



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 Pairea (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 Relacionada 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



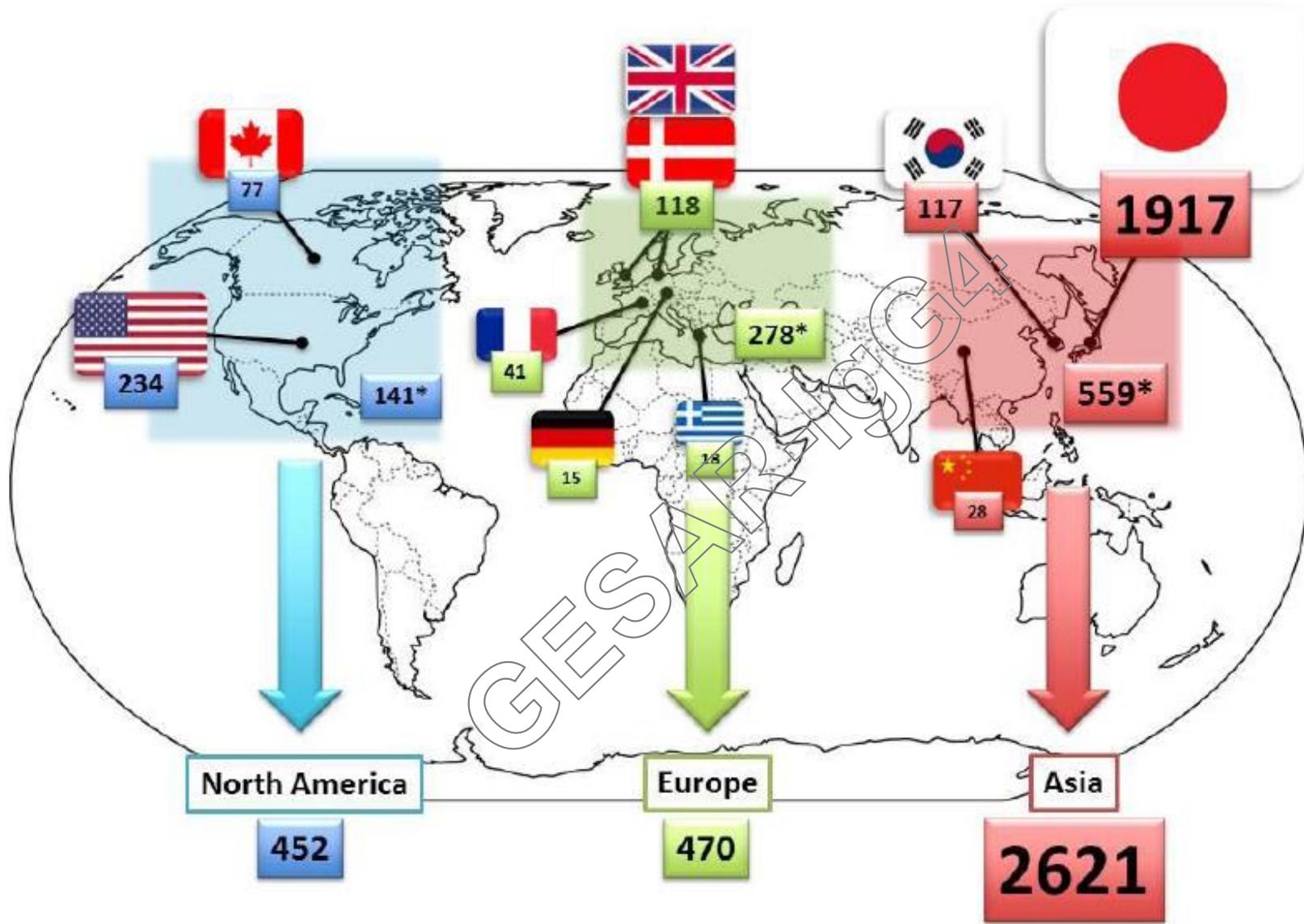
GESAR

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



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



Modificado de Brito-Zerón et al. The Autoimmun Rev.2014 Dec;13(12):1203-10.

