

IgG4, no es tumor

todo lo que abulta.

Javier Nieves Cabanes¹, Alba Vivanco Gómez¹, Isabel Quijada Pereira¹, Alba Font Pérez¹, Gregorio Martín Benítez¹, José Vizquete Del Río¹, Laura Cabezuelos Ota¹, Mariana Serejo Soares-Branco¹

¹Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia

OBJETIVO DOCENTE

Revisión de las diferentes presentaciones de la enfermedad relacionada con IgG4 a nivel abdominal, prestando particular atención a aquellos casos en los que se plantee un diagnóstico diferencial con patología oncológica, a partir de casos de nuestro propio centro.

REVISIÓN DEL TEMA

La enfermedad relacionada con IgG4 es una **enfermedad sistémica** caracterizada por lesiones fibroinflamatorias ricas en células plasmáticas IgG4+ en diversas localizaciones que pueden estar acompañadas de elevación sérica de IgG4.

Tiene **múltiples formas de presentación**, pero su forma más característica es como masa focal o aumento difuso del órgano afecto, **imitando a un proceso neoplásico**. En estos casos, es de particular interés la búsqueda de afectaciones concomitantes típicas que puedan sugerir esta enfermedad o, al menos, plantearla como un diagnóstico posible frente al de neoplasia, ya que el pronóstico y las implicaciones terapéuticas son significativamente distintas (1)

Durante la presentación, revisaremos algunas formas características de presentación de esta entidad a nivel abdominal, con casos de nuestro centro, haciendo especial énfasis en aquellos que planteen el diagnóstico diferencial entre neoplasias malignas y afectaciones del espectro de esta enfermedad, así como hallazgos acompañantes típicos (intra y extraabdominales) que puedan sugerir este diagnóstico.

PÁNCREAS Y VÍAS BILIAR

Es la afectación **más frecuente y característica** de esta enfermedad. Se manifiesta principalmente como pancreatitis autoinmune de tipo I (linfoplasmática esclerosante) y como colangitis esclerosante. Si bien es cierto que, en contados casos, la afectación de vía biliar requiere el diagnóstico diferencial con colangiocarcinoma, en la mayoría de ocasiones el principal diagnóstico diferencial es con la colangitis esclerosante primaria. Ésta no es una entidad oncológica, por lo que no es objeto de esta revisión. (1,2,3)

También se han descrito **lesiones focales hepáticas inflamatorias** que simulan etiología tumoral, pero no disponemos de imágenes que muestren estos hallazgos en nuestra base. En el estudio de TC con contraste, se observan como masas con realce retardado homogéneo, en RM, son típicamente hipointensas en T1 e hiperintensas en T2, con patrones de realce variables. (1,2)

En lo concerniente a la **afectación pancreática**, la manifestación principal es la ya citada pancreatitis autoinmune tipo I, caracterizada por la infiltración periductal de células plasmáticas IgG4+ con evolución a fibrosis y pérdida en última instancia de la estructura lobar. En función de su extensión, puede ser **focal o difusa**. (1,2,4)

La presencia de una masa focal pancreática puede plantear un difícil diagnóstico diferencial entre el adenocarcinoma pancreático y pancreatitis autoinmune.

Las **pruebas de imagen** juegan un papel fundamental en esta diferenciación, tanto a nivel de la propia glándula, como para identificar una posible afectación multiorgánica que pueda sugerir otro diagnóstico tal como el de enfermedad relacionada con IgG4 que tratamos en esta revisión.

Suelen presentarse como masas focales hipoecoicas en ecografía, hipodensas respecto al resto del parénquima en TC, discretamente hiperintensas en T2 e hipointensas en T1. (1,2)

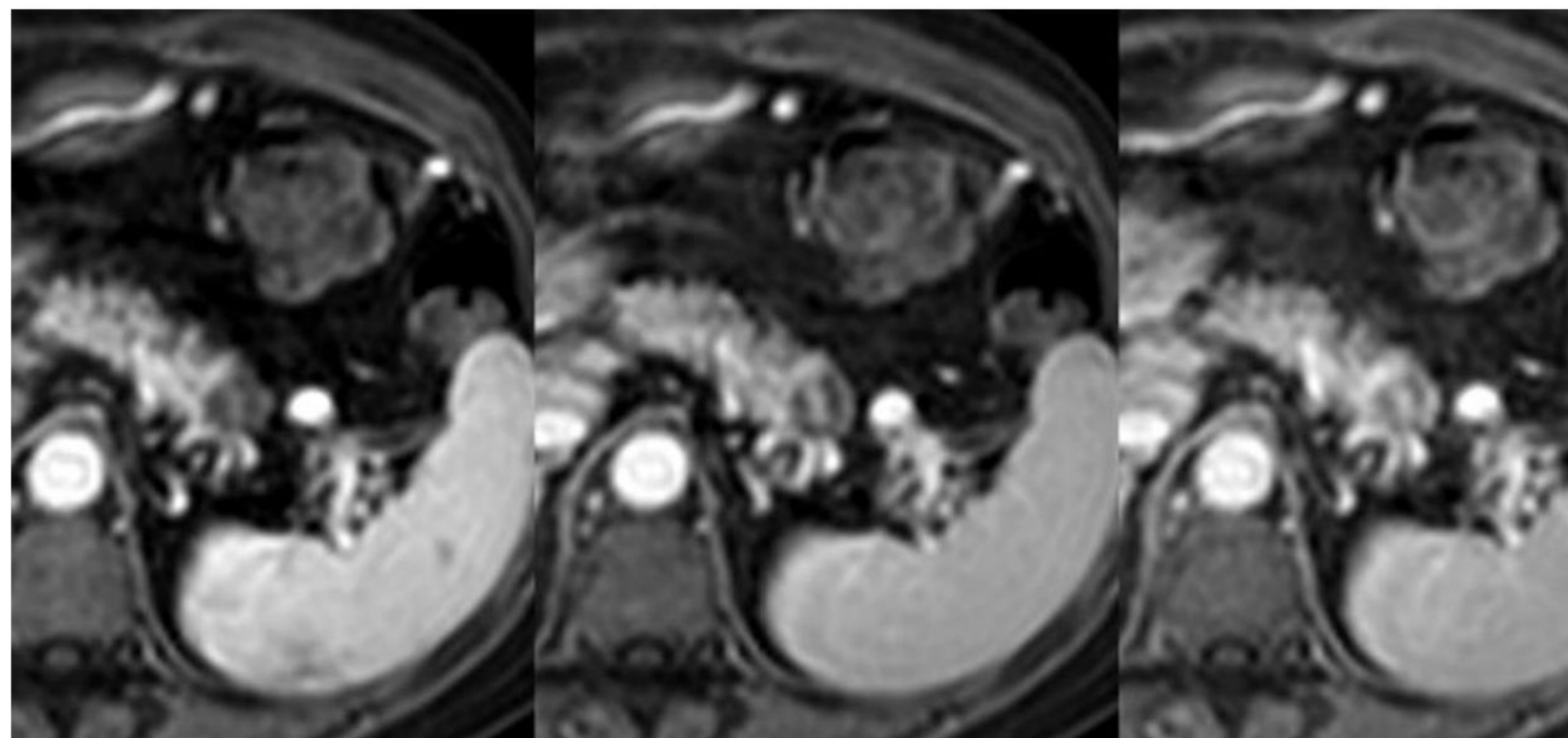
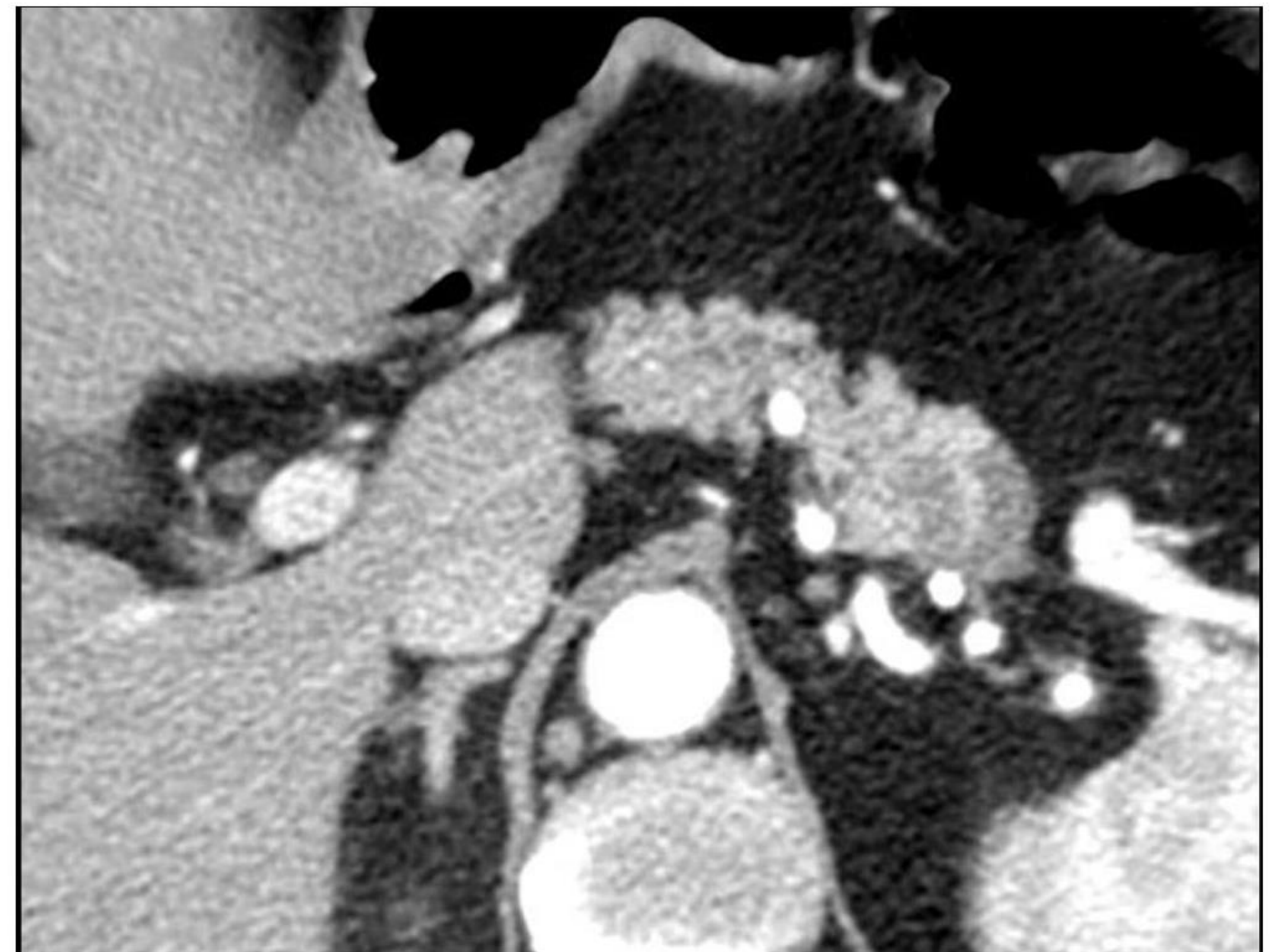
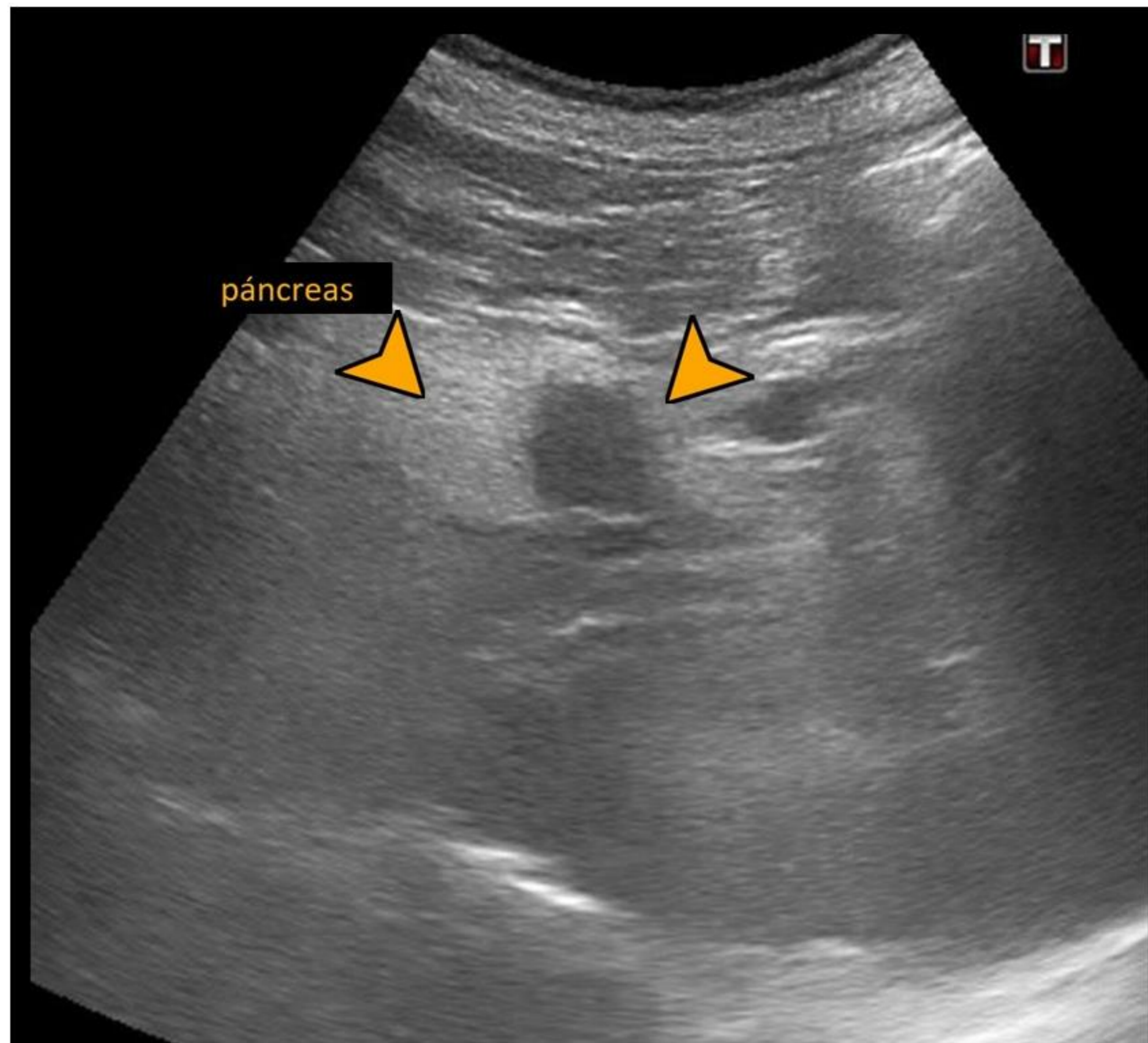


