

Enfermedad Relacionada con IgG4: Una Condición Fibroinflamatoria Compleja

La enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD) representa una condición fibroinflamatoria única que se caracteriza por su tendencia a desarrollar lesiones tumefactas en múltiples órganos del cuerpo. Esta enfermedad sistémica puede afectar prácticamente cualquier órgano o sistema, manifestándose con un cuadro clínico extraordinariamente variado que desafía el diagnóstico temprano y requiere un enfoque multidisciplinario para su manejo adecuado.

Los órganos más frecuentemente comprometidos incluyen el páncreas, el árbol biliar, las glándulas salivales mayores como las submandibulares y parótidas, los tejidos periorbitarios, los riñones, los pulmones, los ganglios linfáticos y el retroperitoneo. Sin embargo, la enfermedad no se limita a estos sistemas, habiéndose documentado también afección de las meninges, aorta, próstata, tiroides, pericardio y piel. Curiosamente, se cree que raramente afecta el parénquima cerebral, las articulaciones, la médula ósea y la mucosa intestinal, lo que añade complejidad al espectro de presentación clínica.

El diagnóstico de IgG4-RD requiere una correlación cuidadosa entre hallazgos clínicos, serológicos, radiográficos y patológicos. Aunque la biopsia no siempre es necesaria en casos típicos, frecuentemente se realiza para descartar procesos malignos, dado que las lesiones tumefactas pueden simular neoplasias. Esta enfermedad comprende varios trastornos que anteriormente se consideraban entidades específicas de órganos distintas, siendo la pancreatitis autoinmunitaria tipo 1 el paradigma reconocido desde el año 2000.



Características Histopatológicas y Diagnóstico

Los datos histopatológicos de la IgG4-RD son notablemente consistentes en todos los órganos afectados, proporcionando un patrón reconocible que facilita el diagnóstico cuando se correlaciona adecuadamente con los hallazgos clínicos. El infiltrado linfoplasmacítico característico contiene un alto porcentaje de células plasmáticas positivas para IgG4, organizadas en un patrón distintivo que irradia desde los centros germinativos.

Un hallazgo patognomónico es el patrón de fibrosis "estoriforme", término derivado del latín *storea* que significa "tapete tejido", describiendo la apariencia entrelazada de las fibras de colágeno. Este patrón se acompaña de una tendencia característica a dañar los vasos sanguíneos, especialmente las venas, mediante lesiones obstructivas conocidas como "flebitis obstructiva". Adicionalmente, se observa eosinofilia hística de leve a moderada en la mayoría de los casos.



Infiltrado Linfoplasmacítico

Alto porcentaje de células plasmáticas IgG4 positivas organizadas en patrón característico



