



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**SÍNDROME HIPERIgG4: REVISIÓN DE CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS, INMUNOLÓGICAS Y DE RESPUESTA AL
TRATAMIENTO DEL REGISTRO DEL HUMV.**

HYPERIgG4 SYNDROME: REVIEW OF CLINICAL,
IMMUNOLOGICAL AND RESPONSE TO TREATMENT
CHARACTERISTICS FROM HUMV EXPERIENCE.

Autor: CARLOS FERNÁNDEZ BIELVA

**Directores: MARCOS LÓPEZ HOYOS
DAVID SAN SEGUNDO ARRIBAS**

Santander, Junio 2023

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	7
2. ABSTRACT	7
3. INTRODUCCIÓN.....	9
3.1. ETIOPATOGENIA	9
3.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	10
3.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	11
3.3.1. <i>Fenotipos descritos en la enfermedad por IgG4.....</i>	<i>17</i>
3.4. DIAGNÓSTICO	18
3.4.1. <i>Criterios diagnósticos HISORt de la clínica Mayo para PAI</i>	<i>20</i>
3.4.2. <i>Criterios japoneses del diagnóstico completo de enfermedad por IgG4.....</i>	<i>21</i>
3.5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	21
3.6. TRATAMIENTO	22
3.7. PRONÓSTICO.....	24
4. HIPÓTESIS	24
5. OBJETIVOS	24
5.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	24
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
6. METODOLOGÍA	25
6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE PACIENTES.....	25
6.1.1. <i>Creación de la base de datos</i>	<i>26</i>
6.2. REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS	27
6.3. BASE DE DATOS.....	27
6.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	28
7. RESULTADOS.....	28
7.1. DESCRIPCIÓN RESULTADOS DE LA MUESTRA	28

7.2.	DESCRIPCIÓN RESULTADOS DE LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO.....	30
7.2.2.	<i>Descripción resultados grupo con patología neoplásica</i>	<i>31</i>
7.2.3.	<i>Descripción resultados grupo con patología inmunológica</i>	<i>32</i>
7.2.4.	<i>Resultados análisis estadístico</i>	<i>33</i>
A.	Resultados test paramétrico Chi Cuadrado (X^2).....	33
B.	Resultados test no paramétrico Kruskal-Wallis.....	35
7.3.	DESCRIPCIÓN RESULTADOS GRUPO ESTUDIO NO IgG4 VS IgG4.....	36
7.3.1.	<i>Descripción resultados grupo IgG4.....</i>	<i>37</i>
7.3.2.	<i>Descripción resultados grupo NO IgG4.....</i>	<i>38</i>
7.3.3.	<i>Resultados análisis estadístico grupo estudio NO IgG4 VS Hiper-IgG4.....</i>	<i>39</i>
8.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	40
9.	DISCUSIÓN	41
9.1.	DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS EN LOS GRUPOS DE ESTUDIO (AUTOINMUNE, NEOPLASIA, INMUNODEFICIENCIA).....	41
9.2.	DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS GRUPO ESTUDIO NO IgG4 VS IgG4.....	43
10.	CONCLUSIONES	45
11.	BIBLIOGRAFÍA.....	47

AGRADECIMIENTOS

Este TFG quiero dedicárselo a mi familia en concreto a mis padres, Javi, Rubén y mis cuñadas, que siempre han estado apoyándome en este largo camino que es la medicina. Sin vuestro sostén en los peores momentos esto no habría sido posible. Solo puedo daros las gracias una y mil veces por no dejar de creer en mí y en hacerme creer que puedo hacer todo lo que me proponga. Os quiero.

A mi prima Miriam por ser todo un referente para mí desde pequeño y toda una inspiración. Dedicárselo a todas las personas importantes que se han ido a lo largo de estos 6 años, en concreto mi Güeli que sin lugar a duda una de las razones por las que elegí esta carrera tan dedicada y sacrificada.

Tampoco puedo obviar a mis amigos que han estado tanto en los buenos momentos como en los momentos duros. Haciendo de soporte cuando lo necesitaba. A los que están desde siempre, del instituto y a los que me llevo ahora de mi etapa universitaria. Gracias.

Por último, a mis directores del TFG Marcos y David, ha sido un placer haber podido elegir este tema y haber desarrollado este trabajo con vosotros. Gracias por guiarme en este largo y arduo proceso que es realizar un TFG, sobre todo en la estadística David y en el contenido Marcos.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ADA: Enzima adenosina desaminasa

ANA: Anticuerpos antinucleares

AntiTNF: Inhibidores del factor de necrosis tumoral

ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo

ALHE: Hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia

Au: Grupo de pacientes de la muestra con patología autoinmune

Au NO IgG4: Grupo autoinmune no IgG4

C3 y C4: Componentes 3 y 4 del complemento

CCL18: Quimiocina fibrótica CCL18

CEIm: Comité de ética de la investigación con medicamentos de Cantabria

Células IgG4+/HPF: Proporción de células IgG4 positivas por campo de alta potencia

Células IgG4+/IgG+: Proporción de células IgG4 positivas respecto a las células IgG positivas

Células Th1 y Th2: Linfocitos T Helper o colaboradores tipo 1 y 2

CEA: Antígeno carcinoembrionario

CEP: Colangitis esclerosante primaria

CLP IgM: Anticuerpos anticardiolipina tipo IgM propio en el síndrome antifosfolípido

CMV: Citomegalovirus

Fc-gamma: Fracción constante de la inmunoglobulina G

FR: Factor reumatoide

Criterios HISORt: Criterios: Histopatológicos, Imagen, Serológicos, afectación otros Órganos y respuesta al tratamiento esteroideo

HUMV: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

ID: Grupo pacientes muestra con inmunodeficiencias

IgA, IgM, IgE: Inmunoglobulinas tipo A, M y E

IgG: Inmunoglobulina G

IgG4-RD: Enfermedad relacionada con IgG4 o *IgG4- related disease*

IL-1b, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, IL-33: Interleucinas tipo 1b, 4, 6, 10, 13 y 33

INF gamma: Interferon gamma

LCR: Líquido cefalorraquídeo

LDH: Lactato deshidrogenasa

Linfocitos Treg: Linfocitos T reguladores

Linfoma tipo MALT: Linfoma con tejido linfoide asociado a mucosas

Neo: Grupo de pacientes con patología neoplásica

PAI: Pancreatitis autoinmune

PCR: Proteína C reactiva

PD-1: Proteína de muerte programada tipo 1

PET-TC con 18F-FDG: Tomografía con emisión de positrones con el radiotrazador 18F-fluorodesoxiglucosa

Respuesta Tfh: Respuesta por células T *Helper* foliculares

RM: Resonancia magnética

SLAMF7: Molécula de activación linfocítica F7 que se expresa en linfocitos Th1

SSA/Ro o SSB/La: Anticuerpos específicos del síndrome de Sjögren o LES subagudo.

TC: Tomografía computarizada

VSG: Velocidad de sedimentación globular

VEB: Virus Epstein-Barr

VHC y VHB: Virus hepatitis C y B

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

1. RESUMEN

CONTEXTO: El síndrome de hiper-IgG4 o enfermedad relacionada con IgG4 es una nueva entidad de base inmunológica descrita por primera vez en 2003 a partir de varios casos de pancreatitis autoinmune. Fue descrita como una enfermedad sistémica que afectaba principalmente a las glándulas exocrinas con unas características histopatológicas comunes y con una buena respuesta al tratamiento con corticoides. El principal objetivo del presente estudio es realizar un análisis y correlación de datos clínicos, epidemiológicos, inmunológicos y pronósticos de los casos considerados como síndrome de hiper-IgG4.

MÉTODO: Se ha realizado un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo sobre la revisión de 141 historias clínicas del HUMV basado en las determinaciones de plasmablastos entre diciembre de 2017 y octubre de 2022. Se ha creado una base de datos con las manifestaciones clínicas, de laboratorio, histológicas y clasificándolos en grupos de estudio según la clínica principal (patología autoinmune, neoplasia e inmunodeficiencia) y en pacientes en estudio o con diagnóstico de enfermedad por IgG4 y no relacionada con IgG4.

RESULTADOS: Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de estudio (autoinmune, neoplasia e inmunodeficiencia) y la afectación glandular ($p < 0,007$) y la afectación tiroidea ($p < 0,023$). También los niveles de plasmablastos ($p < 0,001$) y la edad al diagnóstico ($p < 0,004$) fueron distintos en los tres grupos. Además se hallaron diferencias significativas entre el grupo considerado como hiper-IgG4 y el grupo no IgG4 en los niveles de C4 ($p < 0,034$) y la edad al diagnóstico ($p < 0,001$).

CONCLUSIONES: Los niveles de plasmablastos se correlacionan directamente con la enfermedad autoinmune y neoplásica pero no con la inmunodeficiencia. No se encuentran diferencias de niveles de plasmablastos entre el grupo hiper-IgG4 y no IgG4.

2. ABSTRACT

BACKGROUND: Hyper-IgG4 syndrome or IgG4-RD is a new immunological based entity first described in 2003 through some cases of autoimmune pancreatitis. It was described as a systemic disease that mainly affects the exocrine glands with common histopathological characteristics and with a good response to treatment with corticosteroids. The purpose of the study is to carry out an analysis and correlation of clinical, epidemiological, immunological and prognostic data of the cases considered as IgG4 related disease.

METHOD: A retrospective, observational and descriptive study was carried out on the review of 141 HUMV medical records based on plasmablast determinations between December 2017 and October 2022. A database was created containing the main clinical manifestations, laboratory and histological findings and classifying them into 3 study groups (autoimmune disorder, neoplasia and immunodeficiency) and in patients under study or diagnosed of IgG4 disease and not related to IgG4.

FINDINGS: Differences were found between the three study groups (autoimmune, neoplasia and immunodeficiency) and gland involvement ($p<0.007$) and thyroid involvement ($p<0.023$). Also plasmablast levels ($p<0.001$) and age at diagnosis ($p<0.004$) differed among groups. In addition, significant differences were found between the groups considered as IgG4-RD and the non-IgG4 group in C4 levels ($p<0.034$) and age at diagnosis ($p<0.001$).

CONCLUSIONS: Plasmablast levels correlated directly with autoimmune and neoplastic disease but not with immunodeficiency. No differences in plasmablast levels were found between the IgG4-RD and non-IgG4 groups.

PALABRAS CLAVE // KEY WORDS: Síndrome Hiper-IgG4, Enfermedad relacionada con IgG4, Plasmablastos // Hyper-IgG4 syndrome, IgG4 related disease, IgG4-RD, plasmablasts.

3. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Hiper-IgG4 es una nueva entidad de base inmunológica y que afecta principalmente a glándulas exocrinas. También es conocida como enfermedad relacionada con IgG4 o enfermedad autoinmune relacionada con IgG4.

La enfermedad relacionada con IgG4 se describió por primera vez en 2003 a partir de una serie de entidades que durante décadas se consideraban independientes sin relación alguna. Se observó que ocurrían de forma simultánea con características histopatológicas comunes. Desde entonces los médicos han comenzado a detectarla, sin embargo su diagnóstico sigue confinado a centros de tercer nivel y la enfermedad se sigue diagnosticando erróneamente como enfermedad neoplásica, inflamatoria o infecciosa.

3.1. ETIOPATOGENIA

Es una enfermedad que afecta a múltiples órganos de causa desconocida o no aclarada si se encuentra relacionada a un componente genético, infecciones bacterianas o una enfermedad autoinmune.

En estudios recientes tras un análisis del genoma de 850 japoneses se han identificado mutaciones en las regiones del receptor IIb HLA-DRB1 y Fc-gamma como lugares de susceptibilidad para el desarrollo de enfermedad por IgG4, sugiriendo así una posible predisposición genética.⁽¹⁸⁾

Se considera que la enfermedad por IgG4 contiene una base autoinmune. La patogenia sobre la enfermedad de IgG4 se caracteriza por tener una progresión bifásica donde hay una fase inflamatoria inicial que finaliza en un resultado fibrótico.

Existen una serie de autoantígenos como son galectina 3, laminina 111 y anexina a11 que aunque no se sabe la naturaleza ni la razón por los cuales terminan en determinados órganos, estos desencadenan una respuesta inmunitaria por una ruptura de la tolerancia inmunológica.^(18, 24)

La primera fase inflamatoria se caracteriza por una reacción de los linfocitos B sobre las zonas donde se han depositado estos autoantígenos, secretando moléculas como IL-1b, IL-6, IFN gamma... Entre la población de linfocitos activados se encuentran plasmablastos circulantes, linfocitos T citotóxicos, Linfocitos T de memoria y linfocitos citotóxicos CD45Ra+ TEM.

Tras la fase inflamatoria se produce la fase fibrótica en la que se produce una activación de fibroblastos y la producción de colágeno que explica parcialmente el desarrollo de lesiones fibróticas con disminución de células B.⁽¹⁸⁾

Los plasmablastos y las células Th1 (CD4+) circulantes en la sangre expresan la molécula de activación linfocítica F7 (SLAMF7), una proteína de superficie implicada en la interacción célula-célula y la activación crónica de linfocitos. Esta proteína se encuentra mayormente expresada tras la estimulación por citocinas en células B memoria que en células B *naïve*.

Otras células como los linfocitos Treg y linfocitos Th2 expresan la proteína de muerte celular (PD1) que se encuentran aumentadas en la enfermedad de IgG4 relacionándose con la actividad de la propia enfermedad, el número de plasmablastos y los niveles séricos de IgG4 y interleucinas. Las células Th2 PD1+ impulsan el cambio de clase a IgG4, mejoran la proliferación de células B y la diferenciación a células B *naïve* en plasmablastos, teniendo como resultado un aumento de la secreción de IgG4.

Por lo que los linfocitos Th1 SLAMF7+ circulantes en la sangre y los linfocitos Th2 juegan un papel patológico en la producción de IgG4 en la enfermedad por IgG4.⁽¹³⁾

El papel de la inmunidad innata en la enfermedad por IgG4 está menos estudiado, aunque parece estar implicada en la transición de la fase inflamatoria a fibrótica. Sobre todo los macrófagos que infiltran las lesiones y producen citocinas profibróticas como IL-10, IL-13, IL-33 y CCL18. Durante esta fase fibrótica todas las células inmunitarias son reemplazadas por una reacción estromal que conduce a una distorsión tisular fibrosa y al daño orgánico.

Se cree que los anticuerpos IgG4 no son patogénicos pero que pueden tener un rol antiinflamatorio. Los linfocitos B incluyendo plasmablastos presentan los antígenos a los linfocitos T CD4. Además es probable que una respuesta T helper folicular (Tfh) sea responsable del desarrollo de centros germinales dentro de los ganglios linfáticos (y los órganos involucrados) y la producción de citocinas (p. ej., IL-4) que impulsan el cambio de clase a IgG4. Culminando en la creación de plasmablastos secretores de IgG4 y células plasmáticas de vida larga.

El agotamiento de las células B a menudo no conduce a la normalización completa de las concentraciones séricas de IgG4 incluso después de la remisión clínica, lo que implica que las células plasmáticas de vida larga continúan produciendo esta inmunoglobulina. La persistencia de concentraciones altas, aunque decrecientes, de IgG4 después de lograr el control de la enfermedad respalda el concepto de que la IgG4 en sí misma no impulsa la enfermedad.^(18, 24)

3.2. EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de hiper-IgG4 tiene una prevalencia desconocida porque en la actualidad se encuentra ampliamente infradiagnosticado por su falta de detección, ya que la forma de reconocerla todavía está en desarrollo; o por el error diagnóstico con otras enfermedades (autoinmunes, neoplásicas o infecciosas).