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

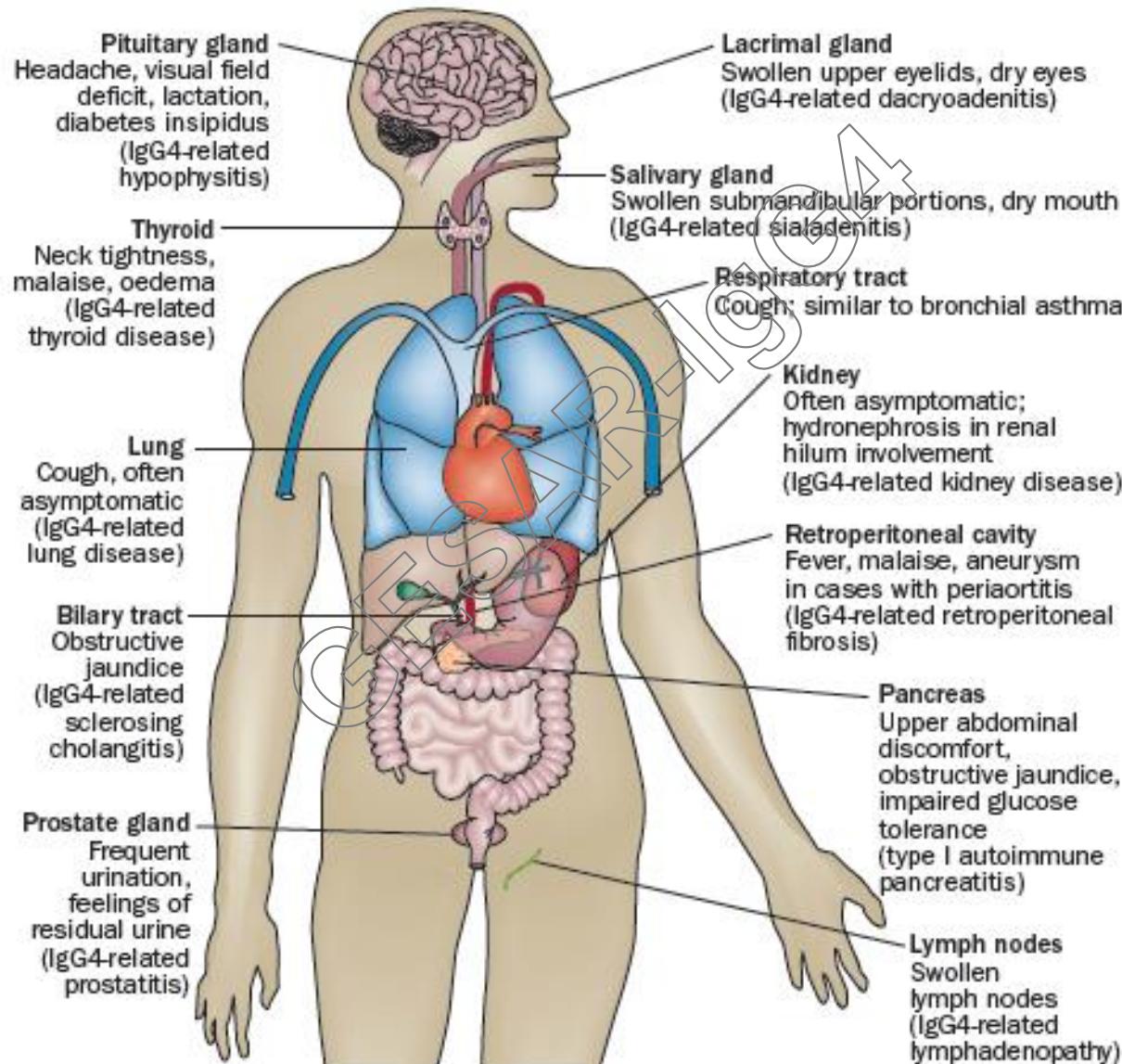
Uchida K. Int J Rheumatol 2012:358-371

Brito-Zerón P. Autoinmune Reviews 13 .2014: 1203-1210

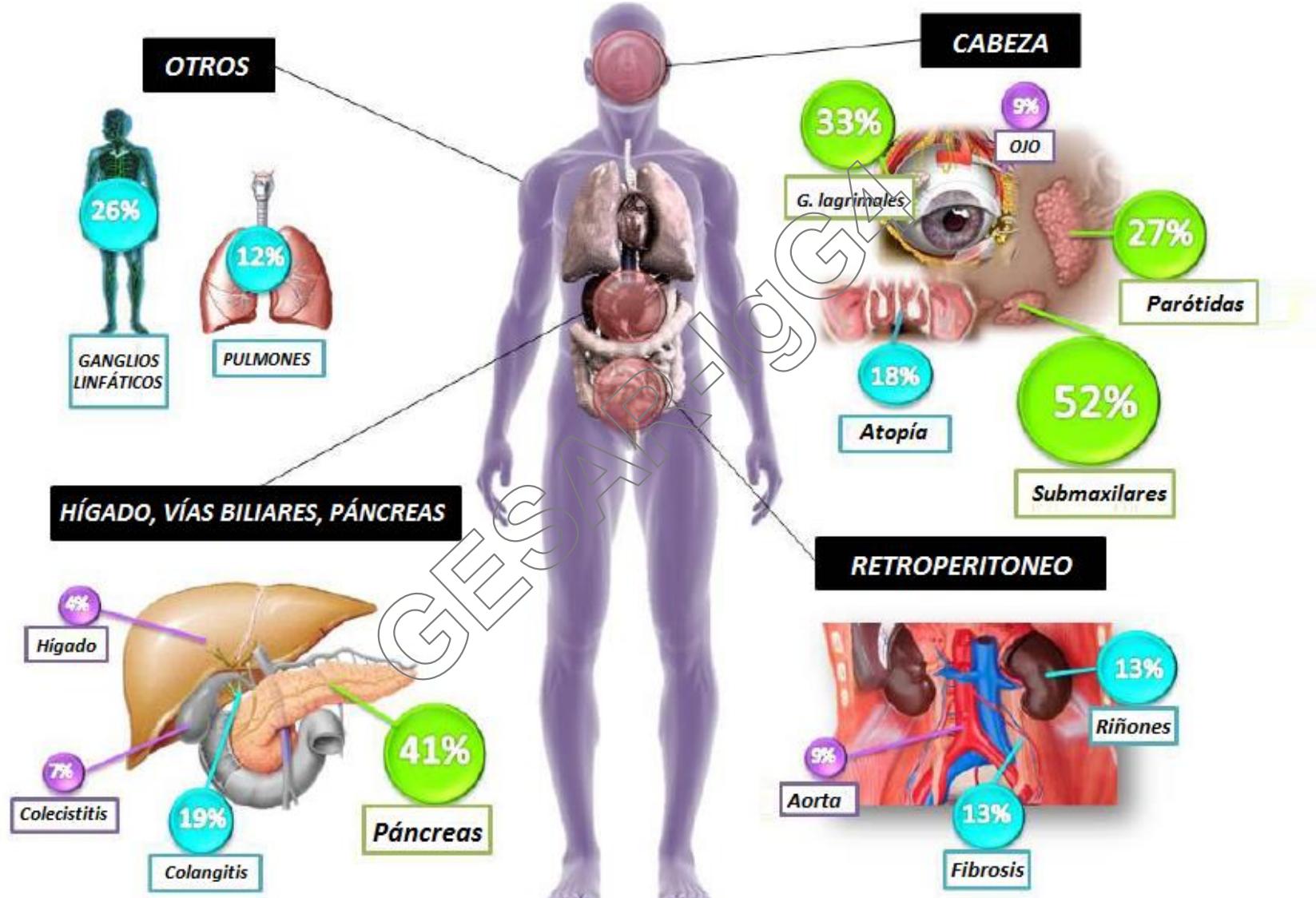
Nomenclaturas

- 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

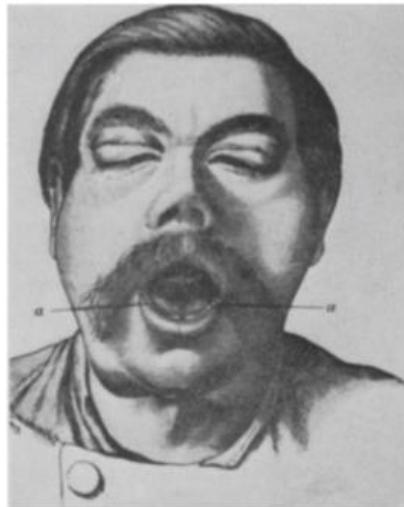


ER-IgG4



Diferencias

Mikulicz (MD)



S de Sjögren



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
 $> 135 \text{ mg/dl}$

$\text{IgG4/IgG} > 0,4 \text{ y}$
 $> 10 \text{ celis IgG4} + x$
CAP

1

2

3

Definitivo

Criterios específicos de órgano para IgG4 (pancreatitis autoinmune, Mikulicz)

Compromiso de órgano:
Disfunción, edema
localizado o difuso

IgG4 sérica
 $< 135 \text{ mg/dl}$

~~$\text{IgG4/IgG} > 0,4 \text{ y}$~~
 ~~$> 10 \text{ celis IgG4} + x$~~
CAP

1

+

3

Probable

Compromiso de órgano:
Disfunción, edema
localizado o difuso

IgG4 sérica
 $> 135 \text{ mg/dl}$

No disponible o
no diagnóstica

1

2

Possible

Compromiso de órgano:
Disfunción, edema
localizado o difuso

IgG4 sérica
 $< 135 \text{ mg/dl}$

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 antigenico, 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 (-)

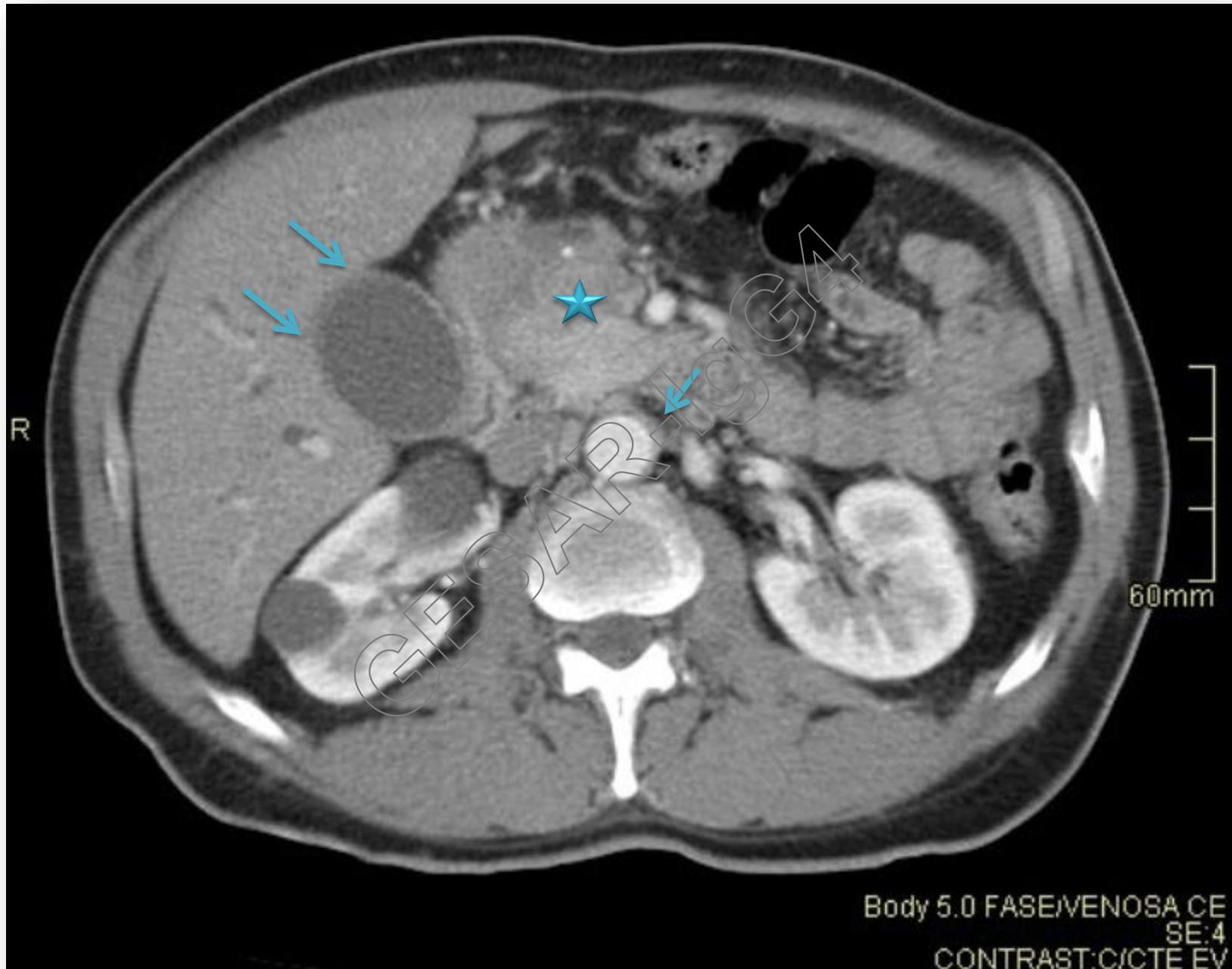
CEA: 6,5. Ca 19-9 : 9,7

Eco abdominal :

