

La enfermedad por IgG4: conócela, búscala, y la encontrarás. La nueva gran simuladora

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: Joana Valcarcel José, M^a Eugenia De Lama Salvador, Xavier Solanich Moreno, Isabel Català Costa, Jose Antonio Narvaez García, Pablo Naval Baudín

Objetivos Docentes

Revisión de las manifestaciones pancreáticas y extrapancreáticas de la enfermedad esclerosante por IgG4, con especial mención a su capacidad de simular otras enfermedades.

Revisión del tema

Introducción:

La enfermedad por IgG4 es una patología rara emergente que hace referencia a un conjunto de entidades que tienen una patogénesis en común, siendo la pancreatitis autoinmune la más conocida. El espectro de condiciones incluidas en ésta enfermedad, y por tanto de órganos diana, ha ido creciendo poco a poco, siendo considerada a día de hoy una patología multisistémica.

La patogénesis de la enfermedad no es muy conocida, y se cree que se trata de una patología autoinmune o de un trastorno alérgico de evolución subaguda-crónica. Esta teoría se basa en los hallazgos anatomopatológicos que se han descrito en las biopsias de estos pacientes consistentes en: infiltrados linfoplasmocitarios, fibrosis, flebitis obliterativa y ocasionalmente infiltrados eosinofílicos; y a la presencia de células plasmáticas IgG4 positivas en el estudio inmunohistoquímico.

Sin embargo no existe un consenso internacional en los criterios diagnósticos de la enfermedad aunque sí que los hay para el diagnóstico de la pancreatitis autoinmune.

Pancreatitis autoinmune relacionada a IgG4

Se trata de una pancreatitis crónica (2-8%) que afecta preferentemente a hombres de mediana-avanzada edad (ratio 5:1). No tiene una presentación clínica específica: indolora, ictericia obstructiva, pérdida de peso, diabetes de inicio reciente y otras manifestaciones en relación a afectación extrapancreática.

Esta entidad se caracteriza por infiltración periductal por células IgG4+ con ulterior fibrosis y flebitis obliterativa. Existen dos tipos de pancreatitis autoinmune: la tipo I, la más frecuente y que afecta a toda la glándula, y la tipo II o pancreatitis crónica idiopática ducto-central que afecta focalmente al páncreas

y que se caracteriza por la presencia de infiltrados de neutrófilos y granulomas de células epiteliales, poco conocida. Dado que la tipo I es la más habitual, es en la que los hallazgos están mejor establecidos.

Los criterios diagnósticos se basan en:

- Hallazgos radiológicos compatibles. Criterio *sine qua non*.
- Serología: concentraciones elevadas de IgG4 (o la presencia de autoanticuerpos).
- Hallazgos anatomopatológicos comunes: Infiltrados linfoplasmocitarios, fibrosis y flebitis obliterativa (ocasionalmente infiltrados eosinofílicos).

La respuesta a la corticoterapia es otro criterio que algunos autores tienen en cuenta.

Radiológicamente encontramos tres patrones de presentación: difusa (tipo I), focal y multifocal (tipo II) [Fig. 1](#).

- Difusa: la más frecuente. Páncreas aumentado de tamaño de aspecto globuloso y de bordes desdibujados con una pérdida de sus lobulaciones [Fig. 2](#).
- Focal: la segunda más frecuente y se manifiesta como una masa focal, normalmente en la cabeza pancreática, que puede simular una neoplasia (se estima que aproximadamente un 3-9% de las resecciones por carcinoma son en realidad pancreatitis autoinmunes) [Fig. 3](#).

En la ecografía son marcadamente hipoeoicos, en la TC hipodensos y en RM discretamente hiperintensos en secuencias potenciadas en T2 e hipointensas en las T1 [Fig. 4](#). En los estudios dinámicos el parénquima afectado muestra un realce tardío (debido a la fibrosis).

Existen una serie de hallazgos radiológicos que son más específicos y nos deben alertar sobre la posibilidad de que nos encontremos con una pancreatitis por IgG4:

- Presencia de un halo hipodenso periglandular tras la administración de contraste y que fases tardías es hiperdenso. Hallazgo muy característico de esta patología aunque poco frecuente.
- Estenosis difusa o segmentaria del conducto pancreático principal, y algunas veces del conducto biliar principal [Fig. 5](#).
- Estenosis progresiva del conducto pancreático sin importante dilatación distal, a diferencia de las neoplasias en la que la estenosis es abrupta que condiciona una marcada dilatación.
- “duct-penetrating sign”. El conducto pancreático atraviesa la masa focal (hallazgo no visible en procesos neoforativos).

También encontramos una serie de hallazgos radiológicos que van en contra:

- Calcificaciones pancreáticas y pseudoquistes. Más típico de las pancreatitis crónicas alcohólicas.
- Cambios inflamatorios de la grasa periglandular, necrosis grasa glandular y abundante líquido libre. En las pancreatitis agudas.

Característicamente la respuesta a la corticoterapia, tanto en las pruebas de imagen como en la función pancreática, se demuestra a la 4-6 semanas en la tipo I; en cambio la tipo II no es característico que se de la respuesta a la corticoterapia.

No existe clara evidencia que la pancreatitis autoinmune aumente el riesgo de neoplasia.

Colangitis esclerosante relacionada a IgG4

La segunda patología más frecuente relacionada con la enfermedad por IgG4. Se asocia hasta en un 60-80% de los pacientes con pancreatitis autoinmune aunque puede encontrarse de forma aislada tratándose de un gran reto diagnóstico.

Se produce una infiltración por células plasmáticas IgG4+ y fibrosis de la vía biliar, tanto intra como extrahepática, que conlleva a un engrosamiento mural y estenosis, normalmente de un segmento largo de la vía biliar con dilatación distal. El segmento más afectado es la porción intrapancreática del conducto biliar común.

Los hallazgos radiológicos (TC y MR) que nos encontramos son los siguientes:

- engrosamiento circunferencial y simétrico de la pared de la vía biliar con realce homogéneo en fase de equilibrio [Fig. 6](#).
- Posible afectación de la vesícula biliar: engrosamiento mural con disminución de la densidad en TC y baja señal en secuencias potenciadas en T2 con un realce tardío en el estudio dinámico [Fig 7](#).

El principal diagnóstico diferencial es la colangitis esclerosante primaria.

| | Colangitis esclerosante | Ig-G4 |
|-------------|---|---|
| Edad | Pacientes más jóvenes (30-40) | Media de 65 años |
| Clínica | Menos aguda y menos sintomática. Se asocia a enfermedades inflamatorias intestinales. | Ictericia obstructiva abrupta y habitualmente fluctuante, con progresión rápida de la enfermedad. Se puede asociar a otras manifestaciones de IgG4 (sobre todo renal y pancreática) |
| CPRE/MRPE | Estenosis multifocales y cortas de la vía intrahepática que se alternan con zonas normales/dilatadas. Aspecto de “árbol podado”. Divertículos biliares. | Estenosis más extensas con áreas de dilatación preestenóticas. Es frecuente la estenosis del conducto biliar común distal. |
| Tratamiento | | Corticoterapia |

En las lesiones hiliares estenosantes que simulan una masa también debería de tenerse en cuenta el colangiocarcinoma. Este produce una infiltración en la vía biliar con estenosis abrupta y marcada dilatación de la vía. Sin embargo, en la enfermedad por IgG4 el engrosamiento luminal es irregular y afecta tanto la vía biliar como el conducto pancreático sin retracción evidente (más habitual en lesiones tumorales debido a la reacción desmoplásica).

Se considera que se necesita una biopsia para su diagnóstico puesto que algunas lesiones neoplásicas pueden presentar respuesta a la administración empírica de corticoides.

Sialoadenitis por IgG4

La tercera manifestación más frecuente, puesto que afecta a un 24% de los pacientes con pancreatitis autoinmune. Esta afectación engloba a una serie de entidades que en el pasado se asociaban al síndrome de Sjögren pero recientemente se ha demostrado que los hallazgos histoinmunopatológicos (infiltración linfoplasmocítica positiva para células plasmáticas IgG4+, con fibrosis intersticial, y atrofia acinar) son compatibles con la enfermedad por IgG4.

Enfermedad de Mikulicz [Fig. 8](#):

Aumento de volumen indoloro, bilateral y simétrico de las glándulas lacrimales, submandibulares, sublinguales y de las parótidas (o por lo menos dos de ellas).

En la TC se identifica este aumento de volumen de las glándulas con un realce homogéneo tras la administración de contraste. En la RM se caracterizan por una disminución de la atenuación en secuencias potenciadas en T2 debido a la fibrosis y una baja señal en T1 con realce homogéneo tras la administración de contraste.

Tumor de Küttner o sialadenitis crónica esclerosante [Fig. 9](#) :

Lesión pseudotumoral benigna que afecta a las glándulas submandibulares y que histopatológicamente muestran hallazgos típicos de una sialoadenitis por IgG4 con una fibrosis más extensa que en el caso de la enfermedad de Mikulicz. Radiológicamente los hallazgos son muy similares a la anteriormente

mencionada.

El diagnóstico diferencial de estas entidades se debe realizar con tumores malignos (en el caso de afectación unilateral), y evidentemente con la fase aguda del síndrome de Sjögren en los casos bilaterales, así como con el linfoma o la sarcoidosis. No existen hallazgos específicos ni característicos de la enfermedad glandular por IgG4 y siempre debería de ser una opción a considerar como última instancia.

Enfermedad orbitaria por IgG4

La afectación orbitaria más frecuente es la de las glándulas lacrimales como una dacrioadenitis bilateral que se suele asociar a la afectación de las glándulas salivares (Enfermedad de Mikulicz).

En la TC y la RM los hallazgos no son específicos identificándose un aumento de volumen bilateral de la glándulas con una atenuación de densidad de tejidos blandos por TC y una baja intensidad en las secuencias T2 y en la difusión (por la fibrosis) [Fig. 10](#).

Pese a que la enfermedad orbitaria se centra en la glándula lacrimal, puede interesar otros componentes orbitarios como el nervio óptico o la retina (dando ceguera). Destaca su capacidad para diseminarse por vía perineural a través de las ramas del nervio trigémino (nervios frontal y infraorbitario), debiendo ser estrictamente revisado en el estudio RM.

