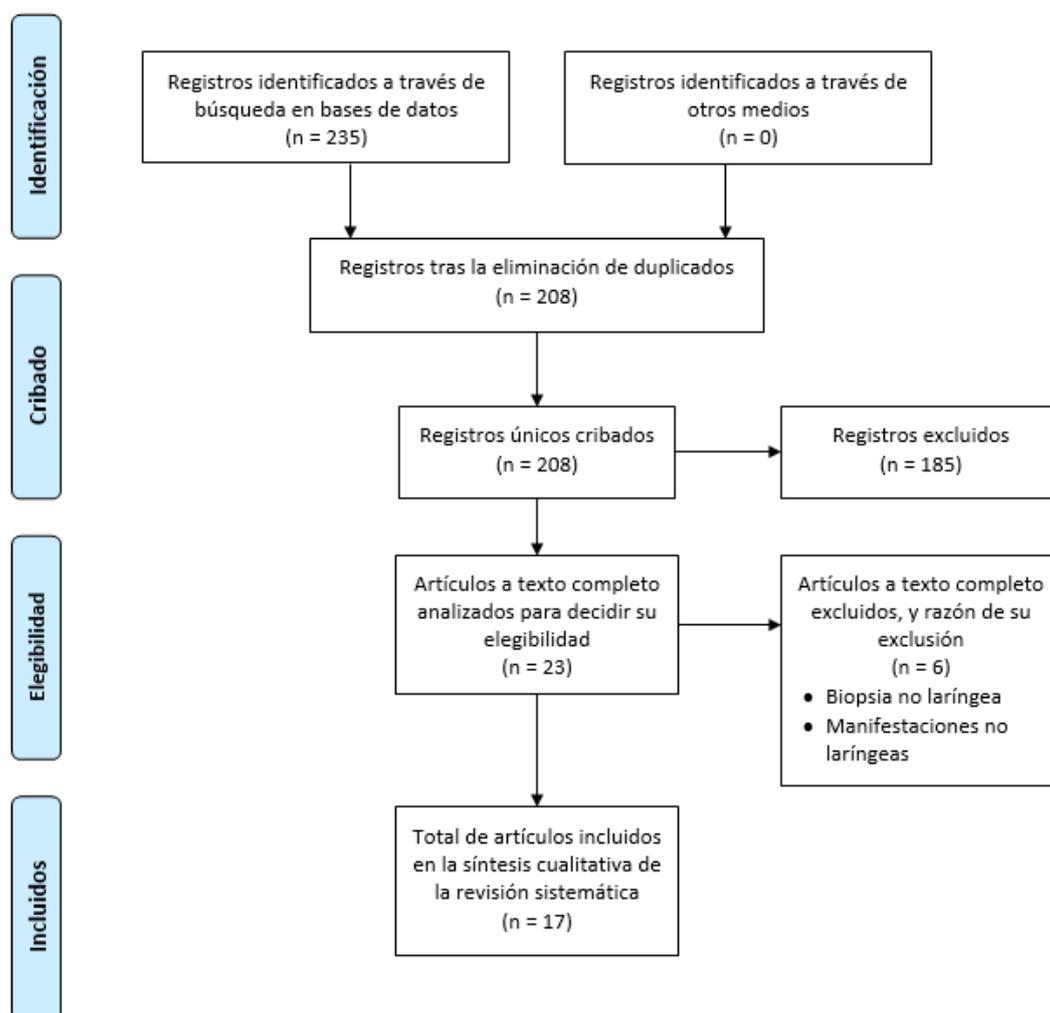


Figura 1: diagrama de flujo para la selección de los artículos incluidos en la revisión.

Las características clínicas de los pacientes seleccionados con afectación laríngea por ER-IgG4 se resumen en la tabla 1. Los estudios seleccionados se clasificaron por fecha de publicación, siendo el más longevo de 2010 y el más reciente de 2021. El número de pacientes por artículo osciló entre 1 y 4.