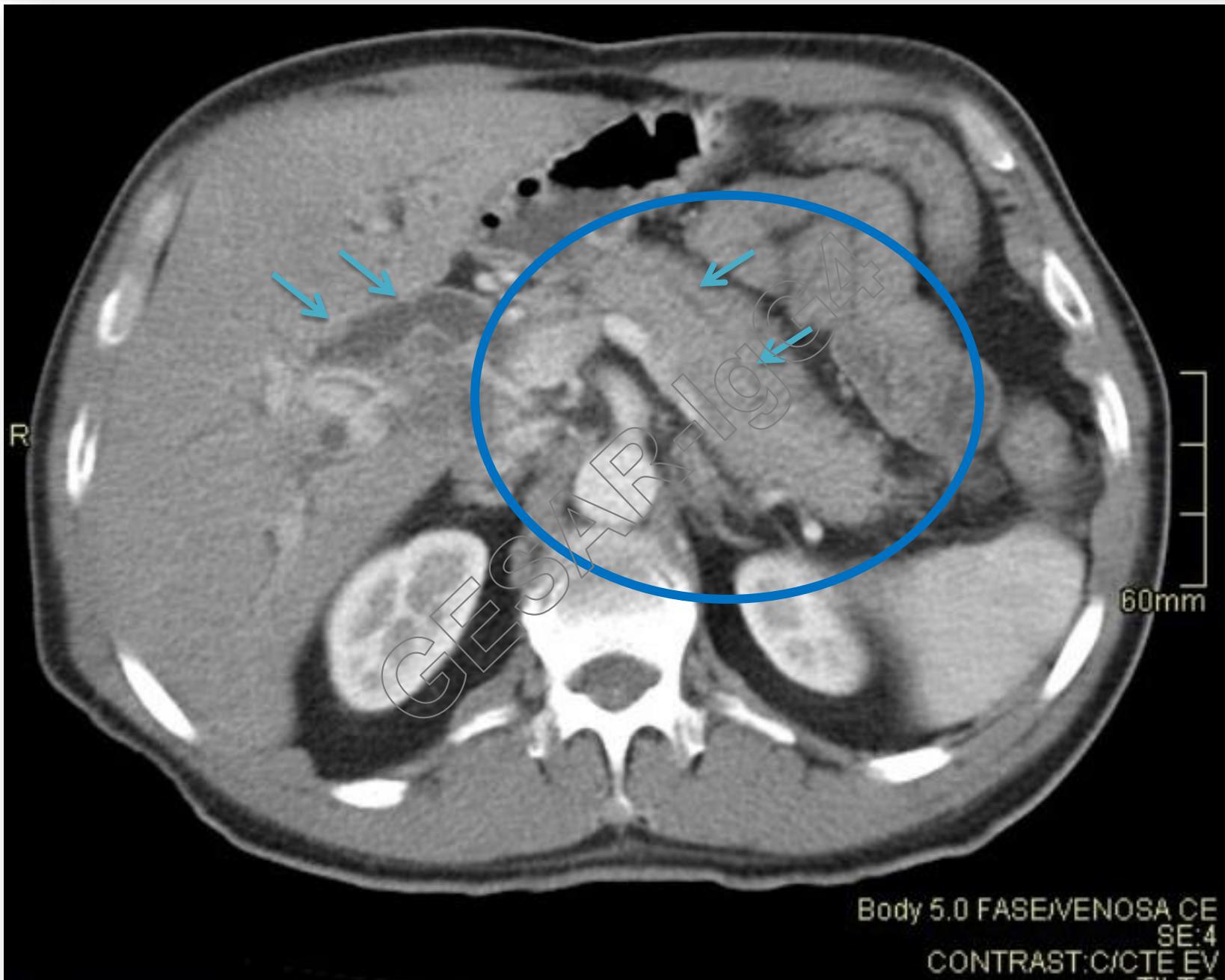
VB > tamaño. Vía biliar dilatada.

Masa sólida hipoecoica
contornos irregulares
30 x40 x 50 mm

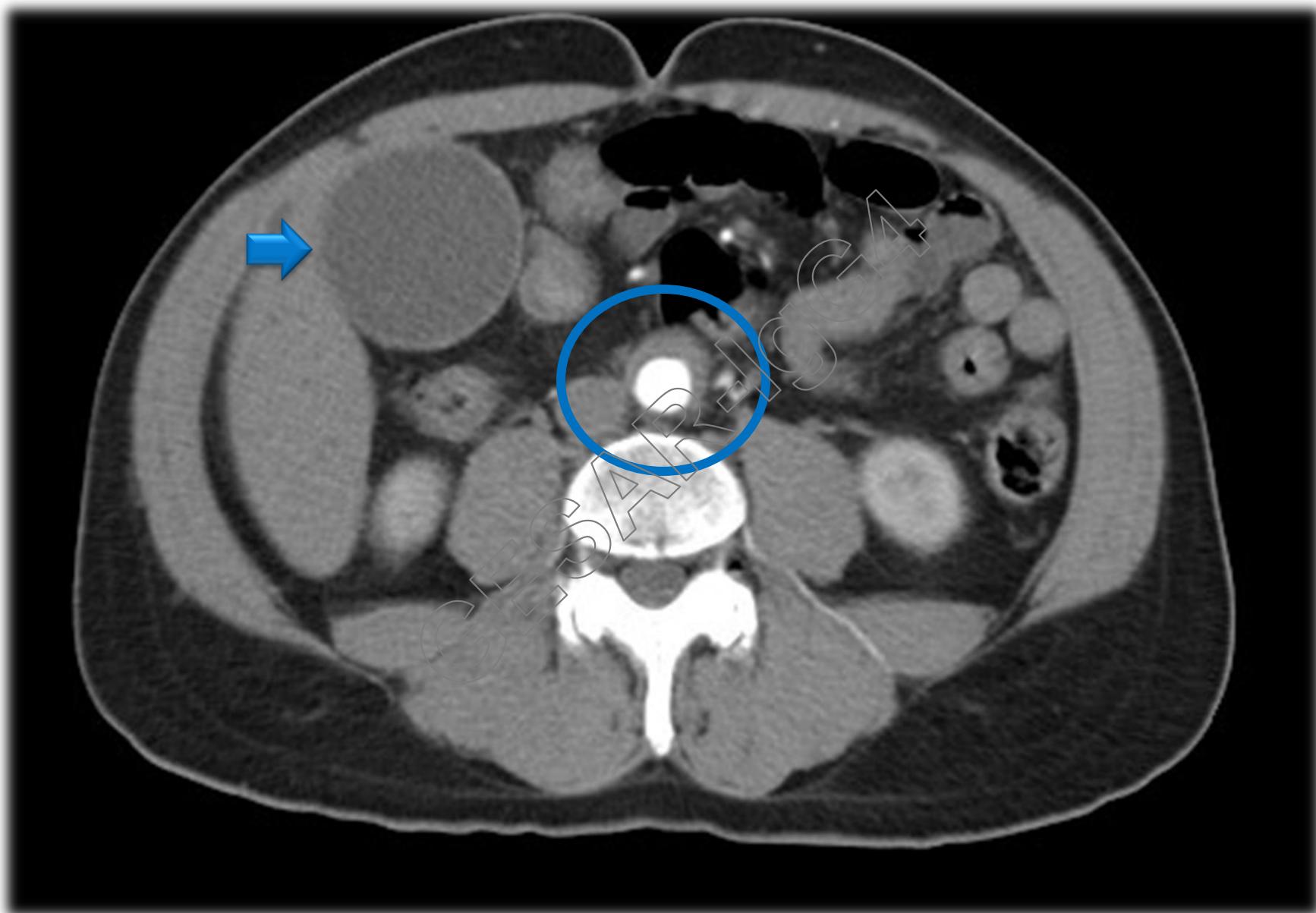
TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADA



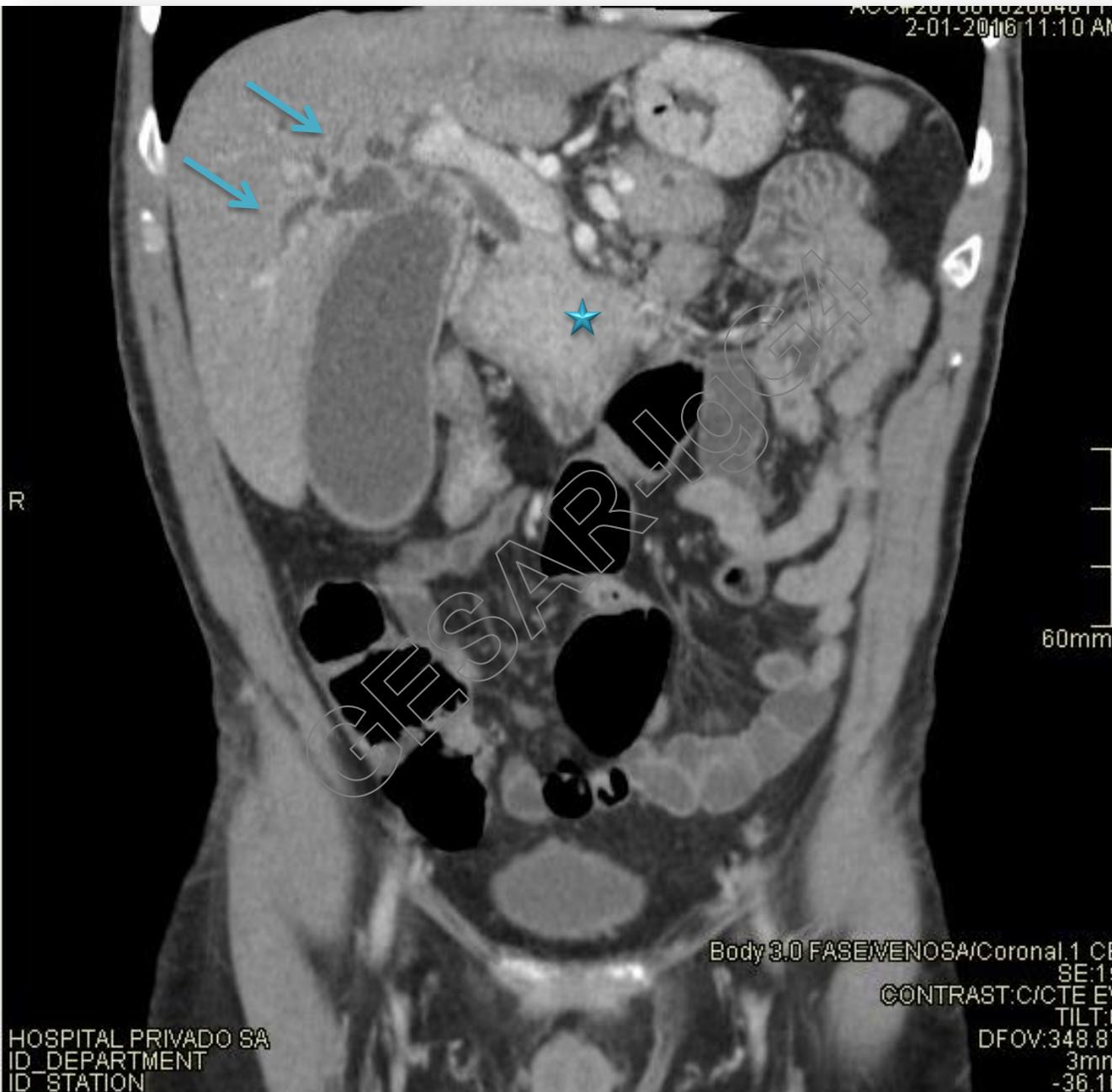
TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADA



TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADA



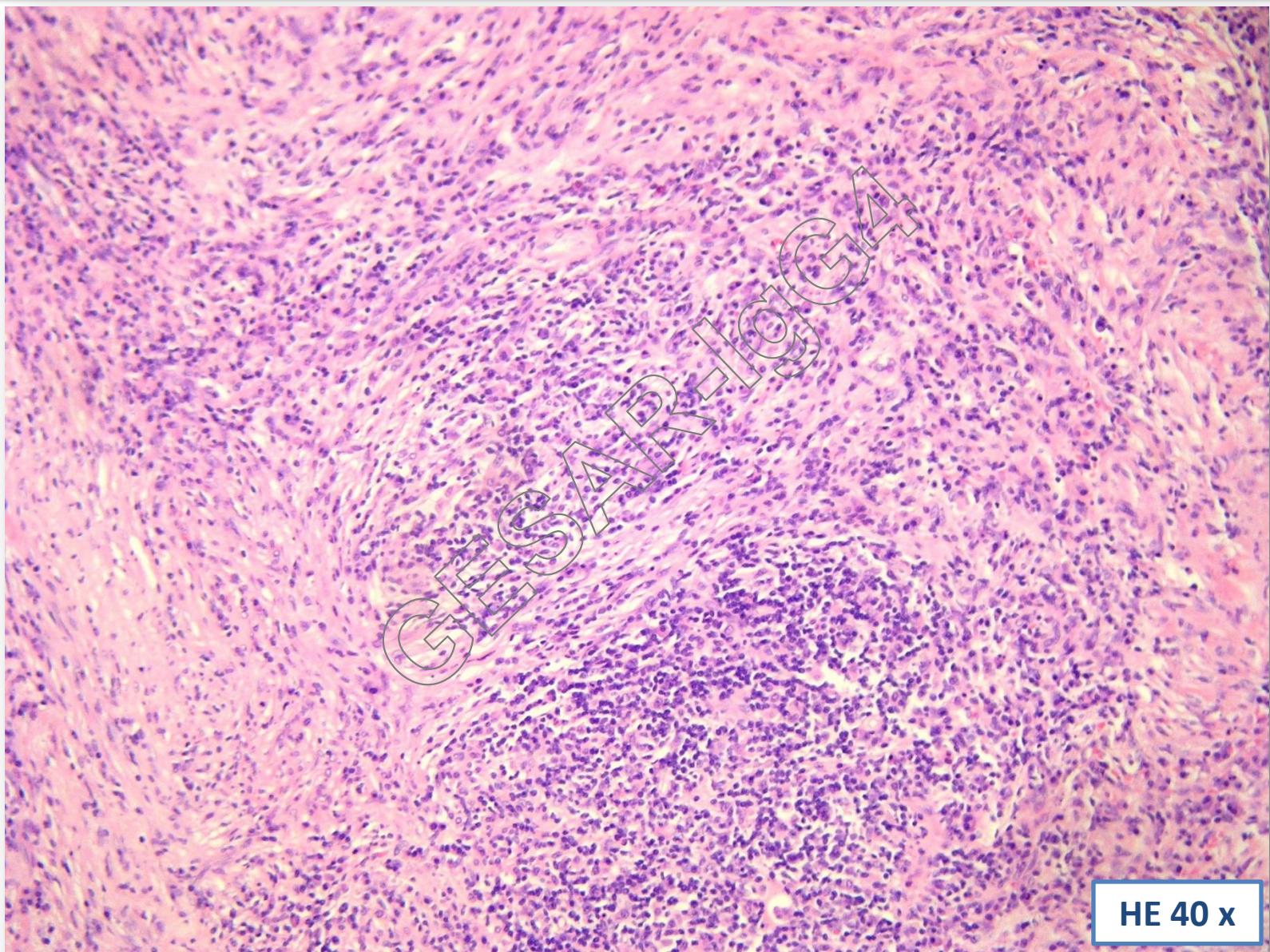
TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADA



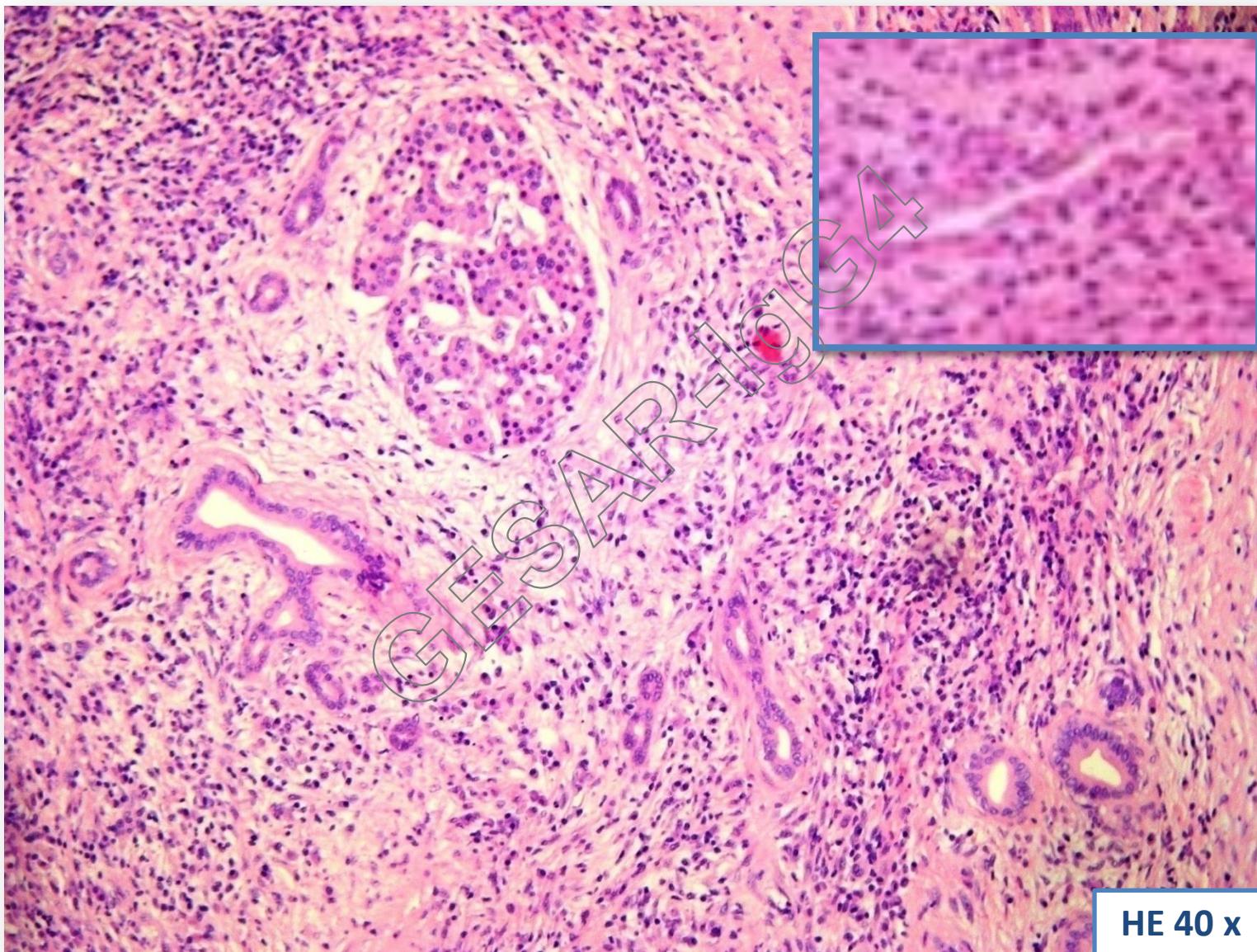


**Esplenopancreat摘除
Reemplazo Vena Mesentérica Superior
Colectomía derecha ampliada
Colecistectomía
Ileostomía terminal**

