



Sociedad Argentina de
Reumatología

Grupo de Estudio de
Enfermedad relacionada con IgG4



II Jornada Nacional – Actualización de Enfermedad relacionada con IgG4

Lugar: Auditorio Principal Hospital Privado Universitario de Córdoba. Naciones Unidas 346.

Disertantes:

Reumatología

Sergio Paira (Hospital Cullen-Santa Fe).

Francisco Caeiro (Hospital Privado-Córdoba).

María Elena Crespo (Hospital del Milagro-Salta).

Alberto Ortiz (Hospital Cullen-Santa Fe).

Vicente Juárez (Hospital del Milagro-Salta).

Ana Bertoli (Clínica reina Fabiola-Córdoba).

Diego Baenas (Hospital Privado-Córdoba).

Emilio Benaventes (Hospital Eva Perón-Formosa).

Cristian Moreno (Reumatólogo-San Juan).

Gloria Rovai (Hospital Llanos-Corrientes).

Anatomía Patológica

Eduardo Henares (Hospital Cullen-Santa Fe).

Federico Jauk Vitali (Hospital Italiano-Buenos Aires).

Gustavo Caballero (Hospital Italiano-Buenos Aires).

María Victoria Laborié (Hospital Privado-Córdoba).

Victoria Sánchez (Hospital Privado-Córdoba)

Inmunología y Bioquímica

Brenda Ricci (Lab. Oncohematología- H. Privado)

Valeria Segura (Inmunóloga-Mendoza).

Diagnóstico por Imágenes

Maira Orozco (Hospital Privado-Córdoba)



Enfermedad Relacionada con IGG4

Generalidades

Francisco Caeiro

Servicio de Reumatología

Hospital Privado Universitario de Córdoba

Carrera de Posgrado en Reumatología / UCC

Fundación para las Ciencias Biomédicas de Córdoba

Enfermedad Sistémica Relacionada con IGG4

- Enfermedad sistémica inmuno-mediada que puede comprometer casi todos los órganos.
- Caracterizada por intensa actividad fibro-inflamatoria con formación de masas tumorales, de infiltrado de linfocitos y sobre todo de células plasmáticas IgG4+, con fibrosis característica .
- Frecuente elevación de los niveles séricos de IgG4 (70%)

Historia

- Enfermedad de Mikulicz 1888.
- Tumor de Kuttner, tiroiditis de Riedel, E. de Ormond.
- **Pancreatitis Autoinmune > IGG4 Hamano 2001.**
- Enfermedad Sistémica Relacionad con IGG4.
Kamisawa 2003.
- Se definen los criterios diagnósticos, nomenclatura, manifestaciones y histopatología 2011.
- Consenso de diagnóstico patológico ER IgG4 2012.

Historia

1888
Mikulicz

1953
Parte del S
Sjogren

2001
Pancreatitis
autoinmune
Hamano

2003
Enfermedad
Sistémica IGG4
Kamisawa

2011
Guías para
diagnóstico



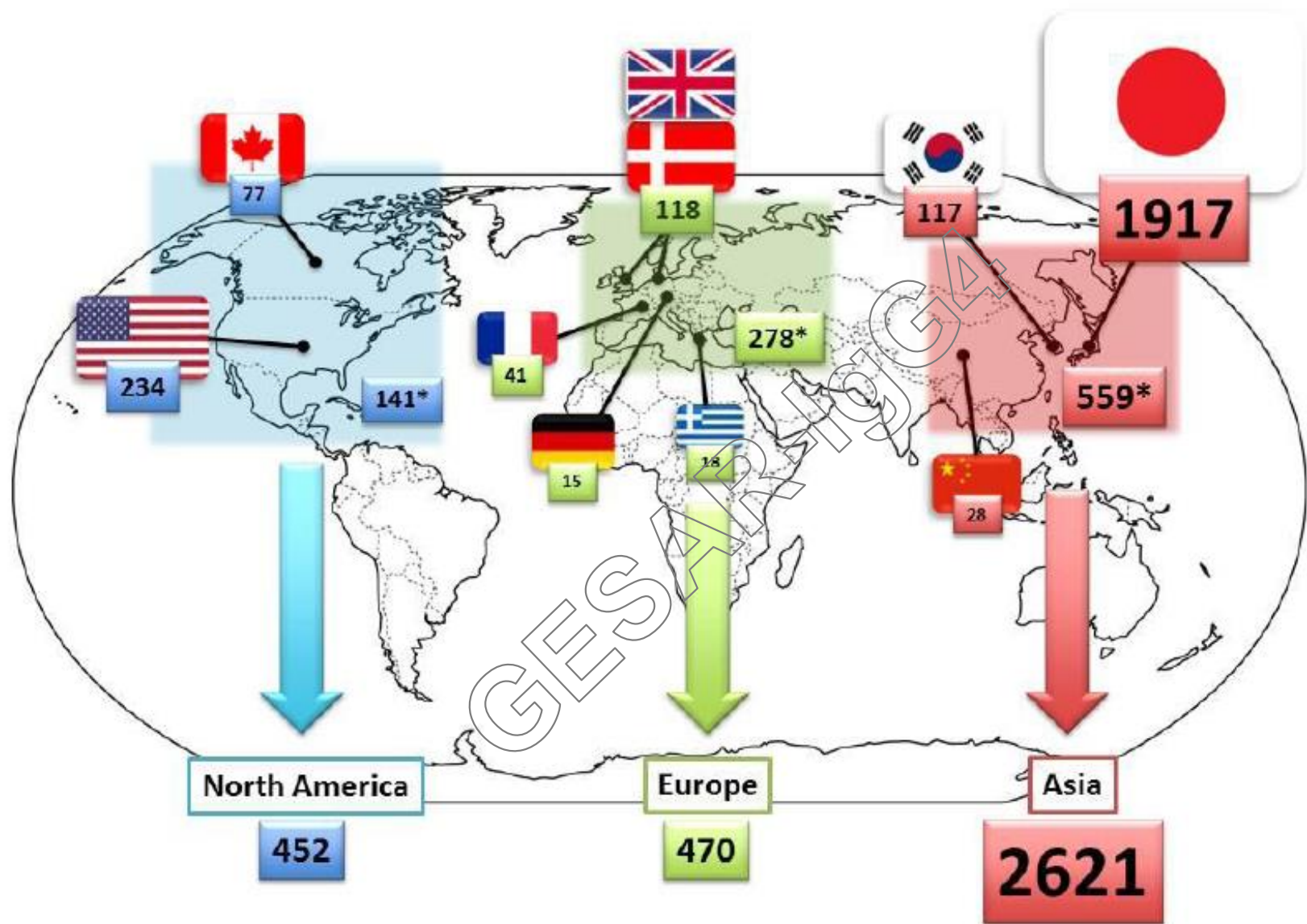
Hamano H. N Engl J Med 2001;344:732-8.
Kamisawa T.J Gastroenterology 2003;38:982-4.
Stone JH.Arthritis Rheum 2012;64:3061-7.

Historia

**Consenso de diagnóstico
patológico de ER-IgG4**

**Criterios de Clasificación
2018
EULAR & ACR**

Deshpande V. Mod Pathol.2012;25:1181-92.
Stone JH. ACR 2018.



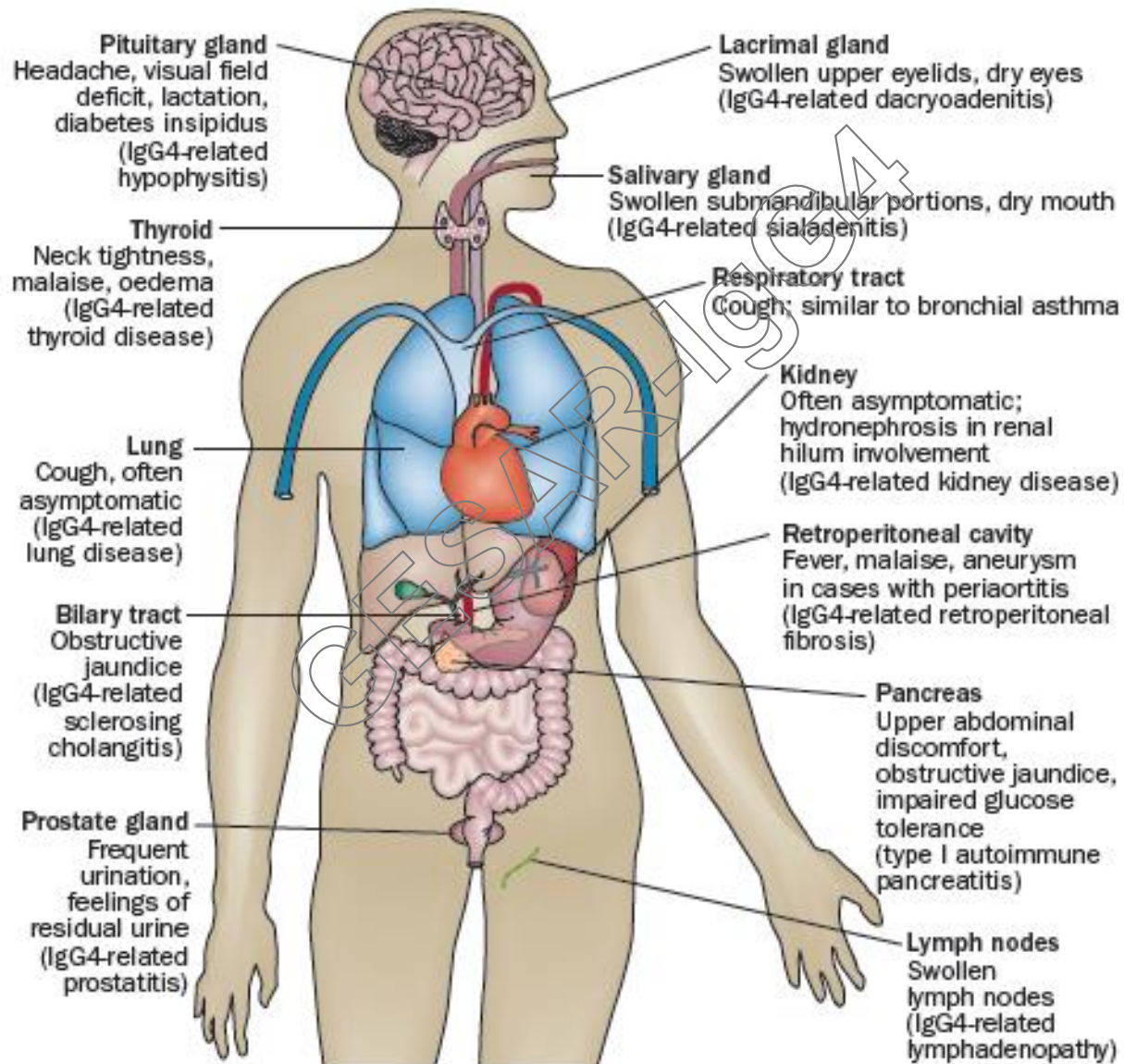
Epidemiología

- ✓ La mayoría de los pacientes son hombres (62-83%) y mayores de 50 años de edad.
- ✓ En Japón en un estudio de pancreatitis la relación hombre-mujer fue de 8:3.
- ✓ La excepción es pacientes con compromiso de cabeza y cuello en que la distribución por sexo es casi igual.
- ✓ La prevalencia de PA en Japón es de 0.8 casos por 100.000 personas y el 6% de las de pancreatitis crónica. La prevalencia de ER con IGG-4 6 casos por 100.000