Fibrosis Estoriforme

Patrón distintivo de fibrosis que simula un tapete tejido



Flebitis Obstructiva

Daño característico de vasos sanguíneos, especialmente venas



Eosinofilia Hística

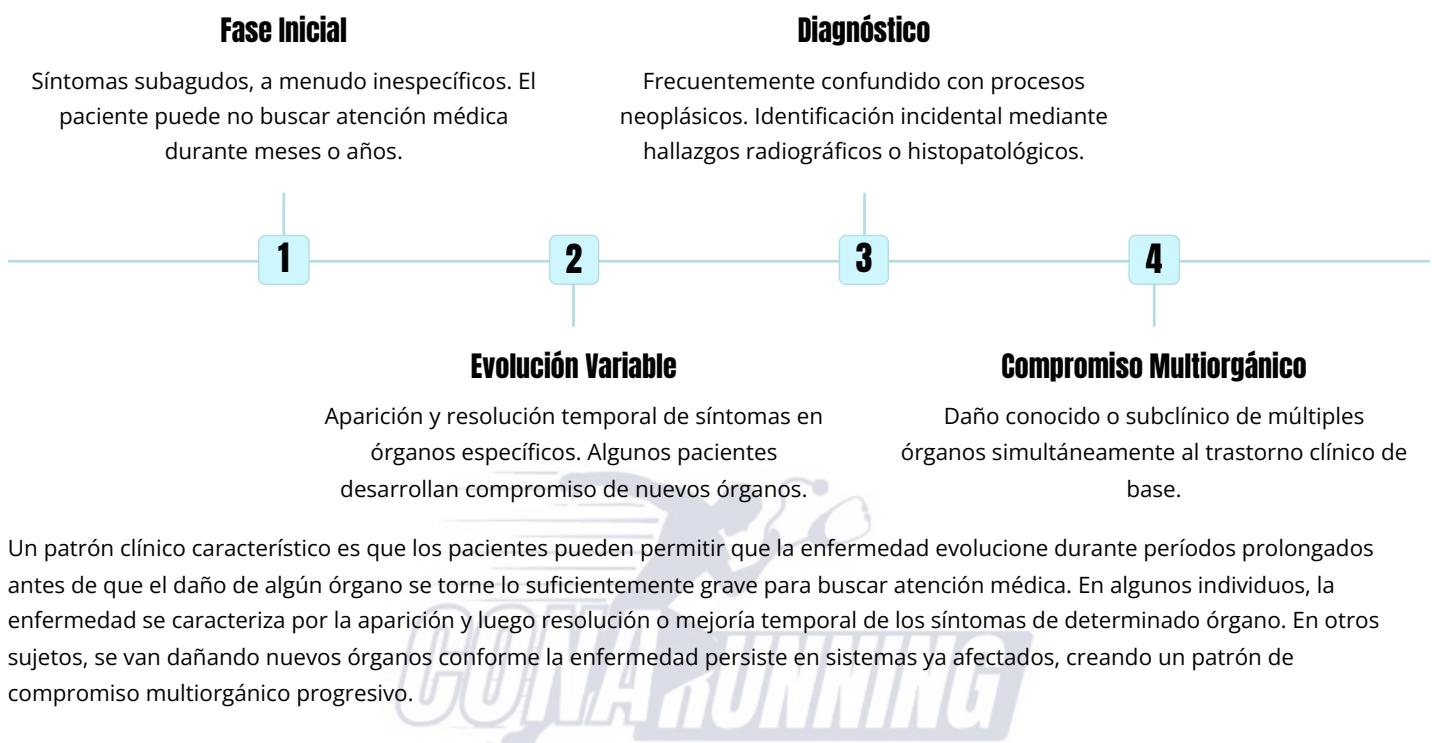
Infiltrado eosinofílico de leve a moderado en tejidos afectados

El infiltrado inflamatorio está compuesto por una mezcla compleja de linfocitos T y B. Los linfocitos B típicamente se organizan en centros germinativos, mientras que las células plasmáticas que se tiñen con anticuerpos contra CD19, CD138 e IgG4 parecen irradiar hacia afuera de estos centros. Los linfocitos T, predominantemente CD4+, se distribuyen de forma más difusa en la lesión y suelen ser el tipo celular más abundante. También se observan fibroblastos, histiocitos y eosinófilos en cantidades moderadas.

La confirmación del diagnóstico requiere inmunohistoquímica con anticuerpos contra IgG4. Las células plasmáticas IgG4 positivas predominan dentro de la lesión, aunque pueden estar presentes células plasmáticas portadoras de inmunoglobulinas de cada subclase. La cantidad se cuantifica contando el número de células por campo de gran aumento o calculando la proporción entre IgG4 y el número total de células plasmáticas portadoras de IgG. En fases avanzadas con predominio de fibrosis, la proporción IgG4:IgG total y el patrón de fibrosis son más importantes que el número absoluto de células IgG4 positivas.

Manifestaciones Clínicas y Presentación de la Enfermedad

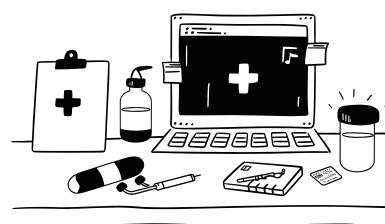
La IgG4-RD generalmente se manifiesta de manera subaguda, y sorprendentemente, incluso cuando hay lesiones en varios órganos, los pacientes no suelen presentar fiebre ni elevación dramática de la proteína C reactiva. Esta presentación relativamente silenciosa puede retrasar el diagnóstico durante meses o incluso años. Sin embargo, algunos pacientes reportan pérdida de peso significativa en el transcurso de meses, principalmente debido a insuficiencia pancreática exocrina. La falla endocrina del páncreas que conduce a diabetes mellitus también es una complicación frecuente y debilitante.



Un patrón clínico característico es que los pacientes pueden permitir que la enfermedad evolucione durante períodos prolongados antes de que el daño de algún órgano se torne lo suficientemente grave para buscar atención médica. En algunos individuos, la enfermedad se caracteriza por la aparición y luego resolución o mejoría temporal de los síntomas de determinado órgano. En otros sujetos, se van dañando nuevos órganos conforme la enfermedad persiste en sistemas ya afectados, creando un patrón de compromiso multiorgánico progresivo.

