

Enfermedad por inmunoglobulina G4 con afectación pancreática: el imitador de malignidad

Immunoglobulin G4 disease with pancreatic affection: the mimicker of malignancy

Karen Paola Rodríguez-Arellano^{1a}, Melisa Alejandra Muñoz-Hernández^{2b}, Marco Antonio Camacho-Rodríguez^{1c}

Resumen

Introducción: la enfermedad relacionada con la subclase 4 de inmunoglobulina G (IgG4 ER) se caracteriza por niveles séricos elevados de IgG4 e infiltración tisular por células plasmáticas positivas para IgG4. Tiene una presentación clínica variada y el diagnóstico definitivo requiere una rigurosa correlación clínico-patológica.

Caso clínico: paciente del sexo masculino de 47 años con antecedente de pérdida de peso de 35 kg durante 2 años, acompañada de presencia de nódulos pulmonares y alteraciones en la morfología pancreática detectadas por imagen, lo cual se evaluó previamente como probable neoplasia de páncreas; sin embargo, durante el abordaje se sospechó la presencia de IgG4 ER, por lo que se solicitaron los niveles séricos de IgG4 y una biopsia de glándula submaxilar, los cuales cumplieron con los criterios diagnósticos, por lo que se inició tratamiento con rituximab con adecuada respuesta.

Conclusión: la enfermedad por IgG4 es una enfermedad poco común que no se considera como diagnóstico diferencial, lo cual lleva a retraso diagnóstico.

Abstract

Background: Immunoglobulin G subclass 4-related disease (IgG4-RD) is characterized by elevated serum IgG4 levels and tissue infiltration by IgG4-positive plasma cells. It has a varied clinical presentation, and definitive diagnosis requires rigorous clinicopathological correlation.

Clinical case: 47-year-old male patient with a history of weight loss of 35 kg over 2 years, accompanied by the presence of pulmonary nodules and alterations in pancreatic morphology detected by imaging, which was assessed as a probable pancreatic neoplasm; however, IgG4-RD was suspected during the approach, which is why serum IgG4 levels and a biopsy of the submandibular gland were requested, fulfilling the diagnostic criteria, consequently starting treatment with rituximab with an adequate response.

Conclusion: IgG4-RD is a rare disease that many times is not considered as a differential diagnosis, leading to diagnostic delays.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades No. 71, Departamento de Medicina Interna. Torreón, Coahuila, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades No. 71, Dirección de Educación e Investigación en Salud. Torreón, Coahuila, México

ORCID: 0009-0005-6225-5062^a, 0000-0002-3187-6537^b, 0000-0002-7237-0532^c

Palabras clave

Enfermedad Relacionada con Inmunoglobulina G4
Pérdida de Peso
Nódulos Pulmonares Múltiples

Keywords

Immunoglobulin G4-Related Disease
Weight Loss
Multiple Pulmonary Nodules

Fecha de recibido: 04/08/2023

Fecha de aceptado: 08/01/2024

Comunicación con:

Karen Paola Rodríguez Arellano

 karenpaola.rodriguezarellano@gmail.com

 871 395 3161

Cómo citar este artículo: Rodríguez-Arellano KP, Muñoz-Hernández MA, Camacho-Rodríguez MA. Enfermedad por inmunoglobulina G4 con afectación pancreática: el imitador de malignidad. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(3):e5577. doi: 10.5281/zenodo.10998957

Introducción

La enfermedad relacionada con la subclase 4 de inmunoglobulina G (IgG4 ER) se caracteriza por niveles séricos elevados de IgG4 e infiltración tisular por células plasmáticas positivas para IgG4.¹ Se reconoció como entidad patológica por primera vez en 2003.²

Este padecimiento es comúnmente confundido con neoplasias, trastornos hematológicos y otras condiciones inmunomediadas. Se ha encontrado que pacientes presentan eosinofilia periférica en 40%. Esta eosinofilia regularmente es de leve a moderada.³

La IgG4 ER puede afectar a cualquier órgano; sin embargo, existe una preferencia por las glándulas salivales mayores, la órbita, el páncreas y el retroperitoneo.³

En cuanto a su epidemiología se estimó que Estados Unidos tiene una incidencia de 1.9 casos por cada 100,000 habitantes, según lo establecido en su último reporte de 2023.⁴