Autor/año	Sexo y edad	IgG4 sérica	Tiempo de evolución	Sintomatología	Manifestación laríngea	TC/RM/PET	Diagnóstico diferencial	Debut laríngeo	Otras manifestaciones sistémicas	Tratamiento	Secuelas
Völker et al/2010 <sup>17</sup>	Varón, 56	ND	6 meses	Disfonía	Tumoración en banda ventricular, supraglotis	TC	Neoplasia maligna	Sí	Adenopatías cervicales	Resección quirúrgica, GC	Tumor estable
Virk et al/2012 <sup>18</sup>	Mujer, 22	ND	3 años	Disnea, estridor	Estenosis subglótica	TC	Asma	Sí	Adenopatías cervicales	Traqueostomía, cirugía, reconstrucción laríngea, GC	Disnea leve
Khoo et al/2013 <sup>19</sup>	Varón, 62	↑	2 meses	Tos, disfagia, odinofagia, otalgia, disfonía	Tumoración en repliegues aritenopigloticos	PET	Neoplasia maligna	Si	No	GC	No
Shaib et al/2013 <sup>20</sup>	Varón, 56	↑	12 años	Disfonía, estridor inspiratorio, disnea	Estenosis subglótica, parálisis cuerdas vocales	ND	Granulomatosis con poliangeítis	Sí	Granulomas pulmonares, prostatitis	Cirugía láser, traqueostomía, GC, AZA	Parálisis cuerdas vocales, traqueostomía
Shaib et al/2013 <sup>20</sup>	Varón, 57	↑	16 años	Disfonía	Hiperplasia faringo-supraglótica	ND	Estomatitis/laringitis aftosa, enfermedad de Behçet	Sí	Úlceras orales y faríngeas, úlceras genitales, artritis	Cirugía, GC	No
Reder et al/2014 <sup>6</sup>	Varón, 58	↑	20 años	Disfonía, dolor de garganta	Lesiones exofíticas múltiples en supraglotis, vallécula y seno piriforme	RMN, PET-TC	ND	Sí	ND	Cirugía láser CO2, GC, RTX	No
Reder et al/2014 <sup>6</sup>	Varón, 62	N	4 meses	Tos, disfonía, disfagia para sólidos	Hiperplasia granular supraglotis, cuerdas vocales y base lingual	ND	ND	No	Colangitis esclerosante primaria, colitis ulcerosa, cáncer colorrectal	GC, RTX	Reaparición 1 año después, tratada con éxito
Morita et al/2015 <sup>21</sup>	Mujer, 62	↑	ND	ND	Tumoración supraglótica	ND	ND	Sí	ND	GC	No
Sabato et al/2016 <sup>22</sup>	Varón, 39	↑	ND	Estridor inspiratorio	Engrosamiento cuerdas vocales, estenosis subglótica	TC, PET-TC	Policondritis recidivante	Sí	Nariz en silla de montar, condritis costal, síndrome mielodisplásico	Traqueostomía, GC, AZA	ND
Comeche et al/2016 <sup>23</sup>	Mujer, 60	N	6 meses	Estridor inspiratorio	Estenosis subglótica-traqueal	TC	Asma	No	Nefritis intersticial crónica	Resección quirúrgica, GC	No
Mustafaev et al/2017 <sup>24</sup>	Varón, 79	ND	3 años	Disnea	Tumoración en pared posterior de la laringe, edema de cuerdas vocales	TC	ND	Sí	ND	GC	No
Ferrante et al/2017 <sup>25</sup>	Mujer, 70	N	10 años	Disnea, disfonía, estridor inspiratorio, disfagia para sólidos	Estenosis supraglótica	ND	EPOC	Sí	Síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, síndrome de Felty	Traqueostomía, gastrostomía, GC	No
Suarez-Diaz et al/2018 <sup>26</sup>	Mujer, 37	↑	3 años	Disfonía	Laringitis difusa	PET-TC	Laringitis, enfermedad de Behçet	Sí	Aftas orales recurrentes	GC + AZA	ND
Hamadami et al/2018 <sup>27</sup>	Mujer, 54	↑	6 meses	Disfonía, disfagia, odinofagia	Edema de supraglotis, úlcera retrocricoidea, laringospasmo	TC	ND	Sí	Rash maculopapular, cirrosis hepática	ND	ND
Jordan et al/2018 <sup>28</sup>	Mujer, pediátrica	N	Varios meses	Disfonía, disfagia, sensación cuerpo extraño	Engrosamiento de epiglotis y aritenoides	TC, RMN	ND	Sí	ND	Medicación antirreflujo, antibióticos. GC, RTX	No
Matsushima et al/2019 <sup>29</sup>	Varón, 50	N	3 años	Disnea, ronquido	Tumoración en repliegue aritenopiglotico	PET-TC, TC	Neoplasia maligna	No	Fibrosis retroperitoneal	Cirugía láser CO2, traqueostomía, GC	No
Gradoni et al/2019 <sup>30</sup>	Varón, 36	N	2 meses	Disfonía, disnea	Tumoración supraglótica	TC, PET	Neoplasia maligna	Sí	No	Cirugía láser CO2, GC	No
Maughan et al/2020 <sup>31</sup>	Mujer, 52	N	3 años	Disnea, estridor	Estenosis supraglótica	ND	ND	Sí	ND	Dilatación con balón, cirugía láser, GC, AZA, MTX	No
Maughan et al/2020 <sup>31</sup>	Mujer, 15	N	10 meses	Disnea, estridor	Estenosis subglótica	TC	Asma	Sí	ND	Traqueostomía, cirugía láser, reconstrucción laringotraqueal, GC, AZA, RTX	Reestenosis
Maughan et al/2020 <sup>31</sup>	Varón, 76	N	7 meses	Disfagia, disfonía	Estenosis supraglótica	TC	ND	Sí	Hipotiroidismo, gastritis	Cirugía láser, inyección, GC	Reestenosis
Maughan et al/2020 <sup>31</sup>	Varón, 49	N	2 años	Disfonía, estridor inspiratorio	Estenosis supraglótica	ND	ND	Sí	No	Cirugía láser, GC	ND
Poo et al/2020 <sup>32</sup>	Mujer, 16	ND	ND	Disnea, disfonía	Estenosis subglótica	ND	ND	Sí	Nódulo pulmonar	Láser, dilatación, traqueostomía. GC, AZA, RTX, SRL	Stent subglótico
Atienza-Mateo et al/2021 <sup>33</sup>	Mujer, 30	N	6 meses	Disnea	Estenosis subglótica	TC, PET-TC	Laringitis	Sí	No	Cirugía, GC, RTX	No