En Japón, que es el país donde se refieren más estudios, se estima que la prevalencia es entre 2,8-10 casos por 1.000.000 habitantes. En concreto sobre la pancreatitis autoinmune se ha descrito que desde 2007 hasta 2016 hubo un aumento desde 0,8 a 3,1 casos por cada 100.000 habitantes gracias al mayor conocimiento de esta enfermedad.⁽¹⁸⁾

Se muestra un predominio de hombres de mediana y avanzada edad (55-70 años).

A su vez también se detectan distintas manifestaciones en función de si es hombre, mujer o niño.

- Hombres: predominio de pancreatitis autoinmune tipo I, fibrosis retroperitoneal o nefritis tubulointersticial.
- Mujeres: predominio de tiroiditis, sialodenitis, dacrioadenitis.
- Niños: predomina una afectación ocular expresando principalmente una masa orbital y dacrioadenitis.

En un estudio⁽²⁴⁾ se detectó como factor de riesgo asociado que hasta en un 39% de los hombres diagnosticados presentaban diabetes mellitus por afectación pancreática.

En cuanto a la gravedad de los casos no hay estudios suficientes que demuestren una mayor gravedad en un sexo que en el otro.⁽²⁴⁾

3.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Al tratarse de una enfermedad que afecta a numerosos órganos presenta múltiples y variadas manifestaciones clínicas (*figura 1*). Cabe destacar que diferentes estudios hablan de que hasta el 40% de personas con esta enfermedad pueden tener la afectación de un único órgano.⁽²⁴⁾

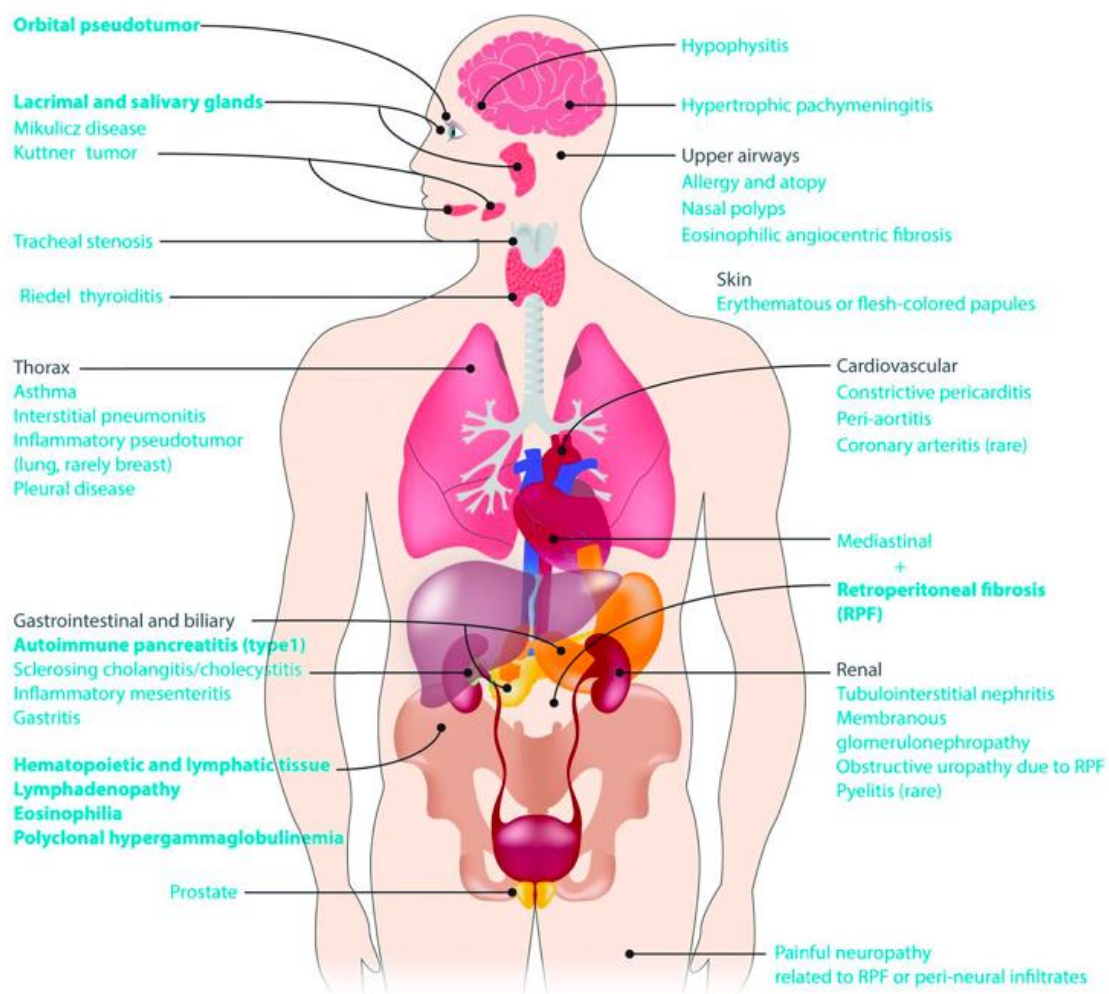


Figura 1. Manifestaciones clínicas en el síndrome de Hiper-IgG4 ⁽⁹⁾

- Linfadenopatía, es una de las manifestaciones más frecuentes estando presente desde un 30% hasta en un 60% de los casos. Puede ser la manifestación inicial o única y estar generalizada (mediastínicas, hiliares, intraabdominales, axilares...) o localizada (típicamente asociada a los órganos más comúnmente afectados como páncreas o pulmones). En ellas la biopsia no está indicada por su complicada interpretación. Y los síntomas secundarios a la adenopatía pueden ser por efecto masa sobre estructuras vecinas. Las adenopatías pueden detectarse con galio-67.⁽⁹⁾
- Pancreatitis autoinmune, se estima que hasta el 7% de las pancreatitis crónicas son de origen autoinmune. Existen dos tipos de pancreatitis autoinmune según su histología.
 - El tipo I (relacionado con el síndrome de hiper-IgG4) es una pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica con infiltrado de células IgG4 positivas, fibrosis estoriforme y flebitis obliterante. Manifestándose principalmente como una ictericia indolora obstructiva en un paciente varón de unos 60 años. También se le puede asociar dolor abdominal leve o recurrente, pérdida de peso y esteatorrea. Presenta anormalidad en la función exocrina del páncreas desencadenando una insuficiencia pancreática exocrina y asociado diabetes mellitus tipo II por fallo endocrino.
 - Desde el punto de vista analítico suele presentarse con niveles de IgG por encima de 1800mg/dL y de niveles de IgG4 por encima de 135 mg/dL. Siendo el doble del límite superior (270mg/dL) altamente sugestivo de pancreatitis autoinmune.
 - Las técnicas de imagen como el TAC o la Ecoendoscopia son útiles para su diagnóstico y diferenciarlo de una neoplasia. En la pancreatitis autoinmune se verá como un agrandamiento difuso del páncreas (aunque también puede ser focal) con un conducto pancreático no dilatado.
 - Responde muy bien a tratamiento esteroideo y rituximab.
 - Se han asociado diferentes afectaciones extrapancreáticas como son el hígado, conductos biliares, riñones, glándulas exocrinas, tejidos orbitarios, glándula pituitaria, tiroidea, pulmones, ganglios linfáticos, estructuras vasculares...
 - El tipo II es una pancreatitis ductal central idiopática con lesiones epiteliales granulocíticas. Es menos frecuente que la tipo I y se caracteriza por afectar a una edad más joven (40 años) afectando por igual a ambos sexos, presentándose como una pancreatitis aguda y con valores normales de IgG4, por lo que apenas se relaciona con la enfermedad de IgG4.⁽¹⁶⁾
- Pérdida de peso de hasta un 30% secundaria a la insuficiencia pancreática exocrina por la pancreatitis autoinmune, de manera que se secretan menor cantidad de enzimas al tubo digestivo dificultando la absorción de nutrientes.⁽²⁴⁾

- La Colangitis esclerosante es una estenosis progresiva de los ductos biliares por inflamación y fibrosis difusa, ocurre hasta en un 40% de los pacientes con pancreatitis autoinmune pero también puede presentarse de manera aislada. Afecta principalmente a varones. Se presenta como una ictericia, seguida de prurito y dolor abdominal, es raro que se asocie a complicaciones de una cirrosis descompensada (ascitis, encefalitis o hemorragia varicosa). En estos casos los niveles de IgG4 se encuentran en su mayoría normalizados hasta en un 85% de casos según estudios y presentan una elevación de fosfatasa alcalina y colestasis. La biopsia del tejido muestra infiltrados de células plasmáticas IgG4 y fibrosis intersticial. Se podría diferenciar de la colangitis esclerosante primaria (CEP) viendo la respuesta al tratamiento con glucocorticoides ya que la CEP no responde a ellos. Además estaría indicado realizar un diagnóstico diferencial con colangiocarcinoma.⁽³¹⁾
- Las glándulas exocrinas también se ven frecuentemente afectadas. Puede ser en forma de Enfermedad de Mikulicz, en el que las glándulas salivales mayores (parótida, submandibular y sublingual) o también la glándula lacrimal pueden estar afectadas de manera bilateral presentando un aumento de tamaño y una menor secreción. También se pueden ver afectas en forma de enfermedad de Küttner en la cual la afectación aislada de la glándula submandibular de forma bilateral es altamente sugestiva de síndrome de hiper-IgG4 y la alteración de estas glándulas suele ser de manera simétrica como si fuera por una sialoadenitis esclerosante crónica. Hasta en un 40% de casos de enfermedad sistémica se presentan alteraciones de las glándulas exocrinas. En estos casos suele asociarse a un aumento de los niveles de IgG4 e IgE, disminuciones del complemento con afectación renal. Además hay que hacer un diagnóstico diferencial con Síndrome de Sjögren, diferenciándolo por la ausencia de artritis, fiebre o mucosas secas.
- Asma bronquial o rinitis alérgica. Estas dos entidades son dos formas de manifestación primaria de historia alérgica o atopia. Pudiendo estar presente desde un 10 a un 20% de casos descritos.⁽²⁴⁾
- Enfermedad inflamatoria en la órbita, primero afectando la glándula lagrimal hasta en 23% de los casos y posteriormente apareciendo pseudotumores o masas orbitarias siendo diagnosticados previamente como una inflamación idiopática de la órbita o una hiperplasia linfóide benigna de órbita antes de ver que se corresponde con el síndrome de hiper-IgG4. También puede causar en estos pacientes miositis con proptosis.⁽²¹⁾
- Afectación vascular (aortitis y periaortitis). Puede afectar principalmente a la arteria aorta siendo los segmentos torácico y abdominal los más frecuentes. Menos frecuente son las arterias carótidas, ilíacas o coronarias. En este caso dado que la toma de biopsias en el tejido vascular no es posible, son muy importantes para su diagnóstico las pruebas de imagen como el PET-TC. En su mayoría presentan un aumento de marcadores inflamatorios y niveles séricos de IgG4.

- En un estudio⁽²⁷⁾ se observó que la frecuencia de aortitis (inflamación de la pared vascular) afectaba en el segmento torácico en un 8% de los casos con una frecuencia de 2:1 comparado con la aorta abdominal. La aortitis no presenta una sintomatología específica más allá de la que sea producida por aneurismas relacionados. Lo que sí suele presentar es asociado hasta en un 80% de casos sintomatología extravascular relacionada con IgG4.
- La periaortitis (inflamación tejidos adyacentes aorta) presenta una frecuencia de hasta el 36% en la que el segmento abdominal es el más afectado sobretodo la región infrarrenal; la aorta torácica es más raro que esté afectada. La sintomatología en estos pacientes es inespecífica incluyendo dolor lumbar, abdominal o en el flanco.⁽²⁷⁾
- Puede aparecer fibrosis retroperitoneal, hasta en un 20-28% de los pacientes según diferentes estudios. Antes de la descripción de la enfermedad por IgG4 se pensaba que era de causa idiopática y se estima que hasta un 60% de todas las fibrosis retroperitoneales están causadas por el síndrome de hiper-IgG4. Puede afectar a la arteria aorta, arterias ilíacas o producir una uropatía obstructiva. Entre los síntomas que pueden aparecer se encuentran: dolor abdominal, lumbar, en el flanco; por la uropatía obstructiva puede dar lugar a oligoanuria e hidronefrosis, también puede aparecer edema de pierna, febrícula, pérdida de apetito y de peso... Su diagnóstico es complicado ya que en su fase aguda los niveles de IgG4 suelen ser normales o bajos pero presentan elevación de los marcadores inflamatorios.^(15,27)
 - La neuropatía asociada a IgG4 es una entidad relacionada con la fibrosis retroperitoneal y el depósito perineural de IgG4. Se ha descrito en la literatura un caso que debutó como una pigmentación y esclerosis de la piel en uno de los tobillos que progresó a ambas piernas dando síntomas como dolor continuo de ambas extremidades inferiores, parestesias, disminución de la fuerza, sensibilidad al dolor y temperatura; con incapacidad para caminar largas distancias. En el laboratorio se apreció un aumento de IgG total y de todas sus subclases junto con anticuerpos antinucleares (ANA) positivo y el resto de estudio autoinmune negativo. En la biopsia cutánea y del nervio sural se apreció fibrosis por depósito de colágeno y infiltración de células IgG4 positivas.⁽²⁸⁾
- Afectación tiroidea, esta incluye la tiroiditis autoinmune o la Tiroiditis de Riedel que produce una fibrosis que da lugar a síntomas por compresión de estructuras vecinas como son disnea, disfagia o disfonía. Al diagnóstico se suele llegar con una ecografía tiroidea visualizando un aumento del tamaño de la glándula con lesiones hipoeecogénicas; hallazgos histopatológicos tras la resección de la glándula o con una biopsia en la que se observa fibrosis estoriforme, flebitis obliterante y presencia de células IgG4 positivas. No sirve para este diagnóstico una citología por punción aspiración aguja fina.^(29,30)

- La Afectación respiratoria puede ser asintomática hasta en un 75% de los casos y solo identificable por técnicas de imagen. También puede provocar síntomas como tos, hemoptisis, disnea, pleuritis o dolor torácico. Pueden asociarse a adenopatías mediastínicas. La afectación respiratoria suele asociarse con casos de pancreatitis autoinmune tipo I.
 - Se han descrito 4 posibles patrones pulmonares:
 - Nódulo sólido
 - Broncovascular (tabiques interlobulillares/ engrosamiento haces broncopulmonares)
 - Intersticial alveolar (panal de abeja, bronquiectasias)
 - Opacidades en vidrio esmerilado o deslustrado.⁽²¹⁾
 - Además se ha visto relación entre pacientes con enfermedad por IgG4 con derrame pleural asociado, este se puede manifestar como disnea, tos, dolor pleurítico o fiebre. Analizando este líquido se ve que tiene características exudativas con un infiltrado linfocitario, aumento de ADA y LDH con bajos marcadores tumorales (CEA) y valores normales o elevados de PCR. El aumento de niveles de IgG4 es importante pero inespecífico pudiendo encontrarse en otras enfermedades. En cuanto a la biopsia de pleura, su histología se corresponde con la propia de la enfermedad de IgG4. En este caso, se debe diferenciar de una tuberculosis pleural, tumor metastásico de pleura, mesotelioma o linfoma.⁽¹²⁾
- Afectación renal: principalmente produce una nefropatía tubulointersticial, se ha descrito que puede asociarse en algunos casos aislados a una glomerulonefritis mesangioproliferativa o glomerulonefritis membranosa. Normalmente estas alteraciones son asintomáticas y se detectan de manera accidental por algún estudio de estructuras vecinas en estudios de extensión con TC con contraste en pacientes diagnosticados de enfermedad relacionada con IgG4. En cuanto a niveles de IgG4, estos se suelen encontrar elevados y los niveles de complemento, pueden encontrarse incluso disminuidos cuando se trata de en pacientes con afectación renal.
 - La nefritis tubulointersticial se suele manifestar como una disminución de la función renal sin proteinuria ni hematuria. Aunque en ciertos casos con afectación glomerular sí los presenta. Destaca que hasta el 50% presentan hipocomplementemia y en una biopsia la presencia de fibrosis.
 - Como enfermedad glomerular la más frecuente es la glomerulonefritis membranosa. En ella aunque el depósito principal sea de IgG4, también se depositan otras subclases de IgG y complemento (C3). En la mayoría de los casos esta se puede acompañar de glomerulonefritis tubulointersticial. Y puede presentarse con proteinuria en rango nefrótico.
 - Es destacable que la respuesta al tratamiento no es la misma entre ambas entidades ya que la nefritis tubulointersticial responde bien a corticoterapia mientras la proteinuria persiste; y la glomerulonefritis membranosa necesita inmunosupresión adicional.⁽¹⁵⁾