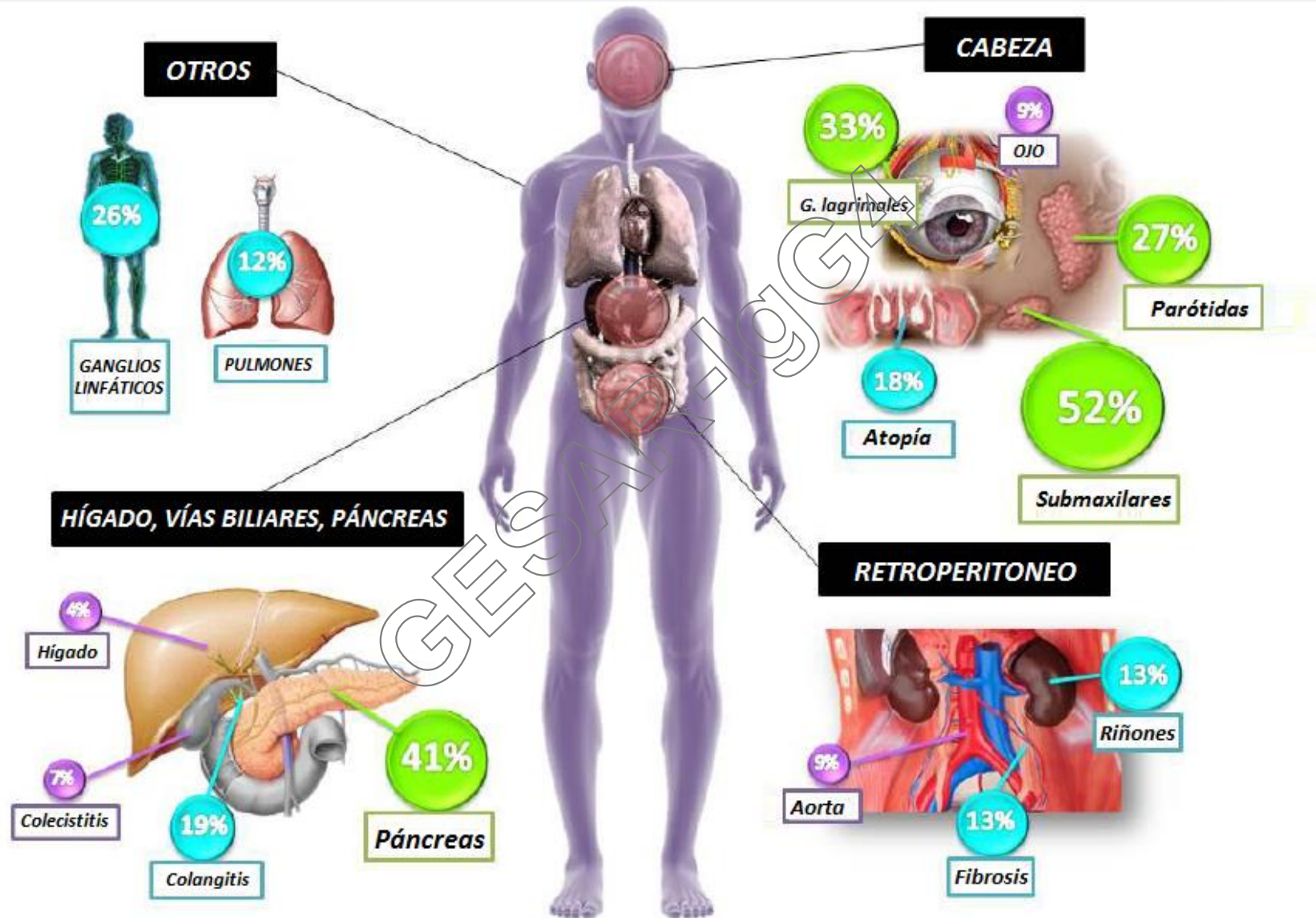
Nomenclaturas

- Enfermedad Sistémica Relacionada con IGG-4
- Enfermedad Esclerosante Relacionada con IGG-4
- Fibroesclerosis Multifocal
- Enfermedad Linfoproliferativa Multiorgánica por IGG-4
- Síndrome Plasmocítico Relacionado con IGG-4

Enfermedad Sistémica Relacionada con IGG4

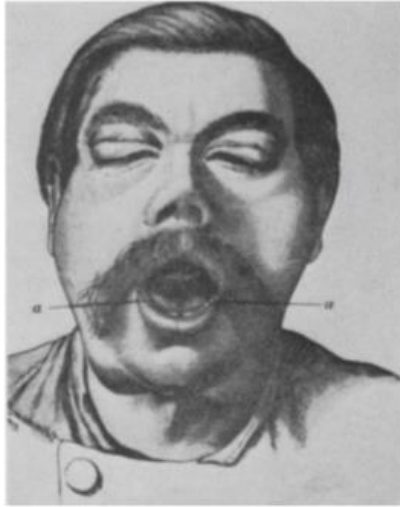


ER-IgG4



Diferencias

Mikulicz (MD)



S de Sjôgren



Clínica : - Inflamación persistente y bilateral

Sexo: - $H > M$

Patología: - Infiltración linfoplasmocítico y con folículos linfoides.

Serología: - Negativa

Corticoides: - Mejoría de la sequedad

- Inflamación transitoria

- $M > H$

- Destrucción de los conductos

- Anti Ro y La positivos

- Poca respuesta.

Criterios Diagnósticos

- 1) Agrandamiento difuso o localizado o masa tumoral de uno o mas órganos.
- 2) IGG 4 en el **suero > de 135 mg/dl.**
- 3) Hallazgos Histopatológicos:
 - a) Prominente infiltración con linfocitos y plasmocitos, y sin infiltración con neutrófilos.
 - b) Abundante infiltración con plasmocitos IGG 4 +, mas de 10/hpf o un radio de células IGG4/ IGG + mayor del 40%.
 - c) Fibrosis “storiforme”
 - d) Flebitis obliterativa

Clinico	Serológico	Histopatología	Calidad del Dx
Compromiso de órgano: Disfunción, edema localizado o difuso	IgG4 sérica > 135 mg/dl	IgG4/IgG > 0,4 y > 10 cels IgG4 + x CAP	
1	+	2	3 = Definitivo
Criterios específicos de órgano para IgG4 (pancreatitis autoinmune, Mikulicz) = Definitivo			
Compromiso de órgano: Disfunción, edema localizado o difuso	IgG4 sérica < 135 mg/dl	IgG4/IgG > 0,4 y > 10 cels IgG4 + x CAP	
1	+	3 = Probable	
Compromiso de órgano: Disfunción, edema localizado o difuso	IgG4 sérica > 135 mg/dl	No disponible o no diagnóstica	
1	+	2 = Posible	
Compromiso de órgano: Disfunción, edema localizado o difuso	IgG4 sérica < 135 mg/dl	No disponible o no diagnóstica	
1		= No considerar	

Manifestaciones Clínica Generales

- Presentación subaguda
- Sin síntomas constitucionales
- Sin fiebre
- Sin elevación de los reactantes agudos
- Hallazgos incidentales de estudios de imágenes
- Asociación con otras manifestaciones alérgicas 40% (asma, atopía, eczema, eosinofilia)
- Varones (62-83%) de > de 50 años y contrasta con el predominio femenino de otras enfermedades como el S de Sjogren y la CBP.

Diagnóstico Laboratorio

✓ Hematológicos

- Prot C Reactiva y VSG levemente elevadas
- Anemia, trombocitosis.
- Eosinofilia periférica leve.

✓ Serología

- IgE elevada, hipergamaglobulinemia policlonal.
- Hipocomplementemia 21% (> renal)
- ANA (16-50%), FR (20%).

✓ IgG4 en suero elevado (<135 g/l)

✓ Aumento de los plasmoblastos en sangre

IgG4 en Suero Elevado

Falsos Positivos

- Normales 5%
 - Infecciones recurrentes
 - Enfermedades autoinmunes
 - Enfermedades alérgicas
 - Carcinoma
 - Fibrosis quística (p. aeruginosa)
 - Enfermedad de Castleman
 - Mieloma-IgG4
- Especificidad (60%), valor predictivo positivo (34%)

Falsos Negativos

- Fenómeno de pro zona, nefelometría con exceso antigénico, se corrige realizando diluciones.
- Pacientes con enfermedad limitada o temprana.

Imágenes

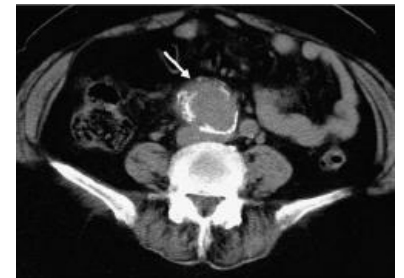
- Páncreas en salchicha



- Fibrosis retroperitoneal



- Peri-aortitis



Que es la ER IgG-4?

- ✓ Una enfermedad sistémica inmuno-mediada, similar a:
 - Sarcoidosis
 - Lupus eritematoso sistémico
 - Vasculitis asociada a ANCA.

Caso Clínico 1

ANTECEDENTES PERSONALES

- ✓ Hombre , 55 años.
- ✓ Córdoba Capital.
- ✓ Kinesiólogo.
- ✓ Tbq 20 p/a.
- ✓ **AHF** : Padre – Ca de pulmón.