Tabla 1: casos de ER-IgG4 con afectación laríngea (GC: glucocorticoides, RTX: rituximab, AZA: azatioprina, MTX: metotrexato, SRL: sirolimus, ND: no disponible, N: niveles normales, ↑: niveles elevados).

A continuación, resumiremos los resultados obtenidos mediante la presente revisión sistemática:

Las edades de los pacientes oscilaron entre la aparición pediátrica de un caso (edad no especificada) hasta los 79 años. La mediana de edad de los casos fue 54 años, con un rango intercuartílico (RIQ) de 26 años. En la tabla 2 se resume la distribución por edades. 12 de ellos eran varones (52,2 % del total) y 11 eran mujeres (47,8 % del total).

Grupo de edad	Número de casos	Porcentaje sobre el total
0-20	3	13.0 %
21-40	5	21.7 %
41-60	9	39.1 %
61-80	6	26.1 %

*Tabla 2: distribución por edades de los pacientes incluidos en la revisión.*

En cuanto a los valores de IgG4 sérica, en 19 de los pacientes se hacía referencia directamente a los niveles o a la normalidad de estos. La IgG4 se encontró elevada en 8 pacientes (42.1 %), mientras que sus niveles fueron normales en otros 11 (57.9 %). En el resto de los casos, el artículo no hacía referencia alguna a esta determinación.

El tiempo de evolución entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de ER-IgG4 de la serie completa (datos de 18 casos) osciló entre 2 meses y 20 años. La mediana del tiempo de demora hasta el diagnóstico fue de 24 meses. El rango intercuartílico de esta variable fue 30 meses.

Los síntomas más frecuentes causados por la lesión laríngea fueron: disfonía (63.6 % de los casos), disnea (45.5 %) y estridor (36.4 %). Otros síntomas descritos fueron: disfagia, tos, otalgia y sensación de cuerpo extraño. Múltiples pacientes incluidos en la revisión sufrían dos o más de los síntomas mencionados.

Las lesiones que esta enfermedad causa en la laringe fueron principalmente neoformaciones pseudotumorales, con carácter estenosante y/o infiltrativo. Las lesiones laríngeas descritas en la revisión afectaron a la supraglotis en 15 pacientes (65.2 % del total), a la glotis en 5 (21.7 %) y a la subglotis en 7 (30.4 %). En algunos casos, la enfermedad era suficientemente extensa para afectar a más de una de estas regiones anatómicas.

En el diagnóstico, tuvimos en cuenta para la revisión el tipo de pruebas de imagen utilizadas. La tomografía computarizada (TC) fue la más empleada, en 11 pacientes (47.8 % del total), mientras que la tomografía por emisión de positrones (PET), asociada o no a TC, fue empleada tan solo en 7 casos (30.4 %). Mientras que en algunos pacientes se describe la realización de ambas exploraciones complementarias, en parte de la muestra no se hace referencia alguna a este respecto.

Entre las manifestaciones extra-laríngeas encontradas en la serie de casos de esta revisión, encontramos algunas que han sido descritas con frecuencia en la enfermedad relacionada con IgG4, como son la colangitis esclerosante primaria, nefritis túbulointersticial, hipotiroidismo o fibrosis retroperitoneal. Además, en algunos pacientes se describieron manifestaciones más típicamente asociadas a otras

enfermedades autoinmunes, como las úlceras orales y genitales, los granulomas pulmonares o el Síndrome de Sjögren.

En cuanto a la cronología de aparición de las lesiones, en 20 de los casos analizados, un 86.9 % del total, la manifestación laríngea fue la forma de debut de la enfermedad, no habiéndose diagnosticado previamente por otras manifestaciones atribuibles a la ER-IgG4.

Por último, revisamos los tratamientos a los que se sometieron los pacientes con esta patología, que se describieron en 22 casos. En 16 de ellos, un 72.7 % del total, el abordaje terapéutico incluyó algún tipo de cirugía, desde traqueostomía hasta resección quirúrgica completa de la lesión, requiriendo en 6 pacientes cirugías muy agresivas laringo-traqueales, habitualmente como consecuencia del retraso en el diagnóstico.