- Otras manifestaciones menos frecuentes en la enfermedad de IgG4 que hay que tener en cuenta a la hora del diagnóstico:
 - Paquimeningitis hipertrófica, la forma de presentación más común es por compresión mecánica de estructuras vasculares o nerviosas dando lugar en función del área cerebral que estén comprimiendo a: cefalea, parálisis de los pares craneales, problemas visuales, debilidad motora, pérdida auditiva o convulsiones entre otros síntomas. Igualmente pueden presentar afectación sistémica relacionada con otros órganos como páncreas, tiroides... La paquimeningitis hipertrófica se presenta con elevación de los niveles de IgG4 (también se ha visto aumento de IgG1) en la mayoría de los casos, con los reactantes de fase aguda (PCR o VSG) elevados. Con las pruebas de imagen (TC y RM) se puede visualizar un engrosamiento dural o una masa abultada. El análisis de LCR en la punción lumbar puede mostrar un líquido transparente, con proteínas normales o levemente aumentadas y grado variable de linfocitosis.⁽²⁰⁾
 - La afectación de la piel la dividimos en dos categorías:
 - Las erupciones primarias con infiltrados masivos de células plasmáticas que incluyen la plasmocitosis cutánea, pseudolinfoma, hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia (ALHE) y enfermedad de Mikulicz.
 - Las erupciones secundarias sin formación de masas por células plasmáticas: una erupción similar a la psoriasis, la erupción maculopapular o eritematosa y el dedo isquémico. Pero en la mayoría de los casos se manifiestan como púrpura hipergammaglobulinémica con vasculitis leucocitoclástica, que puede presentar no sólo como púrpura sino también urticaria.⁽³²⁾
 - Prostatitis, su incidencia es baja y se relaciona sobre todo con la afectación pancreática. La mejor forma de diagnosticarlo es a través del PET-TC donde se aprecia la captación por la próstata.⁽¹⁹⁾
 - La hipofisitis es una inflamación de la glándula hipofisaria y rara vez se presenta afectada por la enfermedad de IgG4, puede presentarse como síntomas de hipopituitarismo, cefalea o defectos del campo visual por efecto masa. Su diagnóstico es complicado y muchas veces olvidado por lo que una mayor conciencia de su posible presencia podría servir para realizar un diagnóstico precoz y así prevenir el daño a órganos diana. Además la hipofisitis puede presentarse con niveles normales de IgG4.⁽²⁾
 - La pericarditis constrictiva es una manifestación tan rara de la enfermedad por IgG4 que la forma en la que se presentó en un paciente en concreto fue con edema en las extremidades inferiores, ortopnea, disnea paroxística nocturna y tos productiva.

Al realizarle un TAC se evidenció un derrame con engrosamiento pericárdico. Con niveles de IgG4 normales (aunque se refiere que se suelen encontrar elevados en estos casos) y en la histología se evidenció infiltrado linfoplasmocitario, fibrosis y abundantes células IgG4 positivas.⁽⁵⁾

- La estenosis traqueal y mediastinitis fibrosante, en la literatura se describe un caso que acude por disnea progresiva en la que el TC revela una estenosis traqueal concéntrica por masa paratraqueal que tras biopsia se informa como de fibrosis e infiltración linfoplasmocitaria compatible con mediastinitis fibrosante relacionada con IgG4. Se trata de inicio con corticoides y posteriormente con la colocación de una prótesis.⁽⁴⁾
- La hepatitis autoinmune asociada a la enfermedad de IgG4, es un subtipo de reciente clasificación sobre las hepatitis autoinmunes. Este subtipo comparte con el resto de los subtipos las siguientes características: los hallazgos de laboratorio (elevación de transaminasas), anatomopatológicos (inflamación portal, hepatitis lobulillar, infiltración de células plasmáticas y formación de rosetas) y la sensibilidad a corticoides. Sin embargo en el subtipo relacionado con IgG4 se presenta con células IgG4 positivas en la histología, niveles más elevados de IgG total y de IgG4.^(5,22)
- Gastritis asociada a pancreatitis autoinmune, enfermedad coronaria aneurismática, fascitis, mastitis, pseudotumores de la mama, enfermedad nasofaríngea, amiloidosis...⁽²⁴⁾

3.3.1. Fenotipos descritos en la enfermedad por IgG4

En un estudio clasificaron a los pacientes en 4 fenotipos (*figura 2*) en función de sus características⁽¹⁸⁾:

- **Grupo 1: Enfermedad pancreatohepatobiliar.** Característica de hombres de raza blanca de edad avanzada que presentan niveles muy elevados de IgG4 y elevados de IgE. Responden bien al tratamiento esteroideo. Como morbilidades en este fenotipo aparecen sobretodo diabetes y malabsorción por afectación pancreática y colangitis, fallo hepático y estenosis biliar por afectación de la vía biliar.
- **Grupo 2: Fibrosis retroperitoneal asociado o no a aortitis.** Este fenotipo se produce en hombres de raza blanca de edad avanzada, con IgG4 elevada levemente o dentro de los valores de la normalidad. Los reactantes de fase aguda PCR y VSG se encuentran elevados. En estos casos la respuesta a corticoides es refractaria. Se le puede asociar pericarditis constrictiva por afectación del pericardio, aortitis y aneurismas por afectación vascular; atrofia renal por hidronefrosis, dolor abdominal crónico por afectación retroperitoneal y compresión de estructura en el mediastino.

- **Grupo 3: Enfermedad limitada a la cabeza y cuello.** Este grupo se manifiesta sobre todo en mujeres jóvenes de raza asiática con historia de atopia. Presentan unos niveles muy elevados de IgG4 en suero. Tienen una respuesta refractaria a corticoides. Se le asocian enfermedades como diplopía, proptosis o pérdida de visión por afectación ocular; parálisis de los pares craneales por afectación de las meninges; pérdida auditiva por afectación del oído; anosmia o sinusitis crónica por afectación sinusal; hipotiroidismo o hipopituitarismo por afectación de las glándulas tiroideas y hipofisaria.
- **Grupo 4: Síndrome de Mikulicz con compromiso sistémico.** Se produce en hombres de edad avanzada con niveles muy elevados de IgG4 y de IgE. Tiene una respuesta sensible al tratamiento con corticoides. Se acompaña de sequedad por la menor secreción de las glándulas salivares y lacrimales; diabetes mellitus e insuficiencia pancreática por afectación del páncreas; fibrosis intersticial en los pulmones; derrame pleural denso por afectación pleural y fallo renal por nefritis tubulointersticial o glomerulonefritis membranosa.

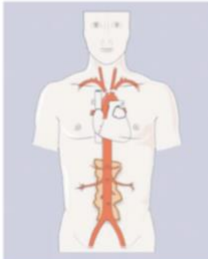
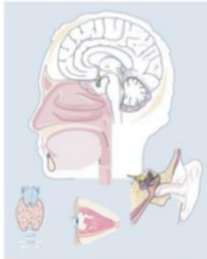
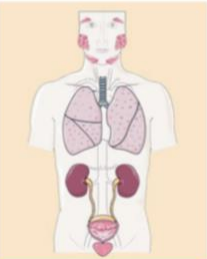
	PANCREATO-BILIARY	RETROPERITONEAL/AORTITIS	HEAD AND NECK LIMITED	MIKULICZ/SYSTEMIC*
IgG4-RD phenotypes				
Diagnosis	MALE White Older — IgG4 ↑↑ IgE ↑ —	MALE White Older — IgG4 ↑ / = — ESR / CRP ↑	FEMALE Asian Younger History of atopy IgG4 ↑↑ — —	MALE — Older — IgG4 ↑↑↑ IgE ↑ —
Management	— — Treatment responsive —	— Fibrotic disease Treatment refractory Higher cumulative GCs	— Fibrotic disease Treatment refractory Higher cumulative GCs	IgG4-RD RI ↑ — Treatment responsive —

Figura 2. Diferencias y similitudes entre los cuatro fenotipos de la enfermedad relacionada con IgG4.⁽¹⁸⁾

3.4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de síndrome de hiper-IgG4 requiere una correlación clínico-patológica porque hay veces que la clínica, las determinaciones en laboratorio y los estudios de imagen son insuficientes por si solas para distinguir la enfermedad de IgG4 de una enfermedad autoinmune, neoplásica o infecciosa.

Las pruebas de laboratorio como hemogramas o perfiles bioquímicos a menudo proporcionan signos de una posible afectación orgánica. La mayoría de los hallazgos serológicos en pacientes con enfermedad de IgG4 son inespecíficos

como son los niveles elevados de PCR (elevada en el 25% de los casos) o eosinofilia (elevada moderadamente en 33% de los casos).

Las anomalías analíticas de la función hepática pueden sugerir obstrucción de la vía biliar y hará necesario valorar la afectación pancreática y biliar. Mientras que niveles elevados de creatinina o proteinuria sugieren compromiso a nivel renal.

En los estudios inmunológicos, los niveles totales de IgG se encuentran elevados hasta en el 60% de los casos y las otras subclases de IgG (IgG1, IgG2, IgG3) se pueden encontrar elevadas pero estas no se encuentran elevadas en la misma proporción que la IgG4 [dos veces más de los niveles normales (135mg/dL) teniendo una especificidad de hasta el 99% de síndrome de hiper-IgG4, siendo estos valores mayores cuanto mayor sea la afectación orgánica]. Hay que destacar que niveles normales no descartan la enfermedad.

Otros marcadores son los plasmablastos, que mediante citometría de flujo se demuestran muy elevados incluso en pacientes con concentraciones séricas normales de IgG4. No solo sirven como marcador de enfermedad sino también pueden ser utilizados como monitores de actividad de la enfermedad.

Se puede detectar hipocomplementemia (disminución C3 y C4) y en estos casos podría estar indicado hacer un análisis de orina ya que podría indicar una afectación renal subclínica o manifiesta.

Otros hallazgos inespecíficos pueden ser la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y de factor reumatoide (FR) hasta en un 30% de los casos. Algunos anticuerpos específicos como son ANCA, SSa/Ro o SSb/La, ADN de doble cadena o Sm no se suelen observar en la enfermedad por IgG4, debiendo orientar el diagnóstico hacia otras condiciones autoinmunes.

El diagnóstico histológico a través de biopsia no es igual de accesible en todos los casos ya que la toma de biopsias en casos de fibrosis retroperitoneal o de afectación de grandes vasos se van a tratar de procesos muy invasivos en comparación con la biopsia de una glándula salival.⁽³³⁾ Entre las características anatomopatológicas principales en el diagnóstico de la enfermedad de IgG4 se encuentran: infiltrados linfoplasmocitarios densos en prácticamente la totalidad de los casos, fibrosis con patrón estoriforme en hasta el 75% de los casos según estudios, flebitis obliterante e infiltrados eosinófilos hasta en el 40% de los casos.

En cambio otros hallazgos anatomopatológicos como pueden ser los granulomas orientan más a otras enfermedades como infección micobacteriana o sarcoidosis, sin embargo no es suficiente como para descartar la enfermedad por IgG4.

Para el diagnóstico también es importante la realización de inmunohistoquímica, utilizándose para la detección de células IgG y IgG4 positivas. Según distintos estudios, hasta el 90% de los casos de enfermedad por IgG4 presentan más de 10 células IgG4 positivas por campo. También se utiliza para el diagnóstico la proporción celular IgG4+/IgG+ (considerada anormal cuando la proporción es >30%). Es útil sobretodo para el diagnóstico de fibrosis retroperitoneal.

Las técnicas de imagen desempeñan un importante papel para respaldar el diagnóstico de enfermedad por IgG4 aunque los hallazgos radiológicos también suelen ser inespecíficos y no pueden diferenciar entre benignidad y malignidad. Se pueden utilizar de manera combinada una TC y una RM ya que en la enfermedad por IgG4 se presenta como un agrandamiento del órgano afectado o pseudotumores. Es útil para el diagnóstico de pancreatitis autoinmune ya que puede detectar la presencia de un páncreas con afectación difusa agrandado con un halo de tejido edematoso alrededor.

También es útil para el diagnóstico el PET-TC con 18F-FDG, pudiendo detectar la captación del radiotrazador de forma localizada en los tejidos afectos como el páncreas, las glándulas salivares, ganglios linfáticos o en vasos sanguíneos (aortitis); o de forma irregular como en la fibrosis retroperitoneal. Es menos sensible en la captación cerebral por su captación fisiológica o en el pulmón por lesiones de pequeño tamaño.^(7,14,18, 33)

Para realizar el diagnóstico se pueden utilizar diferentes criterios. Se explican a continuación los dos más descritos: el primero de ellos fue desarrollado en la clínica Mayo y sirvió para el diagnóstico de 75 casos de pancreatitis autoinmune en contexto posible de enfermedad por IgG4. El segundo son unos criterios japoneses de diagnóstico clínico completo para la enfermedad del IgG4 (*figura 3*).

3.4.1. Criterios diagnósticos HISORt de la clínica Mayo para PAI

Como se describe en su nombre HISORt hace referencia a 5 criterios: histopatológicos, imagen, serología, afectación otros órganos y respuesta al tratamiento esteroideo para el diagnóstico de pancreatitis autoinmune.

1. HISTOPATOLÓGICO: Características en biopsia o en resección de material de infiltrado linfoplasmocitario, con fibrosis estoriforme y flebitis obliterante. Y al menos 10 células plasmáticas IgG4+ a gran aumento en áreas de infiltrado linfoplasmocitario.
2. PRUEBA DE IMAGEN: es característica la imagen en “forma de salchicha” y engrosamiento del páncreas en un TC o RMN. En la CPRE es característica la irregularidad y estrechez del canal pancreático.
3. SEROLOGÍA: títulos elevados de IgG4 son un marcador sensible y específico de PAI. Por el contrario, la elevación de IgG, factor reumatoide, ANA son inespecíficos.
4. AFECTACIÓN OTROS ÓRGANOS: Colangitis esclerosante, glándulas salivares y fibrosis retroperitoneal.
5. RESPUESTA A CORTICOIDES. El infiltrado de células positivas IgG4 responden de manera espectacular a la terapia con esteroides, mientras que otras enfermedades que imitan la enfermedad no.