Figura 1: Pancreatitis autoinmune focal. En el estudio inicial con ecografía, se observó una lesión de apariencia quística en cola pancreática. Se realizó **TC multifásico** en el que se observa una lesión focal sólida en cola pancreática con realce retardado en fase arterial. Posteriormente, se realizó **RM pancreática** en la que se observa la progresiva captación de la lesión focal hasta quedar isointensa al resto del parénquima. Tras la resección de la lesión, la anatomía patológica confirmó que era debido a **enfermedad relacionada con IgG4**.

Tras la **administración de contraste**, la masa muestra un patrón de **realce retardado respecto al resto del parénquima** como se observa en la **Figura 1**. Habitualmente, se observa **restricción de la difusión focal**, al igual que en el adenocarcinoma pancreático (principal diagnóstico diferencial), aunque los valores de **ADC suelen ser significativamente menores en el caso de la pancreatitis autoinmune**. (1,4,5)

Puede haber discreta dilatación del conducto pancreático proximal al punto de la estenosis provocada por la lesión focal pero, a diferencia del adenocarcinoma, el conducto suele **atravesar la masa (signo del ducto penetrante)**, la estenosis distal no es tan abrupta (más bien con bordes lisos, **signo del picahielo**) y la dilatación de la vía biliar y pancreática no suele ser tan acusada, pudiendo incluso, en ocasiones, observarse dilatado el propio conducto dentro de la masa, hallazgo poco habitual en el adenocarcinoma. Esto es debido a que, en la etiología autoinmune, la compresión de la vía es extrínseca por el tejido fibroso, mientras que, en la neoplasia, es una obstrucción desde el propio epitelio ductal. (4,5,6)

La literatura describe otros dos signos que pueden ayudar en la diferenciación entre pancreatitis autoinmune focal y adenocarcinoma pancreático. El **signo de la atracción** es típico de la pseudomasa inflamatoria de la **pancreatitis autoinmune focal** y se refiere a la tendencia del proceso fibroinflamatorio a provocar **retracción de las estructuras adyacentes** (particularmente el conducto hepatocolédoco) más que a su infiltración como haría el adenocarcinoma. El **signo de la corona** orienta a **malignidad** y se manifiesta cuando las ramas secundarias del conducto pancreático se observan dilatadas solo en la periferia de la masa, ya que ésta las desplaza, dando la imagen en corona referida. Por contraposición, en el caso de la etiología autoinmune, estos conductos secundarios dilatados pueden llegar a observarse en el interior de la propia lesión focal pancreática. (4,5,6)

Un **hallazgo bastante específico**, pero no siempre presente, de pancreatitis autoinmune es la presencia de un **halo peripancreático** hipodenso en TC e hipointenso en T1 con lento realce que simula una pseudocápsula y que representa inflamación como se observa en la **Figura 2**. (1,4,5,6)

La **afectación difusa pancreática** es más frecuente y representa un reto diagnóstico más asequible. La glándula se muestra aumentada de tamaño difusamente, con pérdida de los contornos acinares y bordes afilados. Asimismo, en ocasiones, asocia el halo hipodenso peripancreático descrito anteriormente como signo de fibrosis/inflamación. (1,4,5)

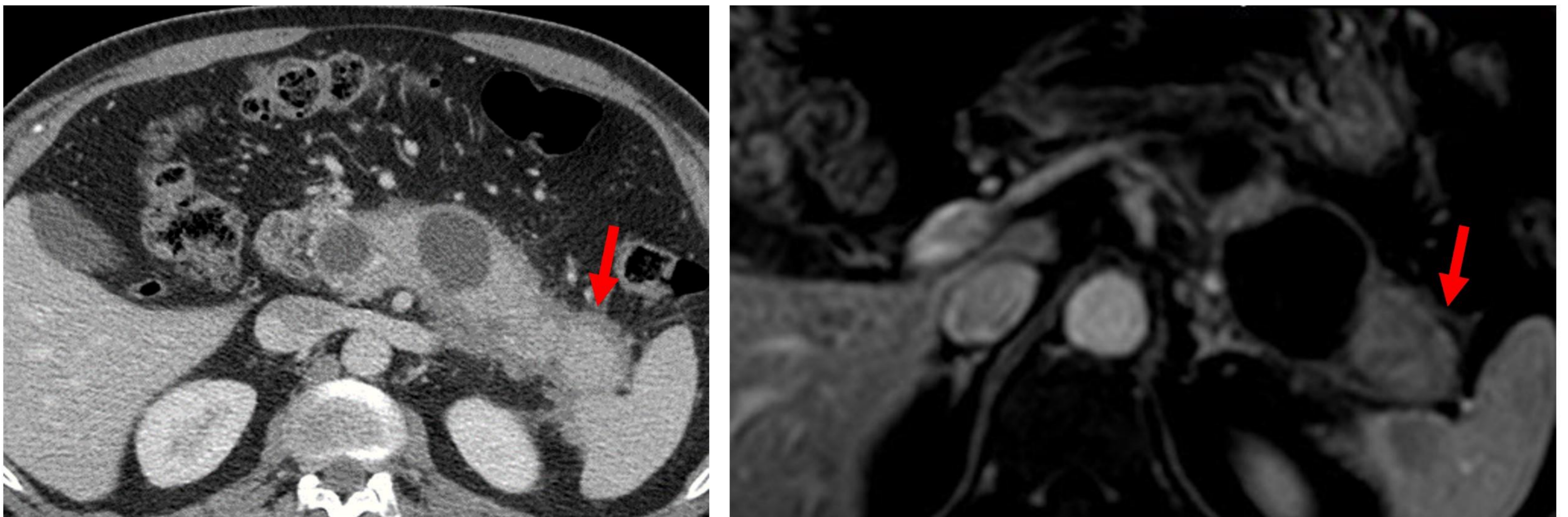


Figura 2: Pancreatitis autoinmune difusa. Los estudios de **TC y RM** muestran una afectación pancreática difusa con dos lesiones quísticas, caracterizadas como pseudoquistes, por episodios previos. Se observa la presencia de un **halo peripancreático** hipodenso en TC e hipointenso en T1 con lento realce que simula una pseudocápsula y que representa inflamación, muy específico de pancreatitis. El paciente tenía otras manifestaciones de la enfermedad como fibrosis retroperitoneal y afectación de glándulas salivares y lacrimales. La biopsia confirmó la presencia de células IgG4+.

En RM, estos hallazgos son superponibles en T1, observando tras la administración de contraste, el lento realce de esta cápsula hipointensa respecto al resto del parénquima, que realza de manera homogénea en fase arterial.

Por último, suele haber **restricción de la difusión parcheada y difusa en toda la glándula** a diferencia de la etiología neoplásica, que es habitualmente más focal y con valores de ADC más elevados.