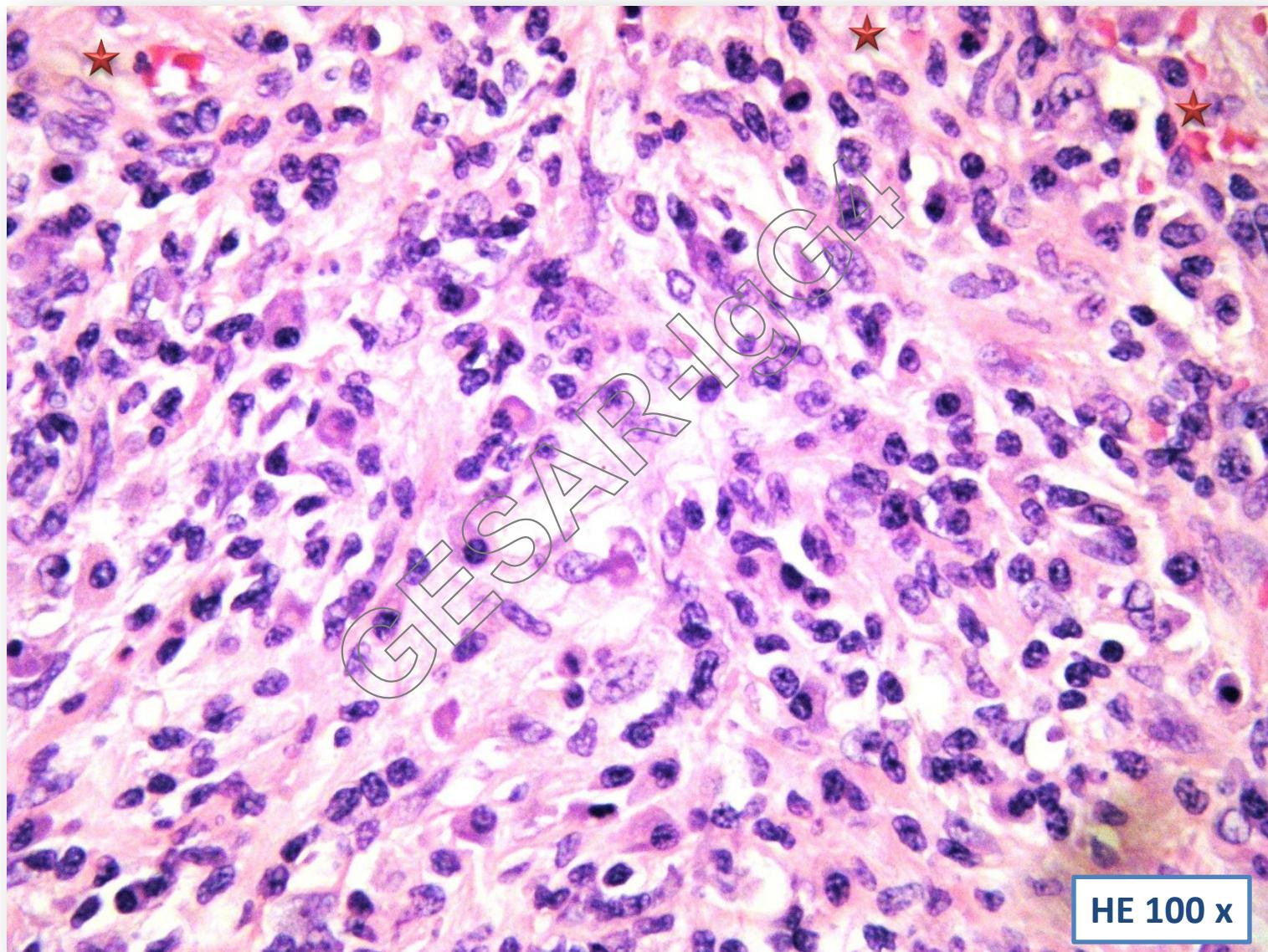
Anatomía Patológica



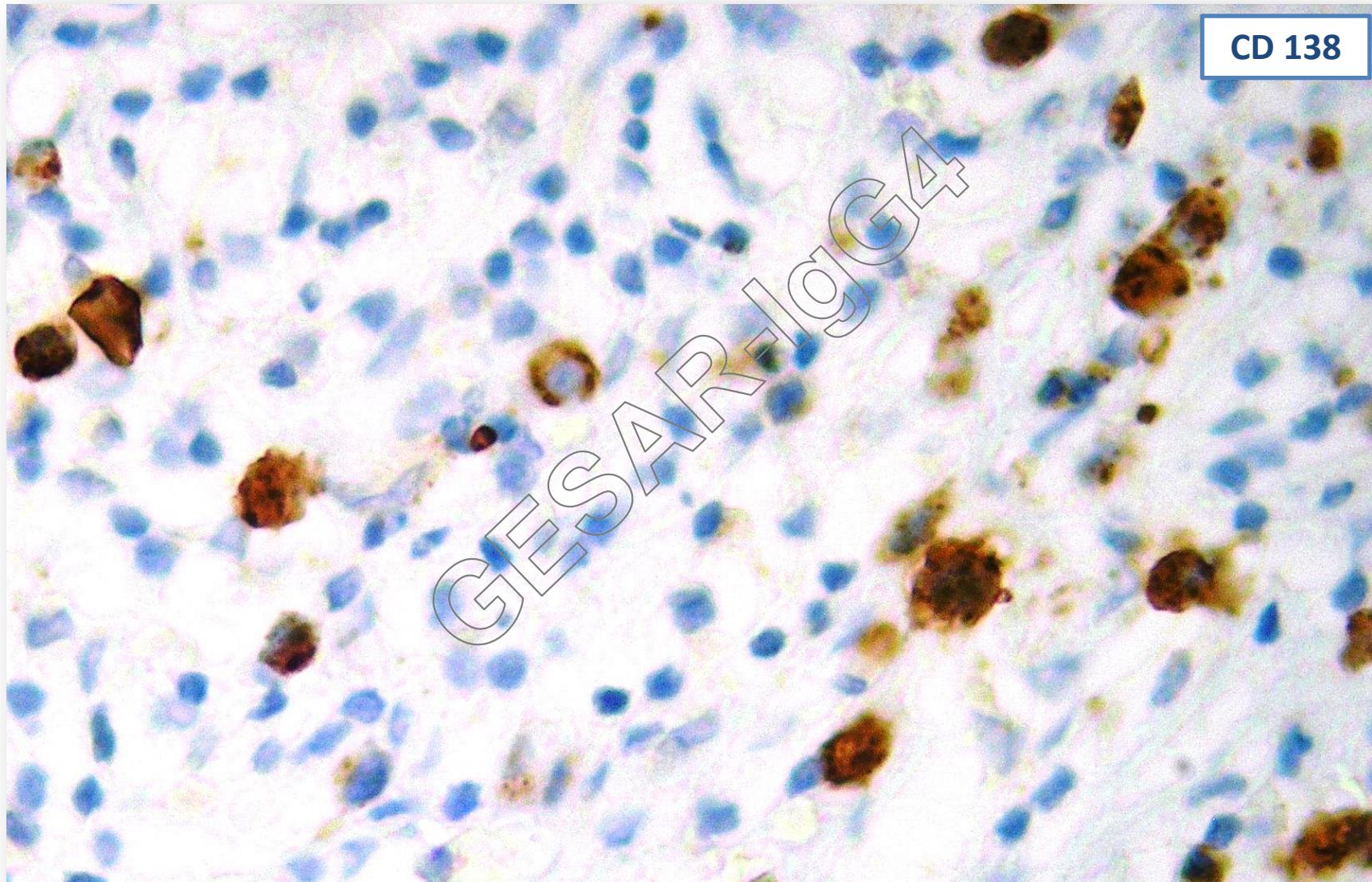
Anatomía Patológica



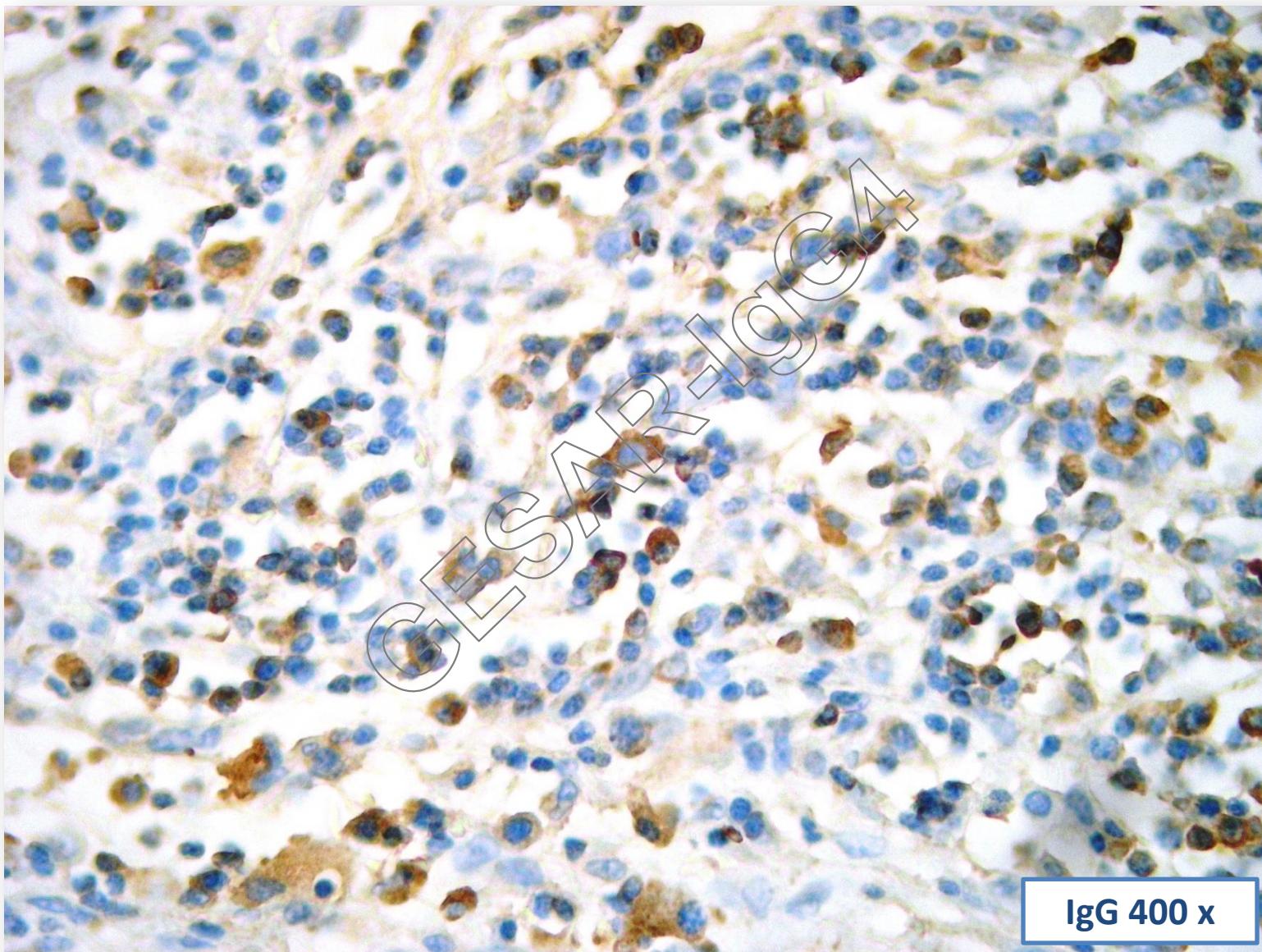
Anatomía Patológica



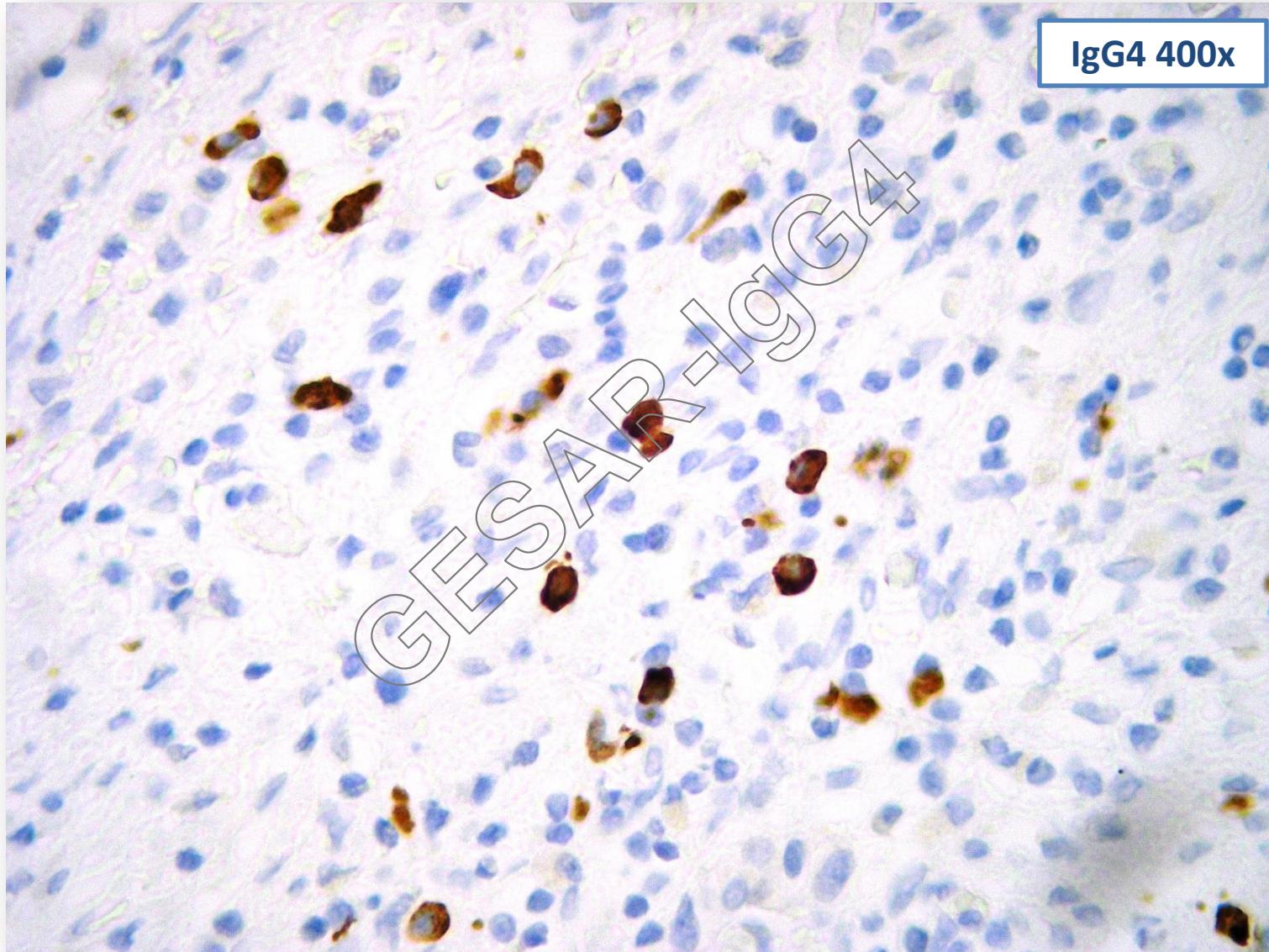
Anatomía Patológica



Anatomía Patológica



Anatomía Patológica



Anatomía Patológica

Extensa Fibrosis - Esclerosis

**Infiltrado inflamatorio : linfocitos y cél.
plasmáticas**

Flebitis obliterativa

CD 138 +

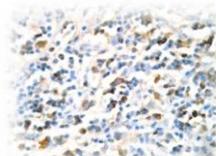
Inmunomarcación (+) para Ig G