Ahora tras el aumento de conocimiento sobre la enfermedad de IgG4 estos criterios son útiles para el reconocimiento de la pancreatitis autoinmune pero no son completos para el diagnóstico del conjunto del síndrome por Hiper-IgG4.⁽⁸⁾

3.4.2. Criterios japoneses del diagnóstico completo de enfermedad por IgG4

Se basa en tres puntos (diagnóstico clínico, analítico e histológico). Para el diagnóstico definitivo es necesario la presencia de los 3 puntos (1+2+3) descritos a continuación; para un diagnóstico probable 2 puntos (1+3) y para un diagnóstico posible 2 puntos (1+2).

1. Examen clínico que muestra hinchazón o masas difusas/localizadas características en uno o varios órganos.
2. Análisis hematológico con elevación de la concentración de IgG4 superior a 135mg/dl.
3. Examen histológico que muestra: infiltrado linfocitario, plasmocitario y fibrosis. Con infiltrado de células plasmáticas IgG4+ con un ratio de células IgG4+/IgG superior al 40% y superior a 10 células plasmáticas gG4+/HPF.⁽²⁵⁾

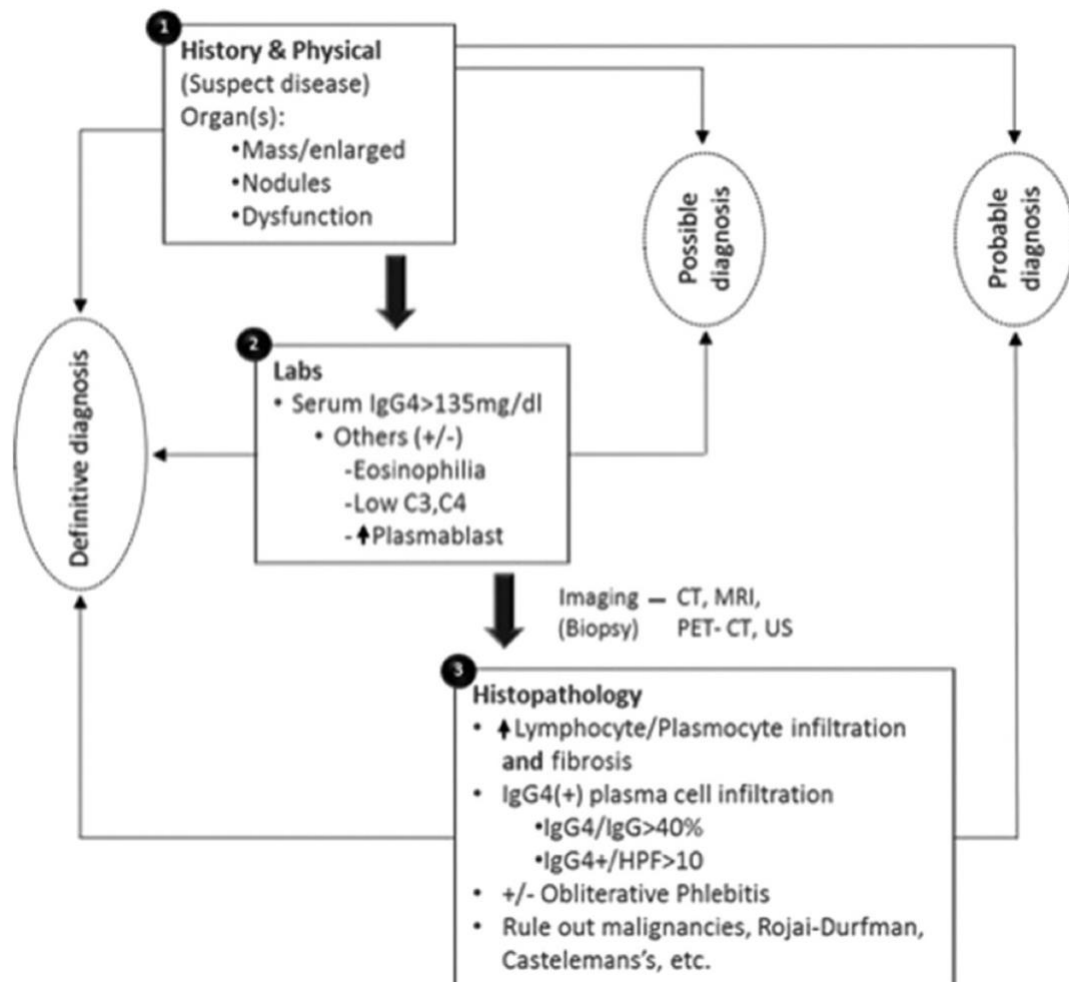


Figura 3. Criterios japoneses para el diagnóstico de enfermedad por IgG4.⁽²³⁾

3.5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la enfermedad por IgG4 se debe realizar un diagnóstico diferencial con diferentes enfermedades, entre las principales diferenciamos entre tres grupos (neoplásicas, infecciosas y autoinmunes):

- Enfermedades neoplásicas como puede ser un cáncer pancreático (casos que se detecten masas pancreáticas o obstrucciones indoloras), linfomas (tipo MALT) o cualquier neoplasia sólida de otro órgano sólido afecto.
- Enfermedades infecciosas causadas por virus (VIH, CMV, VEB, VHC, VHB...), bacterias (*Treponema pallidum*, *Coxiella*...), micobacterias (*Mycobacterium tuberculosis*, micobacterias no tuberculosas), hongos y parásitos.
- Enfermedades autoinmunes o inflamatorias entre las que destacan la sarcoidosis, el síndrome de Sjögren o síndrome seco, lupus eritematoso sistémico, granulomatosis con poliangitis, arteritis de grandes vasos (arteritis de Takayasu y arteritis de células gigantes), colangitis esclerosante primaria, colangitis biliar primaria, hepatitis autoinmune, enfermedad de Behçet, vasculitis ANCA+, orbitopatía tiroidea, pancreatitis crónica de otras etiologías, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad de Kimura o enfermedad de Castleman.^(3,11)

3.6. TRATAMIENTO

En los diferentes estudios se habla de diferencias a la hora del tratamiento según características epidemiológicas, geográficas y según cuál es el órgano predominantemente afecto.

Hay casos que presentan una mejoría espontánea y son indicación de tratamiento conservador. Por lo tanto, cuando los pacientes se encuentren asintomáticos con un agrandamiento pancreático focal, un agrandamiento de la glándulas salivares o adenopatías; se puede realizar seguimiento.

Sin embargo, hay casos que precisan un tratamiento urgente por los daños irreversibles que puede causar la enfermedad. Entre las manifestaciones que deben ser tratadas se encuentran: fibrosis retroperitoneal, aortitis, colangitis esclerosante, nefritis tubulointersticial, paquimeningitis y pericarditis.

En general el tratamiento de primera línea se trata con glucocorticoides (*figura 4*) a dosis promedio de 0,6 mg/kg/día durante 4 semanas como terapia de inducción, después se hace una disminución gradual de la dosis hasta los 6 meses hasta una dosis de mantenimiento de 2,5 a 5mg/día hasta un máximo de 3 años. Se recomienda sobre todo este mantenimiento en aquellos pacientes con mayor riesgo de recaídas (con afectación multiorgánica, elevación significativa de niveles séricos de IgG4, estenosis biliar intra o extrahepática o con antecedentes de recaída)

La respuesta a los corticoides se valora mediante el análisis de laboratorio bioquímico e inmunológico, así como las pruebas de imagen. La terapia con corticoides reduce los niveles de plasmablastos hasta 8 veces su valor normalizándolos. Al igual que consiguen reducir los niveles de IgG4 circulantes. Las pruebas de función hepática se normalizan y también el tamaño del páncreas.^(7,14,25)

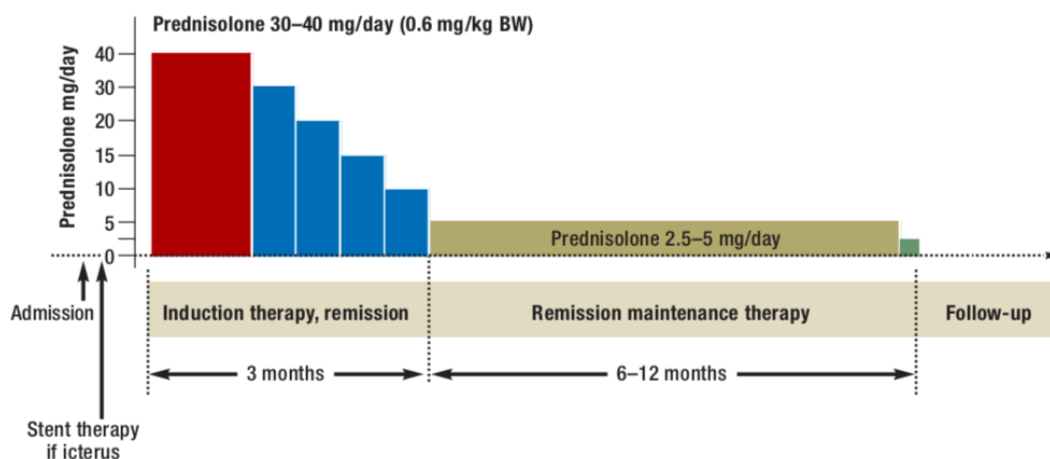


Figura 4. Esquema de tratamiento de la enfermedad relacionada con IgG4 según criterios japoneses. Recomendado principalmente para la PAI pero también se puede aplicar a otras formas clínicas de enfermedad por IgG4.⁽¹⁷⁾

Entre los efectos secundarios a la terapia corticoidea se encuentran: intolerancia a la glucosa, osteoporosis, necrosis avascular de la cabeza femoral, infecciones como neumonías... Sin embargo, estos efectos secundarios pueden ser controlados disminuyendo o suspendiendo la dosis de corticoides.

Otra forma de tratamiento con corticoides es suspender los corticoides a los 3 meses y utilizar terapias ahorradoras de corticoides si la enfermedad recurre por corticodependencia (no es posible disminuir la dosis de corticoides sin que reaparezcan síntomas o reaparecen síntomas tras su cese) o se hace refractaria (continúan los síntomas a pesar del tratamiento corticoideo a dosis máxima).

Estos agentes ahorradores de corticoides son inmunomoduladores, el más utilizado es la azatioprina, probablemente utilizada por su uso durante la pancreatitis autoinmune. Otros agentes son la 6-mercaptopurina, micofenolato mofetilo, metotrexato, tacrolimus o ciclofosfamida. Sin embargo, no hay estudios que midan la eficacia en el uso de uno u otro inmunosupresor.^(7,14,25)

Como tratamiento de tercera línea se utilizan los tratamientos biológicos para terapia de inducción y/o mantenimiento en el tratamiento de los casos más refractarios y graves. El más utilizado es el rituximab (anticuerpo monoclonal anti CD20) su indicación principalmente es como tratamiento de mantenimiento en casos de afectación orbitaria, grave y enfermedad renal. Este tratamiento consigue reducir los niveles de IgG4 hasta la remisión. En un estudio mostró la utilidad del rituximab a dosis bajas (500mg) mostrando eficacia durante un seguimiento de 4 años. Otros tratamientos biológicos que se han probado son infliximab (antiTNF) o bortezomib (inhibidor del proteasoma).⁽¹⁰⁾

Algunos estudios determinan que la cirugía es la principal intervención terapéutica en pacientes que responden mal a corticoides y que presentan masas ubicadas en el páncreas, los riñones, los pulmones, el tracto biliar y la próstata. Tras la extirpación quirúrgica no es raro encontrar lesiones de larga evolución, muy fibróticas, causantes de una mala respuesta a corticoides.^(7,14,25)

3.7. PRONÓSTICO

El pronóstico de esta enfermedad es bueno si se hace un diagnóstico a tiempo, ya que existe un tratamiento al que responden de manera positiva.

A corto plazo los resultados son buenos con la terapia con corticoides. Sin embargo, los resultados en pacientes tratados a largo plazo son menos claros.

Tras la terapia con corticoides la función pancreática (exocrina y endocrina) mejora en la mitad de los pacientes. También lo hace la función glandular de las glándulas salivales y lagrimales.^(14,25)

Sin embargo, existen factores que influyen en los resultados a largo plazo como son la tasa de recaídas, la fibrosis y el desarrollo de malignidad asociada. Los estudios que relacionan el desarrollo de malignidad como neoplasias se limitan principalmente a cánceres pancreatobiliares. Aunque la presencia de un número elevado de células plasmáticas IgG4 positivas en la biopsia de un tumor no es suficiente para determinar que el tumor surgió en el contexto de una enfermedad relacionada con IgG4 ya que el tejido peritumoral de un tumor es rico en células plasmáticas IgG4 positivas. Por lo tanto no hay evidencia suficiente de que el tumor surja a partir de la enfermedad IgG4.^(10,14)

4. HIPÓTESIS

Los valores de plasmablastos y de IgG4 se encuentran presumiblemente alterados en los pacientes con enfermedad relacionada con IgG4. Pudiendo establecerse una relación entre sus niveles y distintas características clínicas de la enfermedad por IgG4.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Dada la experiencia acumulada del Servicio de Inmunología desde el año 2000 con los estudios iniciales en pancreatitis autoinmune, se dispone de una causística de casos con hiperIgG4 (alrededor de 25 dentro de una base de datos acumulada de 195 determinaciones de plasmablastos en el HUMV) en los que se pretende hacer un análisis y correlación de datos clínicos, epidemiológicos, inmunológicos y pronósticos, así como una revisión de la evidencia acumulada hasta el momento.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Diferenciar los pacientes de la muestra en grupos de estudio de acuerdo a las grandes características clínicas (patología autoinmune, neoplásica, inmunodeficiencia y ninguno de los anteriores).
 - Valorar y comparar las divergencias entre las manifestaciones clínicas estudiadas basadas en la revisión bibliográfica entre los tres grupos de estudio.

- Evaluar la correlación de la afectación glandular, tiroidea y respiratoria con respecto a los grupos de estudio.
- Evaluar la correlación de los niveles de laboratorio (C3, C4, IgG total, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM y plasmablastos) respecto a los grupos de estudio.
- Diferenciar el grupo de pacientes que se encuentran en estudio o han sido diagnosticados de enfermedad por IgG4 de aquellos pacientes que no presentan relación alguna con la enfermedad de IgG4.
 - Valorar las divergencias entre las manifestaciones clínicas estudiadas basadas en la revisión bibliográfica entre los pacientes considerados como grupo IgG4 y el grupo de no IgG4.
 - Evaluar la correlación de los valores de laboratorio (C3, C4, IgG total, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM y plasmablastos) de los casos considerados como enfermedad de IgG4 de los que no lo son.
- Evaluar la correlación de los datos recogidos en la revisión bibliográfica sobre las variables clínicas de la enfermedad relacionada con IgG4 y compararlo con los resultados obtenidos en el grupo de estudio considerado como IgG4.

6. METODOLOGÍA

6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE PACIENTES

Este estudio es un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo realizado en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) tomando como base de datos a partir de todos los análisis de plasmablastos realizados en dicho hospital desde el 1 de diciembre de 2017 hasta el 19 de octubre de 2022.

De todos los análisis realizados entre estas fechas hemos detectado un total de 195 determinaciones, de ellas:

- 117 análisis correspondían a un único análisis de plasmablastos por paciente.
- 74 análisis correspondían a 24 pacientes que presentaban más de una determinación.
- Además había 4 pacientes que pese que habían solicitado el análisis de plasmablastos por cualquier servicio médico del hospital, esta determinación fue rechazada en el laboratorio.

Por lo tanto, la muestra de pacientes se redujo a 141 (117 con una única determinación de plasmablastos y 24 con varias determinaciones)

Finalmente se solicitó permiso al CEIm mediante una carta de presentación en la que incluíamos como documentos (una memoria científica completa, listado de los investigadores, autorización del jefe de servicio de inmunología y el curriculum vitae de los tres investigadores).