La afectación de la grasa adyacente, así como la presencia de calcificaciones y pseudoquistes, es menor que en otros tipos de pancreatitis. (1,4,5)

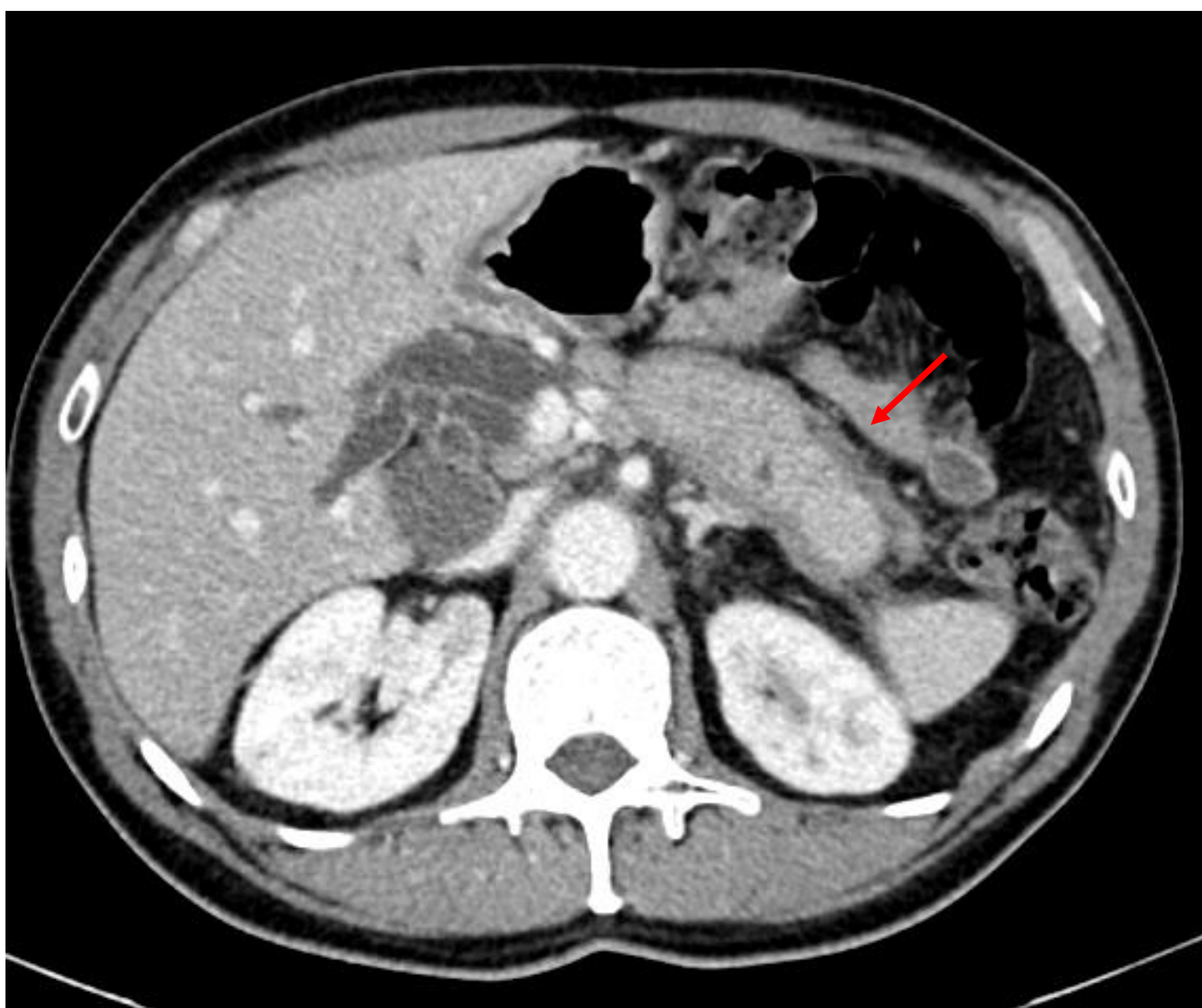


Figura 3: Pancreatitis autoinmune difusa con afectación renal. En el estudio de **TC multifásico** se observa una edematización pancreática difusa con la presencia de un **halo peripancreático** hipodenso que simula una pseudocápsula y que representa inflamación, muy específico de pancreatitis . El paciente presentaba otras manifestaciones de la enfermedad, especialmente a nivel renal con hipodensidades parcheadas corticales cuneiformes.

En ocasiones, puede ser realmente difícil diferenciar esta afectación (particularmente la focal) de una verdadera neoplasia, (Figura 4) siendo necesario ponderar todos los hallazgos radiológicos que pueden permitir su diferenciación, así como la presencia de hallazgos concomitantes, tanto a nivel abdominal (la afectación renal y la fibrosis retroperitoneal son relativamente frecuentes) como extra abdominal (síndrome seco, afectación orbitaria, tiroiditis, etc) que puedan orientar al diagnóstico de enfermedad relacionada con IgG4. (1,4,5,6)

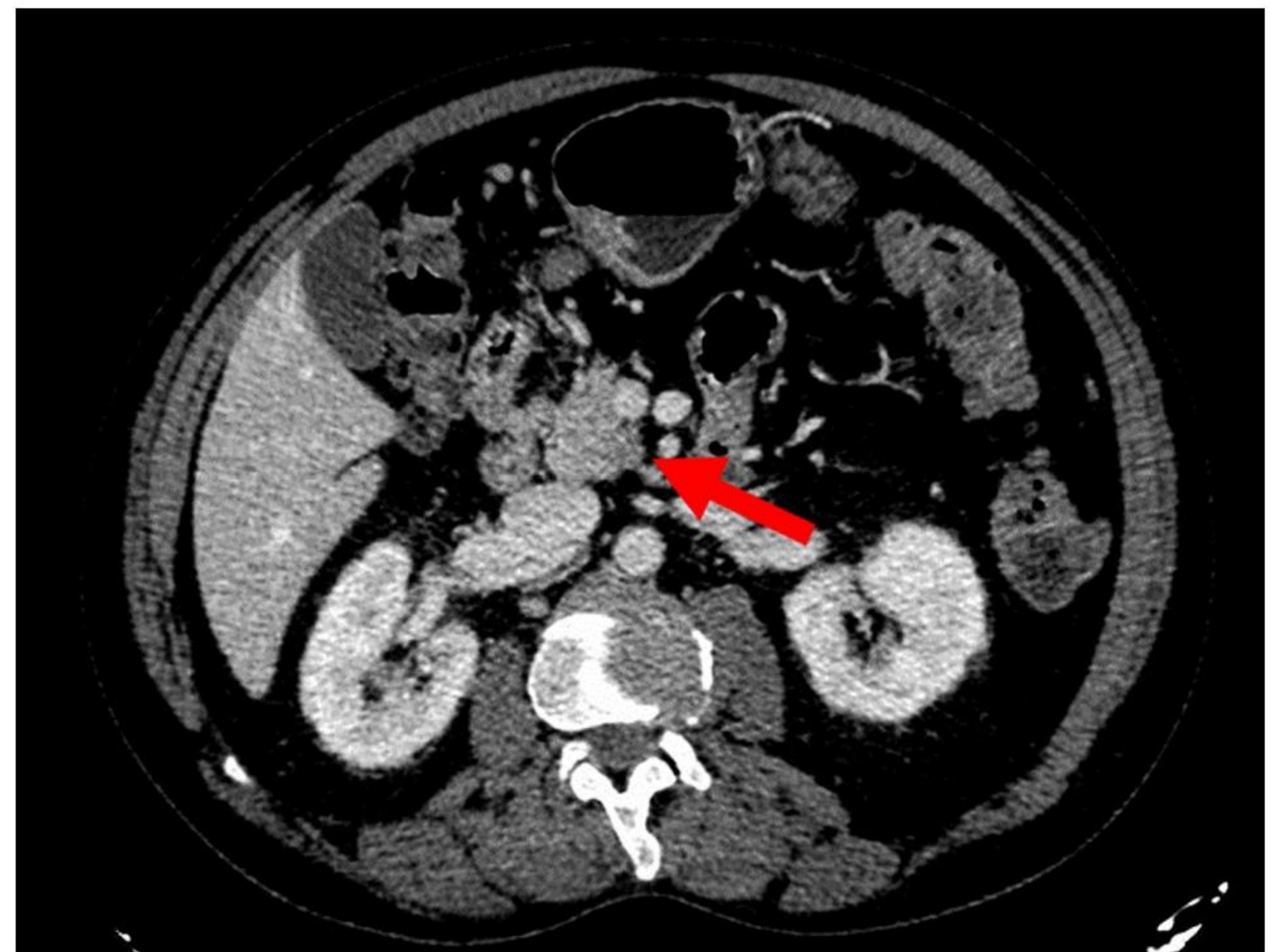
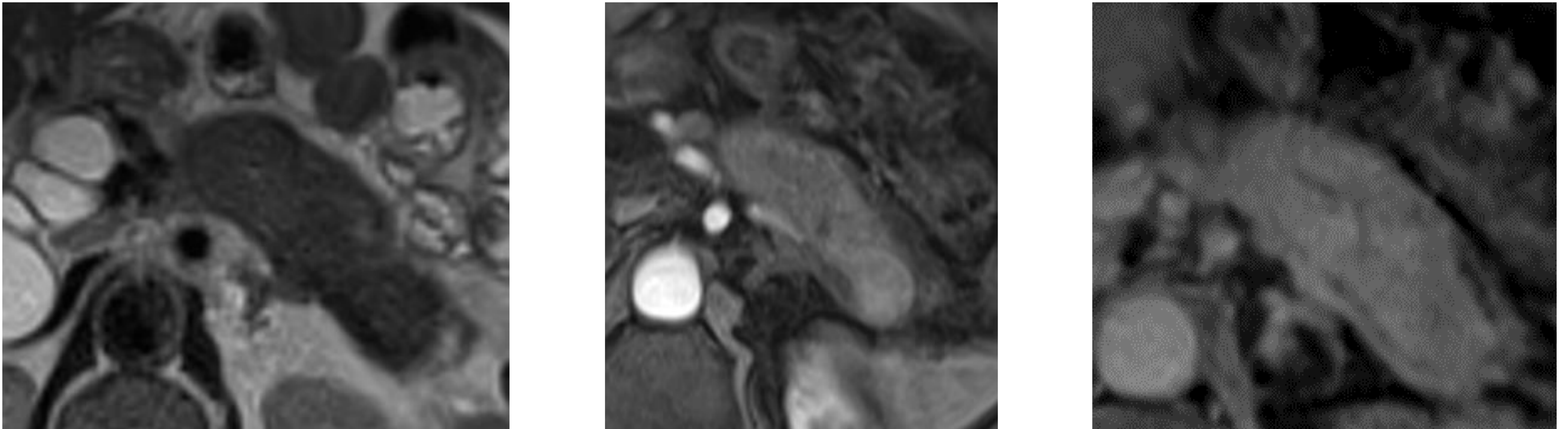


Figura 4: Pancreatitis autoinmune focal. Estudio de TC con contraste iv. Se observa una discreta dilatación del conducto pancreático, de morfología arrosariada, con una pequeña lesión hiporrealzante en la cabeza/proceso uncinado pancreático que plantea el diagnóstico **diferencial entre pancreatitis autoinmune focal y adenocarcinoma**. En el mismo estudio, se puede observar afectación renal típica de enfermedad relacionada con IgG4: lesiones redondeadas hipodensas corticales periféricas. El paciente tenía **altos niveles circulantes de IgG4**. Todos estos hallazgos, junto a una baja sospecha clínica de adenocarcinoma y la estabilidad en estudios posteriores, permitió atribuir esta lesión a enfermedad relacionada con IgG4.

Realizar el diagnóstico de pancreatitis por enfermedad relacionado con IgG4 frente a neoplasia es relevante puesto que **esta entidad tiene respuesta al tratamiento con corticoides** como observamos en la Figura 5. (1)



7 meses después, tras tratamiento con corticoides.