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

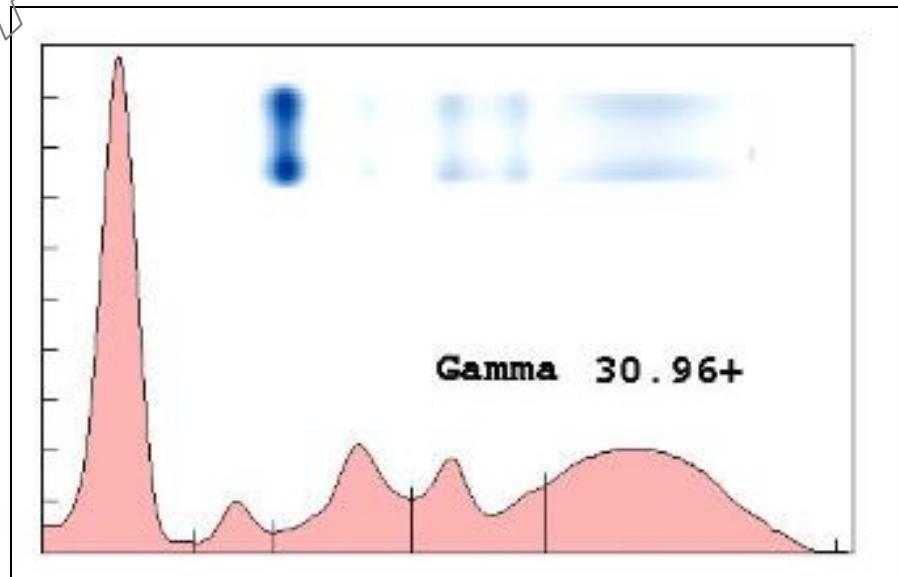
01/12

15/12

Enero 2016

Febrero 2016

IgG 2425 IgG4 238
IgE 1085

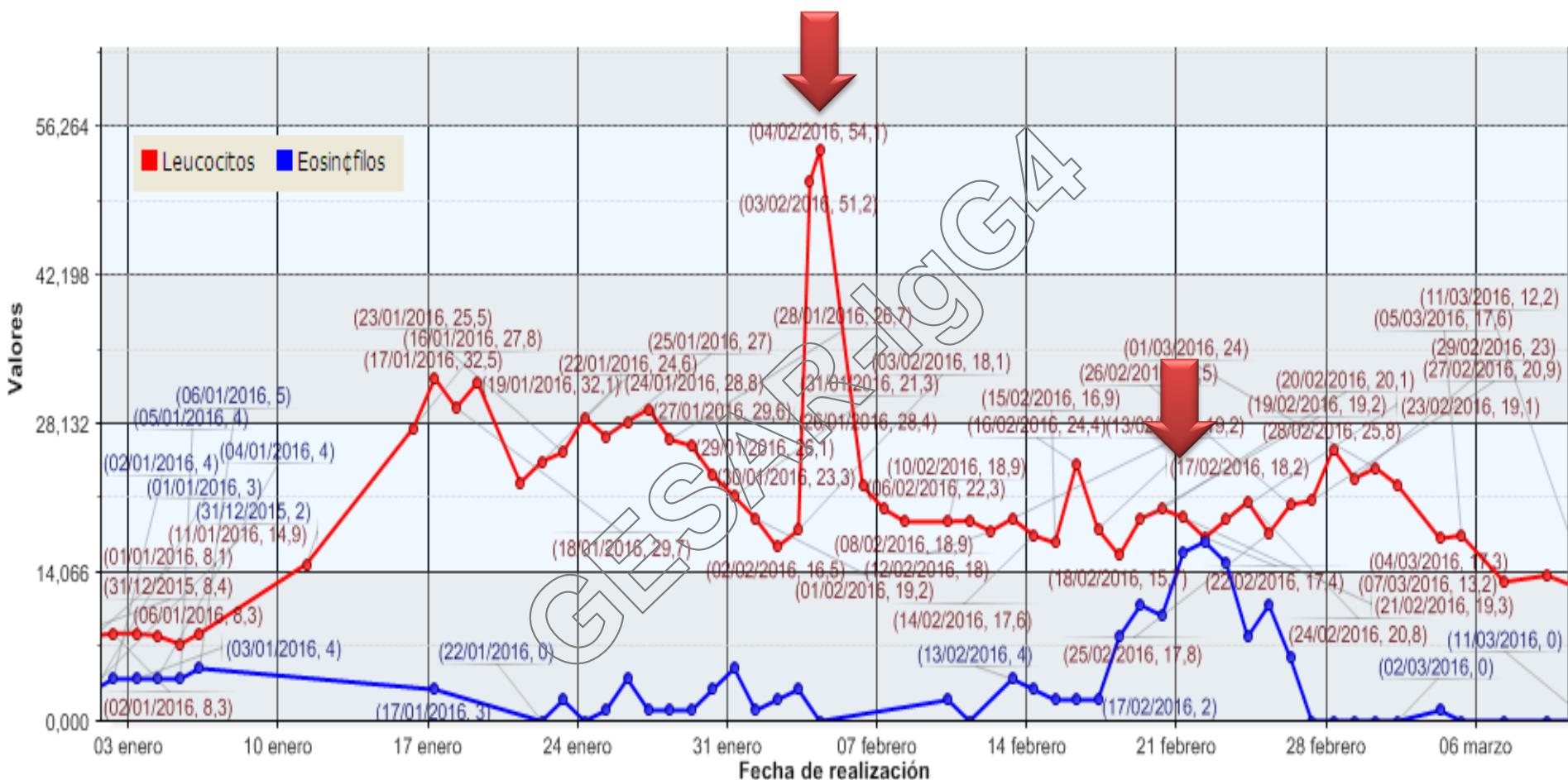


EVOLUCIÓN POS TRATAMIENTO ESTEROIDEO CLÍNICA

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

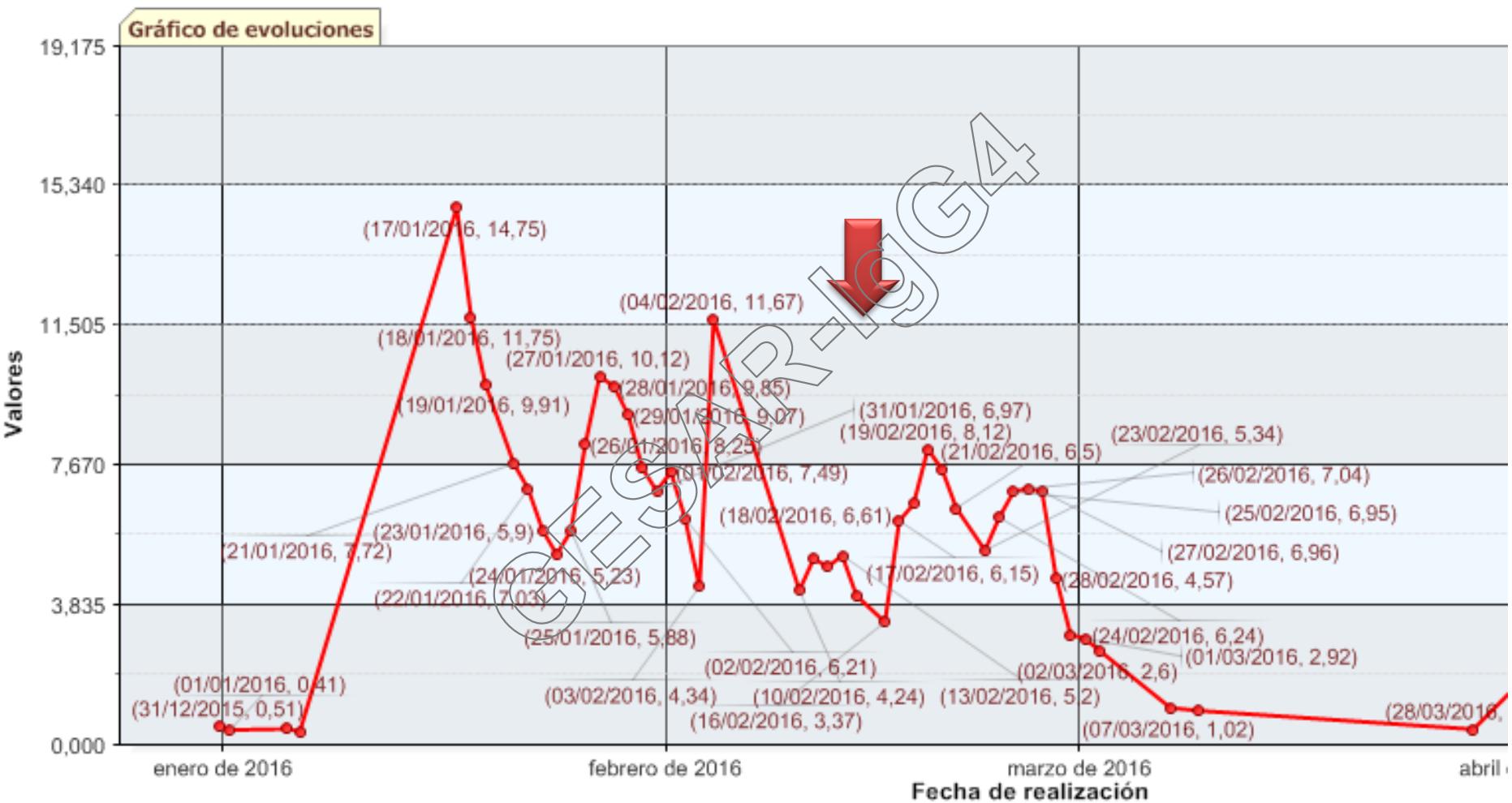


EVOLUCIÓN POS TRATAMIENTO ESTEROIDEO GLÓBULOS BLANCOS - EOSINOFILIA



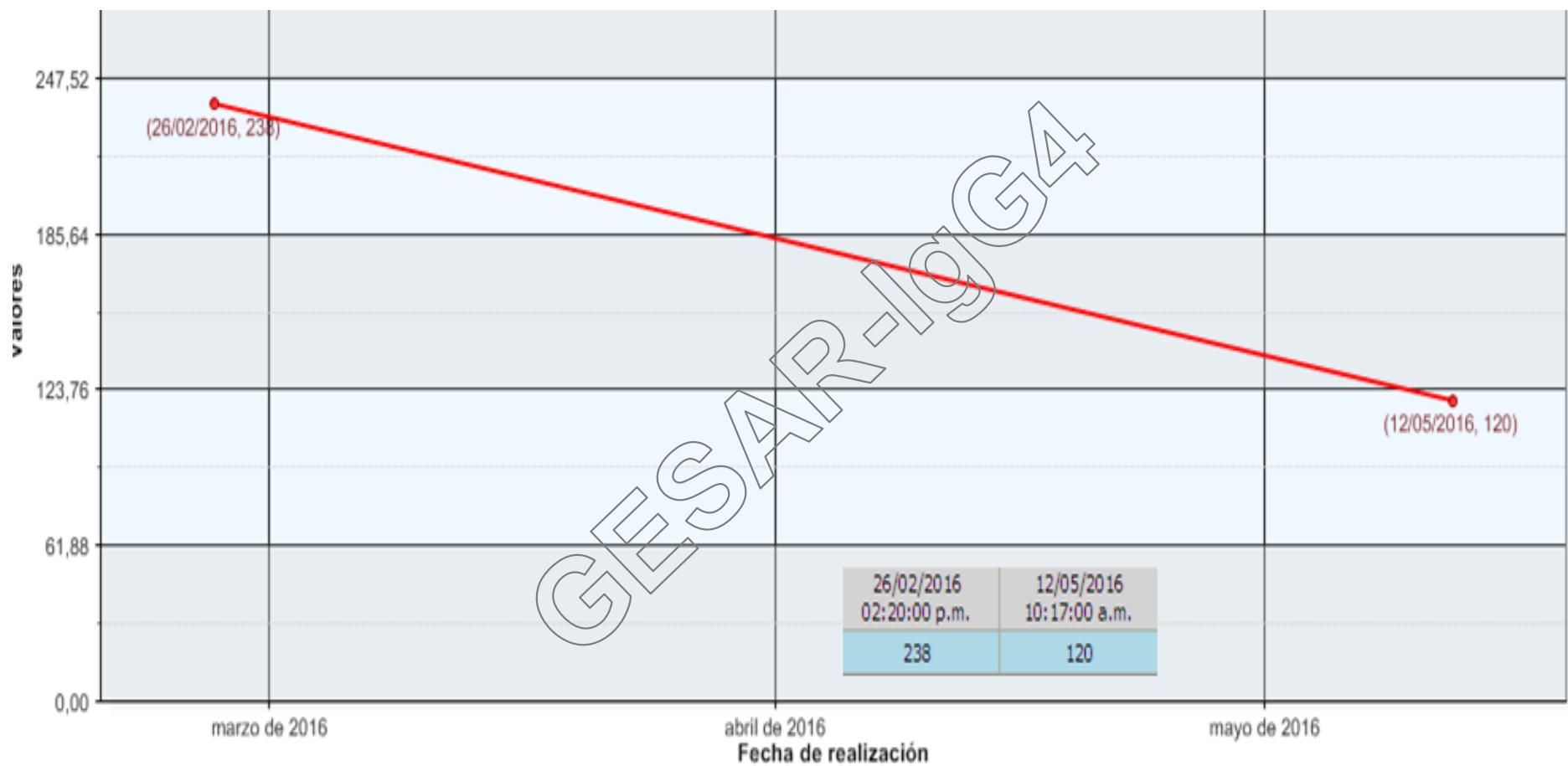
EVOLUCIÓN POS TRATAMIENTO ESTEROIDEO

PCR