Recibiendo su autorización e informe favorable el 3 de marzo de 2023 con el código interno (2023.065)

Se realizó una revisión bibliográfica del Síndrome de Hiper-IgG4 que incluía la etiopatogenia, la epidemiología, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico, el diagnóstico diferencial, tratamiento y pronóstico de la enfermedad.

6.1.1. Creación de la base de datos

Se creó una base de datos donde se reflejarían los resultados del análisis y revisión de las historias clínicas del total de la muestra (141 pacientes del HUMV de los que se dispone en todos los casos datos de niveles de plasmablastos y en 86 de ellos datos de niveles de IgG4).

En la base de datos se recogieron una serie de datos clínico-demográficos en la fecha del primer análisis de plasmablastos de cada paciente, el sexo y la edad del paciente en el momento de la determinación de plasmablastos.

La revisión bibliográfica de la enfermedad relacionada con IgG4 permitió valorar las manifestaciones clínicas, las determinaciones analíticas y el análisis histológico más frecuentes y adecuadas para el estudio de esta enfermedad y se incorporaron en la base de datos. A partir de ahí diferenciamos seis categorías:

- Las manifestaciones clínicas divididas en antecedentes personales (asma bronquial y rinitis alérgica), linfadenopatías, afectación pancreática (pérdida de peso, ictericia obstructiva indolora, masa pancreática), colangitis esclerosante, afectación ocular (proptosis y miositis), afectación glandular (parotídea, sublingual, submaxilar y lacrimal), fibrosis retroperitoneal, afectación vascular (aortitis y periaortitis), tiroiditis (disnea, disfagia y disfonía), afectación respiratoria (presencia de un nódulo, patrón broncovascular, patrón intersticial, patrón en vidrio deslustrado y derrame pleural) y afectación renal (nefritis tubulointersticial, glomerulonefritis membranosa y nefropatía membranosa)
- Las determinaciones analíticas que se analizan en este estudio y se incluyen en la base de datos son: C3, C4, IgG total y subclases de IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), IgA, IgM, ANA, FR, anticuerpos anti-cardiolipina (CLP) IgG, CLP IgM, B2 glicoproteína I IgG, B2 glicoproteína I IgM y plasmablastos.
- El análisis histológico de biopsias en las que diferenciamos localización de la biopsia, si presenta IgG4+/IgG >40%, más de 10 células IgG4+/HPF y la presencia de infiltrado linfoplasmocitario o fibrosis.
- El servicio solicitante de la analítica con plasmablastos.
- La clasificación del paciente según si es un paciente con diagnóstico principal autoinmune, neoplásico o de inmunodeficiencia.

- Los pacientes IgG4 que se encuentran diagnosticados de enfermedad por IgG4 o en estudio para diagnóstico.

6.2. REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS

Tras la solicitud y autorización para acceder al visor corporativo del Sistema Cántabro de Salud por parte del servicio de informática del HUMV dentro de los programas de trabajos de fin de grado de Medicina establecidos por la Universidad de Cantabria se procedió a la revisión de las 141 historias clínicas.

La revisión se realizó de manera sistemática en todos los casos para que no hubiera diferencias entre pacientes.

En primer lugar, se recogía cuando se había realizado el análisis y el servicio solicitante, después se buscaba en los informes de urgencias el ingreso más cercano a la determinación. Posteriormente se miraba los evolutivos e informes de consultas de los pacientes siempre comenzando por el servicio que había solicitado el análisis de plasmablastos. Y lo último que se analizaba era la anatomía patológica del paciente en busca de biopsias relacionadas con la enfermedad por IgG4.

6.3. BASE DE DATOS

Los datos clínicos que se buscaban eran principalmente síntomas, diagnósticos, patrones radiológicos o resultados de técnicas de imagen (TC, PET) y procedíamos a completar la base de datos en un código binario donde 0 era la ausencia de síntomas o afectación y 1 la presencia de estos. Completando así la categoría de manifestaciones clínicas.

A su vez los datos analíticos de los pacientes procedían de una base de datos recogida por el servicio de inmunología del HUMV donde se reflejaban las distintas determinaciones analíticas. Se revisó esta base de laboratorio para completar algún campo con valores analíticos ausentes.

Por ultimo, al analizar la anatomía patológica del paciente se miraba la localización de la biopsia y si estaba relacionada con la enfermedad de IgG4. En los casos donde no estaban relacionados o no había ninguna biopsia se indicaba como ninguna de interés y en los otros casos en los que sí estuviera relacionado con la enfermedad por IgG4 marcábamos los parámetros descritos de localización, IgG4+/IgG >40%, más de 10 células IgG4+/HPF y la presencia de infiltrado linfoplasmocitario o fibrosis.

Finalmente, según el diagnóstico considerado el principal dentro del paciente, se clasificaban los pacientes en: patología autoinmune determinándoles como 1, con patología neoplásica determinándoles como 2 y con inmunodeficiencia determinándoles como 3. El resto de los pacientes que no se ajustaban a estos tres grupos se clasificaban como 0.

A su vez dentro de los pacientes con patología autoinmune se diferenciaban entre aquellos con un diagnóstico confirmado de enfermedad por IgG4 o en

estudio de enfermedad por IgG4 determinándolos numéricamente en la base de datos como un 1 y el resto de los pacientes con patología autoinmune como 0 siendo el grupo control.

6.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de este estudio fue realizado con el programa SPSS (IBM) para ordenador y las gráficas se realizaron utilizando el programa GraphPad Prism.

Para su realización se diferencia entre test paramétricos o no paramétricos en función de si dependen o no de la distribución de la variable y no precisan condición previa de normalidad.

A lo largo de este estudio se han realizado 3 análisis estadísticos distintos:

- El primero, para comparar si hay diferencias estadísticamente significativas en la afectación glandular, tiroidea y respiratoria entre los tres grupos de estudio (autoinmune, neoplasia e inmunodeficiencias). Siendo realizado con el test paramétrico de Chi cuadrado (X^2) entre dos variables cualitativas.
- El segundo, el test no paramétrico de Kruskal-Wallis para comparar variables cuantitativas (valores de laboratorio y edad al diagnóstico) y cualitativas [los tres grupos de estudio (autoinmune, neoplasia e inmunodeficiencias)] cuando la muestra no ha sido lo suficientemente grande y compara más de dos categorías.
- El tercero y último de los estudios estadísticos, fue el test paramétrico de la t de Student, para ver si había diferencias estadísticamente significativas entre dos variables: una cuantitativa (niveles de laboratorio y edad al diagnóstico) y otra cualitativa y dicotómica (pacientes con enfermedad de IgG4 o sin enfermedad de IgG4).

Con el programa GraphPad Prism se ha realizado una gráfica representativa a escala correspondiente en aquellos casos que tuvieran como resultado estadísticamente significativos (una $p < 0,05$ rechazando la hipótesis nula y aceptando la hipótesis alternativa).

7. RESULTADOS

7.1. DESCRIPCIÓN RESULTADOS DE LA MUESTRA

La muestra está formada por 141 pacientes en los que se ha determinado los niveles de plasmablastos. De ellos 56 (39,72%) son hombres y 85 (60,28%) son mujeres.

Entre los antecedentes personales, la rinitis alérgica estaba presente en 4 pacientes (2,84%) mientras que los antecedentes de asma bronquial sucedían en 26 pacientes (18,44%).

Los diferentes síntomas, signos y hallazgos radiológicos encontrados en estos pacientes en su historia clínica antes, durante y después del resultado de nivel de plasmablastos los reflejamos a continuación:

La afectación de linfadenopatías acontece hasta en 65 pacientes (46,10%) del total de la muestra.

La presencia de pancreatitis autoinmune (PAI) en este estudio es considerada por la presencia de uno de estos signos o hallazgos (pérdida de peso, ictericia obstructiva indolora o presencia de una masa pancreática), la presencia de alguna de estas manifestaciones está presente en 55 pacientes (39,01%) del total de la muestra. Desglosándolas vemos que la más frecuente es la pérdida de peso (39,01%) seguido de la ictericia obstructiva indolora y la presencia de una masa pancreática, ambas con el 4,96%.

La colangitis esclerosante asociada a depósito de IgG4 que se suele relacionar a pancreatitis autoinmune no aparece en ninguno de los pacientes del total de la muestra, por lo que se omitirá posteriormente en la descripción de resultados de los 3 grupos de estudio y en la descripción de resultados en los casos de enfermedad o no de IgG4.

Respecto a la afectación glandular teniendo en cuenta que está formada por la presencia de alteración de la glándula parótida, sublingual, submaxilar o lacrimal; en estos pacientes se encuentra afectada en total 27 pacientes (19,15%). La más afectada es la glándula lacrimal (11,35%) con la que hacían referencia de xeroftalmia y detección en el PET-TC, seguida de la glándula parótida (9,22%), la glándula submandibular (8,51%) y la glándula sublingual (7,80%).

La tiroiditis de Riedel o afectación de la glándula tiroides se aprecia hasta en 47 pacientes (33,33%) de los cuales presentaban síntomas de disnea 40 pacientes (28,37%), disfagia 8 pacientes (5,67%) y disfonía 10 pacientes (7,09%).

La afectación ocular ocurre únicamente en 3 pacientes los cuales presentaban los 3 miositis y 2 proptosis, correspondiendo al 2,13% y 1,41% de los pacientes totales de la muestra respectivamente.

La aortitis, periaortitis y fibrosis retroperitoneal, todas detectadas principalmente por técnicas de imagen como el PET-TC o por biopsia se detectaron respectivamente en 17 pacientes (12,08%) en el caso de aortitis, 11 pacientes (7,80%) en el caso de periaortitis y 11 pacientes (7,80%) en el caso de fibrosis retroperitoneal.

Se considera afectación respiratoria a la presencia en una prueba de imagen a lo largo de su vida un patrón nodular, intersticial, broncovascular, en vidrio esmerilado o derrame pleural. En el caso de esta muestra se detecta afectación respiratoria en 31 pacientes representando el 21,99% de la muestra. De ellos, el patrón nodular es el más frecuente presente en 20 pacientes (14,18%) seguido del patrón en vidrio deslustrado presente en 8 pacientes (5,67%). Después el derrame pleural aparece en 7 casos (4,96%) y por último los patrones broncovascular e intersticial que se encuentran presentes respectivamente en 2 (1,42%) y 6 (4,26%) pacientes.

La última de las afecciones clínicas que detectamos en este estudio son la afectación renal. Esta aparece en 11 pacientes (7,80%) de los cuales 9 presentan una nefritis tubulointersticial (6,38%), 2 casos una glomerulonefritis mesangioproliferativa (1,42%) y 1 caso nefropatía membranosa (0,71%).

Los niveles analíticos descritos en este estudio no están presentes en todos los pacientes salvo los niveles de plasmablastos.

Aquí vamos a describir solo los niveles de ANA de los cuales se realizaron en 54 casos (38,30%), de ellos fueron negativos 43 y positivos 11. De los positivos presentaban títulos $>1/160$ en 5 casos, $>1/320$ en 2 casos, $>1/640$ en 2 casos y $>1/1280$ en 1 caso. De los 11 positivos presentaban 5 un patrón moteado, 4 homogéneo y 2 nucleolar.

7.2. DESCRIPCIÓN RESULTADOS DE LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO

Tras los resultados en el conjunto de la muestra y al ver que una gran parte de los pacientes a los cuales se solicitaron niveles de plasmablastos fueron por el servicio de inmunología (24 casos) y reumatología (57 casos); y durante la revisión de historias clínicas se detectó la presencia de un número considerado de pacientes con patología neoplásica. Llegamos a la conclusión de que esta muestra debía ser analizada diferenciando tres grupos: el de patología autoinmune, el de patología neoplásica y el de patología inmunológica.

7.2.1. Descripción resultados grupo con patología autoinmune

El grupo de patología autoinmune incluye todos los casos considerados a estudio o diagnosticados de enfermedad de IgG4 (n=24), LES (n=3), AR (n=3), Sd. Antifosfolípido (n=2), Sd. Sjögren (n=6), esclerodermia (n=2), sarcoidosis (n=3), entre otros. De este grupo, corresponde a 75 casos en total, de los cuales 21 (28%) fueron hombres y 54 (72,00%) fueron mujeres.

De ellos presentaban adenopatías 34 (45,30%) y antecedentes de rinitis alérgica 3 (4,00%) y 7 (9,30%) de asma bronquial.

Acerca de la afectación pancreática, en el grupo autoinmune tuvieron afectación 28 pacientes (37,33%) de los cuales el mismo número (28 casos) fue por pérdida de peso (37,33%), 3 casos por ictericia obstructiva indolora (4,00%) y 3 por aparición de una masa pancreática en una técnica de imagen (4,00%).

En cuanto a la afectación glandular, estos pacientes presentan afectación en 22 de los 75 casos representando el 29,33%. De ellos la glándula más afecta es la lacrimal con 12 pacientes (16,00%), seguido de la glándula parótida con 11 casos (14,67%) y las glándulas submaxilar y sublingual ambas con 10 casos y el 13,33% de los casos estudiados como autoinmunes.

Respecto a la afectación tiroidea se detecta en un total de 21 casos (28,00%) de los cuales 17 casos son por disnea (22,67%) y 6 por disfagia y disfonía (ambos 8,00%).

La afectación ocular en estos pacientes solo se detecta en 2 casos (2,67%) de los cuales en ambos casos es por miositis (2,67%) y en 1 de ellos se le asocia proptosis (1,33%).

Sobre la afectación vascular, la aortitis es la manifestación por PET-TC que más aparece en los pacientes autoinmunes con 12 casos (16,00%), después la periaortitis ha aparecido en 6 pacientes (8,00%) y la fibrosis retroperitoneal en 5 pacientes (6,67%).

En relación con la afectación respiratoria esta se encuentra presente en 19 pacientes autoinmunes (25,33%) de los cuales el patrón radiológico que más aparece es el nodular con 15 casos (20,00%) seguido del vidrio deslustrado con 5 casos (6,67%), el derrame pleural con 4 casos (5,33%), el patrón intersticial con 2 casos (2,67%) y el patrón broncovascular con 1 caso (1,33%).

La última manifestación clínica descrita es la afectación renal de los cuales 6 pacientes (8,00%) han presentado una nefritis tubulointersticial y 2 casos (2,67%) una glomerulonefritis mesangioproliferativa. Sin detectar ningún caso de nefropatía membranosa.

Con respecto al análisis de los niveles de ANA se aprecia como se ha realizado la analítica en 34 de los 75 casos considerados autoinmunes. De los cuales dieron positivo 10 pacientes. 4 casos presentaban títulos $>1/160$, 2 casos títulos ANA $>1/320$, 2 casos títulos ANA $>1/640$ y 2 casos títulos ANA $>1/1280$. Los patrones más frecuentes son el homogéneo y moteado apareciendo en 4 casos cada uno respectivamente y en 2 casos el patrón nucleolar.

7.2.2. Descripción resultados grupo con patología neoplásica

En función del diagnóstico principal visto durante la revisión de las historias clínicas, se ha considerado que hay un grupo de pacientes con patología neoplásica que era necesario diferenciar y estudiar. Entre los diagnósticos predominantes que se han hallado en estos pacientes están: adenocarcinomas [colon (n=2), gástrico (n=1), páncreas (n=1), pulmón (n=1)], linfoma difuso de células grandes (n=1), mieloma múltiple (n=1), cáncer de mama (n=1), metástasis por melanoma (n=1), entre otros.

Este grupo está formado por una muestra de 13 pacientes, de los cuales 4 (30,77%) eran hombres y 9 mujeres (69,23%).