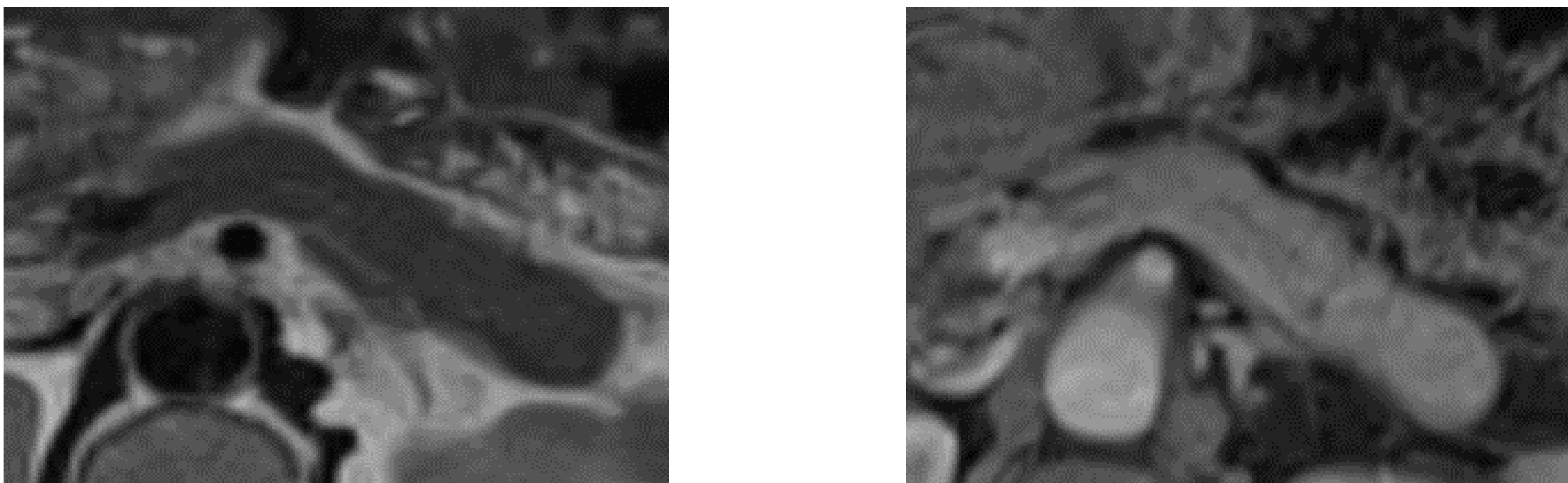


Figura 5: Estudio de RM abdominal, secuencias T2 y T1 son supresión grasa y administración de contraste iv. Pancreatitis autoinmune difusa con gran respuesta a tratamiento corticoideo.

En la primera fila, se observa un halo peripancreático hipointenso en T1 y T2 con lento realce que que representa inflamación por la pancreatitis.

A los 7 meses, se observa una mejoría radiológica evidente.

GASTROINTESTINAL.

La afectación del tracto gastrointestinal por enfermedad relacionada con IgG4 es bastante **rara**, concentrando la mayoría de casos en estómago e intestino delgado.

A nivel **gástrico**, puede manifestarse como lesiones focales/masas polipoideas, úlceras gástricas o engrosamientos difusos de la pared con la presencia o no de adenopatías tal y como se observa en las **Figuras 5 y 6**.
(1,3)

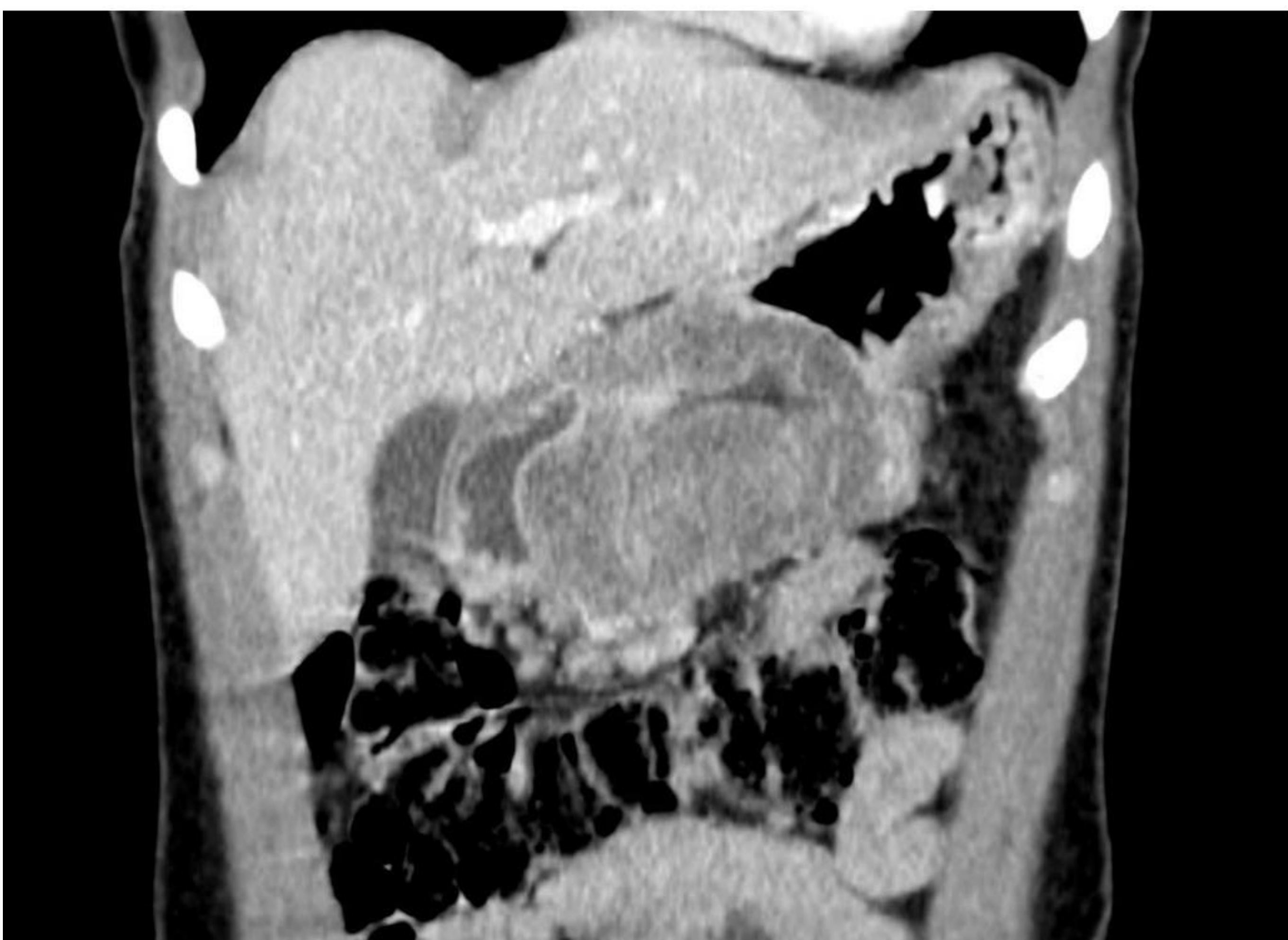


Figura 6: Engrosamiento mural gástrico. Estudio de TC con contraste iv. Se realizó un estudio de TC para buscar la causa de una anemia persistente en una paciente de 40 años una vez descartadas otras etiologías más frecuentes. Se observa un **marcado engrosamiento mural en el antro gástrico** que plantea el diagnóstico diferencial entre enfermedad linfoproliferativa, adenocarcinoma de estómago o etiología autoinmune. La biopsia mediante endoscopia digestiva alta confirmó la presencia de un abundante infiltrado linfoplasmocitario IgG4+ con ausencia de células malignas.

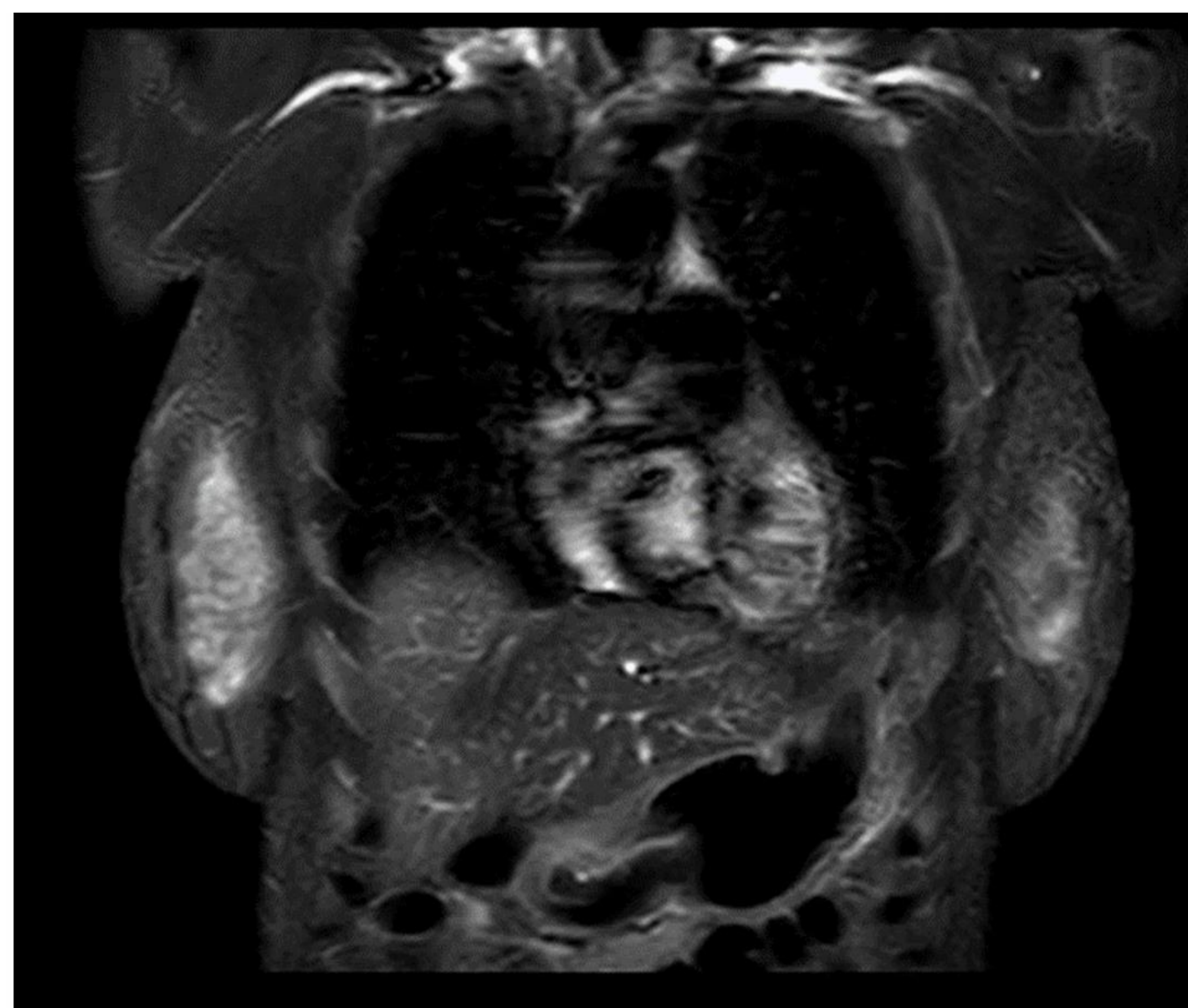
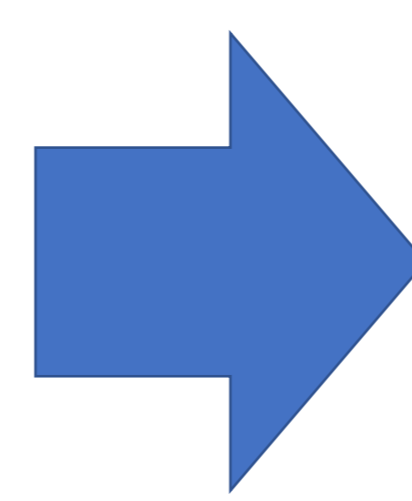
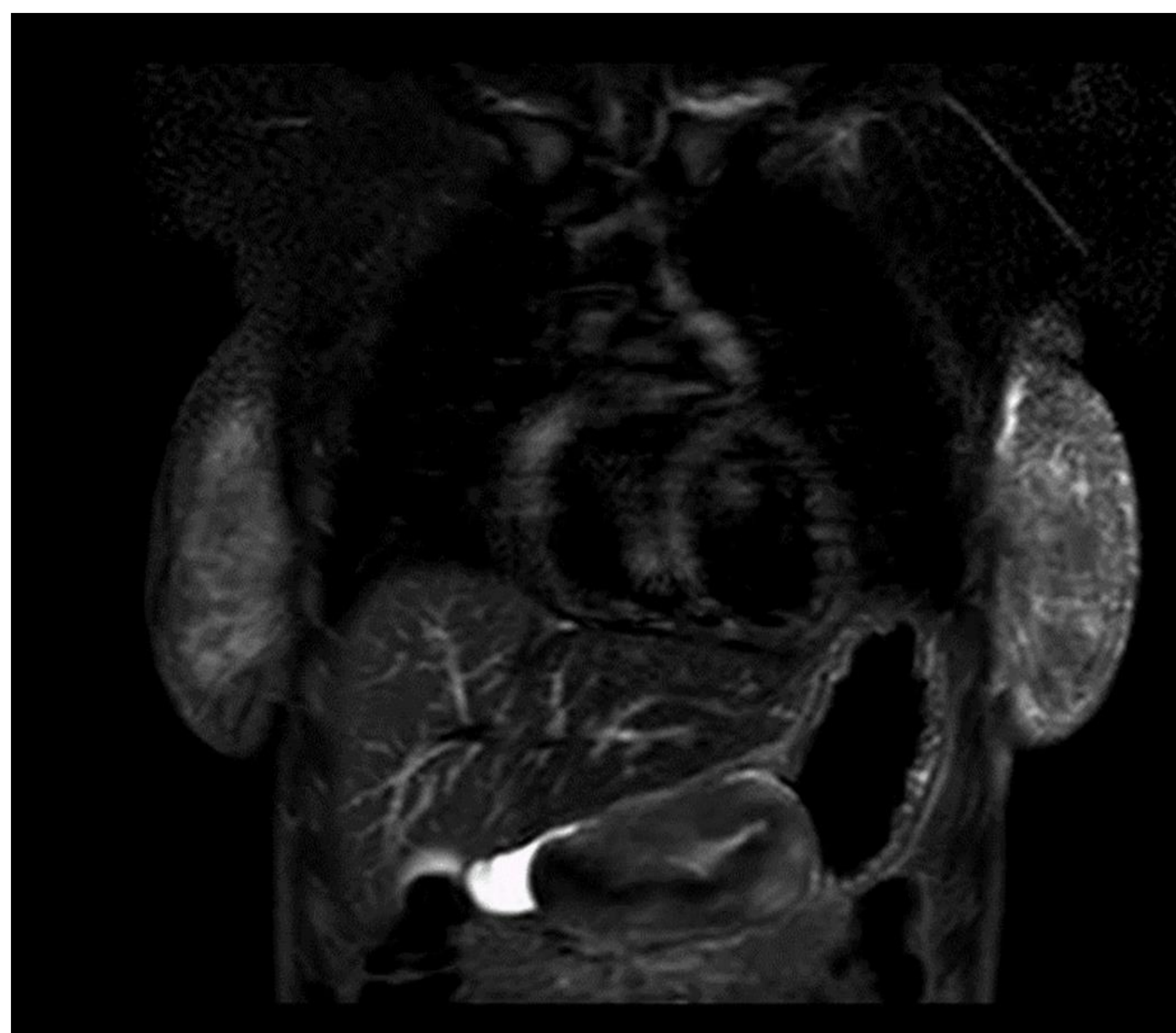