La IgG4 ER tiene una presentación clínica variada de forma subaguda. El trastorno se identifica incidentalmente por medio de hallazgos radiológicos o inesperadamente en muestras patológicas.¹

En el 60-90% de los pacientes, la enfermedad involucra múltiples órganos y las manifestaciones clínicas dependen del tipo de órganos que estén relacionados. La sospecha clínica se basa en presencia de lesiones tumefactas que afectan 1 o más órganos que pueden observarse mediante el examen físico (inflamación de las glándulas salivales o lagrimales, linfadenopatía) o detectarse mediante estudios de imagen.⁵

El páncreas es el órgano más frecuentemente afectado (20-60%). Los principales síntomas de presentación de la afectación pancreática incluyen ictericia, prurito, dolor abdominal, esteatorrea y diabetes mellitus de nueva aparición.⁶

El diagnóstico definitivo de IgG4 ER requiere una rigurosa correlación clínico-patológica porque las evaluaciones clínicas, las de laboratorio y las imágenes en los estudios son a menudo insuficientes.⁷

Aproximadamente el 70% de los pacientes presentan niveles elevados de inmunoglobulina 4. Las subclases deben ser investigadas por electroforesis para excluir paraproteínas monoclonales.⁸

La histopatología representa el mejor método para establecer el diagnóstico y poder excluir diagnósticos dife-

renciales. Entre los hallazgos de relevancia está la presencia de infiltrado linfoplasmatócítico y flebitis, entre otros; además, este se incluye en los criterios para establecer el diagnóstico.⁹

Recientemente, el Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR por sus siglas en inglés) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) publicaron un nuevo conjunto de criterios de clasificación para el diagnóstico de IgG4 ER. Estos nuevos criterios se basan en un conjunto de características clínicas, serológicas, radiológicas y patológicas. Cada elemento se califica según la fuerza de su asociación con IgG4 ER. El grupo ACR/EULAR utilizó un punto de corte de 20 puntos o más para el diagnóstico, con una especificidad del 97.8% y una sensibilidad del 82%.¹⁰

Los objetivos del tratamiento son reducir la inflamación, inducir la remisión y preservar la función del órgano, todo mientras se minimizan las consecuencias no deseadas del tratamiento.² Los glucocorticoides son la piedra angular del tratamiento.⁸ El rituximab también es clave en el tratamiento debido a que induce altas tasas de remisión.⁹

Caso clínico

Paciente del sexo masculino de 47 años, con antecedentes heredofamiliares maternos de importancia, como artritis reumatoide, y antecedentes personales: índice tabáquico de 30 por 30 años (tabaquismo suspendido hace 2 años) asma en tratamiento con budesonida/formoterol (una inhalación cada 24 horas), diabetes mellitus tipo 2 de 2 años de evolución con tratamiento de dapagliflozina, pancreatitis crónica diagnosticada hace 2 años, esteatorrea en tratamiento con pancreatina, además de que se sometió a colecistectomía en el 2020, y a colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en 2020 debido a estenosis del colédoco distal; también se sometió a esfinterectomía, además de colocación de prótesis (se ha realizado recambio en 3 ocasiones, el último en 2022).

El paciente acudió a consulta debido a que aproximadamente 2 años atrás inició con pérdida de peso de 35 kg, sin cambios en los hábitos alimenticios ni aumento de actividad física, además de que presentó esteatorrea, que está en tratamiento con pancreatina, con la cual ha tenido mejoría. Durante el abordaje de la pérdida de peso se le hizo una tomografía multicorte en la cual se evidenciaron nódulos pulmonares y presencia de alteraciones en la morfología pancreática. Al haber sospecha de cáncer de páncreas, el paciente fue enviado a Oncología Médica sin tener un tratamiento instaurado. Actualmente el motivo de consulta del paciente se debió a que presentaba masa submaxilar izquierda y derecha de varios meses de evolución, con apa-