Existen otras entidades conocidas como el pseudotumor inflamatorio orbitario o la hiperplasia limfoide que se cree que también forman parte del espectro de la enfermedad relacionada a IgG4.

El diagnóstico diferencial se debe hacer con las dacrioadenitis de origen infeccioso, el linfoma u otros tumores de la glándula lagrimal.

Tiroiditis IgG4

Tiroiditis de Riedel

Tiroiditis autoinmune crónica muy rara en la cual la fibrosis substituye el tejido glandular sano, dando lugar a un tiroides de aspecto pétreo e indoloro, y una posible disfunción glandular (hipotiroidismo en un 30%). Una tercera parte de los pacientes afectados presentan fibro-esclerosis en otros órganos.

En la ecografía destaca una glándula tiroides globalmente disminuida de ecogenicidad. La TC muestra una disminución del cociente de atenuación del tiroides con un escaso realce tras la administración de contraste. Estos hallazgos radiológicos son muy inespecíficos haciendo estrictamente necesaria la biopsia.

El tratamiento con corticoides, como en el resto de la enfermedad, es muy efectivo.

Enfermedad por IgG4 renal

Consiste en una nefritis túbulo-intersticial con fibrosis e infiltrados ricos en células plasmáticas IgG4+ que está presente hasta en una tercera parte de los pacientes con pancreatitis autoinmune.

Clínicamente es asintomática y suele ser un hallazgo casual en el contexto de una pancreatitis autoinmune. En algunas ocasiones la afectación renal sirve para llegar al diagnóstico de enfermedad por IgG4 puesto que una lesión pancreática sospechosa de adenocarcinoma con lesiones renales es muy sugestiva de pancreatitis autoinmune.

Tiene 5 formas de presentación:

- Lesiones corticales periféricas en forma de cuña o redondeadas. La forma de presentación más frecuente. Habitualmente son múltiples y bilaterales planteando el diagnóstico diferencial con una pielonefritis infecciosa, infartos vasculares, algunas metástasis renales y linfoma renal. Si es única con el carcinoma de células renales [Fig. 11](#).
- Afectación parcheada difusa.
- En forma de anillo de partes blandas alrededor del riñón.

- Nódulos sinusales bilaterales.
- Engrosamiento de la pared piélica.

En la TC las lesiones no son visibles en el estudio basal, y tras la administración de contraste endovenoso son típicamente hipodensas en la fase arterial e isodensas con el parénquima en las fases posteriores. En la RM las lesiones son iso- o hipointensas en las secuencias potenciadas en T1, hipointensas en T2 y muestran un ténue hiper captación de contraste.

Fibrosis retroperitoneal por IgG4

Presente en el 10-20% de los pacientes con pancreatitis autoinmune.

En la TC se identifica una masa de densidad de partes blandas que engloba la aorta abdominal (periaortitis por IgG4) y sus ramas, así como los uréteres con posible hidroureteronefrosis asociada. Muestra un realce tardío tras la administración de contraste endovenoso [Fig. 12](#) [Fig. 13](#).

El aspecto por RM depende de la actividad inflamatoria del momento de la exploración (hipo- isointense en T1, variable en T2 y en el estudio con contraste).

Estos hallazgos son indistinguibles de las fibrosis retroperitoneales de otras causas (secundaria a radioterapia, drogas, infecciones...).

El diagnóstico diferencial se debe de hacer con el linfoma, las vasculitis de vasos grandes, la sífilis y la aortitis secundaria a la sarcoidosis.

Mesenteritis esclerosante

Patología inflamatoria rara que afecta a la raíz del mesenterio del intestino delgado y que habitualmente se asocia a otras entidades fibroinflamatorias como la pancreatitis autoinmune. En algunos de los casos descritos en la literatura las biopsias muestran hallazgos anatomopatológicos característicos de la enfermedad por IgG4.

En la TC se identifica una masa de densidad de partes blandas que envuelve los vasos mesentéricos aunque la grasa perivascular se encuentra relativamente preservada (“fat ring sign”).

Adenopatías

Hallazgo muy frecuente en los pacientes afectados de IgG4, en algunas ocasiones como primera manifestación y otras en el contexto de una enfermedad por IgG4 ya conocida.

Las localizaciones más habituales son la hiliar, mediastínica, axilar, cervical e intraabdominales (retroperitoneales, peripancreáticas y mesentéricas) [Fig. 14](#).

Las adenopatías normalmente suelen ser hipodensas, de pequeño tamaño (menores a 2cm), y con tendencia a la confluencia.

El diagnóstico diferencial se debe hacer con otras causas de adenopatías generalizadas como el linfoma, la enfermedad de Castleman y las de origen metastásico, entre otras.

Éstas adenopatías suelen mostrar respuesta al tratamiento corticoesteroides.

Enfermedad pulmonar y pleural

Presente en el 13% de los pacientes con pancreatitis autoinmune, aunque se puede encontrar en solitario. La clínica es larvada y los pacientes suelen estar asintomáticos aunque pueden cursar con tos, disnea, hemoptisis, dolor torácico o fallo respiratorio.

Tiene múltiples formas de presentación:

- nódulos sólidos o masas pulmonares como si se tratara de un proceso neofornativo [Fig. 15](#).
- Patrón broncovascular consistente en engrosamiento de septos interlobulillares con adenopatías hiliares y/o mediastínicas, simulando una sarcoidosis.

- Opacidades en vidrio deslustrado de morfología redondeada. Una apariencia similar a la de un adenocarcinoma lepidico.
- Patrón intersticial con opacidades en vidrio deslustrado, bronquiectasias y panal, como si de una enfermedad intersticial no específica se tratara.
- Engrosamiento pleural-subpleural aislado.

El diagnóstico histopatológico muy frecuentemente es de pseudotumor inflamatorio, de hecho se cree que el pseudotumor inflamatorio forma parte del espectro de entidades englobadas en la enfermedad por IgG4.

El tratamiento corticoesteroides suele mejorar tanto la clínica (la función respiratoria) como los hallazgos radiológicos.

Otros órganos afectados

La extensión de la afectación de la enfermedad por IgG4 es interminable, y hoy en día se considera que puede involucrar prácticamente cualquier órgano del cuerpo humano, desde la glándula pituitaria (hipofisitis autoinmune), hasta la próstata (prostatitis autoinmune). Estas manifestaciones son raras pero no debemos de dejar de considerarlas dentro de nuestro diagnóstico diferencial.

CONCLUSIONES:

La enfermedad esclerosante por IgG4 es una nueva *gran simuladora* que puede afectar a múltiples órganos, simulando diferentes entidades.

El radiólogo tiene un papel esencial en su diagnóstico y por lo que debe conocer las diferentes formas de presentación.

Imágenes en esta sección:

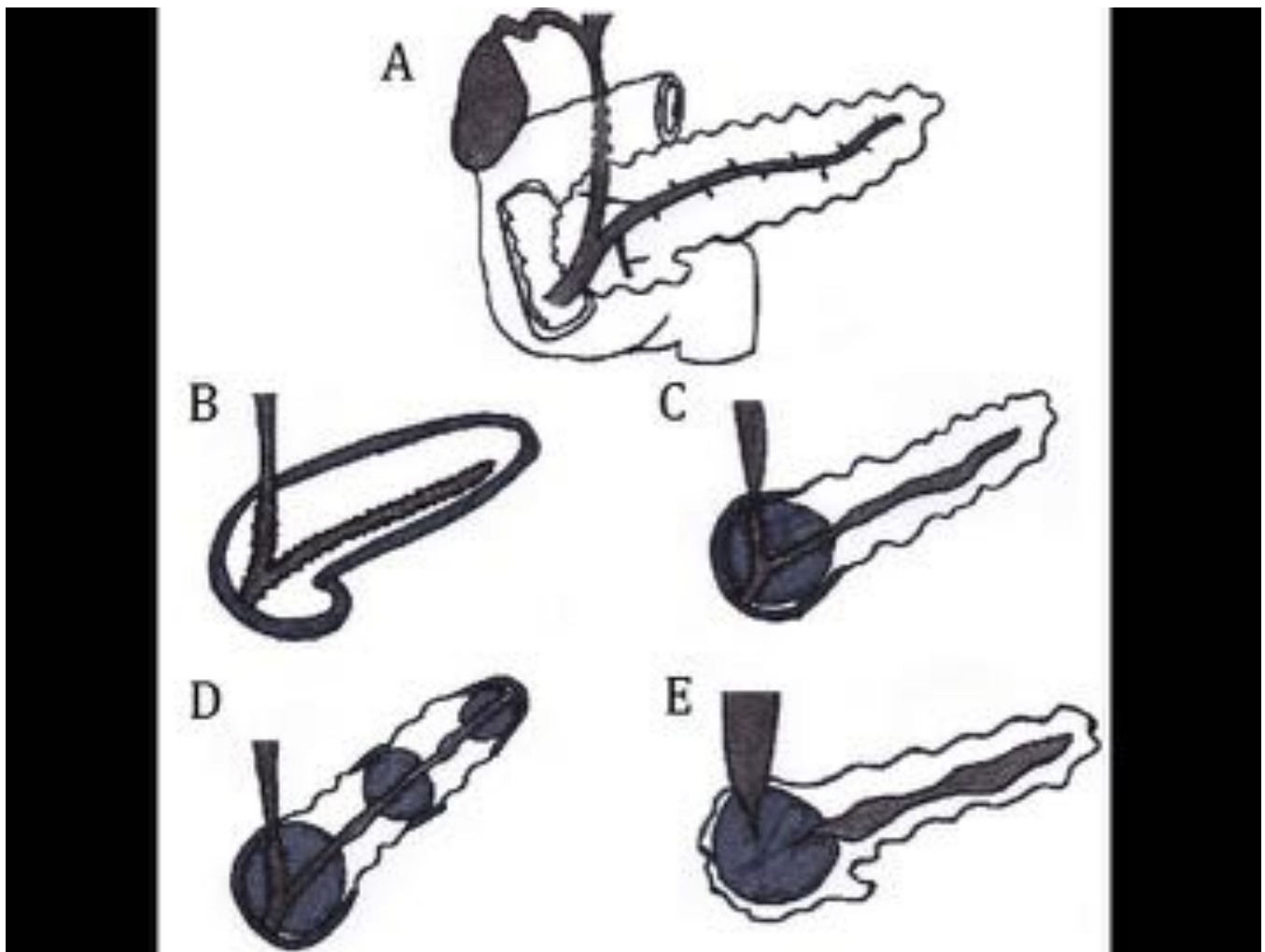


Fig. 1: (A)Páncreas y vía normales.(B)PAI difusa: estenosis del conducto pancreático y de la porción intrapancreática del conducto biliar, halo hipodenso periglandular. (C)PAI focal de la cabeza: estenosis focal del Wirsung y del colédoco distal. Leve dilatación retrógrada. (D)PAI multifocal:estenosis segmentarias del conducto pancreático y del colédoco alternadas con áreas de dilatación. (E) ADK de páncreas. Estenosis abrupta del colédoco distal y del Wirsung con una marcada dilatación retrógrada.