Figura 7: Misma paciente que la figura anterior. RM, secuencia STIR. A la izquierda antes del tratamiento y a la derecha tras el tratamiento corticoideo. Se observa una marcada disminución del engrosamiento mural hasta tener una apariencia prácticamente normal. Esto es debido a la buena respuesta a corticoides de esta entidad.

Estos hallazgos **pueden ser indistinguibles por imagen** de la enfermedad gástrica maligna (linfoma o carcinoma gástrico primario) en ausencia de otros datos que nos orienten a enfermedad relacionada con IgG4 (afectación multiorgánica) requiriendo estudio histológico u otras pruebas complementarias. También se han descrito casos de esofagitis, de aumento de tamaño de la papila duodenal mayor, poliposis colónica (estas dos mayoritariamente en contexto de pancreatitis autoinmune) así como lesiones nodulares esclerosas en ciego y colon. (1,3)

RENAL

La afectación renal no es infrecuente y aparece hasta en un 35% de los pacientes con pancreatitis autoinmune. Las manifestaciones radiológicas en este órgano son **variadas**, siendo las **más frecuentes las lesiones redondeadas o cuneiformes corticales periféricas**. (1, 2)



Figura 8: Estudio de TC con contraste iv. Afectación renal por IgG4.

Se puede observar afectación renal típica de enfermedad relacionada con IgG4: lesiones redondeadas hipodensas corticales periféricas en el contexto de un paciente con pancreatitis autoinmune.

Otros tipos de afectación son la **infiltración parcheada difusa**, el **engrosamiento del urotelio de la pelvis renal** o la **aparición de nódulos renales bilaterales**. (1,2)

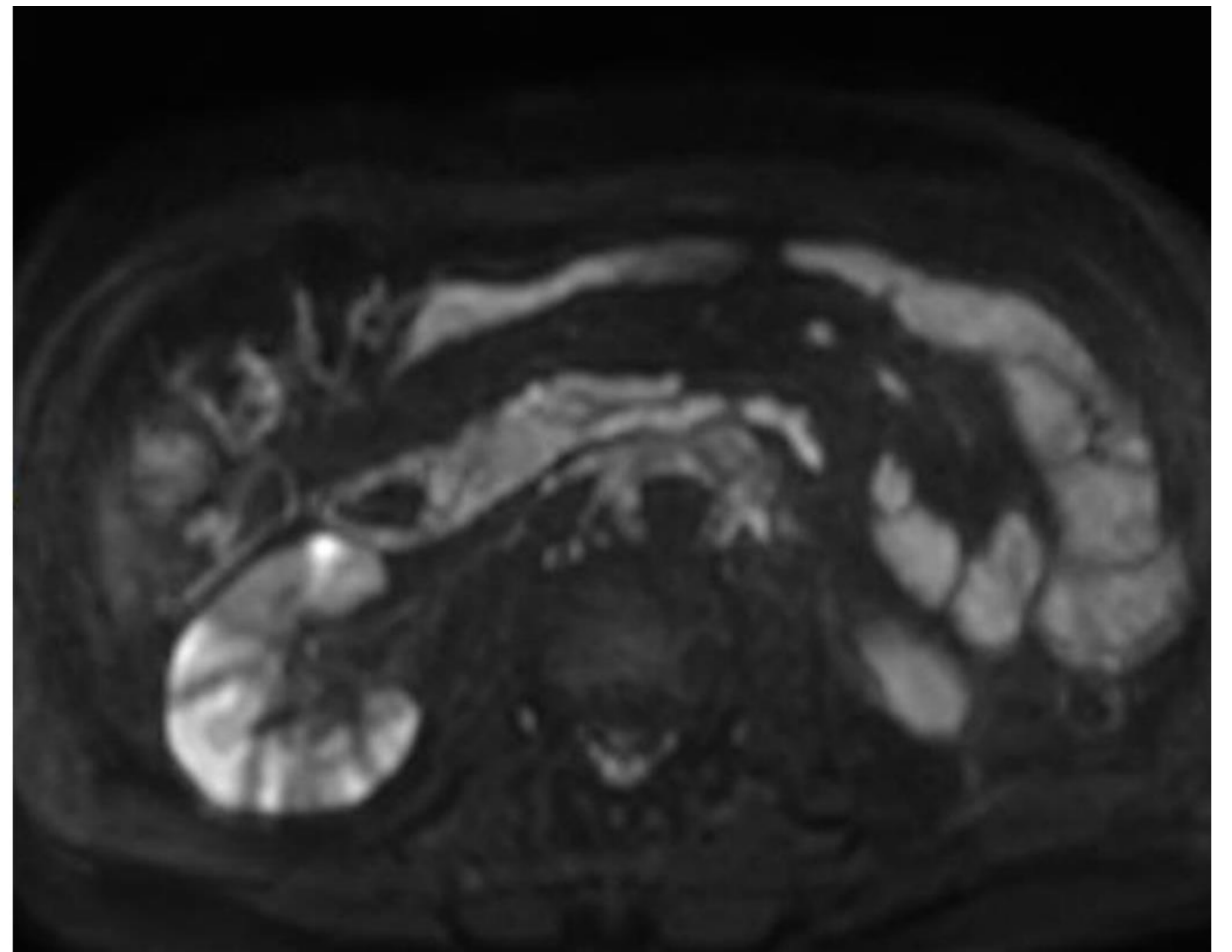


Figura 9: Estudios de TC y RM. Manifestaciones renales de IgG4.

En este caso, le fue realizada al paciente una ecografía urológica por empeoramiento de la función renal que mostró hidronefrosis de la vía urinaria derecha así como un tejido de partes blandas periaórtico. Se realizó TC para mejor caracterización de los hallazgos, observando un aumento de volumen renal con pequeñas lesiones hipodensas corticales así como leve engrosamiento urotelial. También se observó un tejido de partes blandas retroperitoneal (fibrosis) en íntimo contacto con aorta abdominal y uréteres que era la causante de la hidronefrosis derecha por compresión del uréter derecho.

Las lesiones renales por depósito de IgG4 **generalmente no son apreciables en TC sin contraste**, mostrándose **hiporrealzantes** durante las fases precoces e isodensas al parénquima en fases más tardías. En **RM**, generalmente se observan hipointensas tanto en T1 como en T2. Estas lesiones suelen mostrar restricción de la difusión con valores de ADC bajos. (1,7,8)

Cuando estas lesiones son **únicas**, pueden ser realmente difíciles de diferenciar por imagen de una neoplasia primaria renal, necesitando observar otros hallazgos concomitantes que puedan sugerir esta entidad. (1)



Figura 10: Lesión única renal, estudio de TC con contraste intravenoso.

En una ecografía realizada por otro motivo, se observó de manera incidental una **masa en polo superior de riñón izquierdo**. Se realizó TC con contraste para mejor caracterización y como estudio de extensión. Se observa una masa de bordes lisos y bien definidos con una captación de contraste menor al resto del parénquima renal. El paciente no presentaba otros hallazgos concomitantes ni historia previa que orientara a otra etiología, por lo que se resecó la lesión según protocolo. La anatomía patológica informó de la ausencia de células malignas y de cambios histológicos compatibles con enfermedad relacionada con IgG4. Este es un caso que representa la gran capacidad de simular neoplasias de esta entidad.