En todos los casos descritos, en algún punto de la evolución, los pacientes recibieron tratamiento con glucocorticoides. Además, 10 de los pacientes (45.5 %) recibieron otro fármaco inmunosupresor en algún momento (después de haber sido tratados con corticoides en la mayoría de casos), siendo azatioprina y rituximab los más frecuentes.

Con la instauración del tratamiento adecuado, la mayoría de los casos evolucionaron bien y los pacientes no sufrieron secuelas a largo plazo. En 3 de los casos se hace referencia a la reaparición de la enfermedad, especialmente en forma de reestenosis de la subglotis en casos con afectación a ese nivel. Cabe destacar que algunos pacientes sufrieron secuelas graves a largo plazo, como disnea, parálisis de cuerdas vocales o traqueostomía permanente.

## Discusión

La afectación laríngea, si bien infrecuente, debe ser tomada en cuenta como posible dentro del espectro de manifestaciones de la ER-IgG4. En nuestra revisión, describimos 23 casos en los que esta estaba presente de una forma u otra.

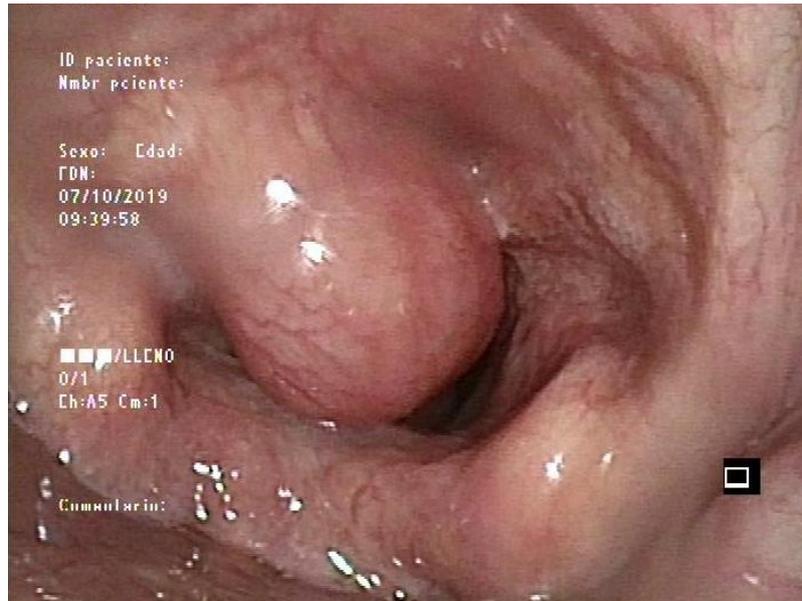
En cuanto a las cuestiones epidemiológicas, estas manifestaciones afectaron algo más a pacientes varones, sobre todo en edades medias de la vida, entre los 40 y los 60 años. Sin embargo, dado el desconocimiento actual en lo que respecta a este cuadro, la mayoría de los pacientes sufrió un retraso diagnóstico importante. El sexo y edad más frecuentes de los casos con afectación laríngea se corresponde con el arquetipo de paciente típico de la ER-IgG4, varones de mediana edad<sup>7</sup>.

Tradicionalmente, uno de los hallazgos que orientaban al diagnóstico de esta entidad eran los niveles elevados de IgG4 en suero, sin embargo, tan solo en el 42.1 % de los casos descritos estos niveles eran altos. Dicho hallazgo concuerda con la idea más actual al respecto, donde se considera que los niveles de IgG4 pueden ser normales hasta en la mitad de los pacientes con enfermedad activa y diagnóstico confirmado patológicamente<sup>34</sup>. Por tanto, una serología normal en ningún caso excluye el diagnóstico, de la misma forma que un resultado anormal tampoco la confirma.

Las lesiones encontradas, de igual manera que aquellas localizadas en otros órganos, producen un aumento del tamaño de la región afectada, de aspecto hiperplásico o pseudotumoral. Estas formaciones, con mayor o menor afectación de la glotis, condicionan en la mayoría de los casos disfonía o ronquera. Además, la obstrucción al paso del aire a nivel de la vía aérea superior fue causa de disnea y/o estridor en muchos pacientes. Se vio que una mayor proporción de casos involucraba afectación a nivel supraglótico en la laringe (Imágenes 1, 2, 3). Otra presentación posible es en forma de estenosis subglótica (Imágenes 4, 5, 6, 7), catalogada en muchos casos como idiopática, pero que tras el estudio exhaustivo anatomopatológico resultó ser debida a la ER-IgG4<sup>18</sup>.