MOTIVO DE CONSULTA

- ✓ Ictericia, coluria, acolia, prurito.
- ✓ Dolor abdominal en HD.10 días de evolución.
- ✓ Pérdida peso 3 kg/30 días.
- ✓ Ingesta y apetito conservados.

EXAMEN FÍSICO

- ✓ Peso 73 kg
- ✓ Talla 1,72 m
- ✓ IMC 24.6
- ✓ Ictericia Universal
- ✓ Abdomen distendido, leve dolor en HD , RHA +.



ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

GB: 11.400 (NS 72%). PCR: 10. VSG : 5 mm/h

BR total : 12.9. Directa: 10,35.

GOT : 144 - GPT : 277 - GGT : 770 - FAL : 471

Amilasa : 67

Creatinina : 1.10

VHB, VHC, HIV (-)

CEA: 6,5. Ca 19-9 : 9,7

Eco abdominal :

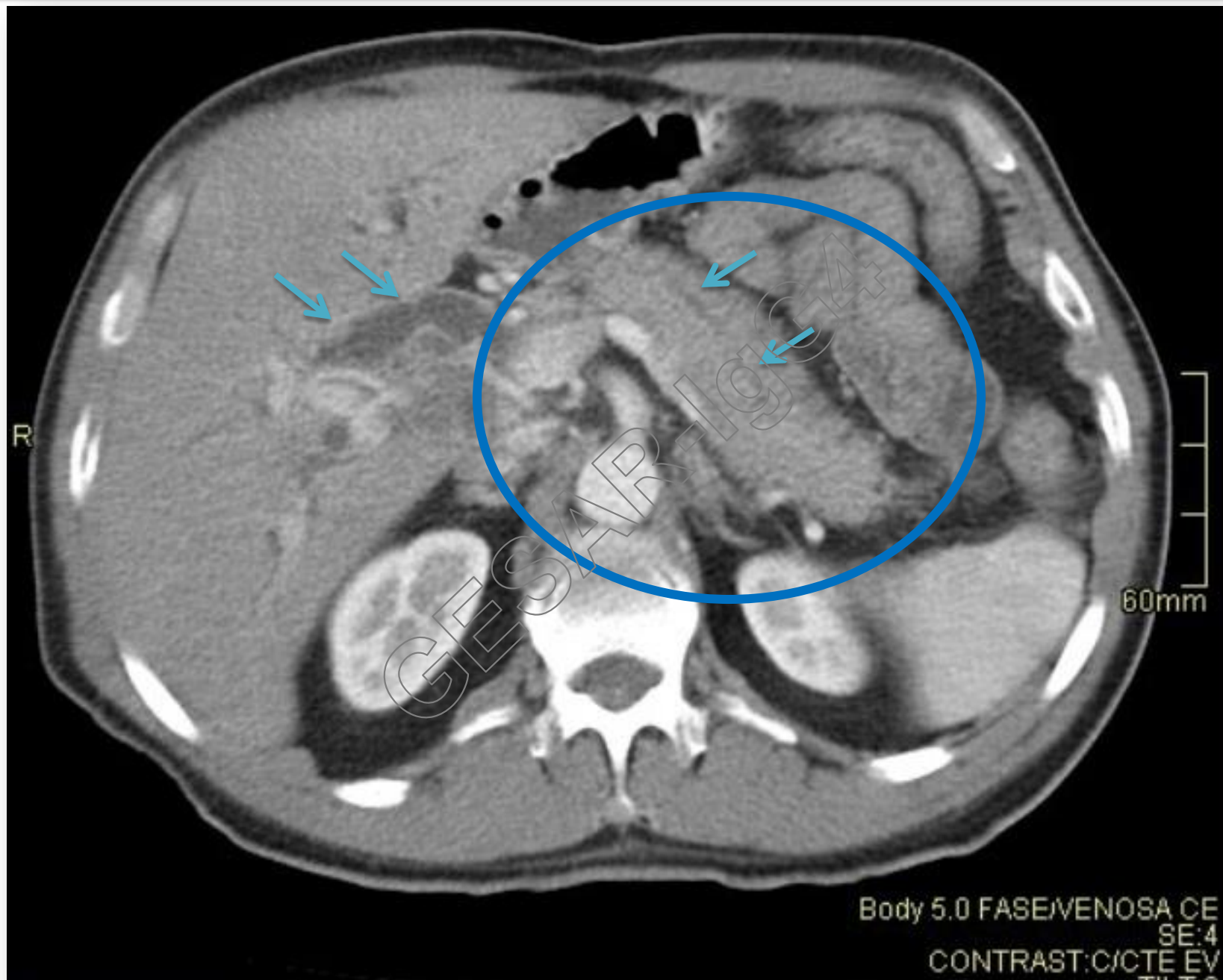
VB > tamaño. Vía biliar dilatada.

**Masa sólida hipoeoica contornos irregulares
30 x40 x 50 mm**

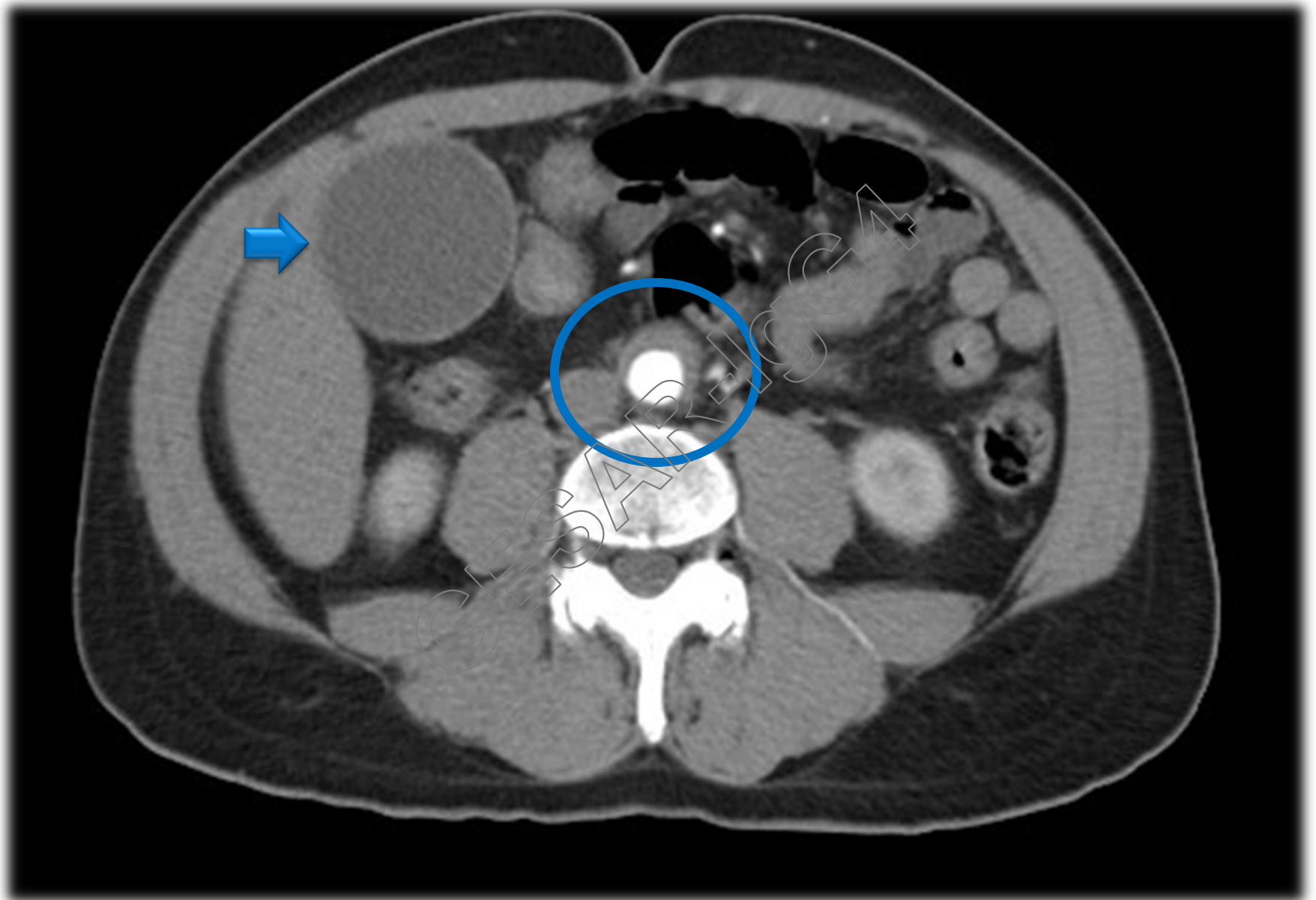
TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADA



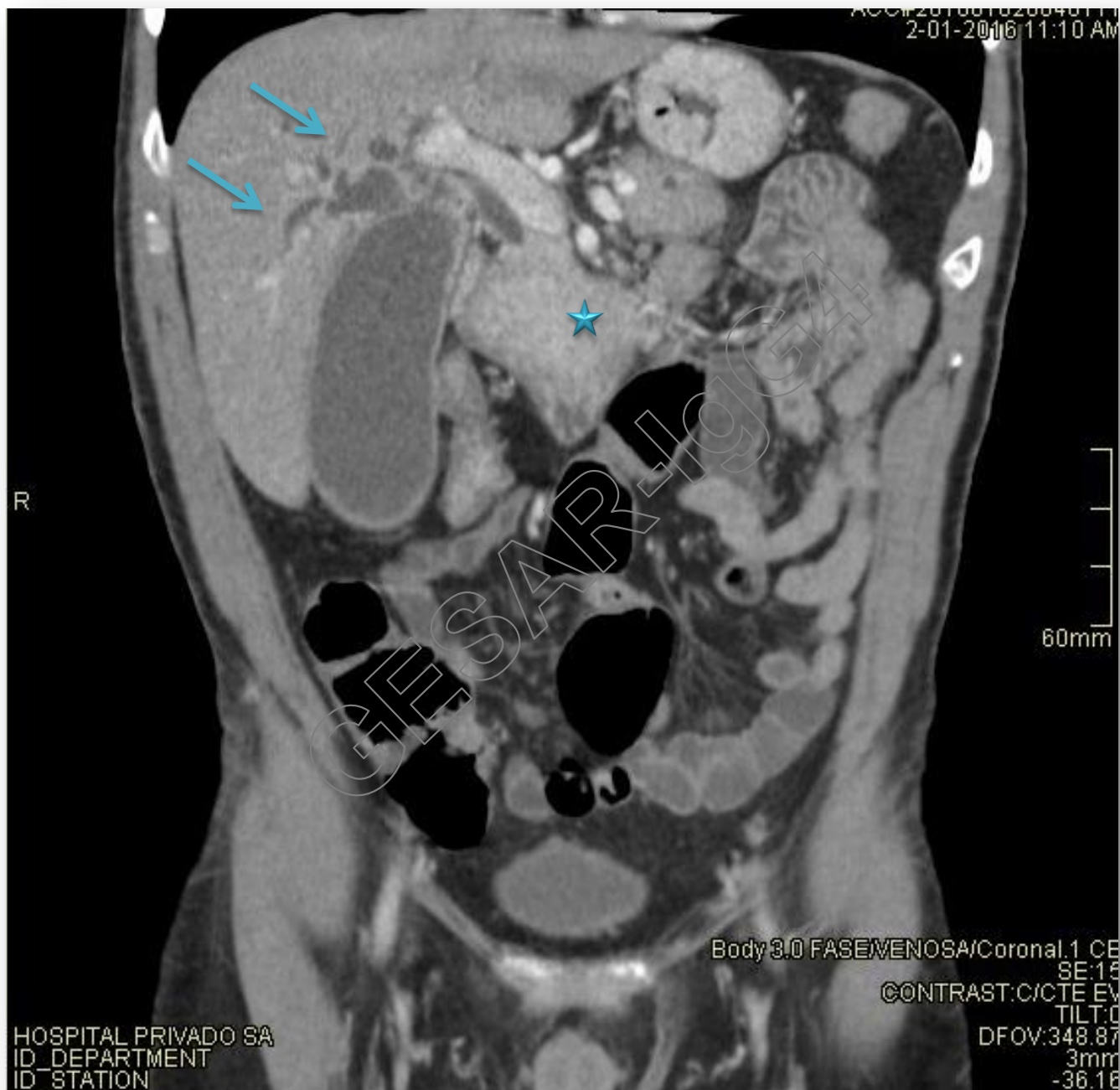
TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADA



TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADA



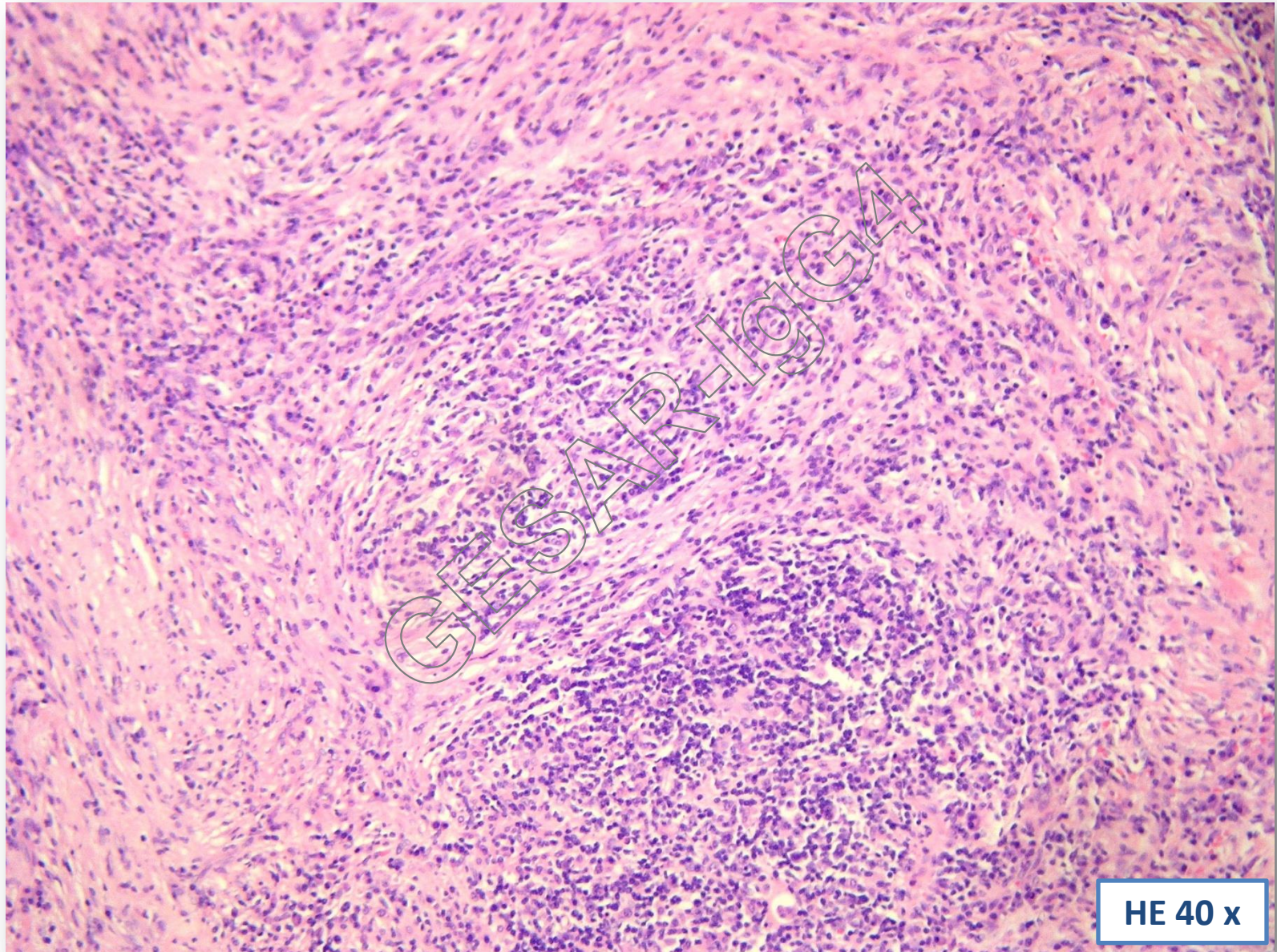
TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADA



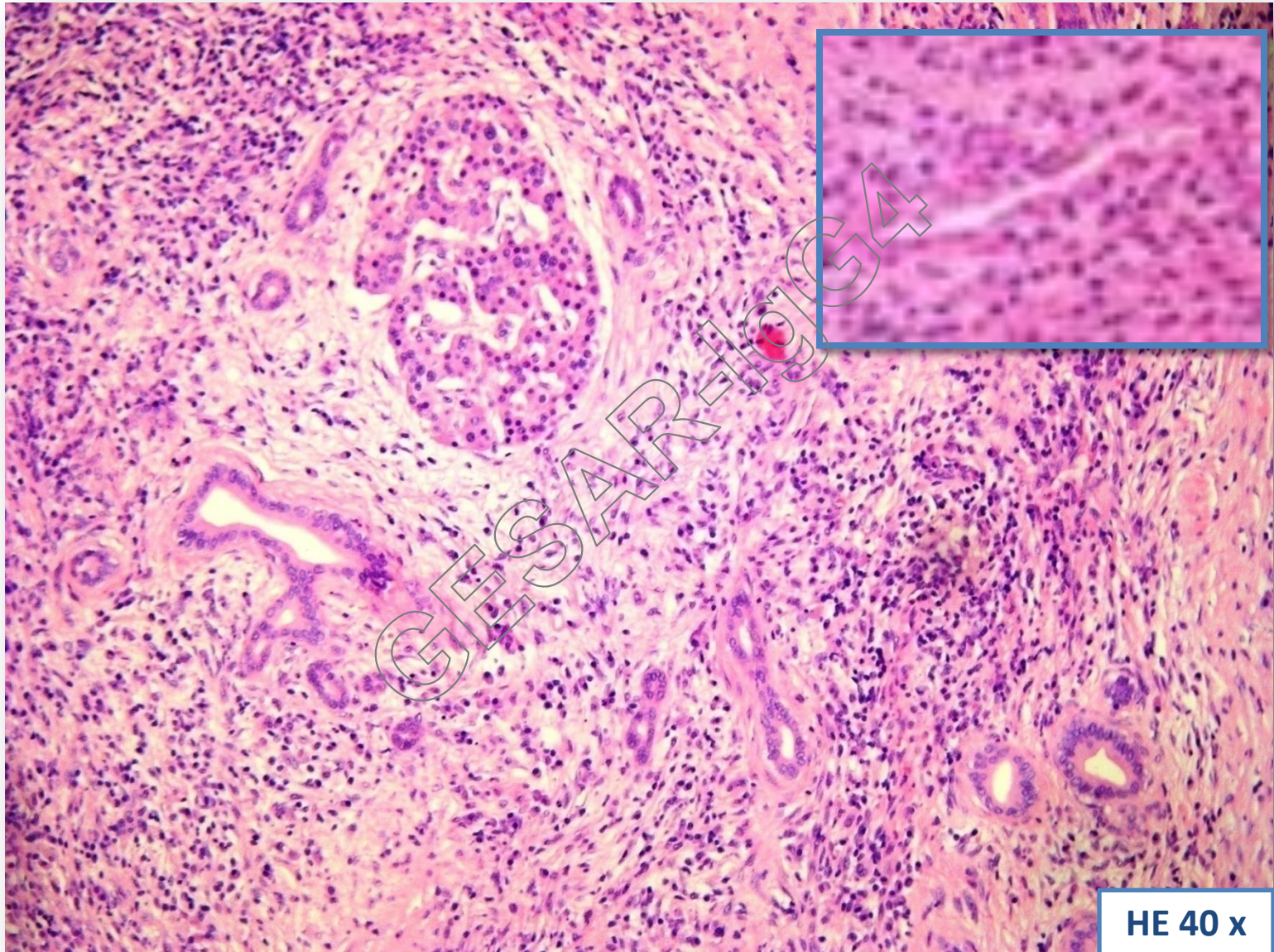


**Esplenopancreatectomía total
Reemplazo Vena Mesentérica Superior
Colectomía derecha ampliada
Colecistectomía
Ileostomía terminal**