Es interesante mencionar su **comportamiento en el PET-CT con F18-Fluorodeoxiglucosa (F18-FDG)**, donde muestra un aumento en la captación del trazador durante la fase activa de la enfermedad, a diferencia de la mayoría de los tumores renales (con la excepción del papilar y sarcomatoide). Tras el tratamiento corticoideo, se objetiva marcada disminución de la captación en el caso de ser consecuencia de la enfermedad relacionada con IgG4. (7,8,9)

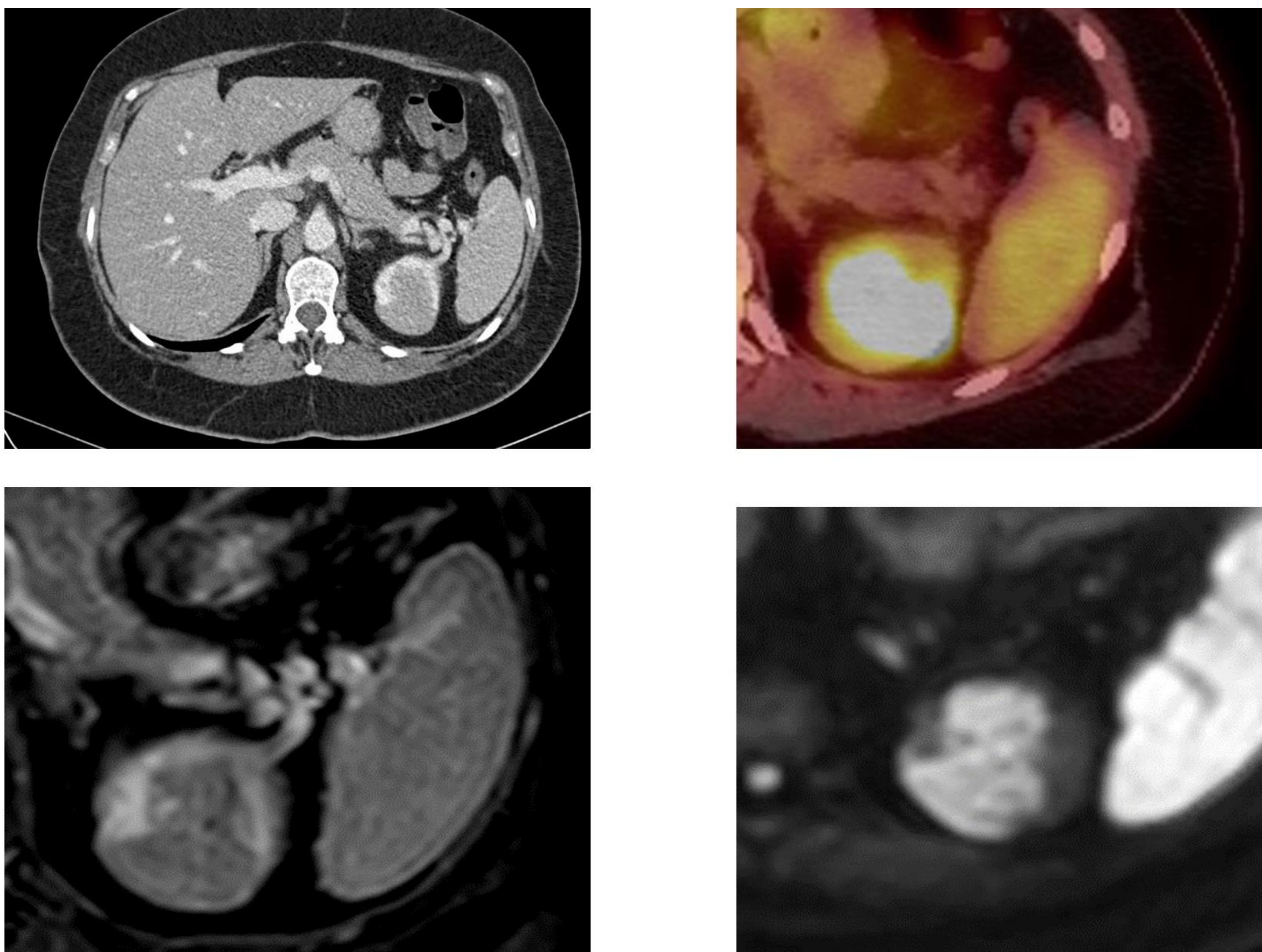


Figura 11: Hallazgo incidental de masa en polo superior de riñón izquierdo en exploración de TC con contraste destinada a la estadificación de una neoplasia pulmonar. **Esta masa cumple las características mencionadas para la afectación por IgG4.** Lesión con lento realce, hipointensa en T1 y con restricción de la difusión. También podemos observar la hipercaptación de F18-FDG en el PET/TC, hallazgo que puede sugerir que no se trate de una neoplasia. Tras una serie de controles, la lesión continuó sin cambios hasta la actualidad.

A pesar de esto, en la actualidad, no se considera al PET-CT con F18-FDG suficientemente sensible y específico para descartar la etiología neoplásica. (9)

FIBROSIS RETROPERITONEAL, MESENTERITIS ESCLEROSANTE Y OTRAS AFECTACIONES:

- **FIBROSIS RETROPERITONEAL:**

Es una condición inflamatoria que puede tener **múltiples causas**, entre ellas la oncológica y como consecuencia de la enfermedad relacionada con IgG4. (1,2,3)

Se manifiesta como una **masa de partes blandas en el retroperitoneo**, que puede estar en íntimo contacto con la aorta abdominal y sus bifurcaciones iliacas o con los uréteres, provocando hidronefrosis. (1,2,3)

Muestra realce variable tras la administración de contraste, siendo mayor en fases activas y menor en quiescentes, asociando calcificaciones. Suele ser hipointenso en T1 y T2 salvo que haya inflamación activa, que podría mostrar hiperintensidad en T2. En **fase activa**, también puede mostrar restricción de la difusión, que disminuye tras el tratamiento con corticoides cuando la etiología es enfermedad relacionada con IgG4. (1,2,3)

El **diagnóstico diferencial** incluye la etiología idiopática y la tumoral (primaria retroperitoneal o metastásica) a parte de la enfermedad relacionada con IgG4. (1,2,3)

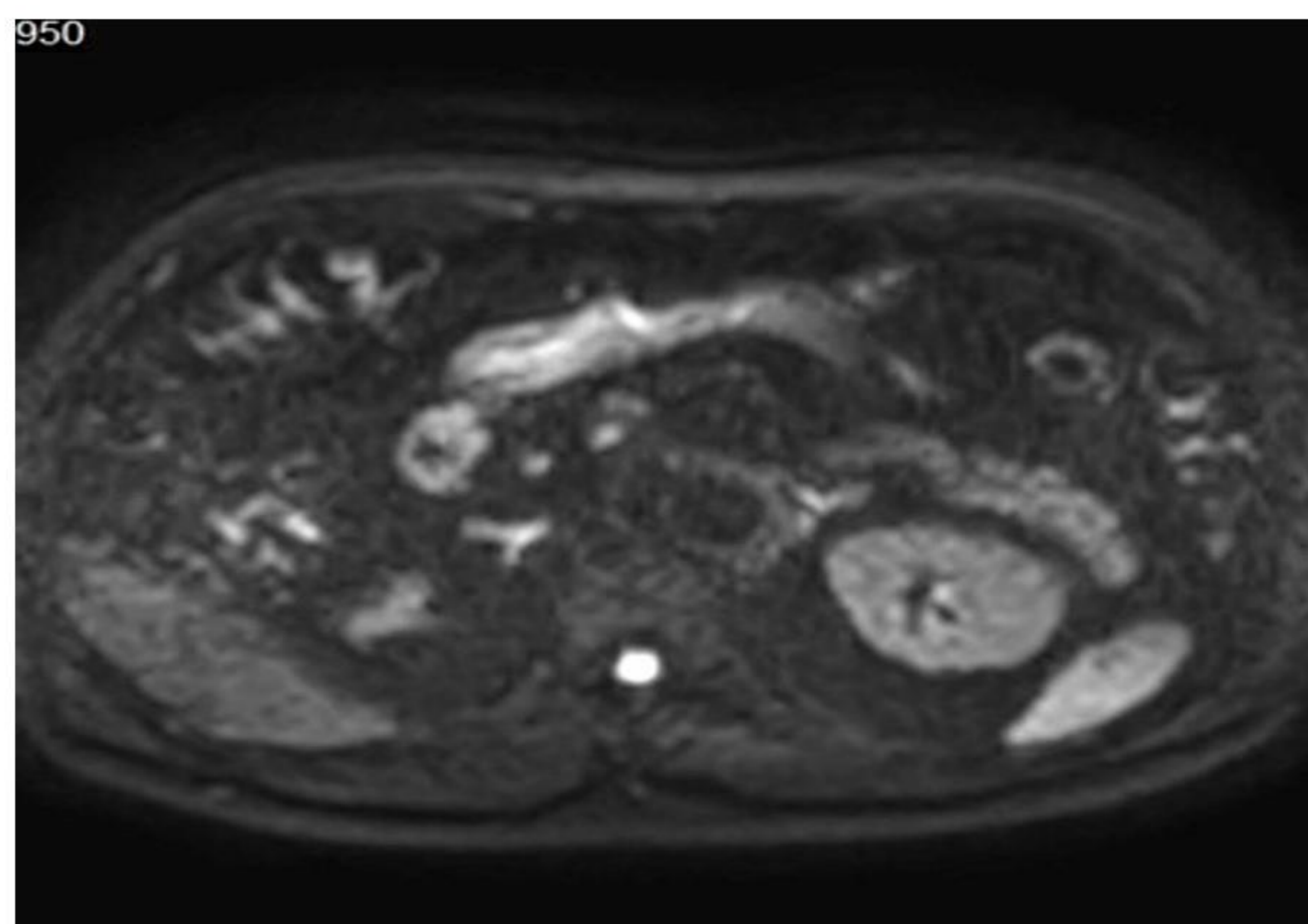
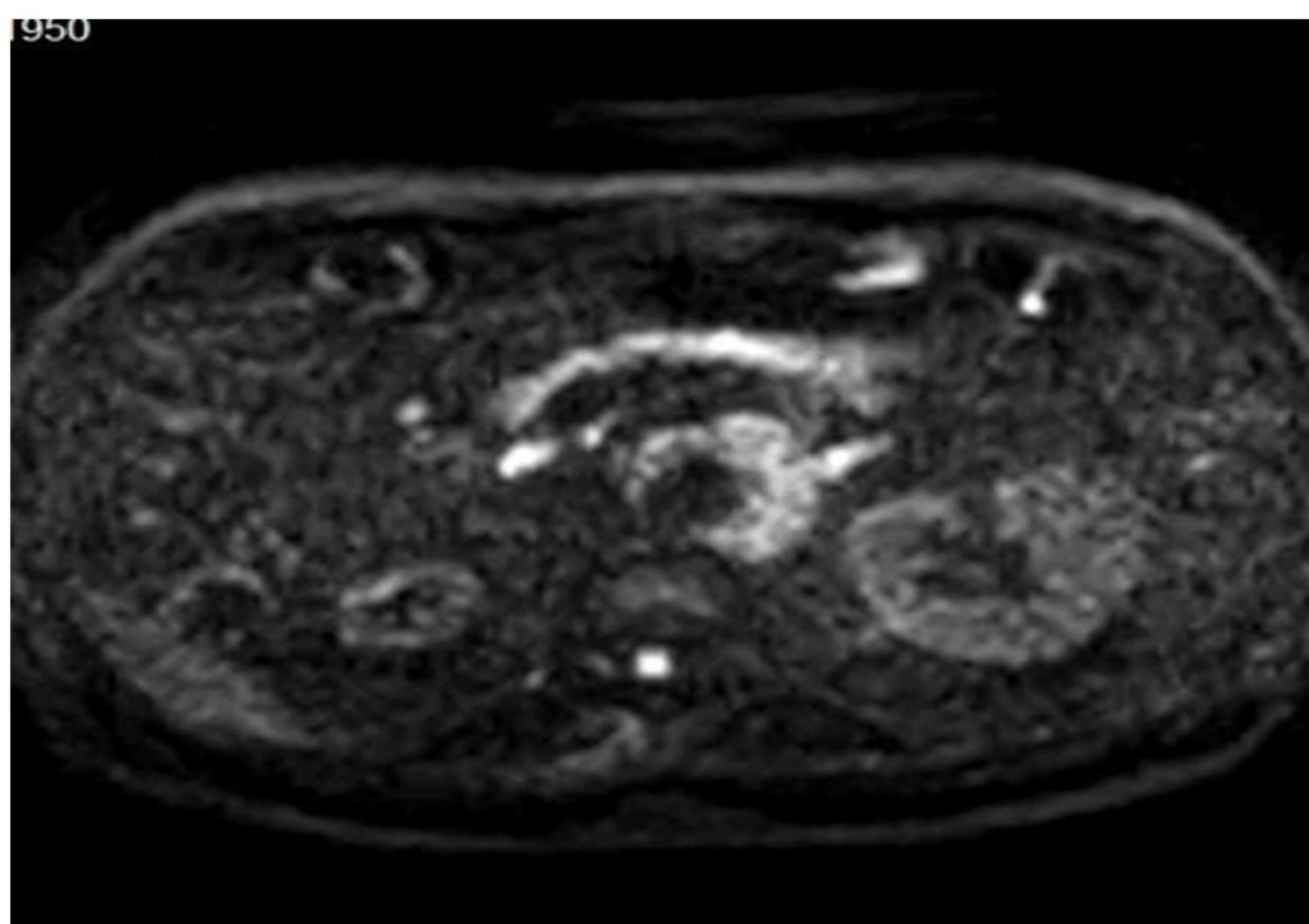