*Imágenes 1 y 2: lesiones laríngeas de aspecto pseudotumoral.*



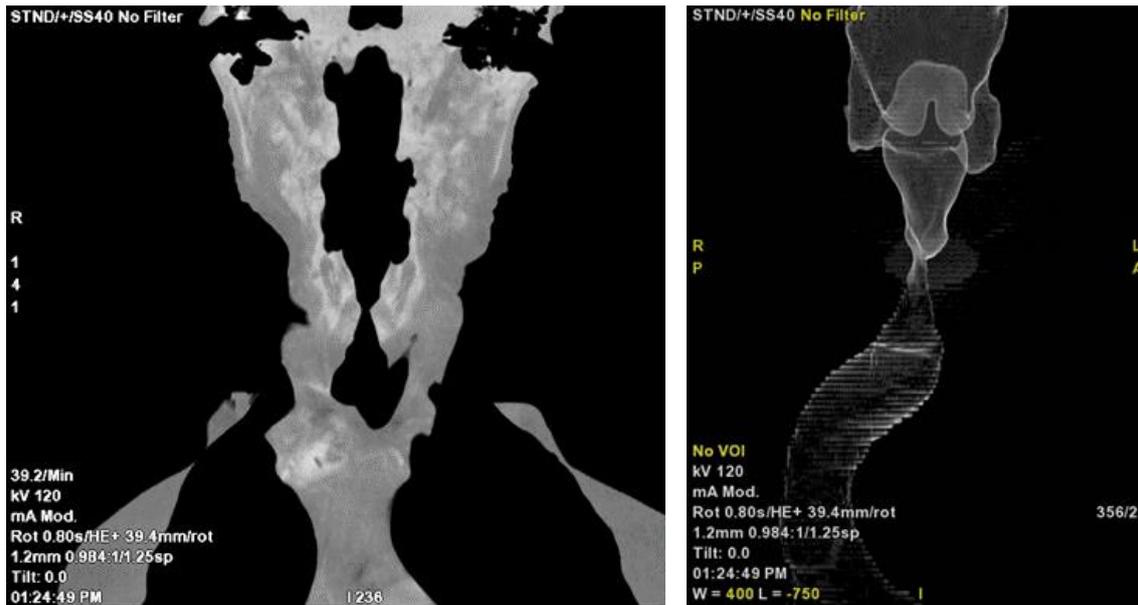
*Imagen 3: neoformación a nivel de la supraglotis.*

En una elevada proporción de los casos, la afectación laríngea fue la forma de debut de la enfermedad. Además de esta, se encontraron en algunos pacientes lesiones a otros niveles, constatándose el carácter sistémico del cuadro.

Cabe mencionar que se encontraron además otros dos casos de ER- IgG4 que presentaban lesiones laríngeas, pero que fueron excluidos por no haberse biopsiado esa localización. Uno de ellos era una mujer de 55 años con enfermedad de Mikulicz y neumonía intersticial, que además presentó una estenosis subglótica<sup>15</sup>. El otro correspondía a un varón de 46 años con un diagnóstico de enfermedad mediastínica por IgG4, que desarrolló una tumoración submucosa paraglótica<sup>5</sup>.



*Imágenes 4 y 5: disminución del calibre de la vía aérea por estenosis subglótica.*