De estos 13 casos, presentaba únicamente 1 caso antecedentes de asma bronquial (7,69%) y ningún caso de rinitis alérgica.

Con respecto a las adenopatías, estas se encontraban afectas en 6 casos (46,15%) de los pacientes.

Acerca de la afectación pancreática, en el grupo con patología neoplásica lo mostraron 12 pacientes (92,31%). Entre ellos, respecto a las manifestaciones clínicas, el mismo número (12 casos) fue por pérdida de peso (92,31%), 2 casos por ictericia obstructiva indolora (15,38%) y 3 por aparición de una masa pancreática en una técnica de imagen (23,08%).

En cuanto a la afectación glandular, estos pacientes presentan afectación en 2 de los 13 casos representando el 15,38%. De ellos todas las glándulas (parótida, submaxilar, sublingual y lacrimal) se afectan por igual en 1 caso (7,69%) presentándose afectas en 1 caso más de una glándula.

Con respecto a la afectación tiroidea se detecta 1 caso (7,69%) el cual se produce por la aparición de disnea (7,69%), sin aparecer en estos pacientes síntomas de disfagia o disfonía.

En este tipo de pacientes no se detecta afectación ocular: ni miositis ni proptosis.

Sobre la afectación vascular, solo se detecta 1 caso con fibrosis retroperitoneal (7,69%) mientras que no se detecta ningún signo de aortitis ni periaortitis.

En relación con la afectación respiratoria esta se encuentra presente en 3 pacientes (23,08%) de los cuales el patrón radiológico que más aparece es el nodular con 3 casos (23,08%) y en uno de ellos aparece asociado a derrame pleural (7,69%). He de destacar que los patrones broncovascular, intersticial y en vidrio deslustrado no aparecen en estos pacientes.

De la afectación renal solo 1 paciente (7,69%) presenta afectación siendo por nefritis tubulointersticial (7,69%). No se detectaron ningún caso de glomerulonefritis mesangioproliferativa ni nefropatía membranosa en estos pacientes.

Con respecto al análisis de los niveles de ANA se aprecia como se ha realizado la analítica en 5 de los 13 casos considerados autoinmunes. De los cuales dieron positivo 1 pacientes que presentaba unos niveles de ANA >1/160 con un patrón moteado.

7.2.3. Descripción resultados grupo con patología inmunológica

El último de los tres grupos a analizar es el grupo con patología inmunológica. A lo largo del estudio se detectó como una gran parte de las determinaciones de plasmablastos fueron solicitadas por el propio servicio de inmunología del HUMV, en concreto fueron 24 casos. Entre los diagnósticos más presentes dentro de este grupo de pacientes se encuentran las inmunodeficiencias: inmunodeficiencia común variable (n=14), inmunodeficiencia combinada grave (n=1), panhipogammaglobulinemia (n=2), síndrome de Bruton [agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (n=2)], entre otros.

Finalmente de la muestra inicial de las 24 determinaciones solicitadas por el servicio de inmunología se redujeron a 22 casos con inmunodeficiencias, ya que los otros dos restantes predominaba como enfermedad principal una autoinmune y otra neoplásica.

Del total de 22 casos, 14 de ellos (63,63%) fueron hombres y 8 (36,36%) fueron mujeres.

De estos 13 casos, presentaba únicamente 1 caso antecedentes de asma bronquial (7,69%) y ningún caso de rinitis alérgica.

Con respecto a las adenopatías, estas se encontraban afectas en 10 casos (45,45%) de los pacientes.

Acerca de la afectación pancreática, en este grupo de inmunodeficiencias tuvieron afectación 8 (36,36%) de los que 7 casos (31,82%) fueron por pérdida de peso y 1 caso (4,55%) por ictericia obstructiva indolora.

En cuanto a la afectación glandular, estos pacientes no presentan afectación de ningún tipo en ninguna de las cuatro glándulas (parótida, submaxilar, sublingual y lacrimal) a estudio.

Con respecto a la afectación tiroidea se detecta en la mitad de los pacientes estudiados por inmunodeficiencias (11 casos - 50%) de los cuales 10 casos (45,45%) fueron por disnea, 2 casos (9,09%) por disfonía y ninguno por disfagia.

En este tipo de pacientes no se detecta afectación ocular: ni miositis ni proptosis. Ni tampoco se encuentran hallazgos de afectación vascular (aortitis, periaortitis) o fibrosis retroperitoneal.

En relación con la afectación respiratoria esta se encuentra presente en 4 pacientes (18,18%) de los cuales el patrón radiológico que más aparece es el de vidrio deslustrado con 2 casos (9,09%) seguido del patrón broncovascular e intersticial con 1 caso cada uno y el 4,55% de los casos.

En este grupo de pacientes no se encuentran hallazgos de afectación renal de nefritis tubulointersticial, glomerulonefritis mesangioproliferativa o nefropatía membranosa.

Con respecto al análisis de los niveles de ANA se aprecia como se ha realizado la analítica en 2 de los 22 casos. De los cuales ambos dieron negativo a niveles de ANA.

7.2.4. Resultados análisis estadístico

A. Resultados test paramétrico Chi Cuadrado (X^2)

		Muestra NO afectos	Muestra afectos	VALOR p
Afectación glandular	Au	53	22	0,007
	Neo	11	2	
	ID	22	0	
Afectación tiroidea	Au	54	21	0,023
	Neo	12	1	
	ID	11	11	
Afectación respiratoria	Au	19	56	0,728
	Neo	10	3	
	ID	18	4	

Tabla 1. Comparación de afectación glandular, tiroidea y respiratoria entre los distintos grupos estudiados por niveles de plasmablastos: autoinmunidad, neoplasia e inmunodeficiencia. La comparación se realiza utilizando el test Chi-cuadrado.

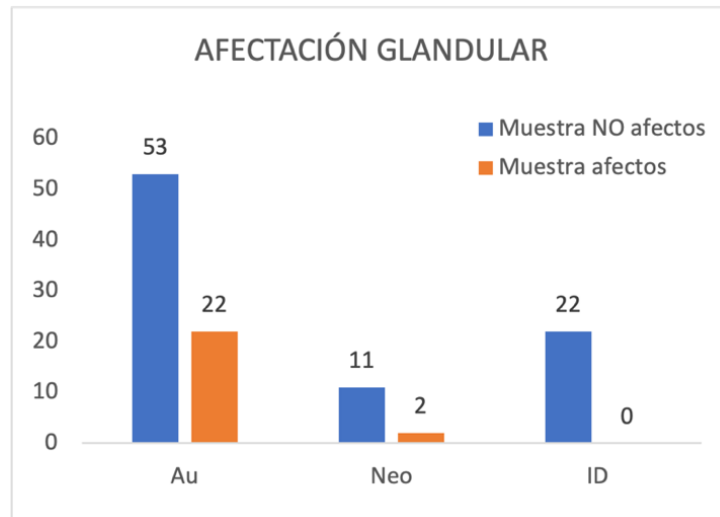


Figura 5. Distribución de los resultados de afectación glandular entre los grupos estudiados. Se muestra el número de pacientes con afectación glandular (barras naranjas) y los que no tienen (barras azules) entre los distintos grupos de estudio: autoinmunidad (Au), neoplasia (Neo) e inmunodeficiencia (ID).

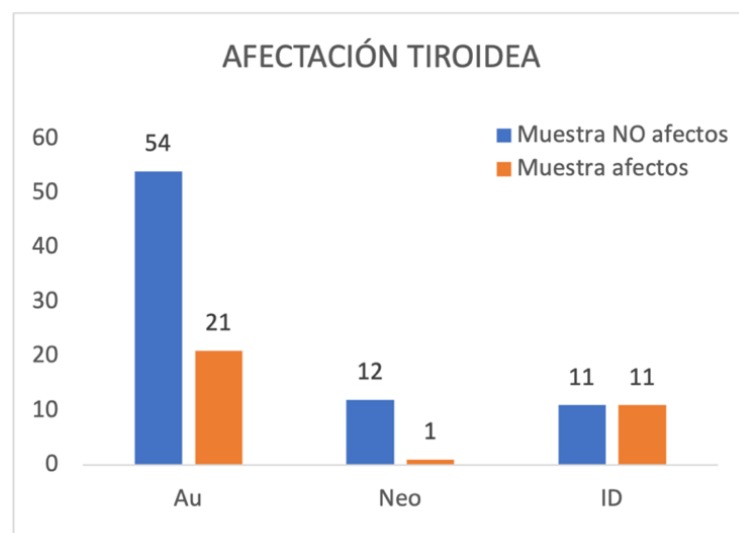


Figura 6. Distribución de los resultados de afectación tiroidea entre los grupos estudiados. Se muestra el número de pacientes con afectación glandular (barras naranjas) y los que no tienen (barras azules) entre los distintos grupos de estudio: autoinmunidad (Au), neoplasia (Neo) e inmunodeficiencia (ID).

B. Resultados test no paramétrico Kruskal-Wallis

		N	Media ($\bar{x}$)	VALOR p
C3	Au	35	129,47	0,410
	Neo	7	123,86	
	ID	1	91,75	
C4	Au	35	28,12	0,829
	Neo	7	25,99	
	ID	1	25,30	
IgG	Au	38	1256,37	0,076
	Neo	9	907,84	
	ID	18	921,61	
IgG1	Au	35	600,91	0,185
	Neo	3	737,00	
	ID	4	389,25	
IgG2	Au	1	126,00	0,180
	Neo	x	x	
	ID	x	x	
IgG3	Au	34	73,28	0,552
	Neo	3	36,60	
	ID	4	66,00	
IgG4	Au	51	45,64	0,324
	Neo	8	21,15	
	ID	4	19,35	
IgA	Au	3	327,00	0,595
	Neo	1	273,00	
	ID	1	457,00	
IgM	Au	5	227,20	0,145
	Neo	1	106,00	
	ID	1	602,00	
Plasmablastos	Au	75	1445,13	<0,001
	Neo	13	822,85	
	ID	22	376,44	
Edad al diagnóstico	Au	75	53,41	0,004
	Neo	13	65,31	
	ID	22	44,41	

Tabla 2. Comparación de parámetros inmunológicos y demográficos entre los grupos estudiados. Se utilizó el test de Kruskal-Wallis para realizar la comparación de las variables entre grupos. Abreviaturas: autoinmunidad (Au), neoplasia (Neo) e inmunodeficiencia (ID)

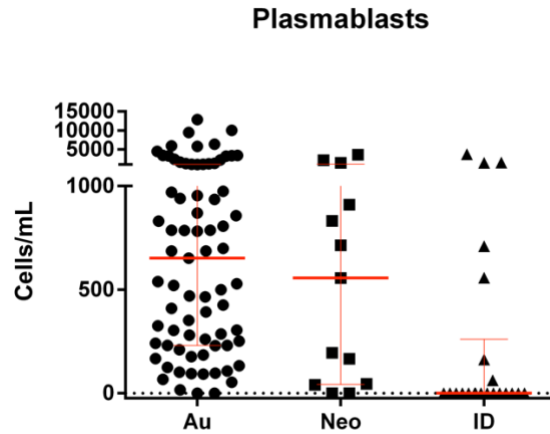


Figura 7. Comparación de los niveles de plasmablastos entre grupos. Se comparan los niveles de plasmablastos entre los distintos grupos de estudio: autoinmunidad (Au), neoplasia (Neo) e inmunodeficiencia (ID).

Encontrándose diferencias estadísticamente significativas en los niveles de plasmablastos entre el grupo autoinmune e inmunodeficiencia. En cambio, no se encuentran entre los grupos autoinmune y neoplasia; ni entre el grupo neoplasia e inmunodeficiencia.

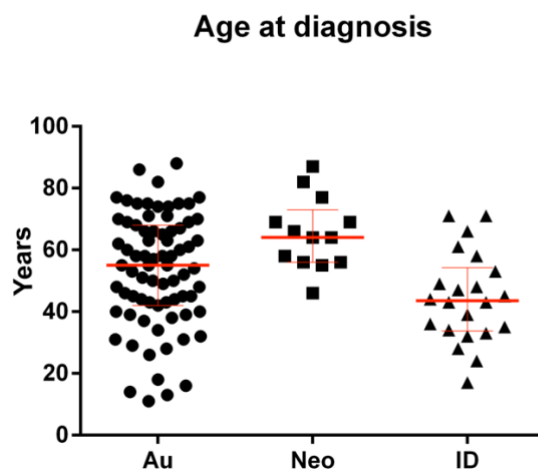


Figura 8. Comparación de la edad entre grupos. Se comparan la edad al diagnóstico entre los distintos grupos de estudio: autoinmunidad (Au), neoplasia (Neo) e inmunodeficiencia (ID).

Encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre el grupo neoplasia e inmunodeficiencia. Sin embargo, no entre los grupos autoinmune y neoplasia; ni entre el grupo autoinmune y el de inmunodeficiencia.

7.3. DESCRIPCIÓN RESULTADOS GRUPO ESTUDIO NO IgG4 VS IgG4

Una vez revisadas las historias clínicas, se distingue entre aquellos pacientes que han sido diagnosticados de enfermedad por IgG4 o que están siendo estudiados por ello; y los que no tienen una patología relacionada alguna con IgG4.

7.3.1. Descripción resultados grupo IgG4

Consideramos al grupo IgG4 como todos los casos que han sido diagnosticados de enfermedad relacionada con IgG4 y todos aquellos se encuentran o se han encontrado en estudio por esta enfermedad. Teniendo como resultado una muestra de 24 pacientes.

De los 24 correspondientes con enfermedad de IgG4, 11 (45,83%) son hombres y 13 (54,17%) son mujeres.

Del total de la muestra presentaban adenopatías 10 (41,67%), sin ningún antecedente de rinitis alérgica y con 1 caso (4,17%) de asma bronquial.

Acerca de la afectación pancreática, en el grupo en estudio por enfermedad de IgG4 tuvieron afectación 15 pacientes (62,50%) de los cuales el mismo número (15 casos) fue por pérdida de peso (62,50%), 3 casos por ictericia obstructiva indolora (12,50%) y 3 por aparición de una masa pancreática en una técnica de imagen (12,50%).

Respecto a la afectación glandular, estos pacientes presentan afectación en 7 de los 24 casos representando el 29,17%. De ellos las glándulas más afectas son la glándula parótida con 4 casos (16,67%) y la glándula lacrimal con otros 4 pacientes (16,67%), seguido por las glándulas submaxilar y sublingual ambas con 2 casos cada una y el 8,33% de los casos.

En cuanto a la afectación tiroidea se detecta en un total de 9 casos (37,50%) de los cuales 7 casos son por disnea (29,17%), 3 por disfagia (12,50%) y 1 por disfonía (4,17%).

La afectación ocular está presente en 1 caso por miositis (4,17%) y ninguno por proptosis ocular.

Sobre la afectación vascular, la aortitis es la manifestación más frecuente con 7 casos (29,17%), después la periaortitis ha aparecido en 3 pacientes (12,50%) y la fibrosis retroperitoneal en 2 pacientes (8,33%).

En relación con la afectación respiratoria esta se encuentra presente en 10 pacientes con enfermedad de IgG4 (41,67%) de los cuales el patrón radiológico predominante es el nodular con 7 casos (29,17%) seguido del derrame pleural que aparece en 4 casos (16,67%), el patrón en vidrio deslustrado con 1 caso (4,17%) y sin ningún hallazgo de patrón intersticial o broncovascular.

Solo hay 1 caso de afectación renal y es por nefritis tubulointersticial (4,17%). No demostrándose ningún caso de glomerulonefritis mesangioproliferativa ni de nefropatía membranosa.