Figura 12: Fibrosis retroperitoneal.

En la primera fila, observamos por ecografía una masa de partes blandas que está en íntimo contacto con la aorta. Este hallazgo es confirmado en el TC, con el diagnóstico de **fibrosis retroperitoneal**.

En la segunda fila, observamos otro caso de fibrosis retroperitoneal, con evidente restricción a la difusión (b1000), que **tras el tratamiento corticoideo, reduce en volumen y restricción de la difusión**.

• ADENOPATÍAS

Una manifestación bastante frecuente de esta entidad es la presencia de **adenopatías**, que puede plantear el diagnóstico diferencial con el **síndrome linfoproliferativo**. (1,2)

- **AFECCIÓN AÓRTICA:**

En el caso de la **afectación aórtica**, puede manifestarse como una **periaortitis**, en forma de lesión de partes blandas de bordes irregulares y no estenótica con captación retardada de contraste. Pueden llegar a formar aneurismas inflamatorios. El **diagnóstico diferencial** debe establecerse con linfoma, vasculitis o sífilis terciaria. (1,2,3)

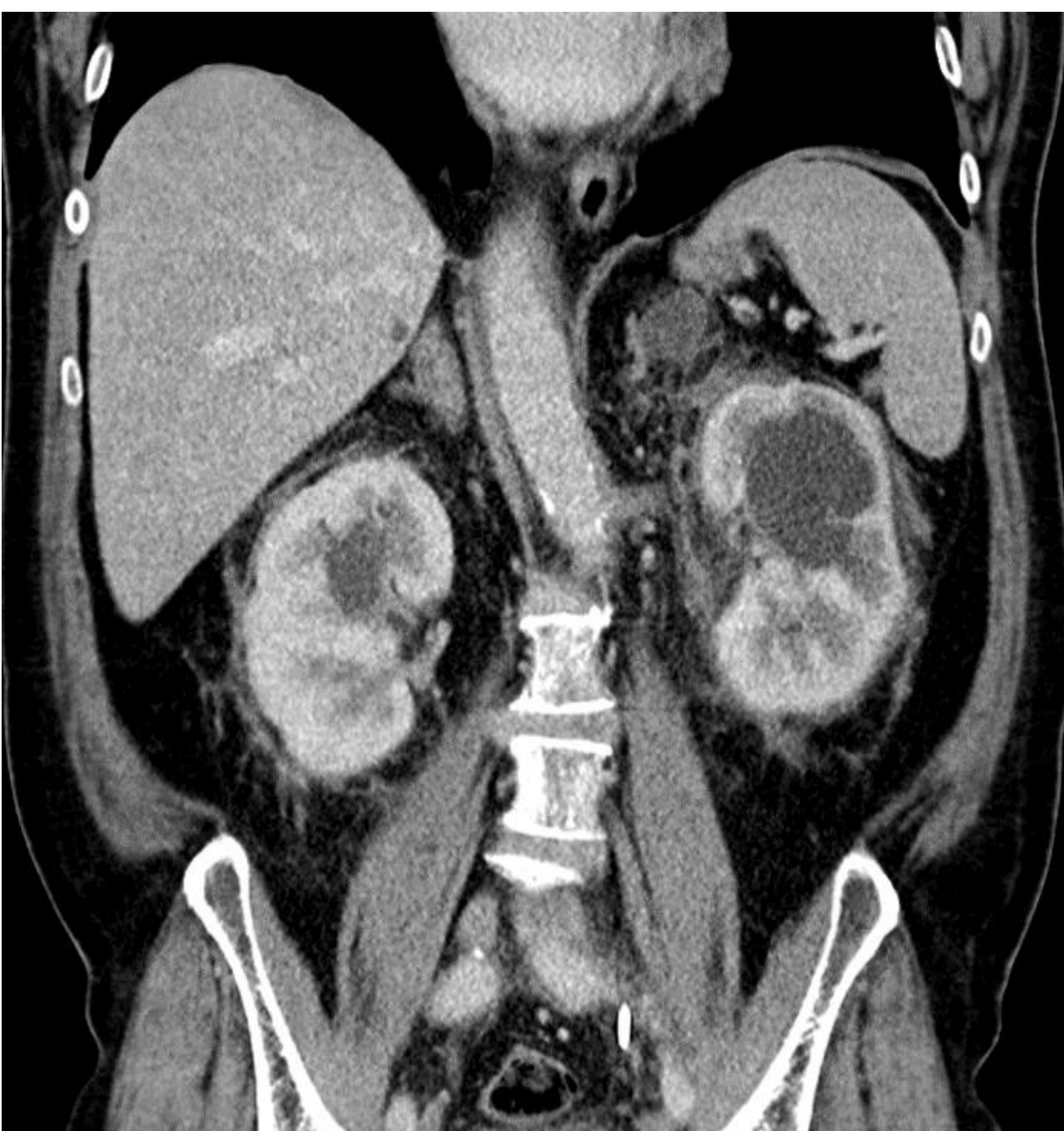
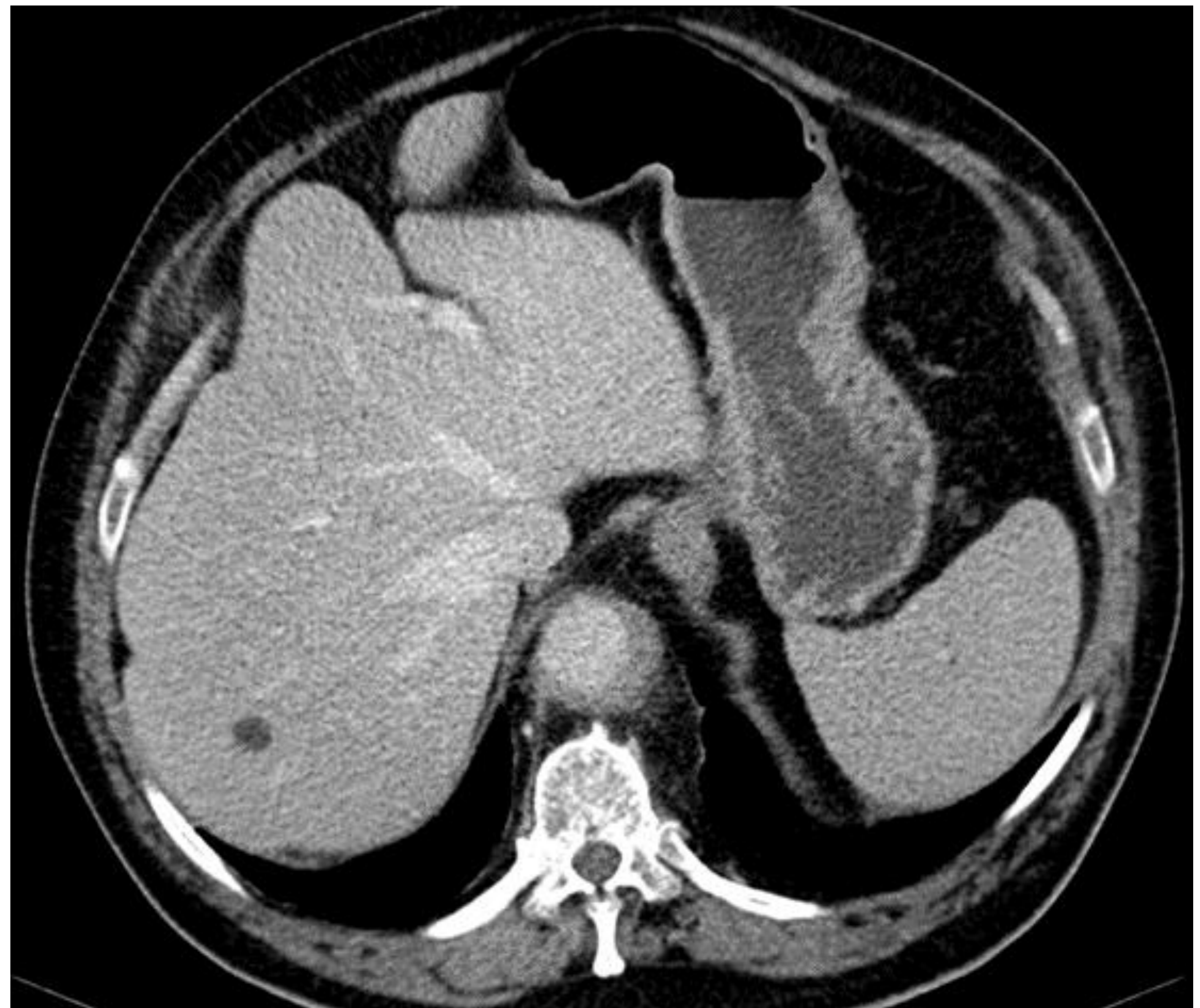
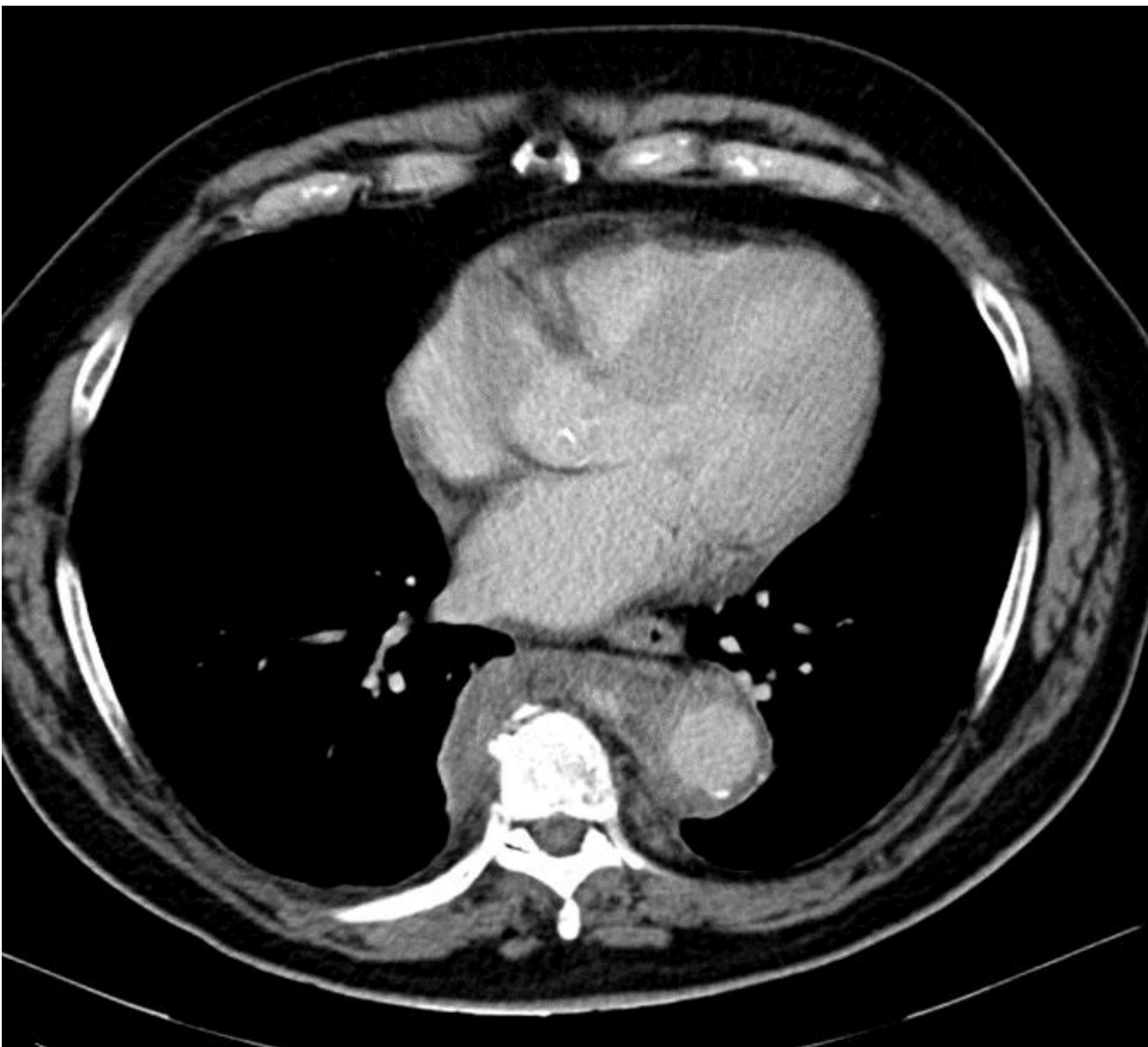