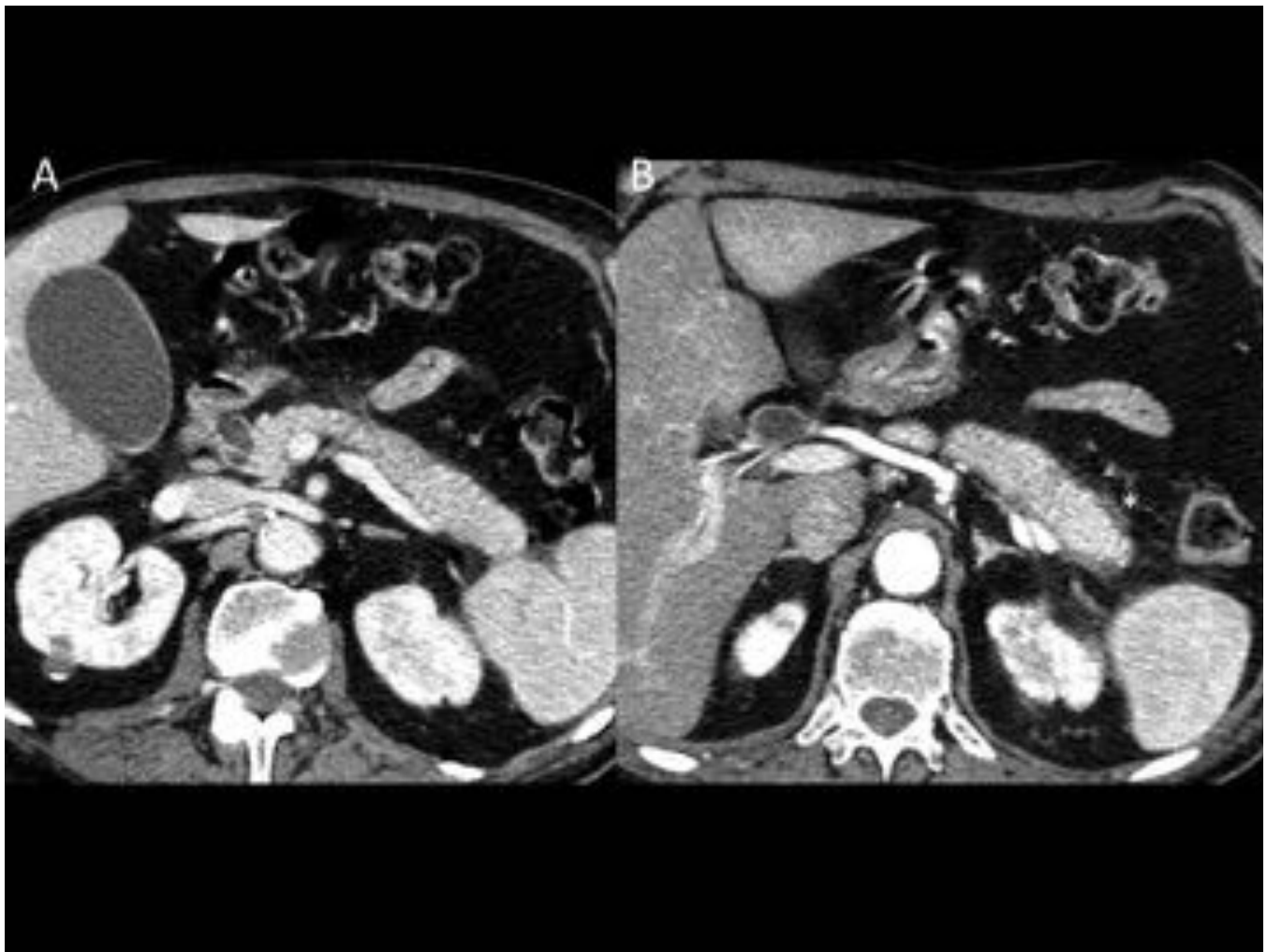


Fig. 2: Pancreatitis autoinmune difusa por IgG4. En ambos casos (A y B) el páncreas presenta un tamaño normal con una pérdida de las lobulaciones periféricas y tenue disminución de la densidad parenquimatosa. En la imagen de la derecha (B), se identifica un tenue halo periférico hipodenso parenquimatoso (asterisco), muy característico de la PAI.

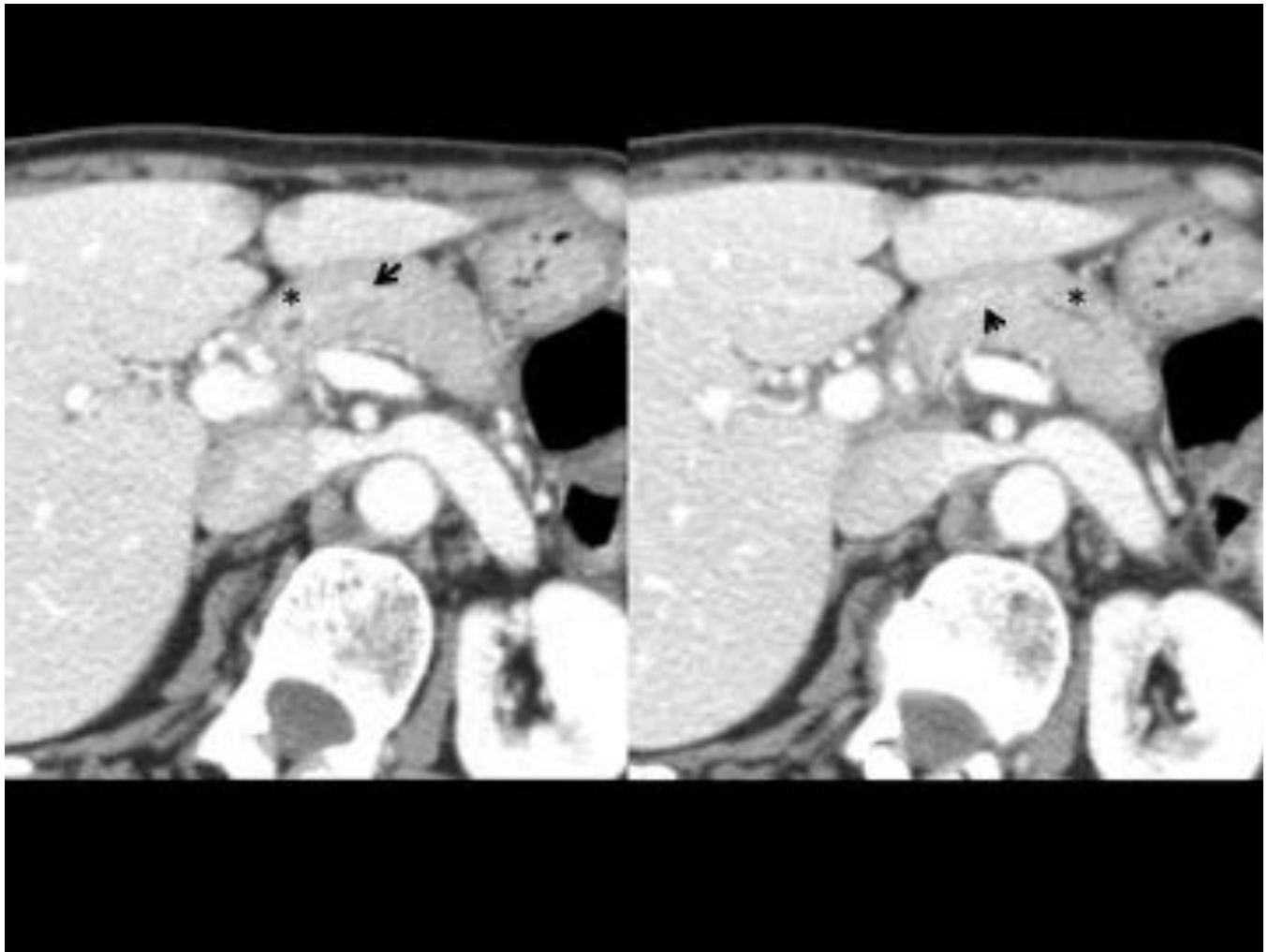


Fig. 3: Pancreatitis autoinmune multifocal periductal. En la TC se observa una ténue hipercaptación parenquimatosa periductal (flecha) y una mínima dilatación del conducto pancreático principal discontinua (asterisco)