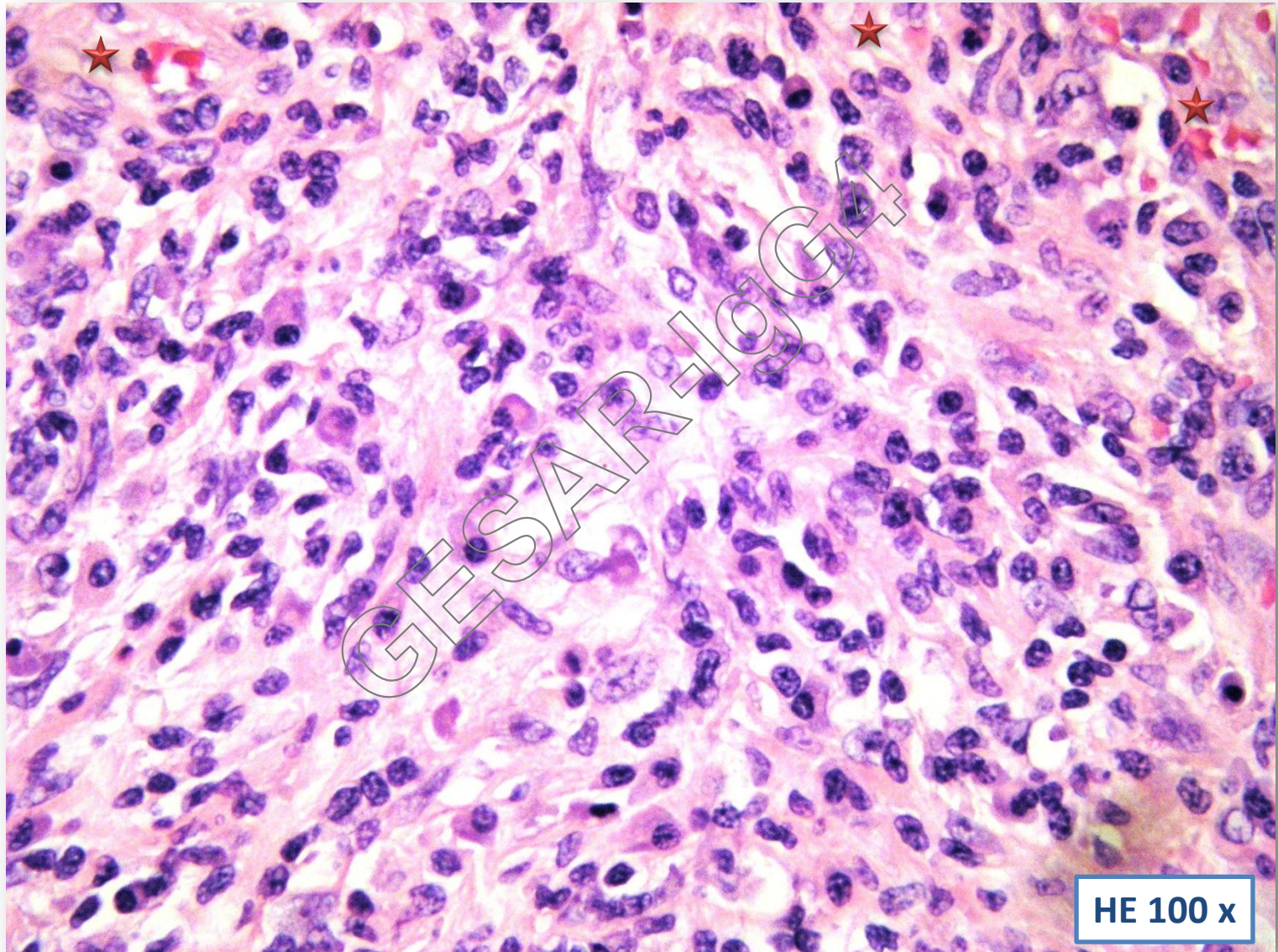
Anatomía Patológica



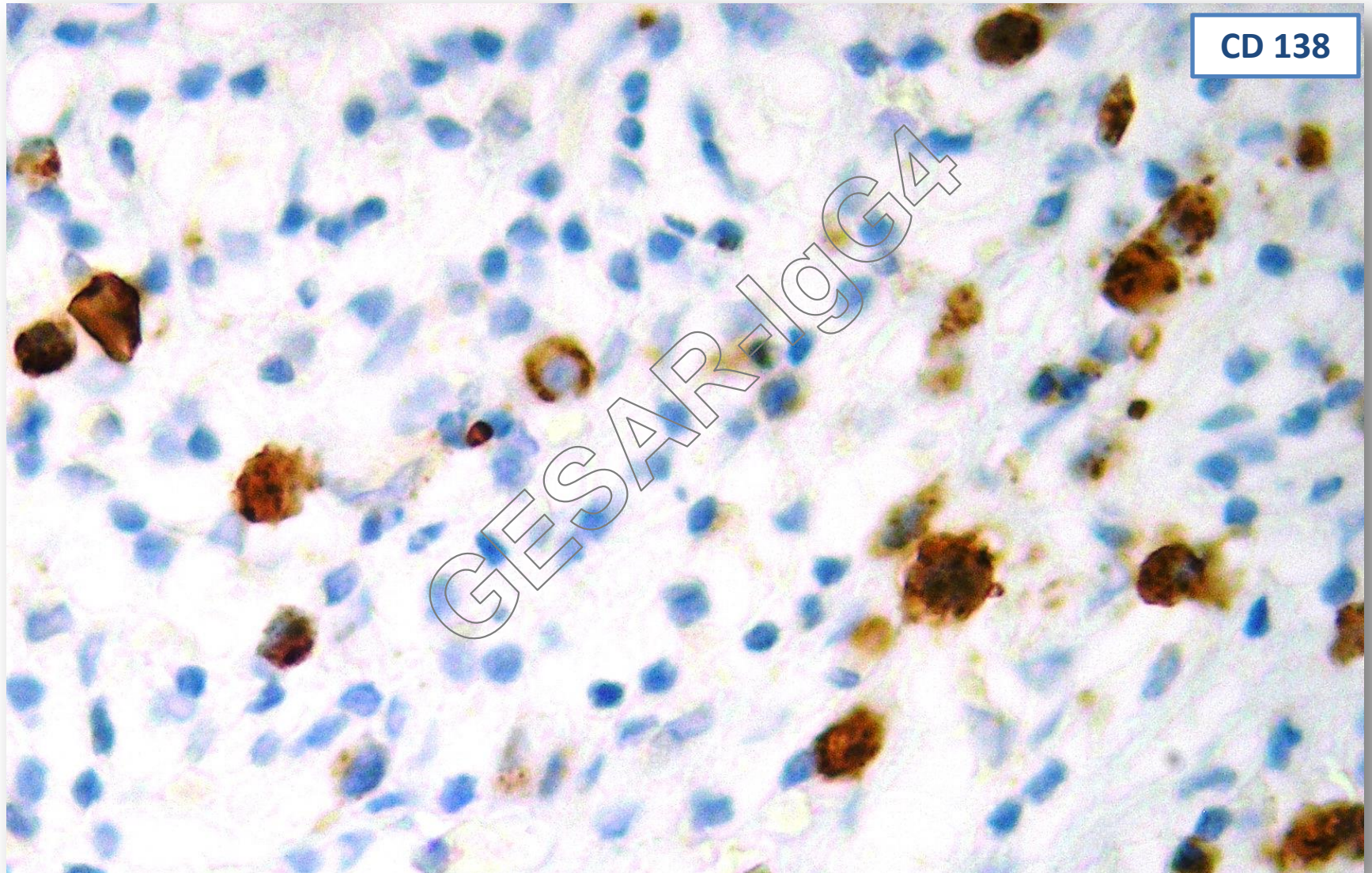
Anatomía Patológica



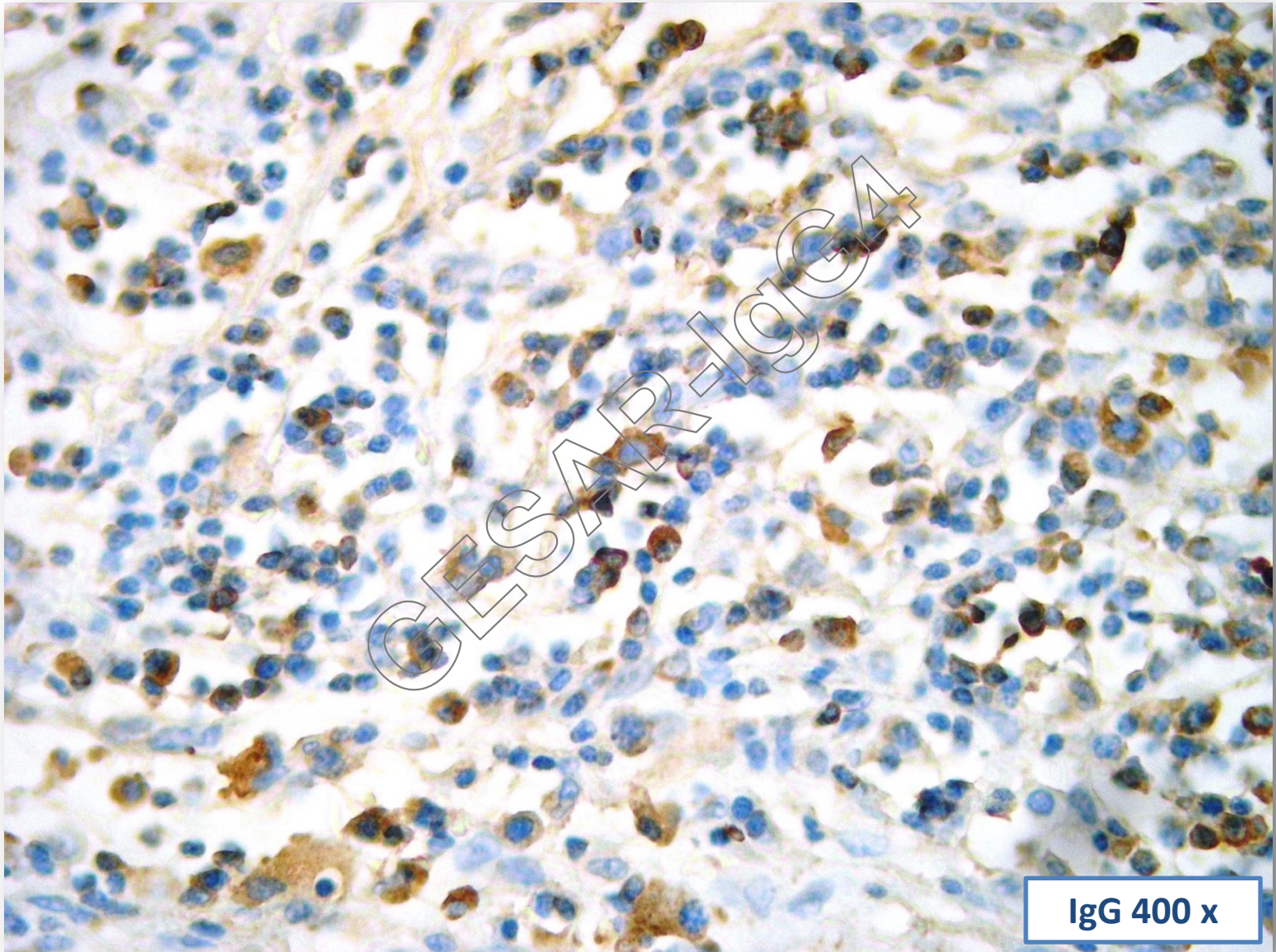
Anatomía Patológica



Anatomía Patológica

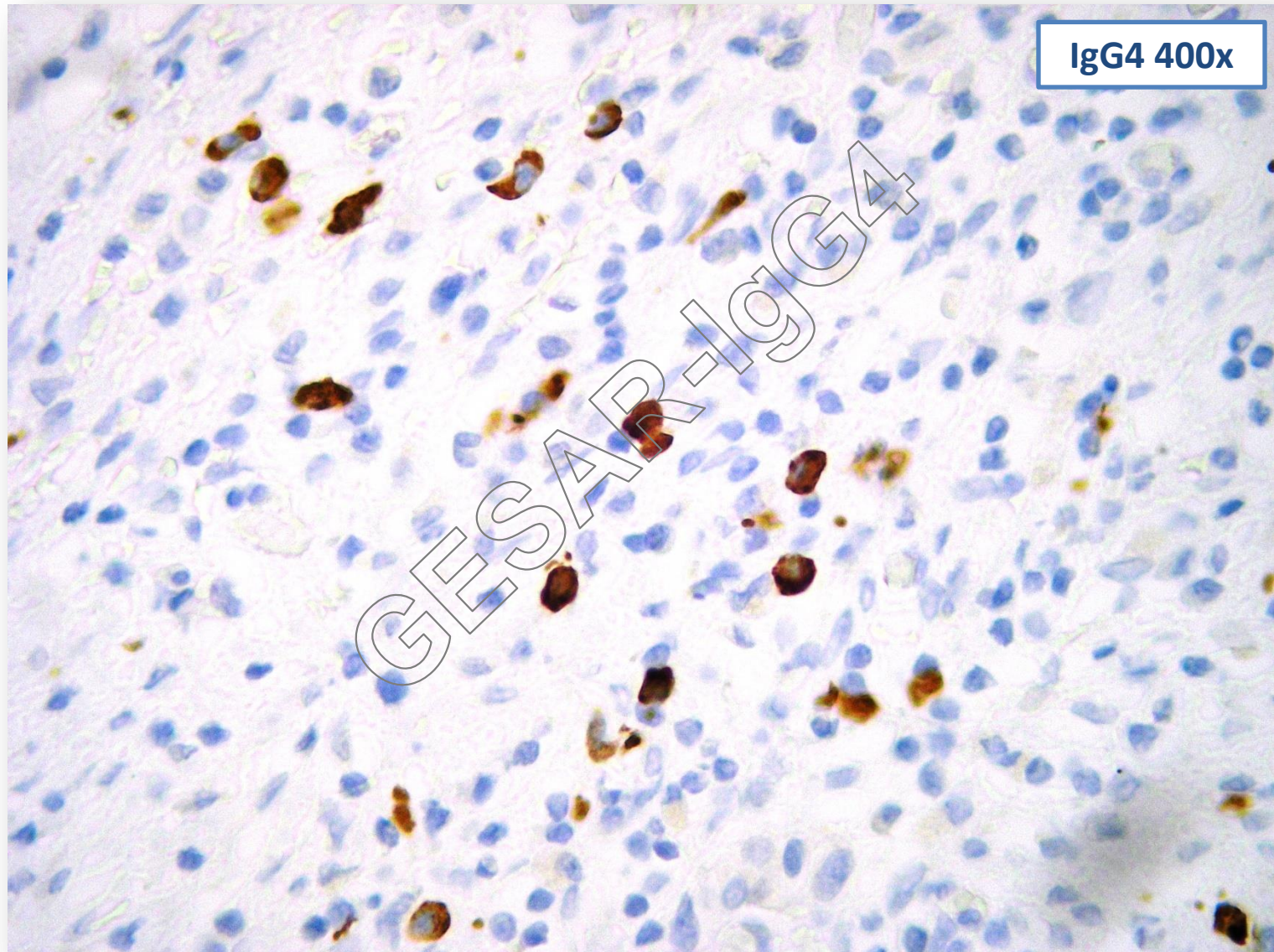


Anatomía Patológica



IgG 400 x

Anatomía Patológica



Anatomía Patológica

Extensa Fibrosis - Esclerosis
Infiltrado inflamatorio : linfocitos y cél.
plasmáticas
Flebitis obliterativa
CD 138 +
Inmunomarcación (+) para Ig G
30 – 50 % (+) para Ig G4