Figura 13: Afectación renal y aórtica.

Se identifica un tejido de partes blandas periaórtico con captación de contraste retardada compatible con periaortitis. También se observa la típica afectación renal por IgG4 en forma de lesiones redondeadas hipodensas corticales periféricas. Se confirmó el diagnóstico de enfermedad relacionada con IgG4 mediante biopsia.

- **MESENERIRIS ESCLEROSANTE O RETRÁCTIL :**

Suele asociarse con pancreatitis autoinmune, colangitis esclerosante y fibrosis retroperitoneal. Se manifiesta como una **masa de partes blandas en el mesenterio** del intestino delgado que envuelve a los vasos mesentéricos y que puede provocar obstrucciones de intestino delgado. (1,2,3)

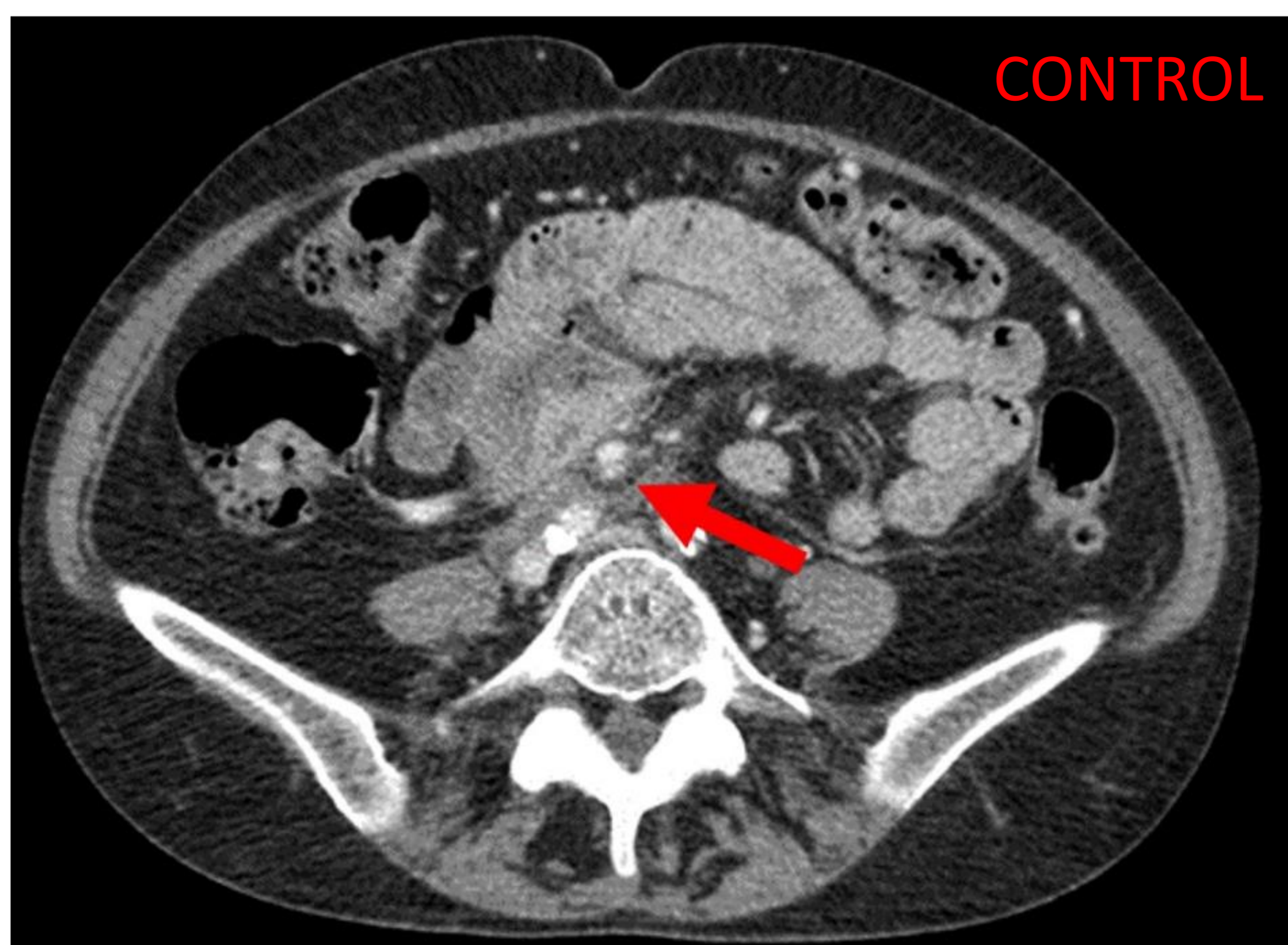


Figura 14: Paciente que acudió a urgencias con dolor abdominal y mal estado general. Tras la realización de un TC con contraste (imágenes axial y sagital), se observa una masa infiltrativa mesentérica y retroperitoneal con afectación de vasos mesentéricos, edematización de asas intestinales y obstrucción ureteral derecha con hidronefrosis. En el momento agudo, se puede intuir el **signo del anillo hipodenso** (flecha) que se ve claramente en el estudio posterior. El paciente evolucionó favorablemente con corticoides, quedando un pequeño resto como afectación crónica.

CONCLUSIONES

- La enfermedad relacionada con IgG4 es una gran simuladora de neoplasias.
- El conocimiento de las presentaciones típicas de esta entidad puede ayudar a plantearla en el diagnóstico diferencial, cambiando significativamente las implicaciones terapéuticas y pronósticas del paciente.

REFERENCIAS

1. Martínez-de-Alegría, A., Baleato-González, S., García-Figueiras, R., Bermúdez-Naveira, A., Abdulkader-Nallib, I., Díaz-Peromingo, J. A., & Villalba-Martín, C. (2015). IgG4-related disease from head to Toe. *RadioGraphics*, 35(7), 2007-2025. doi:10.1148/rg.357150066
2. Hedgire SS, McDermott S, Borczuk D, Elmi A, Saini S, Harisinghani MG. The spectrum of igg4-related disease in the abdomen and pelvis. *American Journal of Roentgenology*. 2013;201(1):14–22. doi:10.2214/ajr.12.9995
3. Sánchez-Oro R, Alonso-Muñoz EM, Martí Romero L. Revisión de la enfermedad relacionada con la igg4. *Gastroenterología y Hepatología*. 2019;42(10):638–47. doi:10.1016/j.gastrohep.2019.08.009
4. Choi S-Y, Kim SH, Kang TW, Song KD, Park HJ, Choi Y-H. Differentiating mass-forming autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma on the basis of contrast-enhanced MRI and DWI findings. *American Journal of Roentgenology*. 2016;206(2):291–300. doi:10.2214/ajr.15.14974
5. Pozzi Mucelli R, Negrelli R, Boninsegna E, Mehrabi S, Manfredi R. Resonancia Magnética de la pancreatitis autoinmune: Una Revisión de la literatura. *Revista Argentina de Radiología*. 2016;80(4):268–75. doi:10.1016/j.rard.2016.06.009
6. Beker K, Lee KS, Tsai LL, Hegazi T, Garces-Descovich A, Brook A, et al. Differentiation of pancreatic head ductal adenocarcinoma from inflammatory pancreatic pseudomass by mr cholangio-pancreatography: Utility of the duct-interrupted, Corona, and attraction signs. *Abdominal Radiology*. 2019;44(12):4048–56. doi:10.1007/s00261-019-02155-4
7. Wang et al.: IgG4-related systemic disease mimicking renal pelvic cancer: a rare case. *World Journal of Surgical Oncology* 2014 12:395.
8. Cai YI, Li HZ, Zhang YS. IgG4-related inflammatory pseudotumor of the kidney mimicking renal cell carcinoma: A case report. *Oncol Lett*. 2016 May;11(5):3438-3440. doi: 10.3892/ol.2016.4408. Epub 2016 Apr 5. PMID: 27123131; PMCID: PMC4840941.
9. de Guevara DL. PET/CT en Urología Oncológica: Puesta Al Día. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2018;29(2):142–54. doi:10.1016/j.rmclc.2018.01.004