rición intermitente, que no se ha reducido a una semana de haberse presentado, y en la cual no siente dolor. El paciente negó tener fiebre o alguna otra sintomatología. A la exploración física se palpó masa submaxilar izquierda de aproximadamente 5 x 6 cm, no adherida a planos profundos y no dolorosa, y masa submaxilar derecha de aproximadamente 7 x 6 cm, nodular, de consistencia blanda, sin presencia de algún otro hallazgo de relevancia; se decidió el ingreso de paciente como parte del abordaje de su pérdida de peso y la presencia de las tumoraciones submaxilares. Los resultados de laboratorio fueron los siguientes: gluc 192, urea 24, BUN 11, Cr 0.88, ác úrico 3.3, P 4.1, Ca 9, Mg 2.2, Na 139, K 4.2, Cl 105, colesterol 83, BT 0.3, BD 0.1, BI 0.2, AST 29, ALT 53, GGT 32, prot tot 7.5, album 4.1, globulinas 3.4, LDH 159, hierro 89, UIBC 234, captación de hierro 27, leuc 5.5k, Hb 16.2, Hto 48.6, VCM 90, HCM 30.1, CMHC 33.3, plaq 264k.

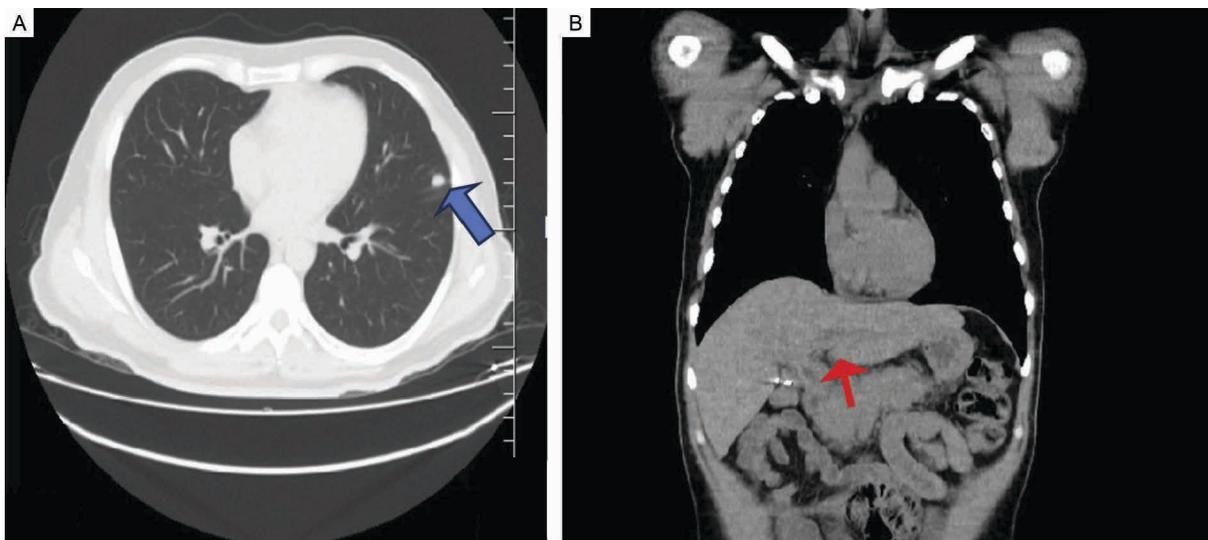
La tomografía del 2021 mostró múltiples nódulos pulmonares, además de un aumento del tamaño a nivel de la cabeza del páncreas de 40 mm (figura 1), sin que mostrara algún otro hallazgo de relevancia.

Se inició con abordaje para la pérdida de peso del paciente, para lo cual se pidió panel viral que resultó negativo. Se solicitaron marcadores tumorales con resultados negativos. Además, se realizó de nueva cuenta tomografía con presencia de nódulos pulmonares bilaterales, cambios inflamatorios a nivel pancreático y aumento de tamaño de ganglios a múltiples niveles, así como aumento de tamaño de glándulas submaxilares. Debido a los antecedentes de pancreatitis crónica, la pérdida de peso y la presencia