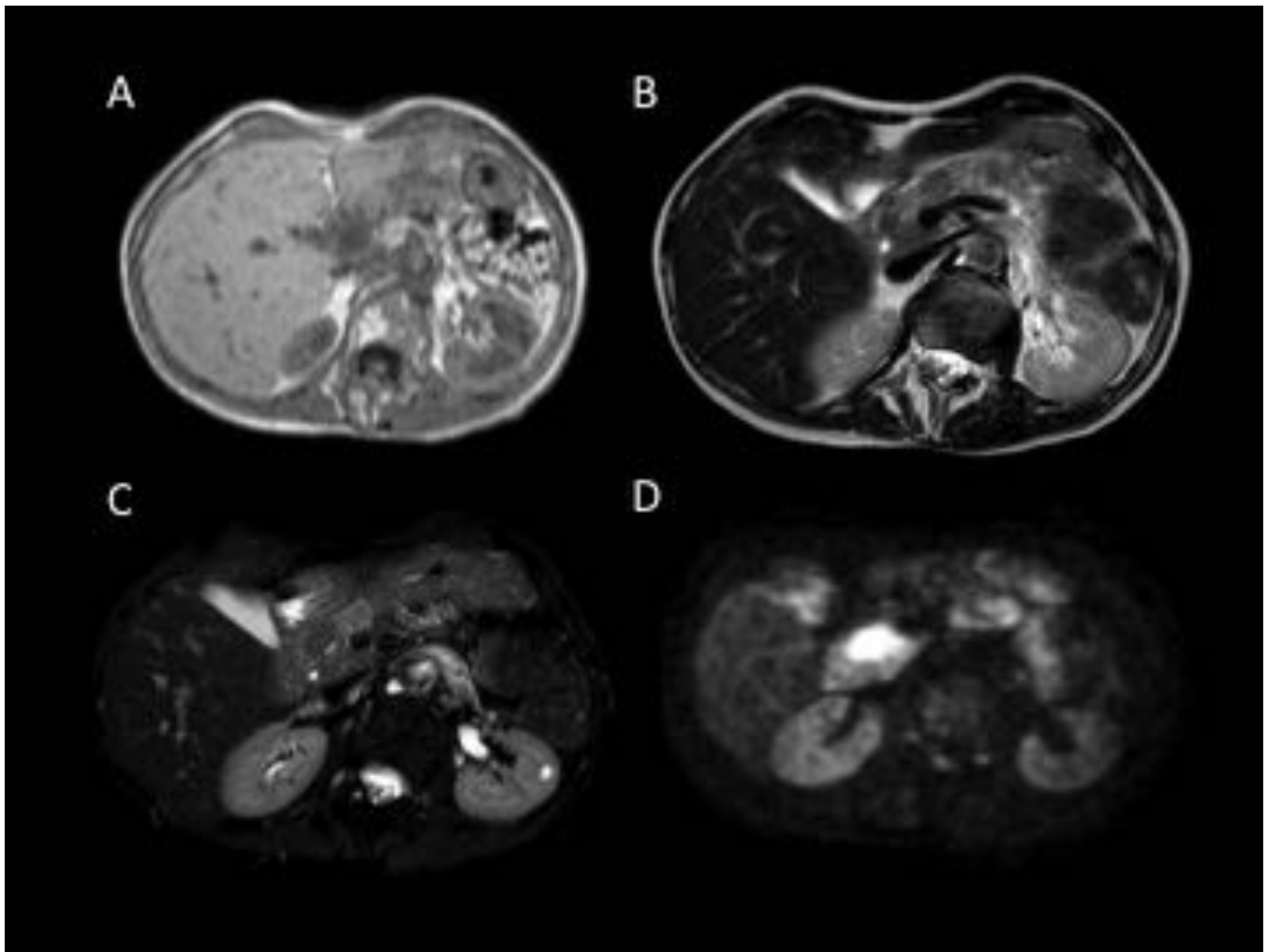


Fig. 4: Pancreatitis autoinmune multifocal. Se observan múltiples áreas nodulares discretamente hiperintensas en T1 (A), hipointensas en secuencias T2 (B) e hiperintensas en el SPAIR (C). Dichas lesiones brillan en la difusión, con una marcada disminución de señal en el mapa de ADC, traduciendo una importante restricción de agua (D).

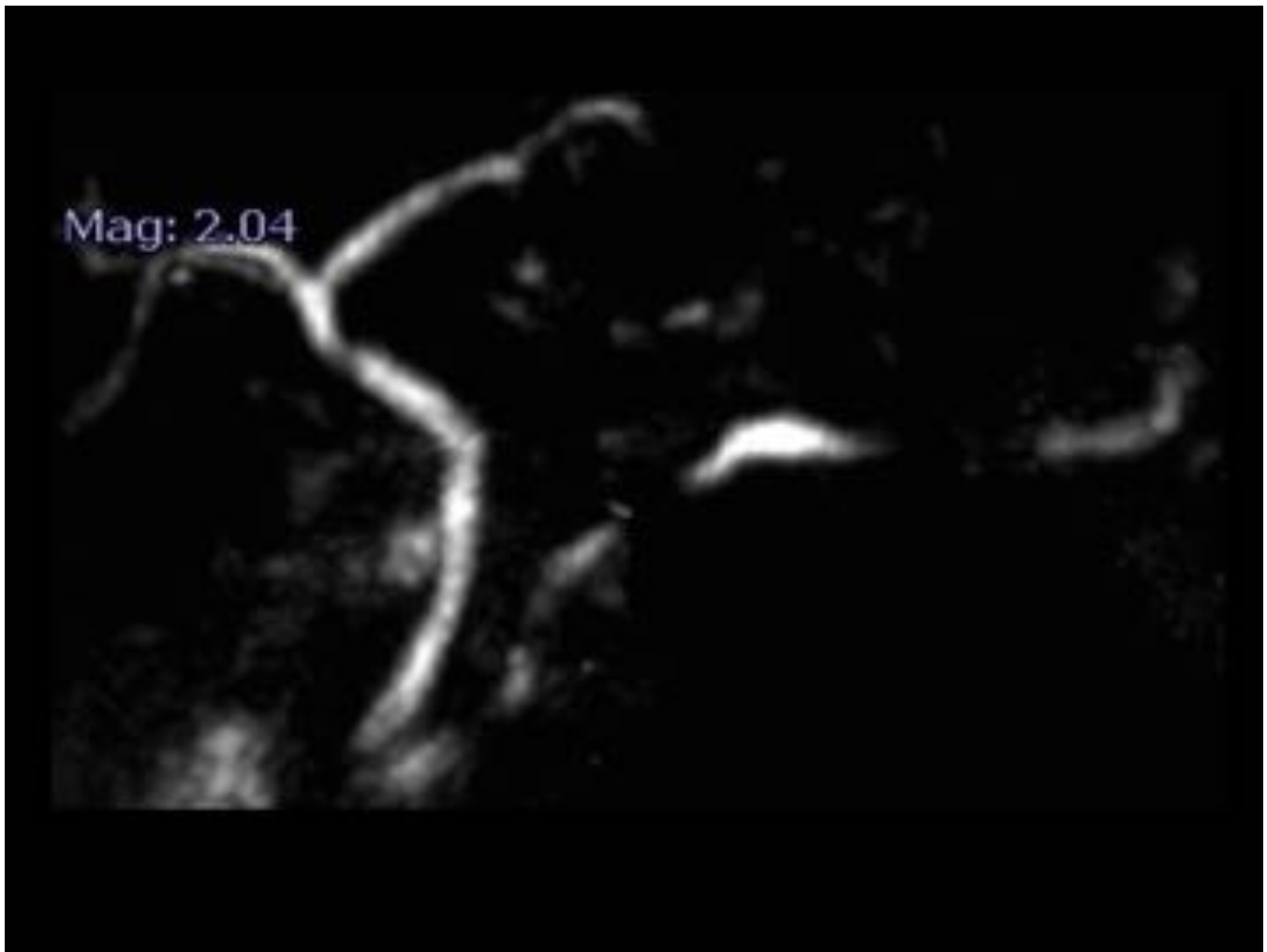


Fig. 5: La colangio-RM de la pancreatitis autoinmune multifocal muestra la alternancia de segmentos de estenosis (donde en la RM se evidencia la presencia de las lesiones multifocales) alternados con segmentos de discreta dilatación.

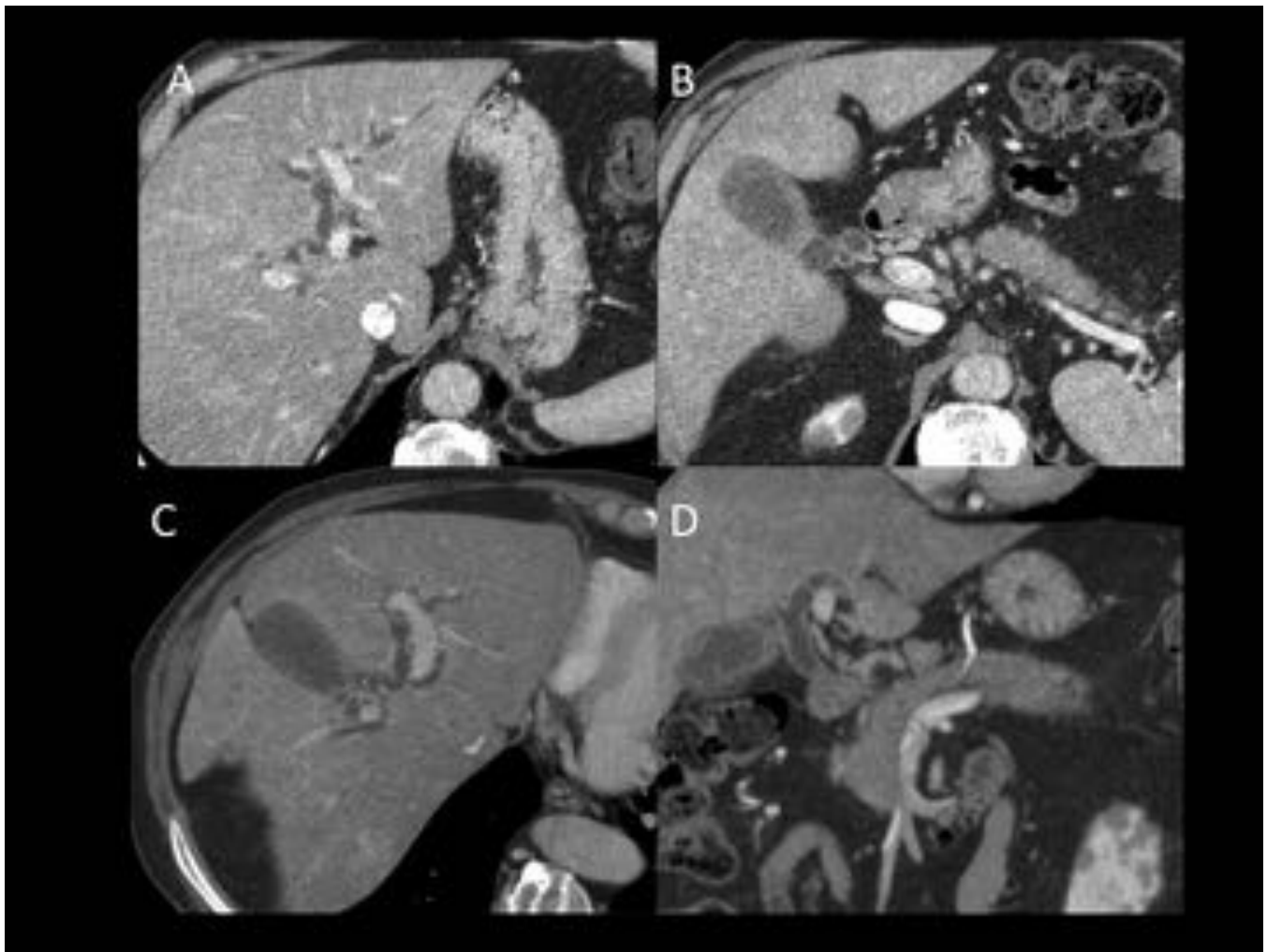


Fig. 6: Colangitis por IgG4. Moderada dilatación de las vías biliares intrahepáticas con áreas de estenosis (A y C) así como dilatación de la vía biliar principal hasta nivel de la cabeza del páncreas, con tenue realce mural, sin evidenciar causa obstructiva. En ambos casos la vesícula biliar muestra un leve engrosamiento mural irregular sin signos inflamatorios agudos asociados.