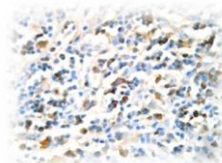


ENFERMEDAD RELACIONADA A IgG4



INICIA ESTEROIDES

EVOLUCIÓN



Inicio de dolor

Consulta por
Ictericia

Cirugía

Anatomía
Patológica

Interconsulta
Reumatología
INICIA TTO

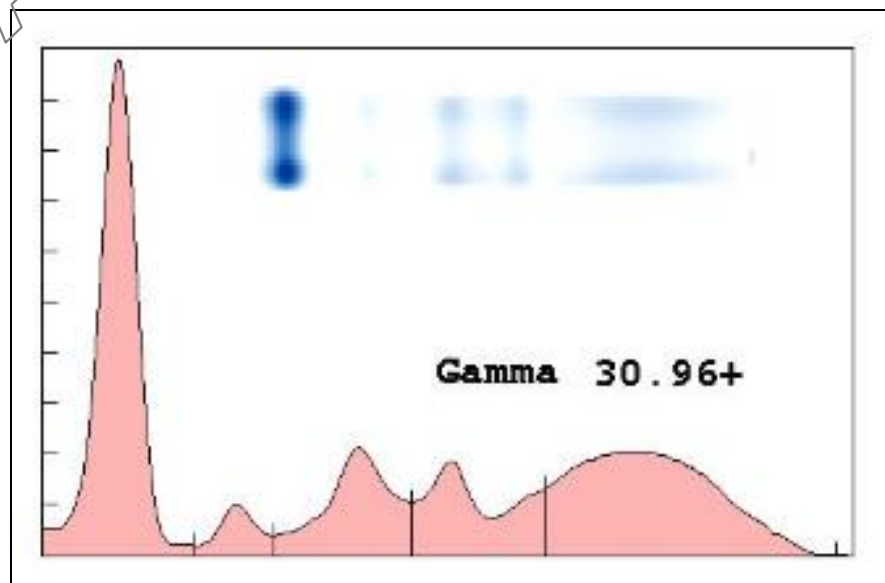
01/12

15/12

Enero 2016

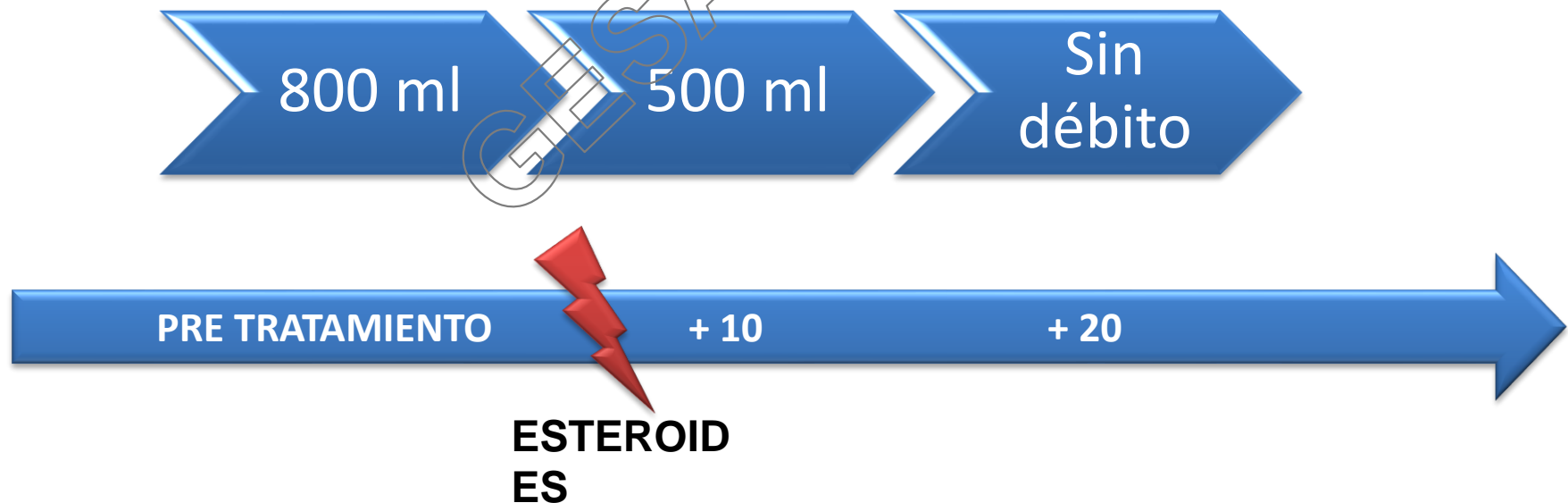
Febrero 2016

IgG 2425 IgG4 238
IgE 1085



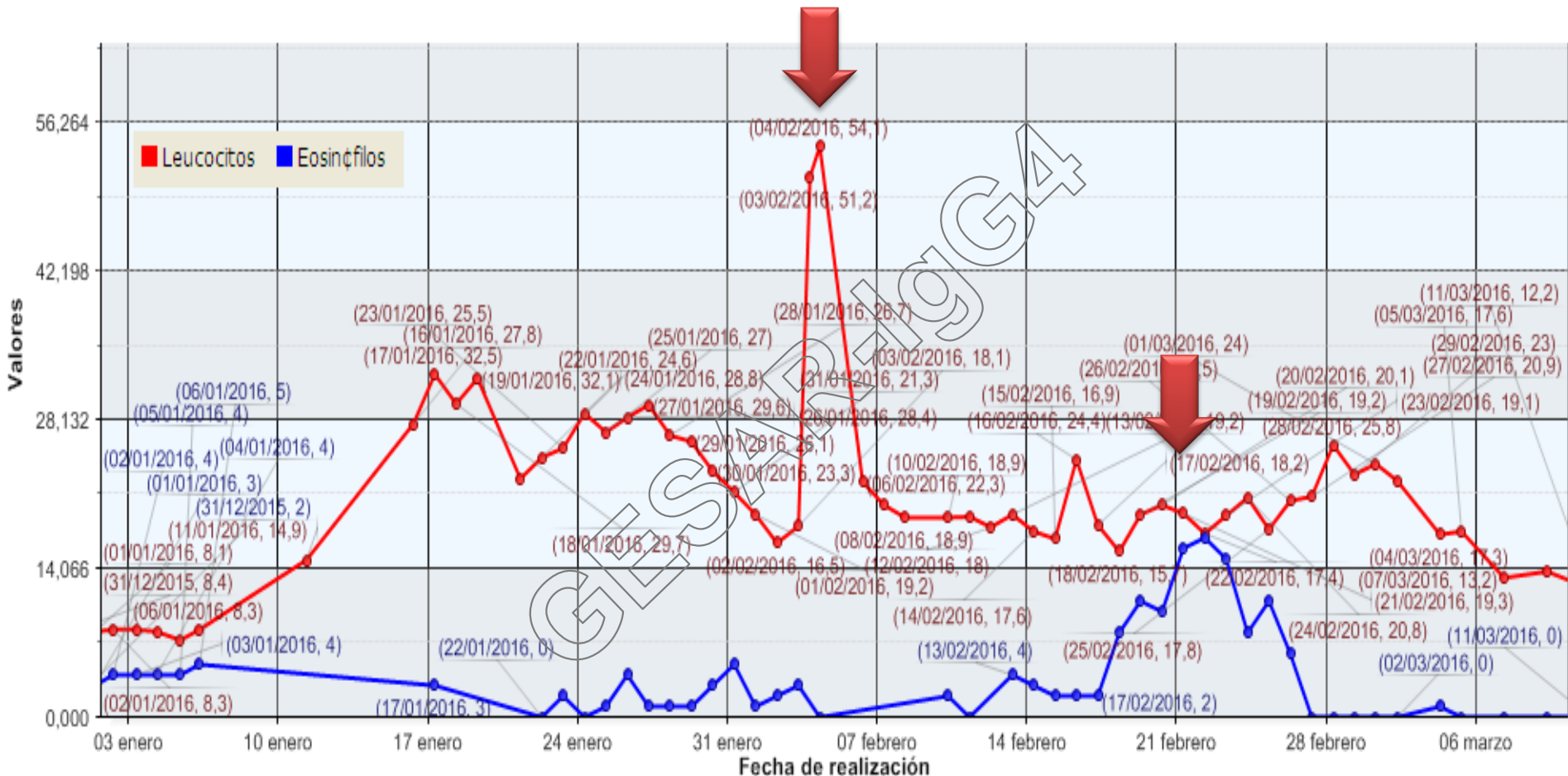
EVOLUCIÓN POS TRATAMIENTO ESTEROIDEO CLÍNICA

- ✓ Disminución significativa del dolor abdominal
A los 7 días de tratamiento sin necesidad de analgesia
- ✓ Disminución del débito de la fístula:



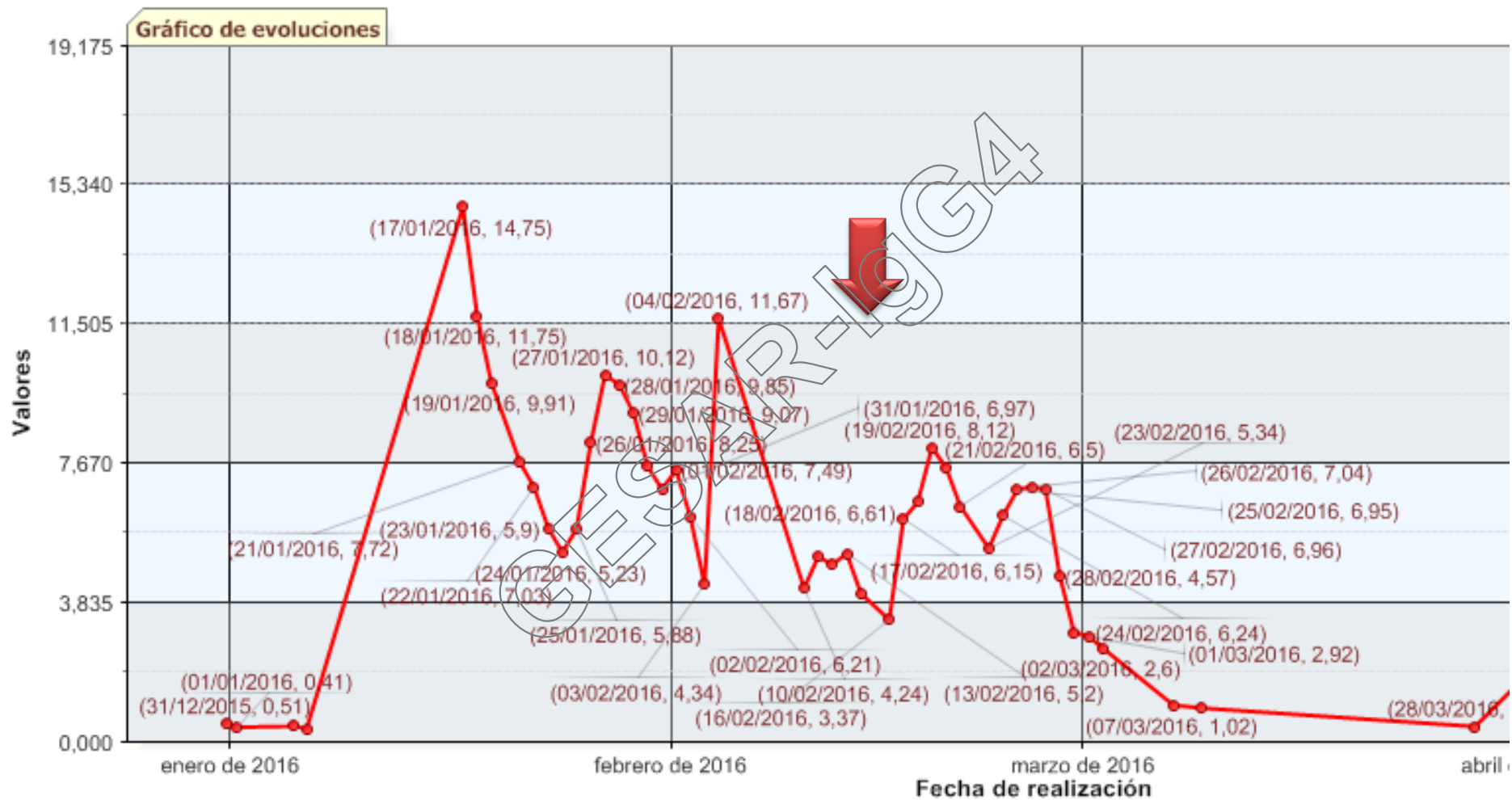
EVOLUCIÓN POS TRATAMIENTO ESTEROIDEO

GLÓBULOS BLANCOS - EOSINOFILIA



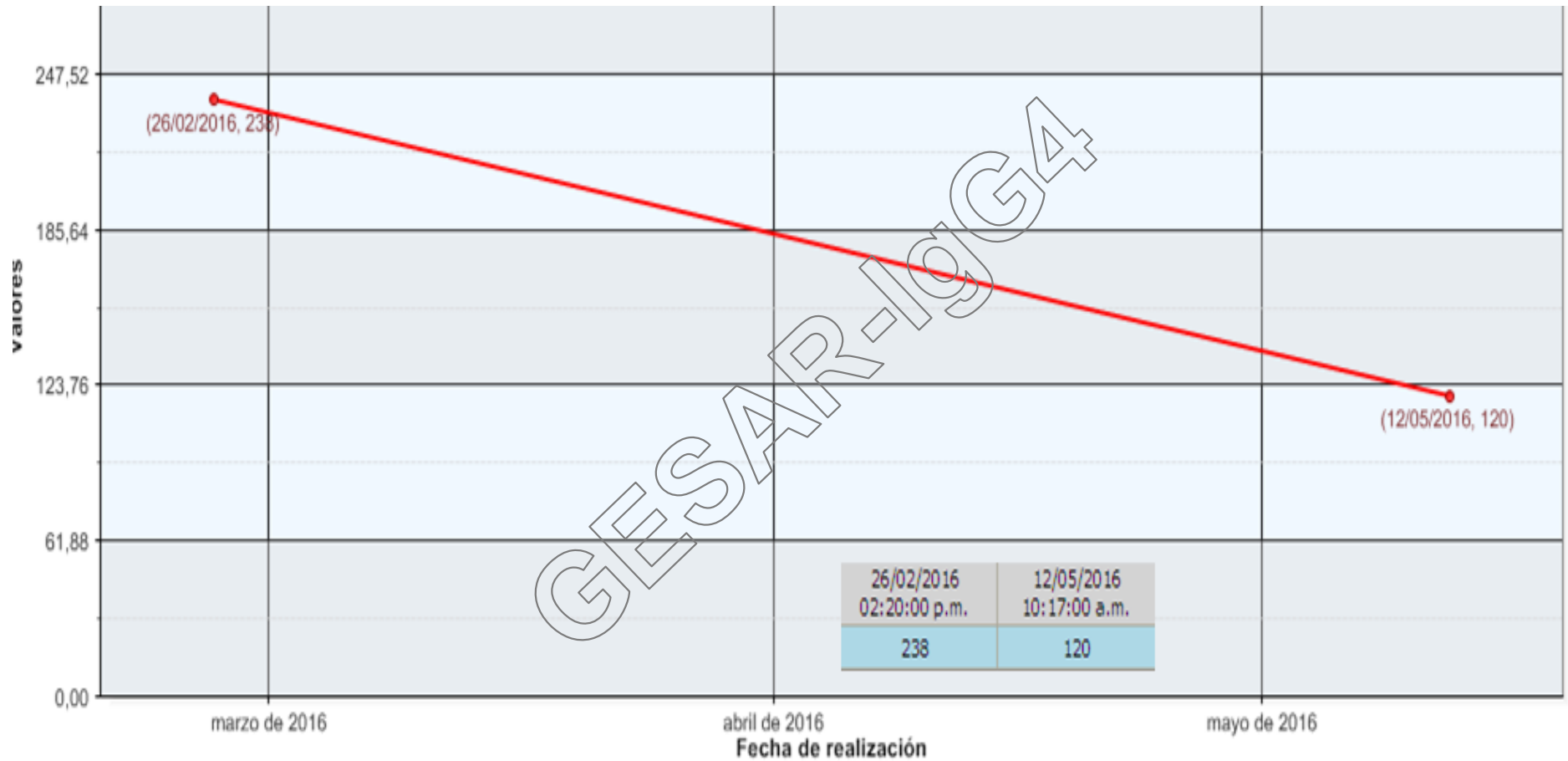
EVOLUCIÓN POS TRATAMIENTO ESTEROIDEO

PCR



EVOLUCIÓN POS TRATAMIENTO ESTEROIDEO

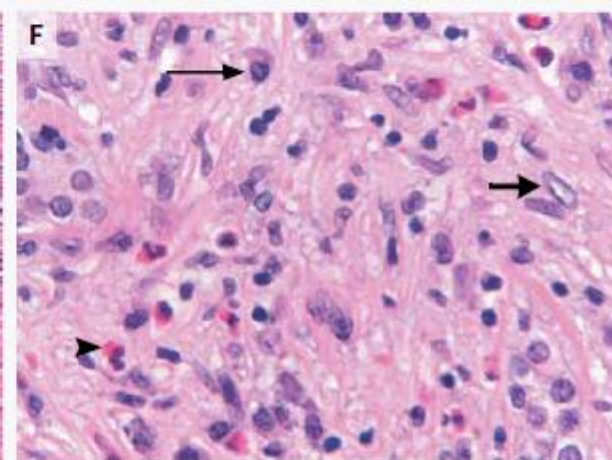
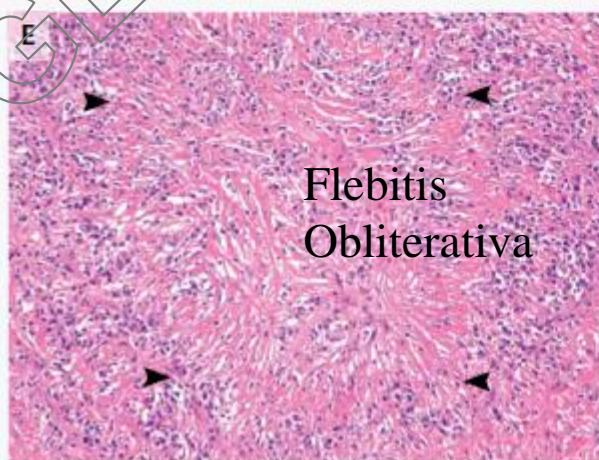
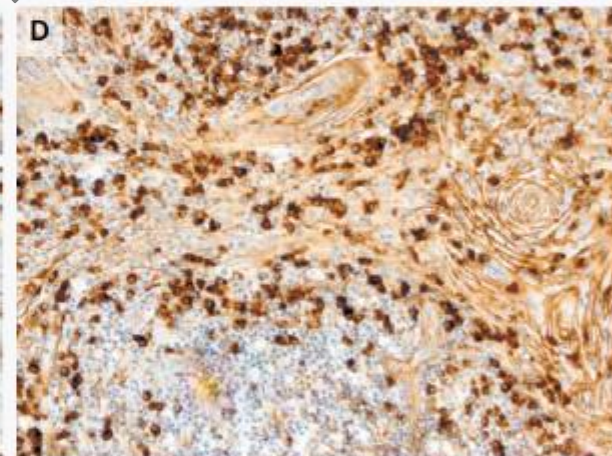
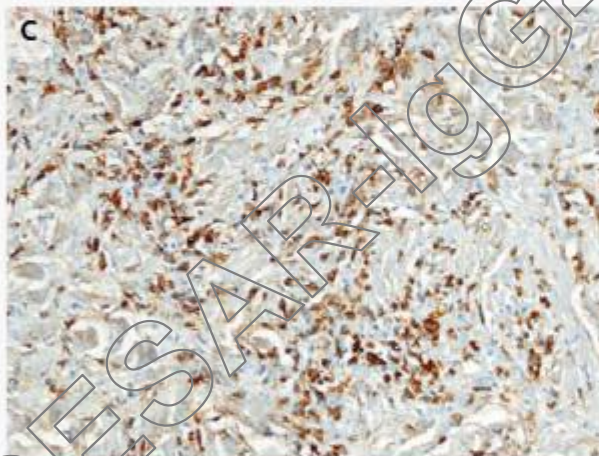
NIVELES DE IgG4



La histopatología puede variar de acuerdo al mayor tiempo de evolución, > fibrosis.

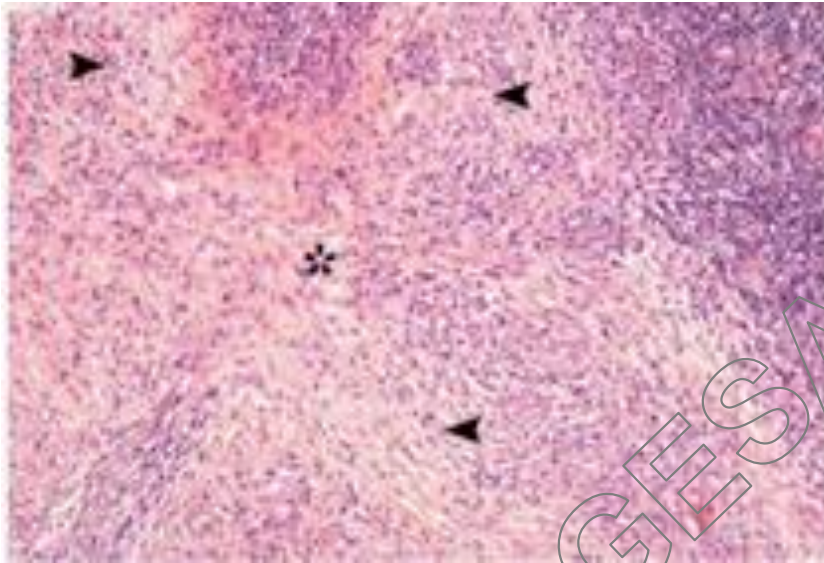
Biopsias quirúrgicas o con agujas gruesas pueden ayudar a un mejor diagnóstico

La presencia de granulomas, células gigantes, necrosis, micro-abcesos neutrófilos sugiere un diagnóstico alternativo.



Fibrosis Storiforme

Storea (Latin)



Estera tejida



**La patología no nos dice
la historia completa.**

Ninguno de estos parámetros es diagnóstico por si mismo:

- ✓ Ni la patología
- ✓ Ni la serología
- ✓ Ni la radiología
- ✓ Ni las manifestaciones clínicas

Ninguno de estos parámetros es diagnóstico por si mismo:

- ✓ Ni la patología
- ✓ Ni la serología
- ✓ Ni la radiología
- ✓ Ni las manifestaciones clínicas

La correlación entre estos cuatro parámetros es esencial !!!

Criterios de Exclusión:

- ✓ Clínicos
- ✓ Serológicos
- ✓ Radiológicos
- ✓ Patológicos

Criterios de Exclusión Clínicos

Exclusión	Imitadores	Casos
Fiebre	44 (17%)	1(<1%)
Sin respuesta a los corticoides	23 (9%)	1(<1%)
Leucopenia y trombocitopenia	19 (7%)	1(<1%)
Eosinofilia (> de 3.000 mm ³)	9 (4%)	4(1%)

Criterios de Exclusión Serológicos