Con respecto al análisis analítico de los niveles de ANA se aprecia como se ha realizado la analítica en 10 de los 24 casos. De los cuales dieron positivo 4 pacientes. 2 casos presentaban títulos $>1/160$, 1 casos títulos ANA $>1/320$, 1 casos títulos ANA $>1/640$. Los patrones más frecuentes en estos pacientes fueron el homogéneo (2 casos), y el moteado y nucleolar con 1 caso cada uno.

Finalmente, se observó la respuesta al tratamiento por parte de los pacientes diagnosticados con enfermedad por IgG4. De los 24 casos recibieron tratamiento 16 de ellos (66,67%).

- Los pacientes que no recibieron tratamiento (n=8) fue porque se encontraban asintomáticos (n=2), rechazaron el tratamiento (n=1), al desarrollo del estudio de la enfermedad por IgG4 en el paciente sin confirmar el diagnóstico (n=3) y la muerte (n= 2).
- El resto de paciente (n=16) recibieron distintas combinaciones de tratamientos.
 - Objetivándose que aquellos que recibieron tratamiento de primera línea, terapia exclusiva con corticoides (n=7): respondieron 4 casos mientras que 3 pacientes no obtuvieron mejoría sintomática.
 - Hubo 3 pacientes en los que se utilizó como terapia de segunda línea la combinación de corticoides en pauta descendente con azatioprina (n=1), metotrexato (n=1) y micofenolato de mofetilo (n=1), en los cuales se logró la remisión y control de síntomas de la enfermedad.
 - Por último, en otros casos (n=6) recibieron la terapia de tercera línea de combinación de corticoides en pauta descendente con rituximab alcanzando en todos ellos la remisión de la enfermedad.

7.3.2. Descripción resultados grupo NO IgG4

El grupo como no IgG4 es aquel que tras la revisión de las historias clínicas no se les ha diagnosticado de enfermedad de IgG4, ni tampoco estudiado o relacionado con la enfermedad. La muestra total de pacientes en este grupo es de 117 personas: 45 (38,46%) de ellas hombres y 72 (61,54%) de ellas mujeres,

De los 117 presentaban adenopatías 51 casos (43,59%). En cuanto a los antecedentes, presentaban rinitis alérgica 4 (3,42%) y de asma bronquial 15 (12,82%).

Sobre la afectación pancreática, en el grupo no relacionado con IgG4 tuvieron afectación 42 pacientes (35,90%) de los cuales 40 casos fue por pérdida de peso (34,19%), 4 casos por ictericia obstructiva indolora (3,42%) y otros 4 casos por aparición de una masa pancreática en una técnica de imagen (3,42%).

Respecto a la afectación glandular, estos pacientes presentan afectación en 20 de los 117 casos representando el 17,09%. La glándula más afecta es la lacrimal con 12 casos (10,26%) seguido de la glándula submaxilar con 10 casos (8,55%) y con 9 casos cada uno y el 7,69% las glándulas parótida y sublingual.

En cuanto a la afectación tiroidea se detecta en un total de 38 casos (32,50%) de los cuales 33 pacientes son por disnea (28,21%), 9 por disfonía (7,69%) y 5 por disfagia (4,27%).

La afectación ocular está presente en 2 casos por miositis (1,71%) y otros 2 casos por proptosis ocular (1,71%).

Acerca de la afectación vascular, la aortitis es la manifestación más frecuente con 10 casos (8,55%), después la fibrosis retroperitoneal con 9 casos y el 7,69% de ellos. Y la periaortitis con 8 casos y el 6,84%.

En relación con la afectación respiratoria esta se encuentra presente en 23 pacientes (19,66%) de los cuales el patrón radiológico que más aparece es el nodular con 13 casos (11,11%) seguido del vidrio deslustrado que aparece en 6 casos (5,98%), el patrón intersticial con 6 casos (5,13%), el derrame pleural con 3 casos (2,56%) y el broncovascular con 2 casos (1,71%).

Hay 11 casos de afectación renal, en su mayoría por nefritis tubulointersticial con 8 casos y el 6,84% de ellos. Luego 2 casos (1,71%) de glomerulonefritis mesangioproliferativa (uno de ellos coincidiendo con la nefritis tubulointersticial) y por último, un caso de nefropatía membranosa (0,85%).

Con respecto al análisis de los niveles de ANA, se ha realizado la analítica en 45 de los 117 casos. De los cuales dieron positivo 7 pacientes. 3 casos presentaban títulos >1/160, 1 casos títulos ANA >1/320, 1 casos títulos ANA >1/640 y 2 casos con títulos >1/1280. El patrón más frecuente es el moteado con 4 casos, después el homogéneo con 2 casos y 1 caso del patrón nucleolar.

En este grupo de pacientes no se objetiva la respuesta al tratamiento al no ser el grupo principal de estudio.

7.3.3. Resultados análisis estadístico grupo estudio NO IgG4 VS Hiper-IgG4

	Grupo	N	Media ($\bar{x}$)	VALOR P
C3	NO igG4	24	124,80	0,176
	IgG4	11	139,67	
C4	NO igG4	24	25,96	0,034
	IgG4	11	32,83	
IgG	NO igG4	28	1318,85	0,317
	IgG4	10	1081,41	
IgG1	NO igG4	26	632,19	0,368
	IgG4	9	510,53	
IgG2	NO igG4	1	X	NA
	IgG4	0	126,00	
IgG3	NO igG4	25	74,48	0,815
	IgG4	9	69,96	
IgG4	NO igG4	38	42,18	0,257
	IgG4	13	55,83	
IgA	NO igG4	2	403,50	0,416
	IgG4	1	174,00	
IgM	NO igG4	3	262,33	0,342
	IgG4	2	174,50	

Plasmablastos	NO IgG4	51	1677,53	0,107
	IgG4	24	951,26	
Edad al diagnóstico	NO IgG4	51	48,27	<0,001
	IgG4	24	64,33	

Tabla 3. Diferencia de distribución de los resultados obtenidos a partir del estudio paramétrico de T Student entre los valores obtenidos en el laboratorio y los grupos (diagnóstico de IgG4 y no IgG4). Abreviaturas: NA (no analizado)

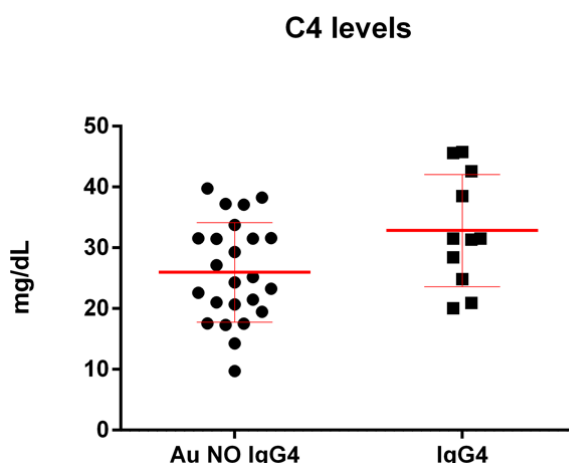


Figura 9. Resultado significativo en la influencia de los niveles de C4 sobre el grupo de estudio de enfermedad de IgG4 y el grupo de no IgG4.

8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

A lo largo de este estudio se han apreciado distintas dificultades:

En primer lugar en la búsqueda de revisión bibliográfica, esta enfermedad, al ser de reciente descripción y estar infradiagnosticada, la literatura y número de artículos científicos son reducidos con respecto a otras enfermedades más prevalentes. Todo ello ha dificultado su búsqueda y revisión.

También hubo limitaciones en la revisión de las historias clínicas. Entre ellas a la hora de diferenciar cuando una manifestación estaba presente o no en cada paciente, haciendo necesario diferenciar entre si lo que se buscaba eran síntomas o afectación del órgano diana.

Así mismo, a la hora de evaluar los resultados de laboratorio, no siempre se disponía en todos los pacientes de las diferentes determinaciones inmunológicas que se estudiaban, haciendo que la interpretación de los resultados posteriores en relación a los valores de laboratorio fuesen menos precisos.

Igualmente, como se buscaban pacientes con enfermedad de IgG4, se buscó si presentaban una biopsia con su anatomía patológica. Sin embargo, los pacientes de la base de datos no siempre presentaban una biopsia realizada o una biopsia acerca de la enfermedad con IgG4. En aquellos casos en los que sí se realizaba para el diagnóstico de síndrome de hiper-IgG4 no siempre se llevaba a cabo la

inmunohistoquímica con la detección de células IgG4 positivas por campo para determinar la proporción celular IgG4+/IgG+ o la detección de infiltrados linfoplasmocitarios y fibrosis estoriforme. Esto ha complicado la comparación de los hallazgos histológicos entre los diferentes grupos de estudio; y entre los no IgG4 y el grupo considerado como Hiper-IgG4.

Por último, la muestra de la que disponemos en algunos grupos es una muestra pequeña (el grupo neoplásico contiene 13 casos, el de inmunodeficiencias 22 casos y el grupo con diagnóstico o estudio de IgG4 con 24 casos) y todos los pacientes no siempre presentaban valores de todas las variables en estudio, con lo que los estudios de asociación estadística eran complicados en ciertas variables.

9. DISCUSIÓN

9.1. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS EN LOS GRUPOS DE ESTUDIO (AUTOINMUNE, NEOPLASIA, INMUNODEFICIENCIA)

En los tres grupos de estudio se pueden apreciar diferencias entre las manifestaciones clínicas predominantes entre ellos.

Con respecto al sexo predominante en cada grupo: en los grupos autoinmune y neoplásico el sexo femenino fue el predominante con entorno al 70% de los casos probablemente debido a la mayor incidencia de patología autoinmune en mujeres; mientras que en el grupo con inmunodeficiencias fueron mayormente hombres con cerca del 65%, pudiendo deberse porque hay inmunodeficiencias que son más frecuentes en hombres por el patrón de herencia ligado al cromosoma X como es el síndrome de Bruton⁽¹⁾. Sin embargo, el grupo mayoritario en este grupo es el de inmunodeficiencia común variable y este no presenta predilección entre ambos sexos⁽⁶⁾.

En los tres grupos la presencia de adenopatías fue en porcentaje similar entorno al 45% de los casos, debido probablemente a la presencia de estas de forma inespecífica en los tres grupos de estudio.

Acerca de los antecedentes personales de rinitis alérgica y asma bronquial se observa como hay un leve aumento de rinitis alérgica y asma bronquial del grupo autoinmune con respecto a los grupos neoplásico y inmunodeficiencia. Posiblemente porque los antecedentes de atopia se correlacionan con la enfermedad autoinmune.

En la afectación pancreática se observa un predominio del grupo neoplásico presentándose en casi el 90% de los casos de este grupo probablemente porque para presentar afectación pancreática es necesaria la presencia de pérdida de peso, masa pancreática o ictericia obstructiva indolora. Estos pacientes con neoplasias se acompañan de un síndrome constitucional con pérdida de peso, siendo esta la causa por la que destacan. Después las diferencias no son tan significativas entre el grupo autoinmune y el neoplásico con respecto a la presencia de masa pancreática o ictericia obstructiva indolora siendo más usual en el grupo neoplásico.

En los casos de afectación glandular, tiroidea y respiratoria se realizó un test estadístico paramétrico como fue la Chi Cuadrado (X^2) (*tabla 1*). Los resultados fueron:

- Hay diferencias estadísticamente significativas entre la afectación glandular y los tres grupos de estudio ($p < 0,007$). Como se aprecia en la *figura 5*, se vieron diferencias significativas entre el grupo autoinmune y el grupo de inmunodeficiencia. No apreciándose entre los grupos autoinmune y neoplasia y el grupo neoplasia e inmunodeficiencia. De manera que hasta el 30% de los casos de patología autoinmune tienen afectación glandular sin embargo ningún paciente presentaba afectación glandular en el grupo inmunodeficiente. Posiblemente por la ausencia de afectación glandular en este grupo de enfermedades.
- Hay diferencias estadísticamente significativas entre la afectación tiroidea y los tres grupos de estudio ($p < 0,023$). Como se aprecia en la *figura 6*, se vieron diferencias significativas entre el grupo autoinmune y el grupo neoplásico y a su vez entre el grupo neoplásico y el grupo de inmunodeficiencia. No apreciándose entre los grupos autoinmune e inmunodeficiencia. De manera que hasta el 50% de los casos del grupo inmunodeficiencia y el 28% del grupo autoinmune presentaba afectación mientras que el grupo neoplásico no llegaba al 8%.
- Con respecto a la influencia de la afectación respiratoria en los grupos de estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,728$).

Respecto a otras manifestaciones clínicas: la afectación ocular (proptosis y miositis) solo está presente en los pacientes del grupo autoinmune con dos casos y el 2,67% por lo que no hay una diferencia significativa en estos resultados.

En la afectación vascular en cambio si se aprecia una diferencia entre el grupo con patología autoinmune con respecto a los grupos con neoplasia y con patología inmunológica. Hasta el 16% de los casos con patología autoinmune presentaban aortitis, periaortitis o fibrosis retroperitoneal detectadas por PET-TC. Sin embargo, en el grupo con inmunodeficiencias no se detectaron casos y en el grupo con neoplasia un único caso. Esto hace que la afectación vascular sea una diferencia notable en estos pacientes.

Por último, acerca de las manifestaciones clínicas, la afectación renal estaba presente en el grupo autoinmune teniendo como afectación principal la nefritis tubulointersticial Sin embargo, en el grupo con inmunodeficiencias no se presentaron casos mientras que en el grupo neoplásico hubo un caso con nefritis tubulointersticial. No habiendo grandes diferencias entre el grupo autoinmune y el grupo neoplásico.

Con respecto a los valores de laboratorio: la detección de los ANA, pese a que no se realizó en todos los pacientes se puede afirmar que, como era esperable, se encuentran aumentados en el grupo autoinmune más que en los otros grupos que llegaron a tener en su mayoría un resultado negativo. De los casos con

resultado positivo del grupo autoinmune los patrones más frecuentes fueron el homogéneo y moteado.

En cuanto al resto de los valores de laboratorio se realizó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis, obteniendo los siguientes resultados:

- No hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de laboratorio C3, C4, IgG total, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA e IgM y su influencia en los grupos de estudio, presentando en todos los casos una $p > 0,05$ (*tabla 2*). Hay que destacar la no diferencia estadísticamente significativa en los niveles de IgG4 que se esperaban más altos en el grupo autoinmune que es el correspondiente con la enfermedad de IgG4. Sin embargo, como la muestra de estos datos es pequeña e incompleta porque no todos los pacientes de estos grupos presentan todas las determinaciones, podría haber cierta imprecisión a la hora de analizar estos resultados.
- En cambio sí se aprecian diferencias estadísticamente significativas en los valores de plasmablastos en los grupos de estudio ($p < 0,001$), de manera que para ver entre que grupos se encontraban estas diferencias significativas se realizó un ANOVA de una cola en la que se apreciaron (*figura 7*) diferencias estadísticamente significativas entre el grupo autoinmune y el grupo con inmunodeficiencias. Mientras que no se encontraron entre el grupo autoinmune y neoplásico; ni entre el grupo neoplásico e inmunodeficiencia. Por ello, se puede afirmar que los valores de plasmablastos se encuentran elevados en el grupo autoinmune y no en el grupo con inmunodeficiencias, de esta manera se confirma nuestra hipótesis de un aumento de niveles de plasmablastos en este grupo de pacientes al que corresponde la enfermedad por IgG4.
- Por último, con respecto a la edad al diagnóstico (teniendo en cuenta que este es el momento de la primera determinación de plasmablastos) se observan diferencias estadísticamente significativas sobre los grupos de estudio ($p < 0,004$), de modo que hubo diferencias entre el grupo neoplásico y de inmunodeficiencia (*figura 8*), sin que las hubiera entre los grupos autoinmune y neoplasia; ni el grupo autoinmune y de inmunodeficiencia. Esto puede deberse a que las inmunodeficiencias se suelen presentar a una edad temprana (media en este estudio de 43,5 años) mientras que las enfermedades neoplásicas son más frecuentes en personas de edad avanzada mayor de 60 años (media en este estudio de 64 años).