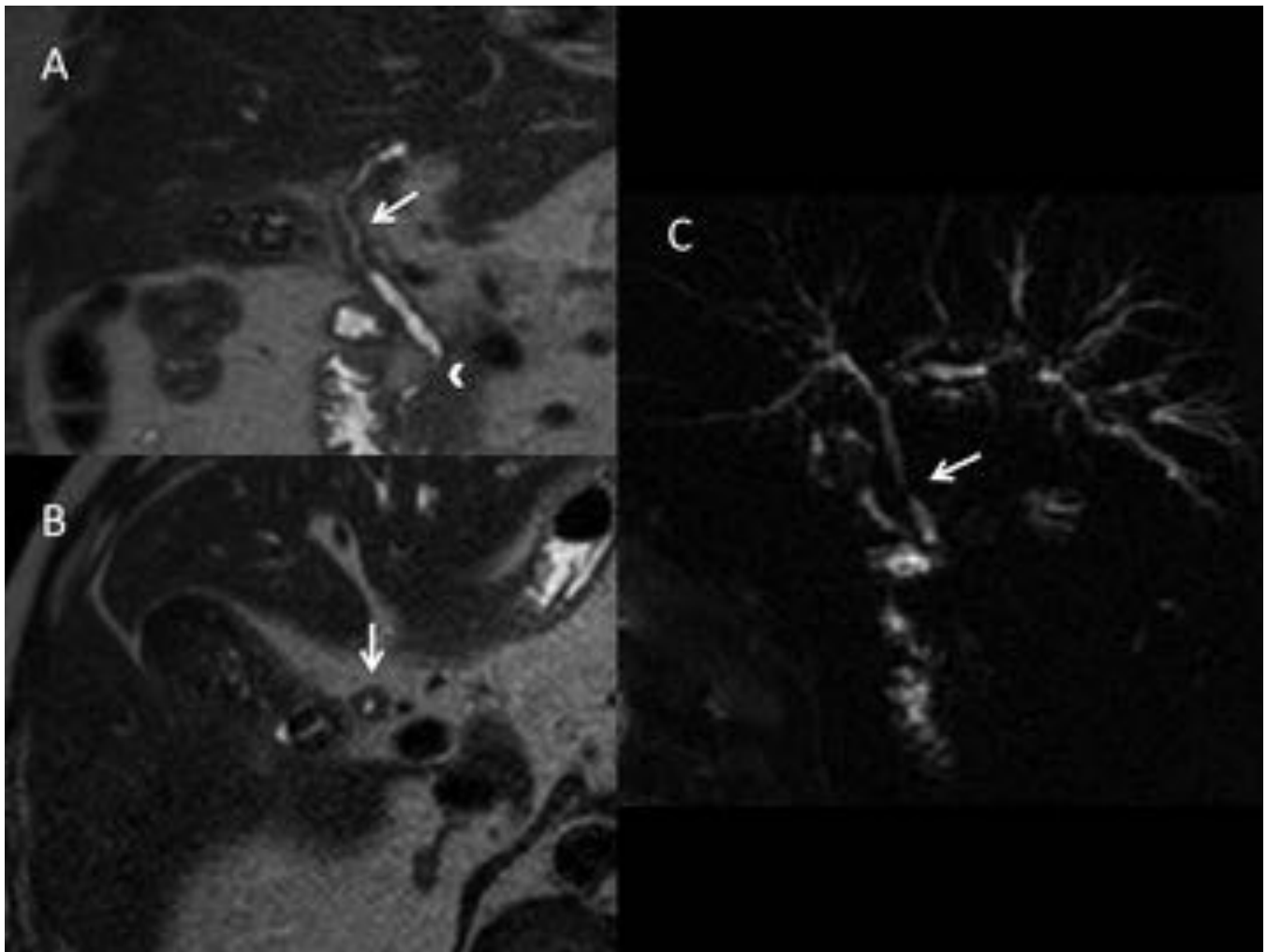


Fig. 7: Colangitis de repetición en paciente con pancreatitis autoinmune conocida. La colangio-RM muestra un engrosamiento mural del conducto hepático común(flecha) que condiciona una estenosis irregular de calibre filiforme. Estenosis del segmento distal del colédoco a nivel intrapancreático (cabeza de flecha). Calibre filiforme de las dos ramas sectoriales izquierda y derecha a nivel central-preconfluencia (C).

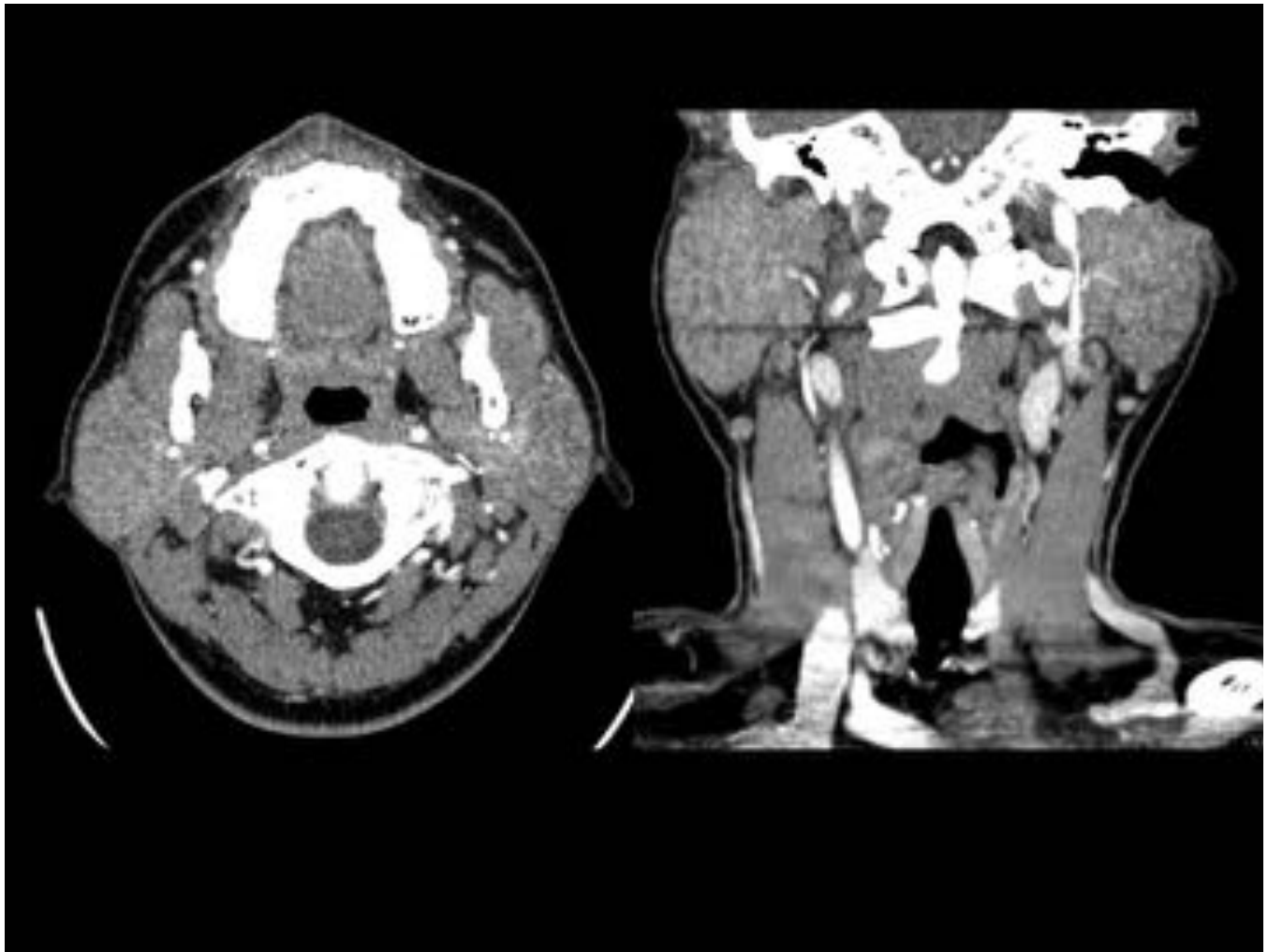


Fig. 8: Enfermedad de Mikulicz. Paciente con tumefacción facial derecha de meses de evolución. En el TC se aprecia un aumento del volumen de la glándula parotídea derecha con homogeneidad de la misma. El estudio histológico puso de manifiesto la presencia de un denso infiltrado de linfoplasmocitario con una inmunohistoquímica positiva para IgG4.