de inflamación de glándula submaxilar, se sospechó que hubiera enfermedad por IgG4. Se decidió programar interconsulta con el Servicio de Cirugía General para la toma de biopsia de masa submaxilar y se solicitaron los niveles de inmunoglobulinas con los siguientes resultados: IgG: 1831; IgA: 330; IgM 34. Por la presencia de nódulos pulmonares, se programó interconsulta con el Servicio de Neumología para la toma de biopsia por medio de broncoscopia, la cual no fue realizada por inaccesibilidad de los nódulos a broncoscopio; además, se solicitó panendoscopia de tubo digestivo en la que se encontró duodenitis leve y enfermedad diverticular no complicada. La biopsia de glándula maxilar reportó infiltrado inflamatorio linfoplasmocítico con folículos linfoides, compatible con sialoadenitis por IgG 4 (figura 2). Se hizo una medición de los niveles séricos y los subtipos de IgG, ante lo que surgieron los siguientes resultados: IgG subclase 4: 815; IgG en suero: 1883. En conjunto con los datos clínicos y los datos previamente mencionados, se confirmó la IgG4 ER. Se envió al paciente al Servicio de Reumatología a partir de lo cual inició tratamiento con rituximab 1 g IV a los días 0 y 15, además de inicio de prednisona 20 mg por día con dosis decreciente durante un mes y posteriormente con uso de prednisona 5 mg diario y mantenimiento con metotrexato tabletas 2.5 mg, 2 tabletas cada 72 horas, con lo que el paciente continúa hasta la actualidad.

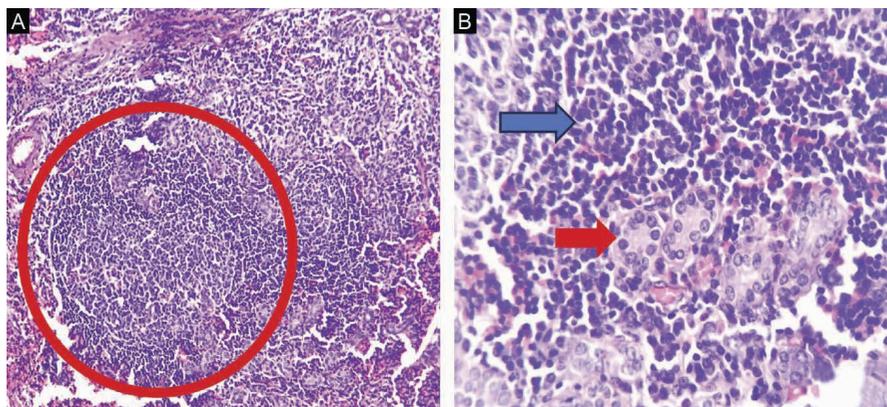
En el seguimiento del paciente se apreció mejoría de la sintomatología, pues ya no tuvo pérdida de peso ni otros síntomas. Se solicitó de nueva cuenta tomografía de control en la cual no se evidenció la inflamación a nivel pancreático ni los nódulos pulmonares (figura 3). El paciente continúa en seguimiento médico.

Figura 1 Tomografía axial computarizada (TAC) tomada al inicio del padecimiento (2021)



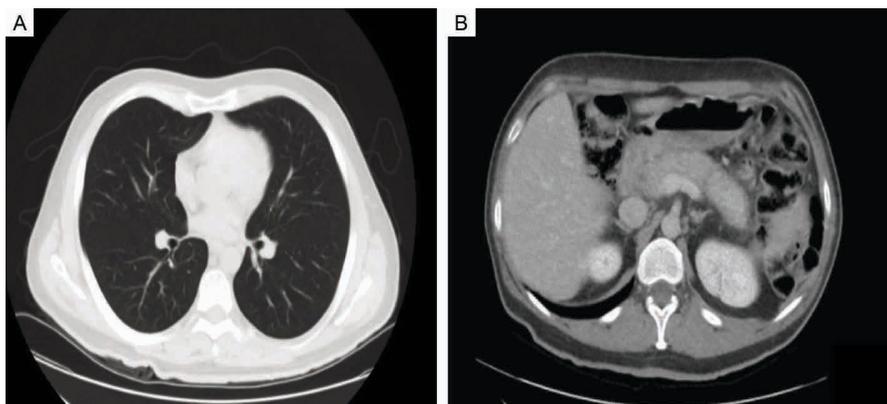
A: TAC con presencia de nódulo pulmonar en la periferia del hemitórax izquierdo, como se observa en la flecha azul. B: se observa el aumento del tamaño a nivel pancreático, además de la pérdida de la morfología de este, como se observa en la flecha roja

Figura 2 Corte histológico de glándula submaxilar con tinción de hematoxilina y eosina



A: corte 10 x, donde se observa extenso infiltrado linfoplasmocítico con presencia de folículos linfoides (dentro del círculo). B: corte 40 x, donde se observa acino glandular (flecha roja) e infiltrado linfoplasmocítico (flecha azul) con pérdida de la arquitectura glandular