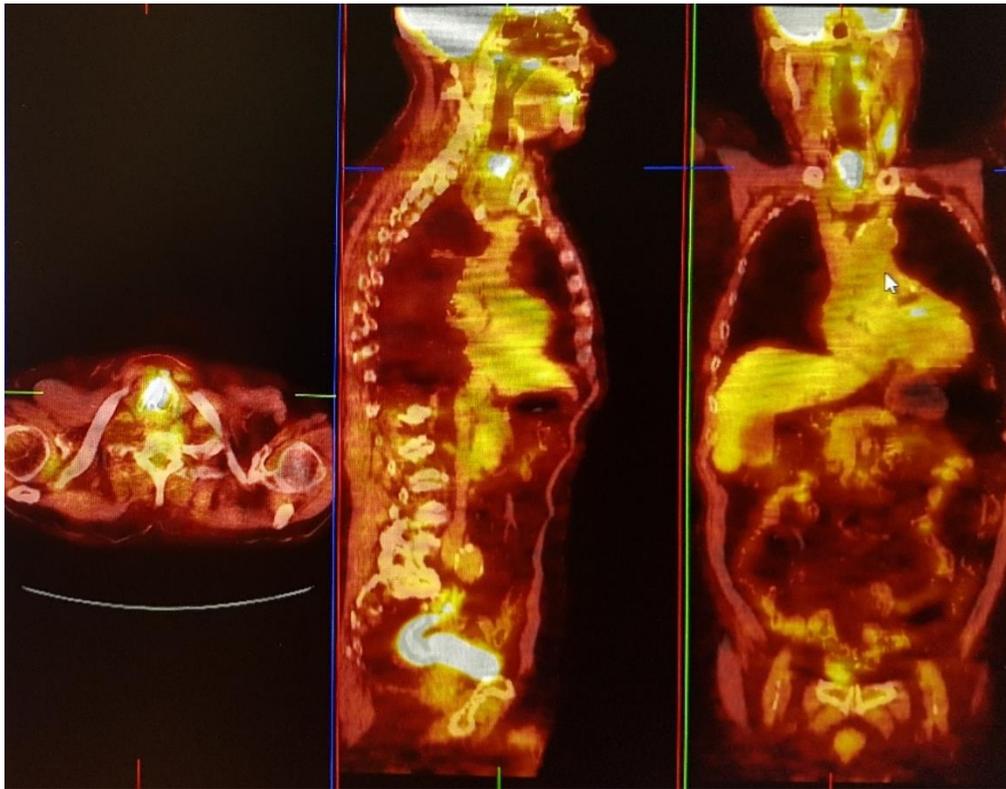


*Imágenes 6 y 7: estenosis subglótica en TC con contraste y reconstrucción volumétrica.*

En el diagnóstico, es crucial la demostración histológica de hallazgos compatibles con ER-IgG4, principalmente un infiltrado linfoplasmocítico denso con fibrosis estoriforme, flebitis obliterante y abundantes células plasmáticas positivas para IgG4<sup>10</sup>. Por eso, debe tenerse en cuenta esta patología a la hora de analizar biopsias de neoformaciones laríngeas, incluso cuando la sospecha sea de neoplasia maligna a ese nivel. Como hemos visto, la medición de los niveles de IgG4 en sangre no es suficientemente sensible ni específica.

Las pruebas de imagen, como la TC, son relevantes a la hora de establecer el diagnóstico de la lesión y la extensión de esta, evaluando además la relación con las estructuras adyacentes. Sin embargo, la imagen que puede dar la ER-IgG4 en estas pruebas es poco específica, pues encontramos lesiones más o menos focales, de aspecto pseudotumoral, o hiperplasia difusa de la región involucrada. Estos hallazgos no permiten distinguir esta patología de otras neoformaciones de distinta índole.

Una prueba que puede ser de utilidad, empleada en alguno de los casos recogidos, es el PET-TC. En esta, aparecen como hipercaptantes de 18-FDG las zonas con metabolismo glucídico incrementado, que en la ER-IgG4 corresponden a zonas con inflamación activa (Imagen 8). De esta forma, nos permite identificar otros posibles focos de actividad más típicos de la enfermedad (fuera de la laringe) pero que no hayan dado la cara clínicamente, que nos orienten en el diagnóstico, véase en las glándulas salivares, páncreas o retroperitoneo<sup>35</sup>.



*Imagen 8: hipercaptación laríngea en PET-TC.*

Dado que esta entidad es poco frecuente y relativamente desconocida aún, en muchos pacientes se sospecharon antes otras causas, lo que produjo un retraso diagnóstico que condicionó el tratamiento y el pronóstico. Es por esto por lo que es especialmente relevante el adecuado estudio anatomopatológico mediante biopsia.

El tratamiento estuvo condicionado en muchos casos por la sospecha de lesiones malignas, o por la aparición de lesiones obstructivas de la vía aérea superior, lo que dio lugar a muchas cirugías agresivas, algunas de las cuales pudieran haberse evitado. La mayoría de esas cirugías fueron efectuadas con la intención de extirpar completamente la lesión, o de reducir su tamaño, incluyendo amplias resecciones laríngeas con necesidad de reconstrucción laringo-tranqueal, y cirugías mediante láser de CO<sub>2</sub>. Otros pacientes, debido al retraso diagnóstico, fueron tratados cuando la enfermedad había avanzado tanto como para causar una obstrucción severa de la vía aérea, requiriendo de traqueostomía. Una vez obtenido el diagnóstico definitivo de la enfermedad, todos los pacientes fueron tratados con corticoides, con buena evolución de las lesiones en la mayoría. Sin embargo, algunos sufrieron secuelas a largo plazo, consecuencia de las cirugías realizadas, o por presentar lesiones demasiado graves cuya remisión no fue completa. Es por esto, para evitar retrasos en el diagnóstico e intervenciones mutilantes innecesarias, que debemos tener en cuenta la ER-IgG4 como posible causa de lesiones a nivel laríngeo.

## Conclusiones

La IgG4-RD debe ser tomada en cuenta en el diagnóstico diferencial de las lesiones de aspecto tumoral localizadas en laringe, por lo que su forma de presentación y su manejo son de obligado conocimiento para el otorrinolaringólogo. Es probable que la afectación laríngea del IgG4-RD sea más frecuente de lo considerado hasta ahora, dado que el diagnóstico puede ser complicado, incluso puede que algunos casos etiquetados de estenosis subglótica idiopática sean realmente debidos a esta enfermedad, siendo el primer síntoma de presentación. El diagnóstico y tratamiento temprano es fundamental para evitar complicaciones asociadas, como la realización de procedimientos quirúrgicos que pueden dejar secuelas definitivas. Para establecer un diagnóstico acertado será de primera elección la toma de biopsia y estudio histológico, que servirá a su vez para el diagnóstico diferencial con causa neoplásica. El tratamiento se debe realizar con corticoides a dosis medias-altas, siendo además necesario en algunos pacientes el uso de otros inmunosupresores.