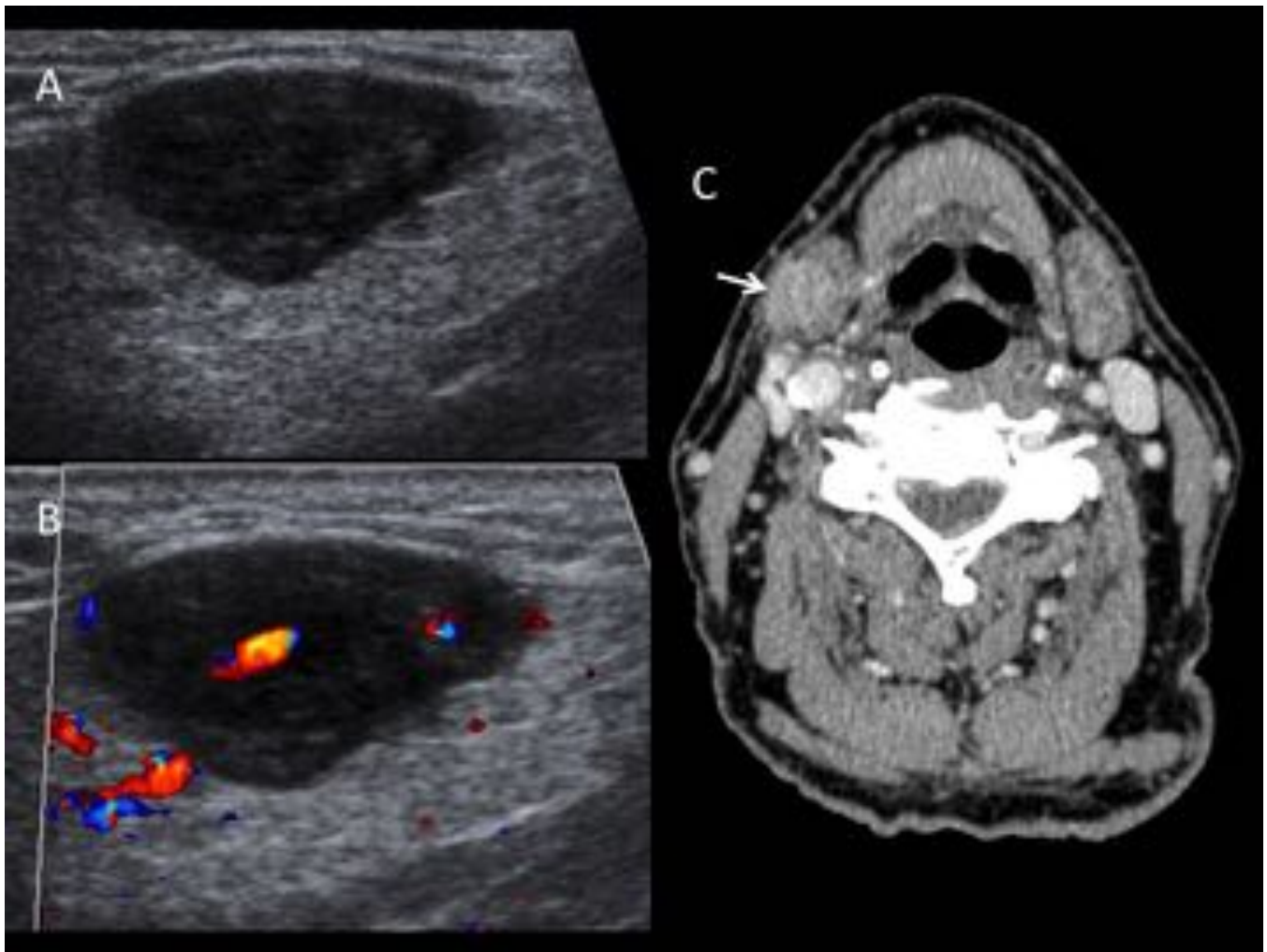


Fig. 9: Tumor de Kuttner. Ecografía: nódulo submaxilar derecho hipoeoico y de bordes bien definidos (A) con vasos en su interior (B). TC con contraste (C): presencia del nódulo en la glándula submaxilar derecha (flecha), bien delimitado y discretamente hiperdenso. El primer diagnóstico que se planteó fue el de adenoma pleomorfo. Tras la biopsia quirúrgica la anatomía patológica demostró que se trataba de una enfermedad por IgG4.

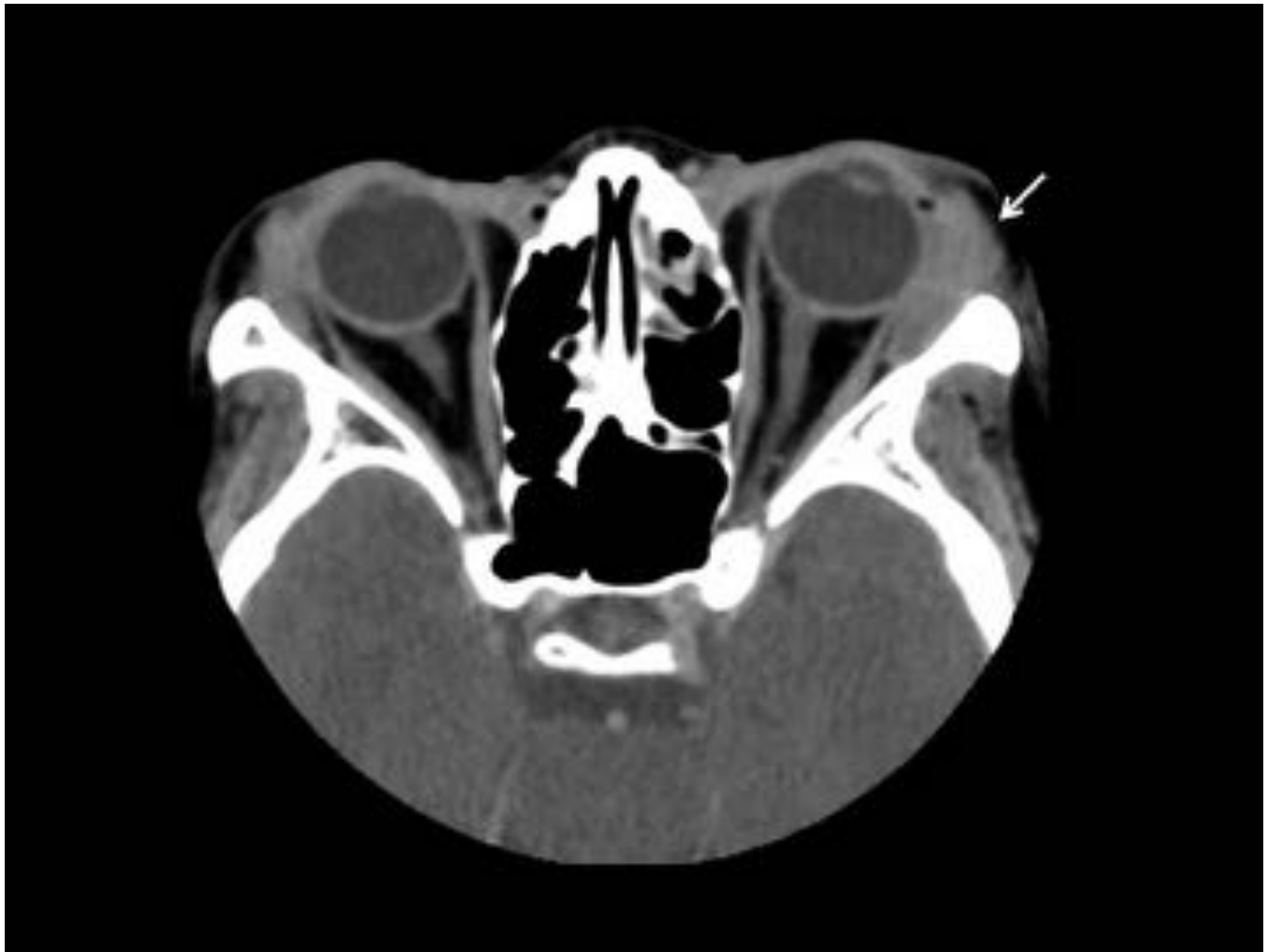


Fig. 10: Paciente con cuadros de dacrioadenitis bilateral de repetición que se asocia a afectación de las glándulas lagrimales (enfermedad de Mikulicz). La TC muestra un aumento de volumen bilateral de las glándulas lagrimales , predominantemente del lado izquierdo (flecha).