EVOLUCIÓN POS TRATAMIENTO ESTEROIDEO

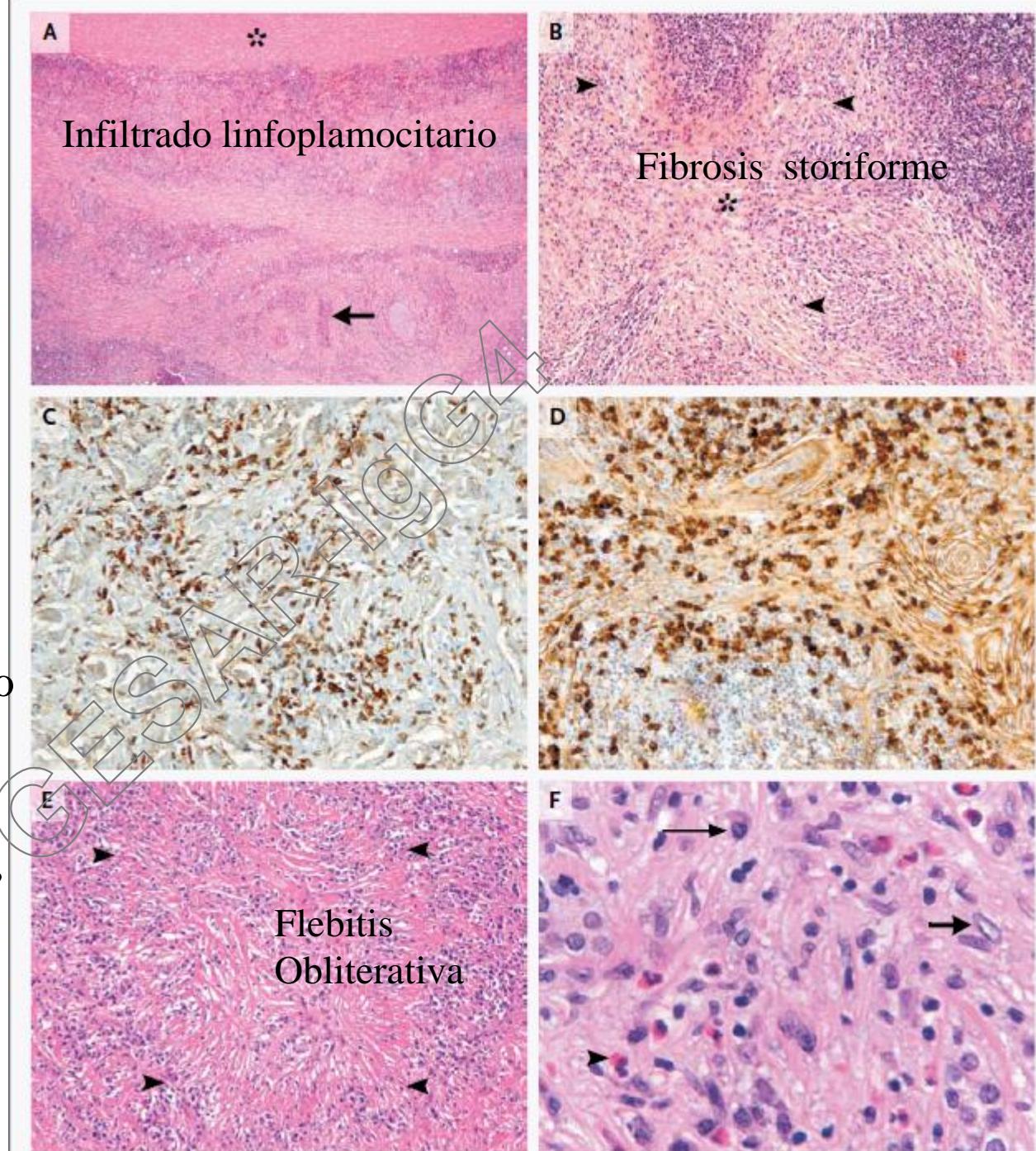
NIVELES DE IgG4



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

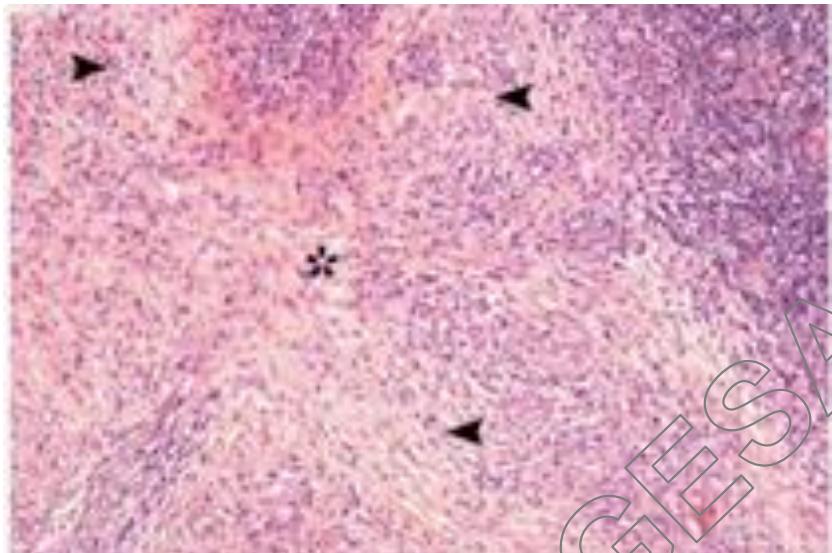
Biopsias quirúrgicas o con agujas gruesas pueden ayudar a un mejor diagnóstico

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.**

GESPERILOGIA

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

Fiebre

Sin respuesta a los corticoides

Leucopenia y trombocitopenia

Eosinofilia (> de 3.000 mm³)

Imitadores

44 (17%)

23 (9%)

19 (7%)

9 (4%)

Casos

1(<1%)

1(<1%)

1(<1%)

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

Pancreatitis autoinmune

Nefritistubulo intersticial

Mikulicz

Peudotumor inflamatorio

INFLAMACION

FIBROSIS

GEAR-IGG4

Kuttner

Tiroiditis de Riedel

Paquimeningitis hipertrófica ideopática

Fibroesclerosis multifocal

Pseudolinfoma cutáneo

Fibrosis angiocentrica eosinofílica

Periaortitis Periarteritis

Fibrosis cervical ideopática

Mediastinitis fibrosante

Mesenteritis fibrosante

Gracias!!!

GESAR-HgG4