## Bibliografía

1. Takano K, Yamamoto M, Takahashi H, Himi T. Recent advances in knowledge regarding the head and neck manifestations of IgG4-related disease. *Auris Nasus Larynx*. 2017;44(1):7-17. doi:10.1016/j.anl.2016.10.011
2. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High Serum IgG4 Concentrations in Patients with Sclerosing Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001; 344(10). doi:10.1056/nejm200103083441005
3. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*. 2003;38(10):982-984. doi:10.1007/s00535-003-1175-y
4. Beyer G, Schwaiger T, Lerch MM, Mayerle J. IgG4-related disease: A new kid on the block or an old acquaintance? *United Eur Gastroenterol J*. 2014;2(3). doi:10.1177/2050640614532457
5. Fujita A, Sakai O, Chapman MN, Sugimoto H. IgG4-related disease of the head and neck: CT and MR imaging manifestations. *Radiographics*. 2012;32(7):1945-1958. doi:10.1148/rg.327125032
6. Reder L, Della-Torre E, Stone JH, Mori M, Song P. Clinical Manifestations of IgG4-Related Disease in the Pharynx: Case Series and Review of the Literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015;124(3).
7. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet*. 2015;385(9976):1460-1471. doi:10.1016/S0140-6736(14)60720-0
8. Maritati F, Peyronel F, Vaglio A. IgG4-related disease: A clinical perspective. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2020;59:iii123-iii131. doi:10.1093/rheumatology/kez667
9. Deshpande V, Zen Y, Chan JKC, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25(9): 1181-1192. doi:10.1038/modpathol.2012.72
10. Sánchez-Oro R, Alonso-Muñoz EM, Martí Romero L. Revisión de la enfermedad relacionada con la IgG4. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;42(10). doi:10.1016/j.gastrohep.2019.08.009
11. Baltar-martín JM, García-monteavaro C, Manzanos TV, Parejo-garcía L. Afectación renal de las enfermedades relacionadas con IgG4. *NefroPlus*. 2015;7(1):1-10. doi:10.3265/NefroPlus.pre2015.Jan.12960
12. Martínez-Valle F, Orozco-Gálvez O, Fernández-Codina A. Update in ethiopathogeny, diagnosis and treatment of the IgG4 related disease. *Med Clin (Barc)*. 2018;151(1):18-25. doi:10.1016/j.medcli.2017.10.034
13. Karim F, Paridaens D, Westenberg LEH, et al. Infliximab for IgG4-Related Orbital Disease. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2017; 33(3S). doi:10.1097/IOP.0000000000000625

14. 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). doi:10.3816/CLML.2010.n.034
15. Idoyaga P, Fielli M, González A, Ferreyra Mufarregue LR, Fernández Casares M, Crevena G. [IgG4-related interstitial lung disease]. *Medicina (B Aires).* 2018;78(6):449-452.
16. Urrútia G, Bonfill X. La declaración prisma: Un paso adelante en la mejora de las publicaciones de la revista Española de salud pública. *Rev Esp Salud Publica.* 2013;87(2):99-102. doi:10.4321/S1135-57272013000200001
17. Völker HU, Scheich M, Zettl A, Hagen R, Müller-Hermelink HK, Gattenlöhner S. Laryngeal inflammatory myofibroblastic tumors: Different clinical appearance and histomorphologic presentation of one entity. *Head Neck.* 2010;32(11). doi:10.1002/hed.21232
18. Virk JS, Stamatoglou C, Kwame I, Salama A, Sandison A, Sandhu G. IgG4-Sclerosing Pseudotumor of the Trachea. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 2012;138(9):864. doi:10.1001/archoto.2012.1821
19. Khoo JF, Batt M, Stimpson P, Safdar A. Supraglottic immunoglobulin-G4 related plasma cell granuloma: Case report and literature review. *Head Neck.* 2014;36(6). doi:10.1002/hed.23519
20. Shaib Y, Ton E, Goldschmeding R, Tekstra J. IgG4-related disease with atypical laryngeal presentation and Behçet/granulomatous polyangiitis mimicking features. *BMJ Case Rep.* Published online 2013. doi:10.1136/bcr-2013-009158
21. Morita M, Kitamura M, Hirano S, et al. A case of igg4-related disease with pseudotumor of the Larynx. *Pract Otol Suppl.* 2015;141. doi:10.5631/jibirinsuppl.141.86
22. Sabato V, Vanderveken OM, Van den Wyngaert T, Van Laer C, Ebo D. A patient with a severe glottic stenosis and saddle nose. *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med.* 2017;72(2):130-132. doi:10.1080/17843286.2015.1111657
23. Comeche Casanova L, Ortega de Victoria L, Moradiellos J. Tracheal stenosis and IgG4-related disease. *Arch Bronconeumol.* 2016;52(3): 175. doi:10.1016/j.arbr.2016.01.011
24. Mustafaev DM. IgG4-related sclerosing disease of the larynx. *Vestn Otorinolaringol.* 2017;82(2). doi:10.17116/otorino201782277-79
25. Ferrante SS, Wang L, Kurant D, Daniero JJ. Laryngeal immunoglobulin G4-related disease resulting in severe airway obstruction. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2017;143(4):426-427. doi:10.1001/jamaoto.2016.3931
26. Suárez-Díaz S, Núñez-Batalla F, Fernández-García MS, Fernández-Llana MB, Yllera-Gutiérrez C, Caminal-Montero L. Aphthous Stomatitis and Laryngitis, Another Form of Presentation of an IgG4-Related Disease? *Reumatol Clin.* 2020;16(5):416-418. doi:10.1016/j.reuma.2018.08.011

