

# HALLAZGOS RADIOLOGÍCOS DE LA ENFERMEDAD RELACIONADA CON LA INMUNOGLOBULINA G4

Raquel Sánchez-Oro<sup>1</sup>, Elsa María Alonso Muñoz<sup>2</sup>,  
Marta Rausell Félix<sup>3</sup>, Mohamed Fadel Bleila<sup>1</sup>, Julio  
Torres Nuez<sup>1</sup>, Pedro José Sánchez Santos<sup>1</sup>

1. Hospital General de Teruel Obispo Polanco. 2.  
Hospital Arnau de Vilanova, Valencia. 3. Hospital  
Clínico Universitario de Valencia.

## Objetivo docente:

Realizar una revisión de la epidemiología, manifestaciones clínicas, alteraciones serológicas, pruebas de inmunotinción, características histopatológicas y hallazgos radiológicos de la enfermedad relacionada con la Inmunoglobulina G4 (IgG4). Con especial énfasis en los hallazgos radiológicos de la pancreatitis autoinmune, la colangitis esclerosante relacionada con IgG4, la afectación de retroperitoneo y mesenterio, la de tubo digestivo (incluido estómago, esófago, papila duodenal mayor y lesiones colónicas).

## Revisión del tema:

La enfermedad relacionada con la IgG4 es un proceso fibroinflamatorio relacionado con la inmunomediación. Puede afectar a múltiples órganos, simultáneamente o en períodos de tiempo diferentes, condicionando en ellos lesiones tumefactivas, destructivas y fracaso orgánico. Los más frecuentemente afectados son el páncreas, la vía biliar, las glándulas salivares mayores, lacrimales, retroperitoneo y linfáticos. En las últimas décadas esta enfermedad ha sido reconocida como un trastorno sistémico unificado que enlaza muchas afecciones individuales de órganos, antes no relacionadas y conocidas como entidades diferentes. Las características comunes compartidas por las distintas entidades que componen la ER-IgG4 son:

- Tumefacción de aspecto neoplásico de los órganos afectados.
- Infiltrado linfoplasmocitario rico en células plasmáticas IgG4 positivas.
- Grado variable de fibrosis con patrón estoriforme.
- Cifras elevadas de IgG4 sérica.
- Buena respuesta al tratamiento con glucocorticoides, sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad.

## Conclusiones:

La enfermedad relacionada con la IgG4 puede afectar a múltiples órganos. Se necesita conocer esta enfermedad, sospecharla y realizar un diagnóstico apropiado, pudiendo evitar cirugías innecesarias y el desarrollo de fibrosis irreversibles con los consiguientes fallos orgánicos graves.

## ÍNDICE

- Introducción
- Perspectiva histórica
- Epidemiología
- Diagnóstico
  - Introducción
  - Test serológicos
  - Inmunotinción
  - Otros marcadores de laboratorio
  - Características histopatológicas
- Manifestaciones clínicas más frecuentes de la ER-IgG4 por órgano-sistemas en abdomen y pruebas de imagen para su diagnóstico
  - Pancreatitis autoinmune
  - Vía biliar/colangitis esclerosante relacionada con IgG4
  - Renal / vía urinaria, próstata
  - Retroperitoneo y mesenterio
  - Tubo digestivo: esófago, estómago, papila duodenal mayor, lesiones colónicas
- Algoritmo diagnóstico
- Diagnóstico diferencial de las entidades más frecuentes en abdomen
- Tabla resumen de diagnóstico diferencial con las entidades más frecuentes en abdomen de la ER-IgG4
- Afecciones que pueden simular la ER-IgG4 clínica e histológicamente
- Afecciones no relacionadas con la ER-IgG4 que cursan con un aumento de células positivas para IgG4
- Diagnóstico diferencial de la ER-IgG4 por órgano-sistemas
- Tratamiento
- Pronóstico
- Conclusiones
- Bibliografía

## INTRODUCCIÓN

La **enfermedad relacionada con la IgG4 (ER-IgG4)** es un proceso fibroinflamatorio relacionado con la inmumomediación. Puede afectar a múltiples órganos, condicionar en ellos lesiones tumefactivas, destructivas y fracaso orgánico.

En las últimas décadas esta enfermedad ha sido reconocida como un trastorno sistémico unificado que enlaza muchas afecciones individuales de órganos, antes no relacionadas y conocidas como entidades diferentes.

En la práctica cualquier región anatómica u órgano pueden verse afectados, aunque los más frecuentes son el páncreas, la vía biliar, las glándulas salivares mayores, lacrimales, retroperitoneo y linfáticos. Es por tanto una enfermedad reciente, de causa desconocida, que comprende un amplio espectro de alteraciones con características patológicas, serológicas y clínicas comunes. Es una enfermedad poco conocida y por tanto infradiagnosticada. Con frecuencia se confunde con cáncer, infección u otras enfermedades autoinmunes (como Sjögren o Wegener).