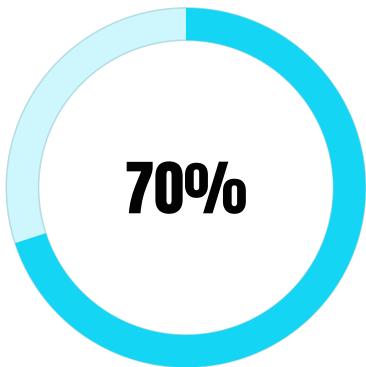
Características Distintivas

- Enfermedades alérgicas asociadas: atopía, eccema, asma, pólipos nasales, sinusitis
- Eosinofilia periférica leve frecuente
- Formación de lesiones tumefactas que imitan procesos neoplásicos
- Pseudotumores en múltiples sistemas orgánicos
- Algunos pacientes requieren cirugías mayores antes del diagnóstico correcto



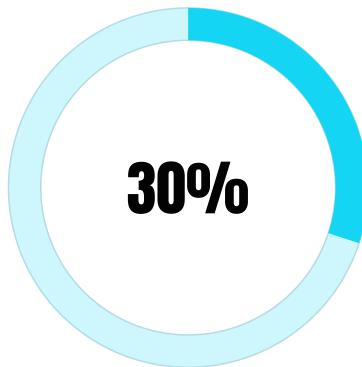
La IgG4-RD causa frecuentemente morbilidad importante y puede provocar falla de órganos, aunque lo más común es que genere daño de forma subaguda. Se desarrollan lesiones osteolíticas ocasionales en los senos paranasales, la cabeza y los espacios del oído medio que imitan a la poliangitis granulomatosa. A menudo se desarrolla fibrosis sustancial en regiones como el retroperitoneo antes de establecer el diagnóstico, generando atrapamiento ureteral, hidronefrosis, uropatía posobstructiva y atrofia renal. La colangitis relacionada con IgG4 no tratada puede provocar insuficiencia hepática en meses, mientras que la aortitis puede producir aneurismas y disecciones potencialmente mortales.

Datos Serológicos y Epidemiología



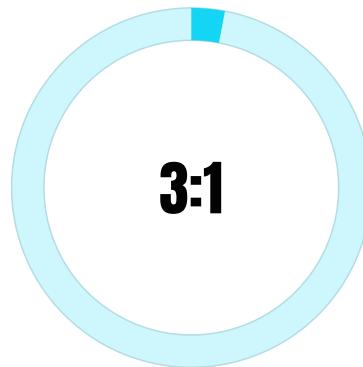
Pacientes con IgG4 Elevada

La mayoría presenta concentraciones séricas altas de IgG4, aunque el rango de elevación varía significativamente



IgG4 Normal

Tienen concentraciones normales a pesar de características histopatológicas clásicas, generalmente con afección de menos órganos



Proporción Hombre:Mujer

En pancreatitis autoinmunitaria en Japón, con predominancia masculina en adultos y ancianos

La mayoría de los sujetos con IgG4-RD presenta concentraciones séricas elevadas de IgG4, aunque el rango de elevación varía de manera importante. En ocasiones se encuentran concentraciones 30 a 40 veces más altas que el límite superior normal, generalmente en individuos con afectación simultánea de múltiples sistemas. Sin embargo, aproximadamente 30% de los pacientes mantiene concentraciones séricas de IgG4 normales a pesar de tener características histopatológicas e inmunohistoquímicas clásicas. En estas personas, la enfermedad por lo general afecta a menos órganos.

La correlación entre las concentraciones séricas de IgG4, la actividad de la enfermedad y la necesidad de tratamiento es imprecisa. Las concentraciones en suero de IgG4 por lo general disminuyen rápidamente con el tratamiento, pero a menudo no se normalizan por completo. Los pacientes pueden experimentar remisiones clínicas y mantener concentraciones séricas de IgG4 elevadas de forma persistente. Sin embargo, después del tratamiento y la respuesta de la enfermedad, el aumento constante de la concentración sérica de IgG4 ayuda a identificar a los pacientes con riesgo de exacerbaciones clínicas.

- Efecto Prozona:** Las concentraciones de IgG4 en suero se cuantifican con análisis de nefelometría. En presencia de concentraciones extremadamente altas, estas pruebas pueden generar valores bajos falsos por el efecto prozona. Es necesario considerar este efecto cuando los resultados parecen inconsistentes con las características clínicas, y puede corregirse mediante dilución de la muestra de suero en el laboratorio.