Figura 3 Tomografía axial computarizada posterior al inicio del tratamiento de 2022



A: TAC de tórax, corte axial, que muestra la desaparición de nódulos pulmonares después del uso del rituximab. B: TAC de abdomen, corte axial, donde se muestra la reducción del tamaño de la cabeza del páncreas

Discusión

La IgG4 ER es un trastorno fibroinflamatorio inmunomediado que se caracteriza por densos infiltrados linfoplasmocitarios, fibrosis estoriforme y flebitis obliterante.¹¹

En el caso de nuestro paciente, este cumple con lo observado en otros artículos en relación con el grupo etario y el sitio de afectación, ya que el principal órgano afectado es el páncreas.¹² En cuanto al cuadro clínico, las manifestaciones presentadas y compatibles con la enfermedad son pérdida de peso,¹³ aumento de volumen de glándulas salivales¹⁴ y afectación a nivel pancreático: con presencia de diabetes mellitus y esteatorrea presentada posterior al inicio del cuadro clínico y la afectación del árbol biliar con presencia de estenosis del colédoco,^{15,16} además de antecedente de enfermedades atópicas, como se describe en la literatura.^{17,18}

En relación con los criterios establecidos por la ACR/EULAR, el paciente tuvo un puntaje de 37, el cual fue suficiente para establecer el diagnóstico.^{19,20}

En cuanto al tratamiento, el rituximab se asocia con mayores tasas a la remisión.²¹ Hay múltiples terapias de mantenimiento, entre las cuales encontramos el uso de azatioprina, ácido micofenólico, leflunomida, metotrexato, en conjunto con glucocorticoides.²² En el caso de nuestro paciente continuó con tratamiento con prednisona y metotrexato con buenos resultados.

En relación con este caso, el retraso en el diagnóstico probablemente se deba a la falta de integración del cuadro clínico y a que en muchas de las ocasiones esta enfermedad no se aborda en la mayoría de los hospitales, dado que se requiere de un conocimiento del padecimiento

para poder sospechar de su presencia; sin embargo, con la publicación de este tipo de casos se abre la puerta a la generación de conocimiento para poder tener diagnósticos certeros (el cuadro I, que se presenta como anexo, expone algunos casos reportados en la literatura).

Conclusiones

La IgG4 ER es una enfermedad poco común que no se considera como diagnóstico diferencial, lo cual lleva a retrasos diagnósticos. Debido a ello es importante conocer su forma de presentación y los órganos que son afectados de manera predominante. Este artículo tiene relevancia por lo poco común e infradiagnosticada que está la IgG4 ER y que comúnmente se diagnostica después de la presencia

de complicaciones. En el caso de nuestro paciente hubo un retraso de 2 años del diagnóstico, lo cual tiene implicaciones pues gracias a eso presentó múltiples complicaciones.

Agradecimientos

Queremos dar las gracias a nuestro paciente por consentir la publicación de su caso y al doctor Gerardo Guerrero por la orientación con las imágenes de los cortes histológicos.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