9.2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS GRUPO ESTUDIO NO IgG4 VS IgG4

En cuanto a las manifestaciones clínicas observadas entre ambos grupos se aprecia como la proporción del grupo de hombres es mayor en el grupo de IgG4, concordando así con los datos obtenidos en la revisión bibliográfica⁽²⁴⁾.

Acerca de los antecedentes personales, se observa una mayor frecuencia de asma bronquial y rinitis en el grupo considerado como no IgG4. Respecto a la presencia de adenopatías afectadas es mayor la proporción en el grupo IgG4, llegando al 42% de los casos, dentro del rango de afectación descrito en la literatura⁽⁹⁾.

Con respecto a la afectación pancreática se observa como prevalece en el grupo IgG4, presentando afectación en el 62,50% de los que fueron por pérdida de peso el mismo porcentaje de pacientes, superando lo descrito en la literatura⁽¹⁶⁾ (30% de pérdida de peso asociado a insuficiencia pancreática), mientras que el grupo no IgG4 llega al 35,90% de los casos.

Hay que destacar que no hay ningún caso de colangitis esclerosante asociado a ninguno de los dos grupos mientras que se describe que aparece hasta el 40% de los casos con enfermedad de IgG4⁽³¹⁾.

La afectación glandular en el grupo IgG4 representa el 29,17% de los pacientes mientras que en el grupo no IgG4 es el 17,09%. Por lo tanto, la afectación glandular en este grupo de pacientes está disminuida con respecto a lo descrito en las distintas revisiones que hablan de hasta en un 40% de los casos presentan afectación de las glándulas exocrinas⁽²⁴⁾.

Acerca de la afectación tiroidea apenas se encuentran diferencias entre los grupos IgG4 y no IgG4, ambos entre el 30-40% de afectación. Sobre la afectación ocular tampoco se encuentran diferencias significativas estando en ambos casos con 1-2 casos respectivamente.

La afectación vascular, en cambio, si muestra diferencias significativas entre ambos grupos, ya que en el grupo de enfermedad por IgG4 presenta afectación detectada por PET-TC o biopsia hasta en un 29,17% de los casos concordando con lo descrito en la revisión bibliográfica^(15,27). En cambio, en el grupo no IgG4 presentan afectación solo un 8,55%.

También se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos sobre la afectación respiratoria. Ya que está presente en casi el 42% de los pacientes con IgG4 con patrón nodular o derrame pleural principalmente mientras que en el grupo no IgG4 casi el 20% de los casos muestran predominio de patrón nodular y en vidrio deslustrado.

Sin embargo la afectación renal en el grupo de IgG4 solo está presente en el 4,17% de los casos con nefritis tubulointersticial, por debajo de la incidencia descrita en la literatura⁽¹⁵⁾.

Por último, la detección de los ANA, los cuales se encuentran mayoritariamente positivos en los casos en los que sí se ha hecho la determinación en el grupo con IgG4, al haberse sospechado enfermedad autoinmune de inicio. Este hallazgo puede considerarse inespecífico y un epifenómeno por el fenómeno inflamatorio, como ya se ha descrito previamente.

Todos estos datos deben interpretarse con cautela, puesto que se trata de una muestra de 24 pacientes con enfermedad por IgG4 y puede haber imprecisiones.

Con respecto a los valores de laboratorio se realizó como test estadístico una t de Student, en la que se obtuvieron los siguientes resultados:

- No hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de laboratorio C3, IgG total, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA e IgM y la presencia o ausencia de enfermedad por IgG4, presentando en todos los casos una $p > 0,05$ (*tabla 3*). Hay que destacar de nuevo la falta de diferencia estadísticamente significativa en los niveles de IgG4 que se esperaban más altos en el grupo con la enfermedad de IgG4. Sin embargo, la muestra de estos datos es pequeña e incompleta porque no todos los pacientes de este grupo presentan todas las determinaciones.
- Se observa una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de C4 y su influencia en la enfermedad de IgG4 ($p < 0,034$). Se encuentran aumentados (*figura 9*) en la enfermedad con IgG4 con respecto al grupo no IgG4. Este hallazgo puede sugerir un estado inflamatorio en la enfermedad de IgG4 con aumento de producción de factores del complemento en el hígado.
- A pesar de que no se aprecian diferencias estadísticamente significativas sobre la influencia de los valores de plasmablastos entre la presencia o ausencia de enfermedad por IgG4 ($p < 0,107$), sí que se aprecia una tendencia. Es destacable que este resultado pueda ser debido a que la determinación de plasmablastos no se hiciese en el momento de mayor rentabilidad en los pacientes considerados como IgG4, teniendo como resultado unos valores menores de los que realmente hubieran sido.
- Por último, con respecto a la edad al diagnóstico (de la que hemos hablado previamente) se observan diferencias estadísticamente significativas sobre la presencia o ausencia de IgG4 ($p < 0,001$). Siendo la edad media en los pacientes considerados con enfermedad de IgG4 de 64,33 años coincidiendo con la revisión bibliográfica sobre que predominaba en pacientes de edad avanzada (mayores de 60 años)⁽²⁴⁾.

10. CONCLUSIONES

Una vez realizado este estudio se puede concluir que con respecto a los grupos de estudio:

- La afectación glandular y tiroidea influyen sobre los grupos de estudio: estando la afectación glandular más presente en el grupo de patología autoinmune que en el de inmunodeficiencia. La afectación tiroidea también está más presente en los grupos autoinmune y neoplásico que en el grupo con inmunodeficiencia.
- Los niveles de las determinaciones de laboratorio estudiadas (C3, C4, IgG total, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA e IgM) no muestran diferencias significativas entre los grupos de estudio.

- Los niveles de plasmablastos se correlacionan directamente con la patología autoinmune y neoplásica pero no con la inmunodeficiencia. Haciendo así que la determinación de plasmablastos sea sensible pero no tan específica.
- Dada la pequeña e incompleta muestra de pacientes con datos histológicos, no se puede llevar a cabo un análisis preciso y correcto de estos datos.

Las conclusiones con respecto al grupo IgG4 son:

- Los niveles de IgG4 al igual que el resto de las determinaciones analíticas (C3, IgG total, IgG1, IgG2, IgG3, IgA e IgM) no muestran cambios significativos entre ambos grupos.
- Los niveles de C4 se encuentran más elevados en los casos de enfermedad por IgG4.
- No se encuentran diferencias de niveles de plasmablastos entre el grupo hiper-IgG4 y no IgG4. Se puede apreciar una tendencia de aumento en el grupo hiper-IgG4 pero no llega a significación estadística por el pequeño tamaño muestral.
- El tratamiento con corticoides en pauta descendente asociado a rituximab ha sido el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes del grupo IgG4, obteniendo una remisión clínica de la enfermedad.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Alonso Valle, A., Candelaria Gómez, B., & Valdés Lanza, L. (2020). Inmunodeficiencias primarias: un reto para la inmunogenética. *Revista cubana de reumatología*, 22(2). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962020000200009
2. Amirbaigloo, A., Esfahanian, F., Mouodi, M., Rakhshani, N., & Zeinalizadeh, M. (2021). IgG4-related hypophysitis. *Endocrine*, 73(2), 270–291. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02714-0>
3. Ardila-Suarez, O., Abril, A., & Gómez-Puerta, J. A. (2017). Enfermedad relacionada con IgG4: revisión concisa de la literatura. *Reumatología clínica*, 13(3), 160–166. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2016.05.009>
4. Arroyo Pareja, L., Triviño, A., & España, C. (2019). Tracheal stenosis due to IgG4-related fibrosing mediastinitis. *Archivos de Bronconeumología*, 55(10), 533. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.12.014>
5. Atallah, P. C., Kassier, A., & Powers, S. (2014). IgG4-related disease with effusive-constrictive pericarditis, tamponade, and hepatopathy: a novel triad. *International Journal of Cardiology*, 176(2), 516–518. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.046>
6. Berrón-Ruiz, L. (2021). Enfermedades autoinmunes en pacientes con inmunodeficiencia común variable. *Revista alergia Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico: 1993)*, 68(1), 48–64. <https://doi.org/10.29262/ram.v68i1.894>
7. Brito-Zerón, P., Bosch, X., Ramos-Casals, M., & Stone, J. H. (2016). IgG4-related disease: Advances in the diagnosis and treatment. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, 30(2), 261–278. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2016.07.003>
8. Chari, S. T. (2007). Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing the Mayo Clinic's HISORt criteria. *Journal of Gastroenterology*, 42 Suppl 18(S18), 39–41. <https://doi.org/10.1007/s00535-007-2046-8>
9. Chen, L. Y. C., Mattman, A., Seidman, M. A., & Carruthers, M. N. (2019). IgG4-related disease: what a hematologist needs to know. *Haematologica*, 104(3), 444–455. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.205526>
10. Deshpande, V., Zen, Y., Chan, J. K. C., Zamboni, G., Umehara, H., Stone, J. H. (2012). Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. Volume 25, issue 9, P1181-1192. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.72>

11. González-Moreno, J. Losada López I., Ortego Centeno, N. (2015). Enfermedad relacionada con IgG4. *Med Clin (Barc)*. 145(12):539–544. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2014.12.017>
12. Guo, Q., Ren, Y., Wang, Q., Pei, H., & Jiang, S. (2022). A case report of IgG4-related respiratory disease with pleural effusion and a literature review. *Medicine*, 101(30), e29338. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029338>
13. Higashioka, K., Ota, Y., Maehara, T., Moriyama, M., Ayano, M., Mitoma, H., Akahoshi, M., Arinobu, Y., Horiuchi, T., Nakamura, S., Akashi, K., & Niino, H. (2020). Association of circulating SLAMF7+Tfh1 cells with IgG4 levels in patients with IgG4-related disease. *BMC Immunology*, 21(1), 31. <https://doi.org/10.1186/s12865-020-00361-0>
14. Kamisawa, T., & Okazaki, K. (2017). Diagnosis and treatment of IgG4-related disease. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 401, 19–33. https://doi.org/10.1007/82_2016_36
15. Kawano, M., Saeki, T., & Nakashima, H. (2019). IgG4-related kidney disease and retroperitoneal fibrosis: An update. *Modern Rheumatology*, 29(2), 231–239. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1554321>
16. Khandelwal, A., Inoue, D., & Takahashi, N. (2020). Autoimmune pancreatitis: an update. *Abdominal Radiology (New York)*, 45(5), 1359–1370. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02275-x>
17. Kleger, A., Seufferlein, T., Wagner, M., Tannapfel, A., Hoffmann, T. K., & Mayerle, J. (2015). IgG4-related autoimmune diseases: Polymorphous presentation complicates diagnosis and treatment. *Deutsches Arzteblatt International*, 112(8), 128–135. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0128>
18. Lanzillotta, M., Mancuso, G., & Della-Torre, E. (2020). Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 369, m1067. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1067>
19. Liu, H., Wallace, Z. S., Harvey, L., Crotty, R., Wu, C.-L., Deshpande, V., O'Shea, A., Harisinghani, M., Ghebremichael, M., Nehra, A., Stone, J. H., & Perugino, C. A. (2020). Prostate and pancreas involvement are linked in IgG4-related disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 50(6), 1245–1251. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.09.002>
20. Lu, L. X., Della-Torre, E., Stone, J. H., & Clark, S. W. (2014). IgG4-related hypertrophic pachymeningitis: clinical features, diagnostic criteria, and treatment: Clinical features, diagnostic criteria, and treatment. *JAMA Neurology*, 71(6), 785–793. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.243>
21. Min, H. K., Lee, Y. S., Yang, S.-W., Lee, J., Kwok, S.-K., Ju, J. H., Kim, W.-U., & Park, S.-H. (2019). Clinical outcomes and pathological characteristics of immunoglobulin G4-related ophthalmic disease versus

- orbital inflammatory pseudotumor. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 34(1), 220–226. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.304>
22. Minaga, K., Watanabe, T., Chung, H., & Kudo, M. (2019). Autoimmune hepatitis and IgG4-related disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 25(19), 2308–2314. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i19.2308>
 23. Morales, A. T., Cignarella, A. G., Jabeen, I. S., Barkin, J. S., & Mirsaeidi, M. (2019). An update on IgG4-related lung disease. *European Journal of Internal Medicine*, 66, 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.06.010>
 24. Moutsopoulos, H. M., Fragoulis, G. E., Stone, J. H. (2022). Pathogenesis and clinical manifestations of IgG4-related disease. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-clinical-manifestations-of-igg4-related-disease?search=hiper%20igg4&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
 25. Moutsopoulos, H. M., Fragoulis, G. E., Stone, J. H. (2022). Treatment and prognosis of IgG4-related disease. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-igg4-related-disease?search=hiper%20igg4&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
 26. Nambiar, S., & Oliver, T. I. (2022). *IgG4 Related Disease*. StatPearls Publishing.
 27. Nikiphorou, E., Galloway, J., & Fragoulis, G. E. (2020). Overview of IgG4-related aortitis and periaortitis. A decade since their first description. *Autoimmunity Reviews*, 19(12), 102694. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102694>
 28. Ohyama, K., Koike, H., Iijima, M., Hashimoto, R., Tomita, M., Kawagashira, Y., Satou, A., Nakamura, S., & Sobue, G. (2013). IgG4-related neuropathy: a case report: A Case Report. *JAMA Neurology*, 70(4), 502–505. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.658>
 29. Stan, M. N., Sonawane, V., Sebo, T. J., Thapa, P., & Bahn, R. S. (2017). Riedel's thyroiditis association with IgG4-related disease. *Clinical Endocrinology*, 86(3), 425–430. <https://doi.org/10.1111/cen.13238>
 30. Takeshima, K., Li, Y., Kakudo, K., Hirokawa, M., Nishihara, E., Shimatsu, A., Takahashi, Y., & Akamizu, T. (2021). Proposal of diagnostic criteria for IgG4-related thyroid disease. *Endocrine Journal*, 68(1), 1–6. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0557>
 31. Tanaka, A. (2019). IgG4-related sclerosing cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Gut and Liver*, 13(3), 300–307. <https://doi.org/10.5009/gnl18085>

32. Tokura, Y., Yagi, H., Yanaguchi, H., Majima, Y., Kasuya, A., Ito, T., Maekawa, M., & Hashizume, H. (2014). IgG4-related skin disease. *The British Journal of Dermatology*, 171(5), 959–967. <https://doi.org/10.1111/bjd.13296>
33. Wallace, Z. S., Naden, R. P., Chari, S., Choi, H., Della-Torre, E., Dicaire, J.-F., Hart, P. A., Inoue, D., Kawano, M., Khosroshahi, A., Kubota, K., Lanzillotta, M., Okazaki, K., Perugino, C. A., Sharma, A., Saeki, T., Sekiguchi, H., Schleinitz, N., Stone, J. R., ... American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism IgG4-Related Disease Classification Criteria Working Group. (2020). The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Arthritis & Rheumatology*, 72(1), 7–19. <https://doi.org/10.1002/art.41120>
34. Yamamoto, M., Awakawa, T., & Takahashi, H. (2015). Is rituximab effective for IgG4-related disease in the long term? Experience of cases treated with rituximab for 4 years. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(8), e46. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-20762>