Exclusión	Imitadores	Casos
PR3 o MPO ANCA+	48 (19%)	2 (1%)
Anti Ro y Anti La	51 (20%)	5 (1%)
Anticuerpos Nucleares extractables	6 (2%)	0 (0%)
Crioglobulinas	10 (4%)	0 (0%)
Otros Anticuerpos específicos	0 (0%)	0 (0%)

Ninguno de estos parámetros es diagnóstico por si mismo:

- ✓ Ni la patología
- ✓ Ni la serología
- ✓ Ni la radiología
- ✓ Ni las manifestaciones clínicas

Ninguno de estos parámetros es diagnóstico por si mismo:

- ✓ Ni la patología
- ✓ Ni la serología
- ✓ Ni la radiología
- ✓ Ni las manifestaciones clínicas

Conclusiones

Enfermedad multisistémica con histopatología común en casi todos los órganos afectados.

Generalmente asintomática. Hallazgos incidentales.

DIAGNOSTICO TARDIO.

Debe considerarse dentro de los diagnósticos diferenciales de enfermedades inflamatorias, infecciosas y tumorales.

Característico aumento IgG4 séricas e infiltración de células plasmáticas IgG4 en tejidos

Buena respuesta a corticoides pero con alto índice de recaídas.

Rituximab... promisorio...

ANTE TODO EVITAR LLEGAR AL ESTADIO DE FIBROSIS

Enfermedad Sistémica Relacionada con IGG4

INFLAMACION
FIBROSIS

**Pancreatitis
autoinmune**

**Nefritistubulo
intersticial**

Mikulicz

**Peudotumor
inflamatorio**

**Periaortitis
Periarteritis**

**Fibrosis cervical
ideopática**

**Mediastinitis
fibrosante**

**Mesenteritis
fibrosante**

**Pseudolinfoma
cutáneo**

**Fibrosis
angiocéntrica
eosinofílica**

**Fibroesclerosi
s multifocal**

Tiroiditis de Riedel

**Paquimeningitis
hipertrófica
ideopática**

Kuttner

**Fibrosis
retroperitoneal**

Gracias!!!

GESAR-IgG4