Perfil Epidemiológico

De forma típica, los pacientes con IgG4-RD son varones adultos o ancianos. Esta distribución contrasta evidentemente con la prevalencia de muchos trastornos autoinmunitarios clásicos, que tienden a afectar a mujeres jóvenes. La predominancia masculina es particularmente notable en manifestaciones como nefritis tubulointersticial y fibrosis retroperitoneal.

Variaciones por Órgano

Entre las manifestaciones que involucran órganos de la cabeza y el cuello (órbitas, glándulas lagrimales y glándulas salivales mayores), la proporción entre varones y mujeres es generalmente 1:1, sugiriendo diferentes mecanismos fisiopatológicos según la localización.

Fisiopatología y Estrategias de Tratamiento

Pese a la importancia que se confiere a la IgG4 en el nombre de esta enfermedad, no se cree que esta molécula participe directamente en la fisiopatología en la mayor parte de los órganos. Las moléculas de IgG4 tienen la capacidad única de intercambiar fragmentos Fab, un fenómeno en el cual se separan las dos mitades de la molécula y se unen con mitades de moléculas con diferente especificidad antigenica. Como resultado de este intercambio, los anticuerpos IgG4 no se unen con firmeza al antígeno y tienen baja afinidad por la proteína C1q y los receptores Fc, considerándose generalmente como inmunoglobulinas no inflamatorias.



Linfocitos T CD4+ Cítotóxicos

Célula singular que elabora interferón gamma, factor-beta del crecimiento de linfocitos T e interleucina-1, contribuyendo a la fibrosis estoriforme

Productos Cítotóxicos

Elaboran perforina, granzimas A y B y granulolisinina, con potencial cítotóxico directo sobre tejidos

Expansión Oligoclonal

Pronunciada en tejidos afectados, sugiriendo que esta célula es un conductor directo de la enfermedad

Enfoque Terapéutico

El compromiso de órganos vitales debe tratarse de forma intensiva, ya que la IgG4-RD puede causar disfunción grave y falla orgánica. En poco tiempo, la enfermedad agresiva puede llevar a hepatopatía en etapa terminal, daño permanente de la función pancreática, atrofia renal, disección o aneurismas aórticos y lesiones destructivas de los senos y rinofaringe. Sin embargo, no todas las manifestaciones requieren tratamiento inmediato, debido a que en muchos pacientes el padecimiento no produce síntomas inicialmente.

01

Glucocorticoides de Primera Línea

Comenzar con 40 mg de prednisona al día, disminuyendo gradualmente hasta eliminar o llegar a dosis de mantenimiento de 5 mg/día en dos o tres meses. La respuesta clínica suele ser rápida y llamativa.

02

Rituximab como Segunda Línea

Para enfermedad recidivante o resistente a glucocorticoides. Dos dosis de 1 g por vía intravenosa, separadas por 15 días. Disminuye precipitadamente las concentraciones séricas de IgG4.

03

Terapias Dirigidas Novedosas

Incluyen inhibición de tirosina cinasa de Bruton, agotamiento de células CD19+, y acción en SLAM-F7. Actualmente en investigación en estudios clínicos.

Consideraciones Importantes

- Las remisiones prolongadas sin esteroides son poco comunes
- Alto riesgo de morbilidad inducida por esteroides en adultos y ancianos
- Rituximab puede ser apropiado como primera línea en pacientes con alto riesgo de toxicidad por glucocorticoides
- La vigilancia estrecha es esencial incluso en casos asintomáticos
- Escasa información sobre fármacos convencionales sin esteroides

El rituximab logra su efecto en parte al prevenir la repleción de células plasmáticas de corta vida que producen IgG4. Sin embargo, el efecto de la deplección de linfocitos B sobre la función de los linfocitos T puede ser aún más importante que la disminución de las concentraciones de IgG4. Se han documentado efectos específicos del rituximab sobre las células CD4+ cítotóxicas descritas en la IgG4-RD.

Los conocimientos rápidamente crecientes sobre la fisiopatología de la IgG4-RD sugieren varias estrategias dirigidas novedosas para el tratamiento de esta enfermedad, algunas de las cuales ya se están investigando en estudios clínicos. Estos tratamientos dirigidos nuevos representan esperanza para pacientes con enfermedad refractaria o aquellos que no toleran las terapias convencionales, ofreciendo opciones más específicas con potencialmente menos efectos adversos.