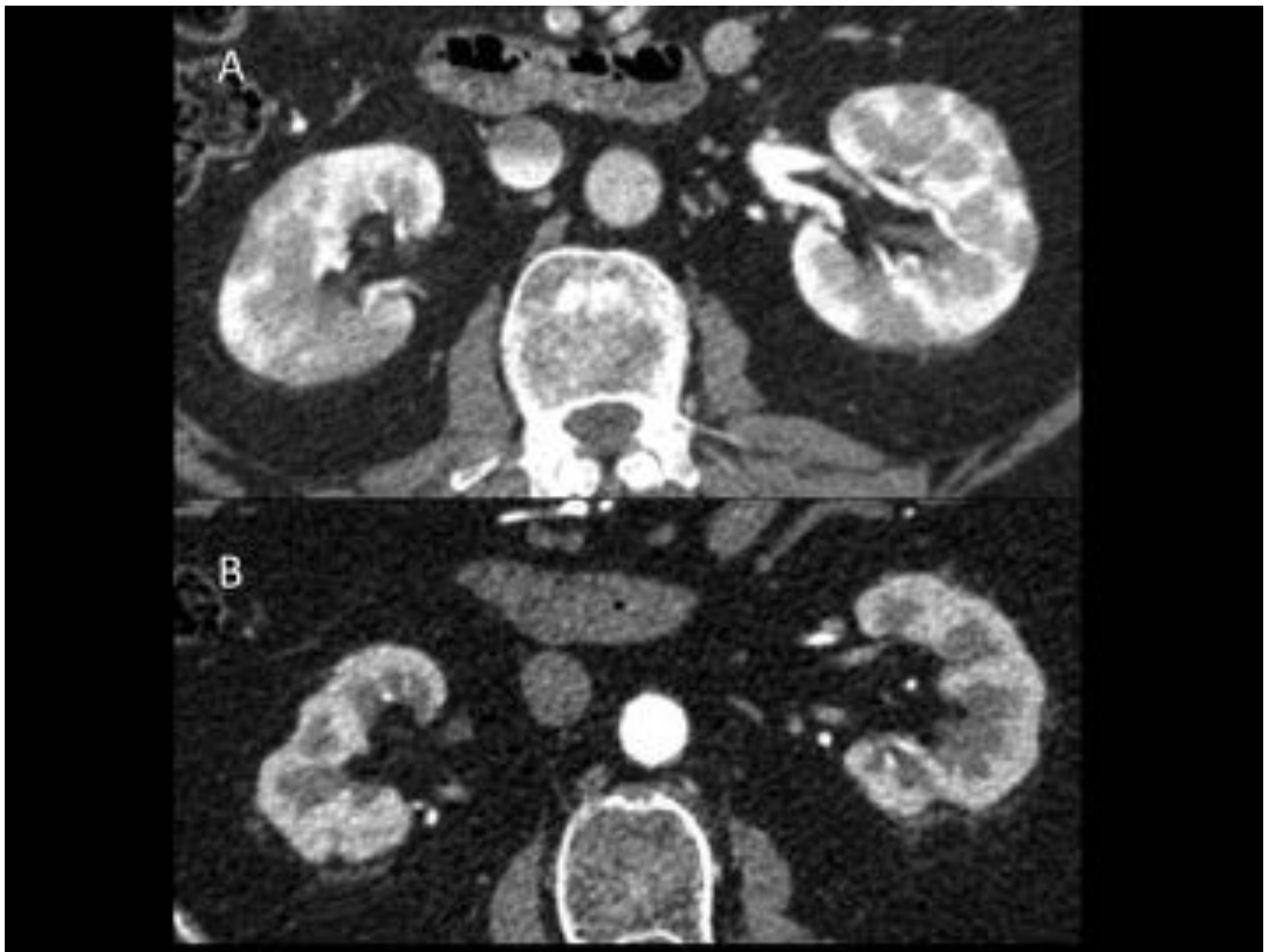


Fig. 11: Múltiples lesiones hipodensas corticales periféricas en forma de cuña bilaterales o redondeadas (A) en paciente con pancreatitis autoinmune ya conocida que tras el tratamiento con corticoides (B) se observa una desaparición completa (los riñones muestran leve atrofia).

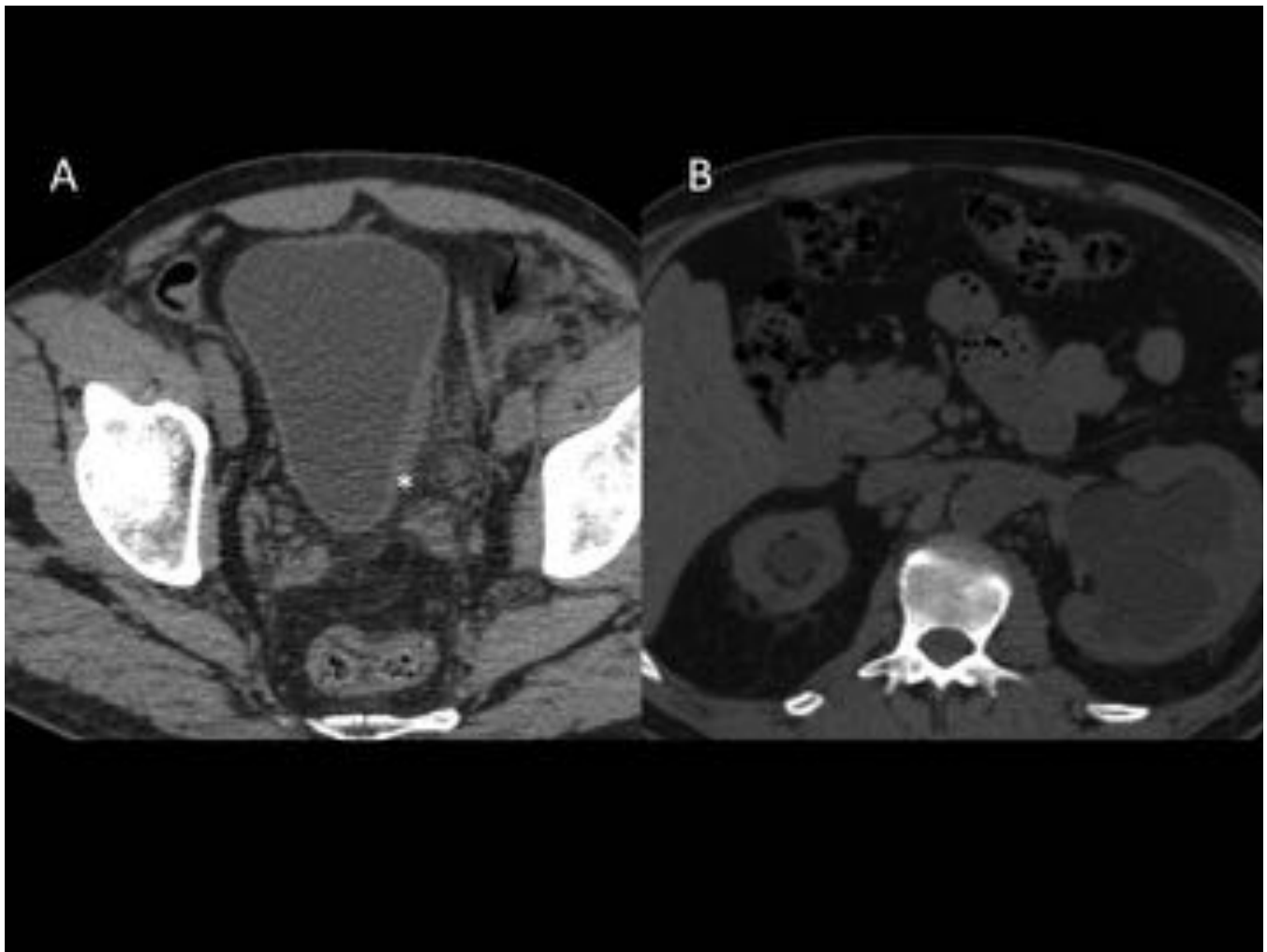


Fig. 12: Fibrosis retroperitoneal. Aumento de densidad y de la trabeculación de la grasa periureteral, del espacio perirrenal y del espacio paravesical izquierdos (flechas). Se asocia a un engrosamiento de pared lateral vesical izquierda afectando también la región meatal (*). Todo ello condiciona leve ectasia caliciloinfundibular del riñón derecho y una hidronefrosis grado III derecha (B).

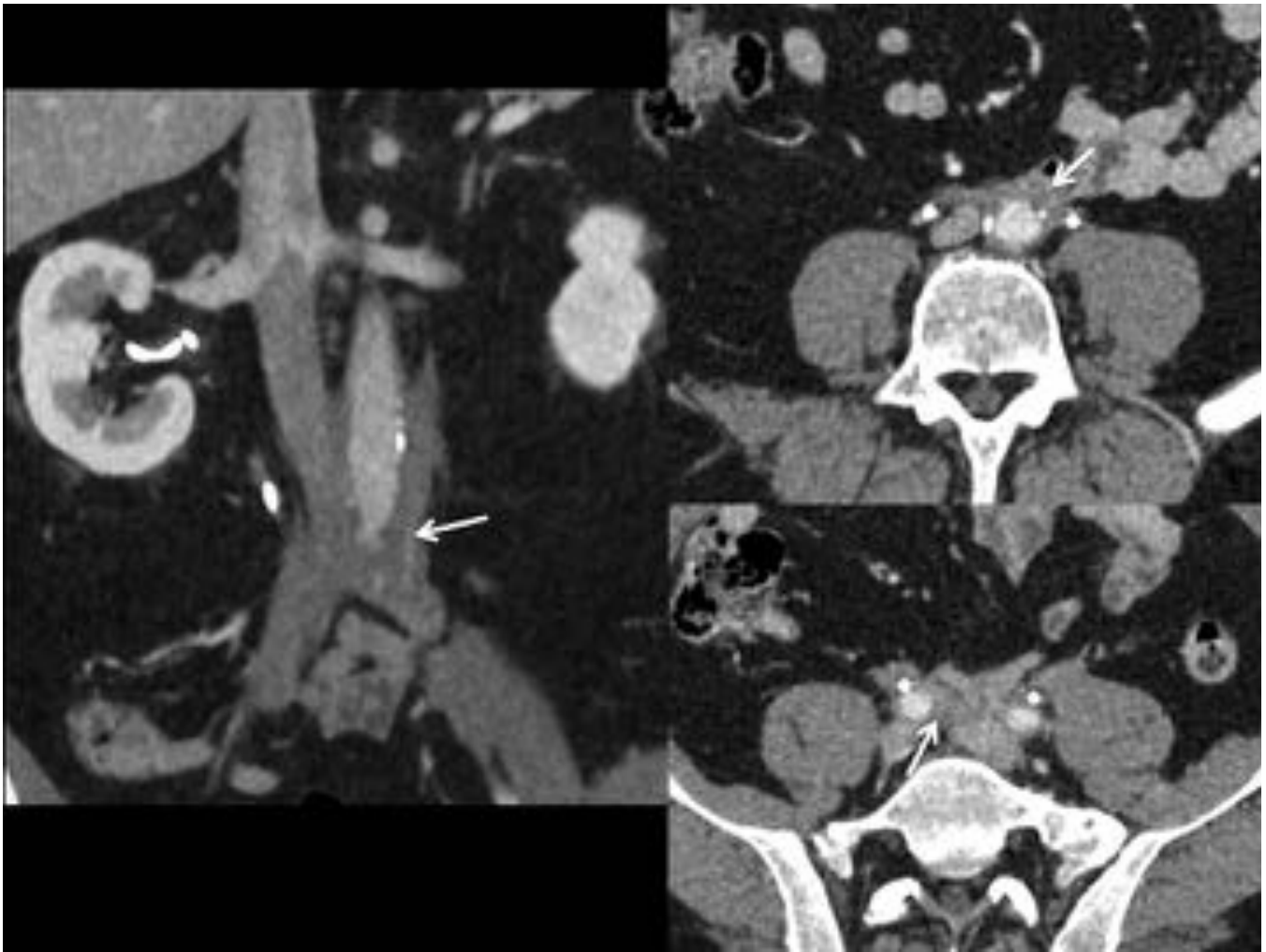


Fig. 13: Fibrosis retroperitoneal-Periaortitis IgG4. Engrosamiento hipodenso de los tejidos blandos periaórticos que se extiende desde los ostium de las arterias renales y hasta la bifurcación de ambas ilíacas. Dicha masa engloba los vasos gonadales y ambos uréteres a nivel de su cruce con los vasos ilíacos.