- Hegade VS, Sheridan MB, Huggett MT. Diagnosis and management of IgG4-related disease. *Frontline Gastroenterol.* 2019;10(3):275-83. doi: 10.1136/flgastro-2018-101001
- Tanaka Y, Stone JH. Perspectives on current and emerging therapies for immunoglobulin G4-related disease. *Mod Rheumatol.* 2023;33(2):229-36.
- Martín-Nares E, Hernández-Molina G, Priego-Ranero AA, et al. Peripheral Immunophenotype in IgG4-Related Disease and Its Association with Clinical Phenotypes and Disease Activity. *Cells.* 2023;12(4).
- Wallace ZS, Miles G, Smolkina E, et al. Incidence, prevalence and mortality of IgG4-related disease in the USA: a claims-based analysis of commercially insured adults. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(7):957.
- Maritati F, Peyronel F, Vaglio A. IgG4-related disease: A clinical perspective. *Rheumatology (United Kingdom).* 2020;59:123-31.
- Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: An analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(3):406-12.
- Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ.* 2020;369:m1067. doi: 10.1136/bmj.m1067
- Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis & Rheumatology.* 2015;67(7):1688-99. doi: 10.1002/art.39132
- Hegade VS, Sheridan MB, Huggett MT. Diagnosis and management of IgG4-related disease. *Frontline Gastroenterol.* 2019;10(3):275-83. doi: 10.1136/flgastro-2018-101001
- Zhou W, Murray T, Cartagena L, et al. IgG4-Related Disease as Mimicker of Malignancy. *SN Compr Clin Med.* 2021;3:1904-13. doi: 10.1007/s42399-021-00957-6
- Zongfei J, Lingli C, Ying S, et al. Clinical and pathological predictors of relapse in IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1).
- Karadeniz H, Vaglio A. IgG4-related disease: a contemporary review. *Turk J Med Sci.* 2020;50(SI-2):1616-31. doi: 10.3906/sag-2006-375.
- Legatowicz-Koprowska M. IgG4-related disease: why is it so important? *Cent Eur J Immunol.* 2018;43(2):204-8. doi: 10.5114/ceji.2018.77391
- Puxeddu I, Capecchi R, Carta F, et al. Salivary Gland Pathology in IgG4-Related Disease: A Comprehensive Review. *J Immunol Res.* 2018;2018:6936727. doi: 10.1155/2018/6936727
- Williams DM, Nawaz A, Srivastava B, et al. IgG4-related pancreatitis: An uncommon cause of hyperglycaemia. *BMJ Case Rep.* 2020;13(4).
- Nadi A, Benhayoun Y, Cherkaoui R, et al. Case Series of Autoimmune Pancreatitis and IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *Cureus.* 2022;14(7):e26657. doi: 10.7759/cureus.26657
- D'Astous-Gauthier K, Ebbo M, Chanez P, et al. Implication of allergy and atopy in IgG4-related disease. *World Allergy Organ J.* 2023;16(4):100765. doi: 10.1016/j.waojou.2023.100765
- Michailidou D, Schwartz DM, Mustelin T, et al. Allergic Aspects of IgG4-Related Disease: Implications for Pathogenesis and Therapy. *Front Immunol.* 2021;12:693192. doi: 10.3389/fimmu.2021.693192
- Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis and Rheumatology.* 2020;72(1):7-19.
- Kogami M, Abe Y, Ando T, et al. Performance of classification and diagnostic criteria for IgG4-related disease and comparison of patients with and without IgG4-related disease. *Sci Rep.* 2023;13(1).
- Ebbo M, Grados A, Samson M, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One.* 2017;12(9).
- Lanzillotta M, Della-Torre E, Wallace ZS, et al. Efficacy and safety of rituximab for IgG4-related pancreato-biliary disease: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol.* 2021;21(7):1395-401.
- De Las Heras Flórez S, Pérez MC, Sanz Díaz CT, et al. IgG4-related disease: a case report. *Adv Lab Med.* 2020;1(1):20190045. doi: 10.1515/almed-2019-0045

Anexo: cuadro I Casos clínicos reportados en la literatura

País	Año	Sexo	Edad	Breve descripción del caso
Estados Unidos ¹⁶	2022	Hombre	60 años	El paciente ingresó en una unidad de gastroenterología debido una apendicectomía. Presentó ictericia durante 4 meses con prurito, dolor abdominal y astenia. Su historial médico solo incluía resección transuretral de próstata en 2021. Se realizó abordaje y se estableció el diagnóstico de colangitis esclerosante por IgG4
Estados Unidos ¹⁶	2022	Hombre	35 años	Paciente remitido a un servicio de urgencias por dolor epigástrico agudo con diarrea. Su historial médico incluyó pancreatitis aguda recurrente en 2015 y 2022. Se inició abordaje y se diagnosticó pancreatitis por IgG4
Santa Cruz de Tenerife, España ²³	2015	Mujer	29 años	Paciente de 29 años con historia de rinitis alérgica que acudió a consulta en diciembre de 2015 con historia de astenia de 6 meses de evolución y pérdida de peso de 10 kg, sin hallazgos relevantes en la exploración física. En los paraclínicos presentó colestasis y eosinofilia. Se realizó estudio de imagen con presencia de adenopatías a nivel renal y periportal. Se tomó biopsia inguinal que reportó infiltración linfoplasmocítica y se solicitaron subclases de IgG por sospecha de enfermedad por IgG4, con IgG4 de 652 mg/dL. Debido al cuadro clínico, a la histopatología y a los niveles de inmunoglobulinas, se llegó al diagnóstico de enfermedad por IgG4