27. Hamadani S, Wang B, Gupta S. IgG4-related disease presenting as hoarseness and postcricoid ulcer. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2018;120(2):211-212. doi:10.1016/j.anai.2017.10.035
28. Jordan VA, Herrera Hernandez LP, Cofer SA, Roby BB. Pediatric Laryngeal Expression and Surgical Treatment of IgG4-Related Disease. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2018;144(12):1183-1184. doi:10.1001/jamaoto.2018.2258
29. Matsushima K, Ohira S, Matsui H, et al. IgG4-related disease with pseudotumor formation in the larynx. *Auris Nasus Larynx.* 2020;47(2):305-308. doi:10.1016/j.anl.2019.05.008
30. Gradoni P, Frausini G, Pandolfini M, Bedetta S, Migliori G. Laryngeal involvement of immunoglobulin G4-related disease : case report and literature review. Published online 2019:51-54.
31. Maughan EF, Michaels J, Miller B, et al. Primary Immunoglobulin G4-Related Laryngeal Disease: A Case Series and Review of Literature. *Clin Med Insights Case Reports.* 2020;13. doi:10.1177/1179547620960197
32. Poo SX, Pepper RJ, Onwordi L, Ghufoor K, Sandhu G, Salama AD. Sirolimus use in patients with subglottic stenosis in the context of granulomatosis with polyangiitis (GPA), suspected GPA, and immunoglobulin G4-related disease. *Scand J Rheumatol.* 2021;50(1):52-57. doi:10.1080/03009742.2020.1777324
33. Atienza-Mateo B, Díaz de Terán-López T, Gómez-Román J, et al. Atypical presentation of immunoglobulin G4-related disease as subglottic stenosis: a case-based review. *Rheumatol Int.* Published online 2021. doi:10.1007/s00296-021-04816-4
34. Bledsoe JR, Della-Torre E, Rovati L, Deshpande V. IgG4-related disease: review of the histopathologic features, differential diagnosis, and therapeutic approach. *Apmis.* 2018;126(6):459-476. doi:10.1111/apm.12845
35. Lara Martínez MF, Díaz Silván A, Cabello García D, López Acosta M, Allende Riera AJ. 18F-FDG PET/CT in the assessment of a patient with Immunoglobulin G4-related disease. *Rev Española Med Nucl e Imagen Mol (English Ed.* Published online 2020. doi:10.1016/j.remnie.2020.08.001

## Agradecimientos

En primer lugar, dar las gracias al Dr. Carmelo Morales, tutor de este trabajo, por su enorme ayuda para la realización de este, sus consejos, correcciones y su disposición siempre constructiva. Agradecer también su colaboración para obtener imágenes y otros materiales. Acabo este trabajo con la sensación de haber formado parte de un pequeño equipo, donde siempre he notado confianza y apoyo por su parte. Las enseñanzas que me ha transmitido durante estos meses, mucho más allá de este texto, las llevaré siempre conmigo.

En segundo lugar, quiero acordarme de mis compañeros de promoción, una compañía imprescindible todos estos años, donde todos hemos pasado mejores y peores momentos, pero siempre hemos tenido unos el sostén de los otros. Felicitarles por su inminente logro de terminar esta etapa y desearles mucha suerte, ahora que van a dedicarse a una de las más duras y sin duda la más bella de las profesiones.

Por último, quisiera extender mis agradecimientos a mis padres y mi pareja, por ayudarme siempre que lo he necesitado y ser un apoyo incondicional durante toda la carrera. Por estar ahí siempre y por respetar las veces que, debido a la dedicación que exige la medicina, uno quisiera estar con ellos y le falta tiempo. Por todo, muchas gracias.