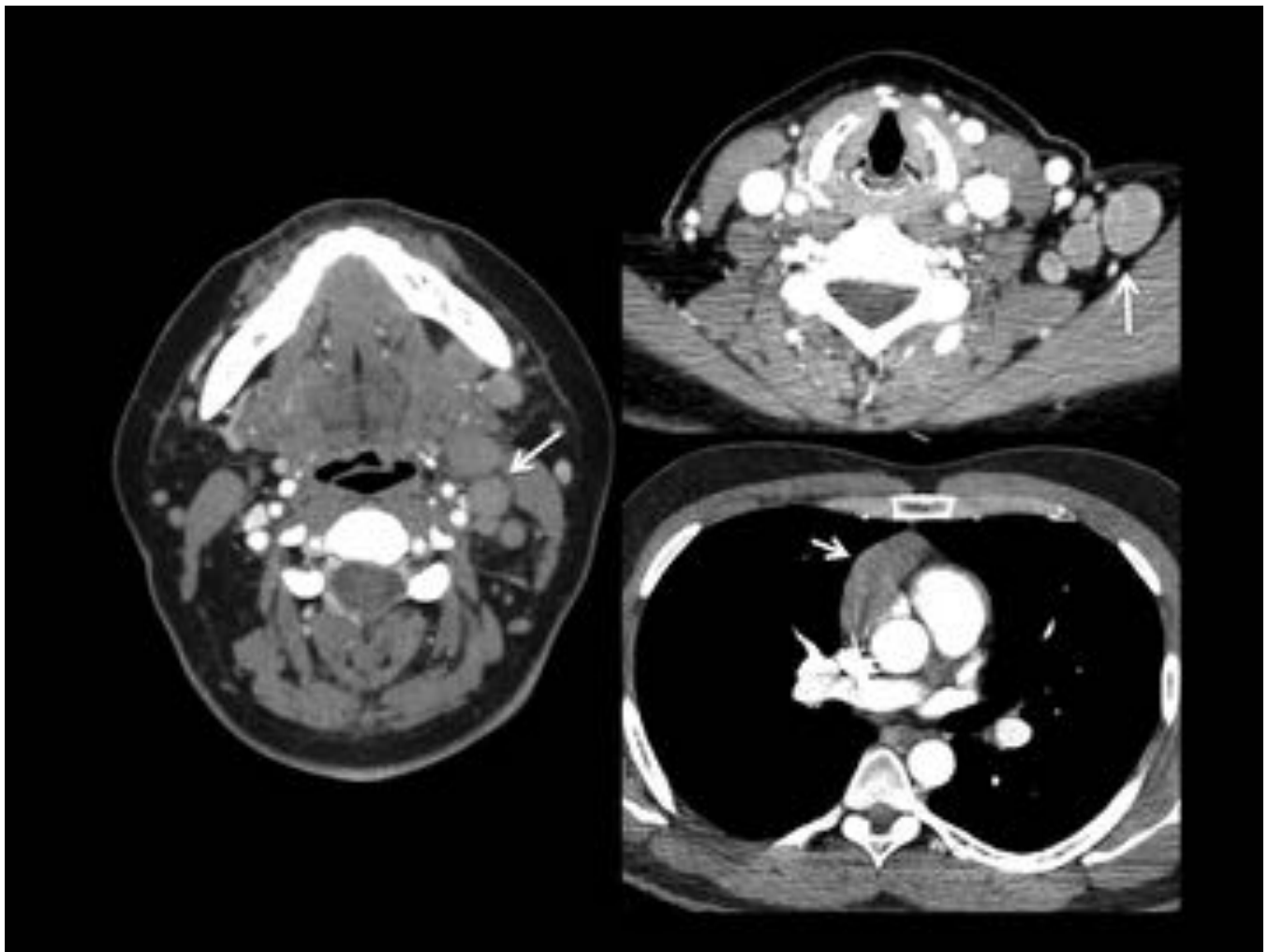


Fig. 14: 3 casos de enfermedad de IgG4 con presencia de adenopatías (flechas) en diferentes territorios ganglionares: laterocervicales(A y B) y en mediastino (C)

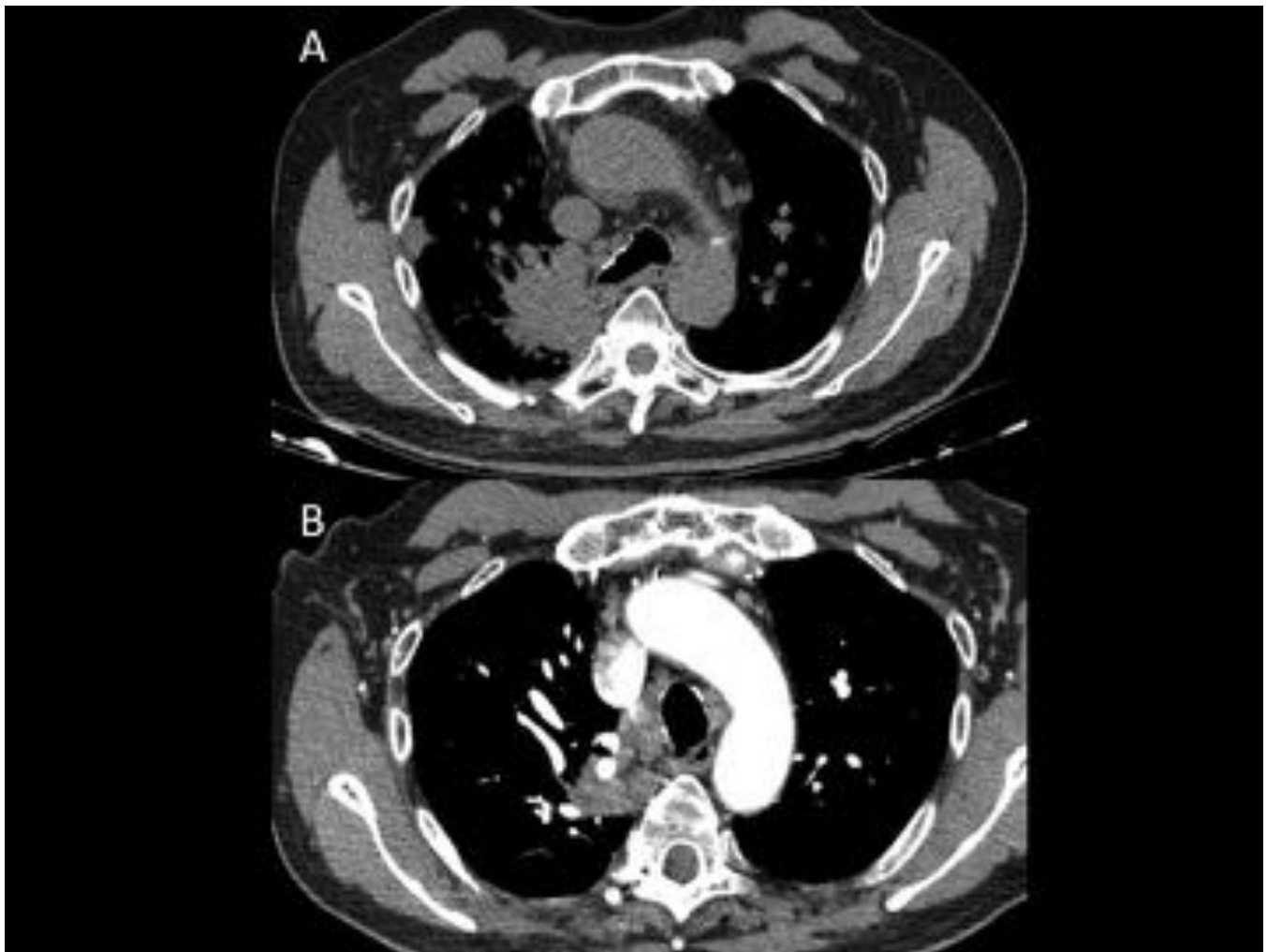


Fig. 15: (A) Lesión nodular pulmonar en LSD que radiológicamente era sugestiva de proceso neoplásico con presencia de una posible segunda lesión subpleural ipsilateral (asterisco). El tratamiento con corticoterapia demuestra una importante respuesta con una disminución del tamaño de la lesión y desaparición de la segunda lesión subpleural(B).

Conclusiones

La enfermedad esclerosante por IgG4 es una nueva *gran simuladora* que puede afectar a múltiples órganos, simulando diferentes entidades.

El radiólogo tiene un papel esencial en el diagnóstico y por tanto en el correcto manejo terapéutico de esta entidad, para ello debe conocer las diferentes formas de presentación.

Bibliografía / Referencias

1. Anxo Martínez-de-Alegría, Sandra Baleato-González, Roberto García-Figueiras, et al.

- IgG4-related Disease from Head to Toe. *Radiographics* 2015; 35: 2007-2025
2. Fujita A, Sakai O, Chapman MN, Sugimoto H. IgG4-related disease of the head and neck: CT and MR imaging manifestations. *RadioGraphics* 2012;32(7):1945–1958.
 3. Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol* 2008;14(25):3948–3955.
 4. Kamisawa T, Takuma K, Anjiki H, et al.. Biliary lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Hepatogastroenterology*2009;56(93):1190–1193.
 5. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012;64(10):3061–3067.
 6. Paraskevi A, Vlachou, Korosh Khalili, Hyun-Jung Jang, et al. IgG4-related Sclerosing Disease: Autoimmune Pancreatitis and Extrapancreatic Manifestations. *Radiographics* 2011; 31: 1379-1402
 7. Vlachou PA, Khalili K, Jang HJ, Fischer S, Hirschfield GM, Kim TK. IgG4-related sclerosing disease: autoimmune pancreatitis and extrapancreatic manifestations *RadioGraphics* 2011;31(5):1379–1402.
 8. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012;22(1):21–30.