Las características comunes compartidas por las distintas entidades que componen la **ER-IgG4** son:

- Tumefacción de aspecto neoplásico de los órganos afectados.
- Infiltrado linfoplasmocitario rico en células plasmáticas IgG4 positivas.
- Grado variable de fibrosis con patrón estoriforme.
- Además, en el 60-70% de los pacientes se encuentran cifras elevadas de IgG4 sérica.
- La gran mayoría de pacientes responden a glucocorticoides, sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad.

## Perspectiva histórica

La **pancreatitis autoinmune (PAI)** es una enfermedad fibroinflamatoria benigna del páncreas descrita por primera vez en 1961 como un caso de pancreatitis asociada a hipergammaglobulinemia. En 1995, Yoshida *et al* propusieron el concepto de PAI.

La **PAI** se relacionó con la presencia de IgG4 sérica en 2001.

Dentro de las **PAI** se reconocen dos entidades distintas:

- **PAI tipo 1:** pancreatitis linfocítica esclerosante, ahora llamada PA relacionada con IgG4 (con los cambios histopatológicos característicos).
- **PAI tipo 2:** pancreatitis idiopática ductal central, que se asocia con infiltrados neutofílicos y en ocasiones granulomas epiteliales y no presenta similitud histológica con el tipo 1.

Posteriormente, en el año 2003, se observó que en pacientes con PAI tipo 1 tenían lesiones fibroinflamatorias ricas en células IgG4, tanto sincrónicas como metacrónicas, en otros órganos. Este hecho hizo que se la considerase como una enfermedad multiorgánica o sistémica.

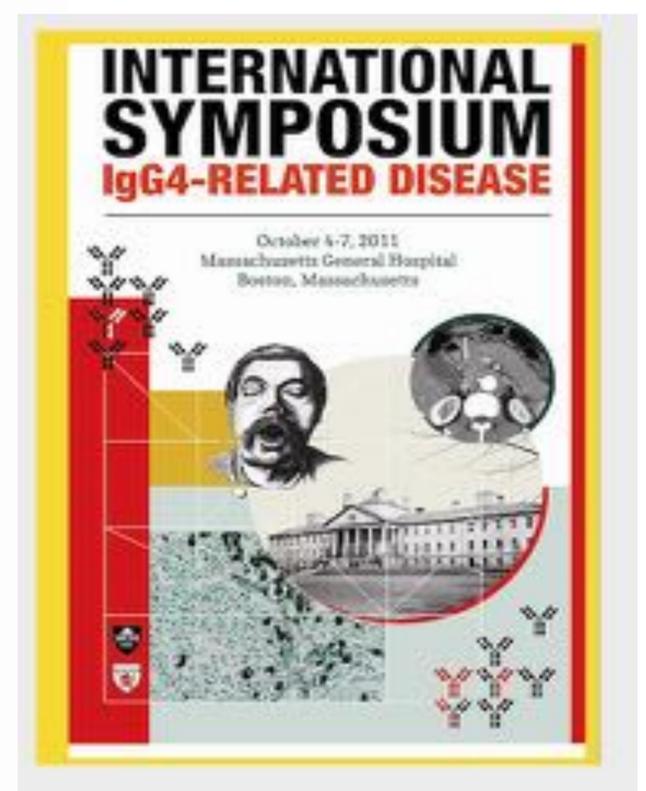
Las primeras referencias al riñón datan de 2004 en Japón, donde se publicó un caso de nefritis tubulointersticial no granulomatosa en un paciente con PA relacionada con IgG4.

Actualmente esta afección ha sido descrita prácticamente en cualquier órgano además del páncreas (árbol biliar, glándulas salivares, tejidos periorbitarios, hipófisis, riñones, pulmones, ganglios linfáticos, meninges, mama, próstata, tiroides, pericardio y piel), con similares características histológicas. Es por tanto una entidad similar a la sarcoidosis, otra enfermedad sistémica en la cual diversas manifestaciones en distintos órganos están relacionadas por sus hallazgos histológicos.

Enfermedades tan dispares como el Sdr. De Mikulicz, el tumor de Küttner, la fibrosis multifocal o la fibrosis angiocéntica eosinófila, se consideran ahora como parte del espectro de la enfermedad relacionada con la IgG4.

La nomenclatura de esta entidad ha ido evolucionando, desde *Síndrome proliferativo multiorgánico relacionado con la IgG4*, *Enfermedad esclerosante relacionada con IgG4*, *Enfermedad sistémica relacionada con IgG4*, hasta la elegida recientemente por un grupo de investigadores japoneses en octubre de 2011: **Enfermedad relacionada con IgG4**.

Éste termino, elegido en un simposio en Boston con expertos de distintas especialidades, hace referencia a la ubicuidad de la IgG4 en los órganos afectos y sus cifras frecuentemente elevadas en plasma.



## Epidemiología

Los datos epidemiológicos disponibles están sesgados porque se basan en publicaciones asiáticas. El estudio de la enfermedad es difícil por la escasa cantidad de estudios y datos recogidos, pues no hay publicaciones sobre esta enfermedad hasta 2003.

Los estudios Japoneses muestran una prevalencia de unos 100 casos por 10.000 personas. Sin embargo, se sabe que está infradiagnosticada.

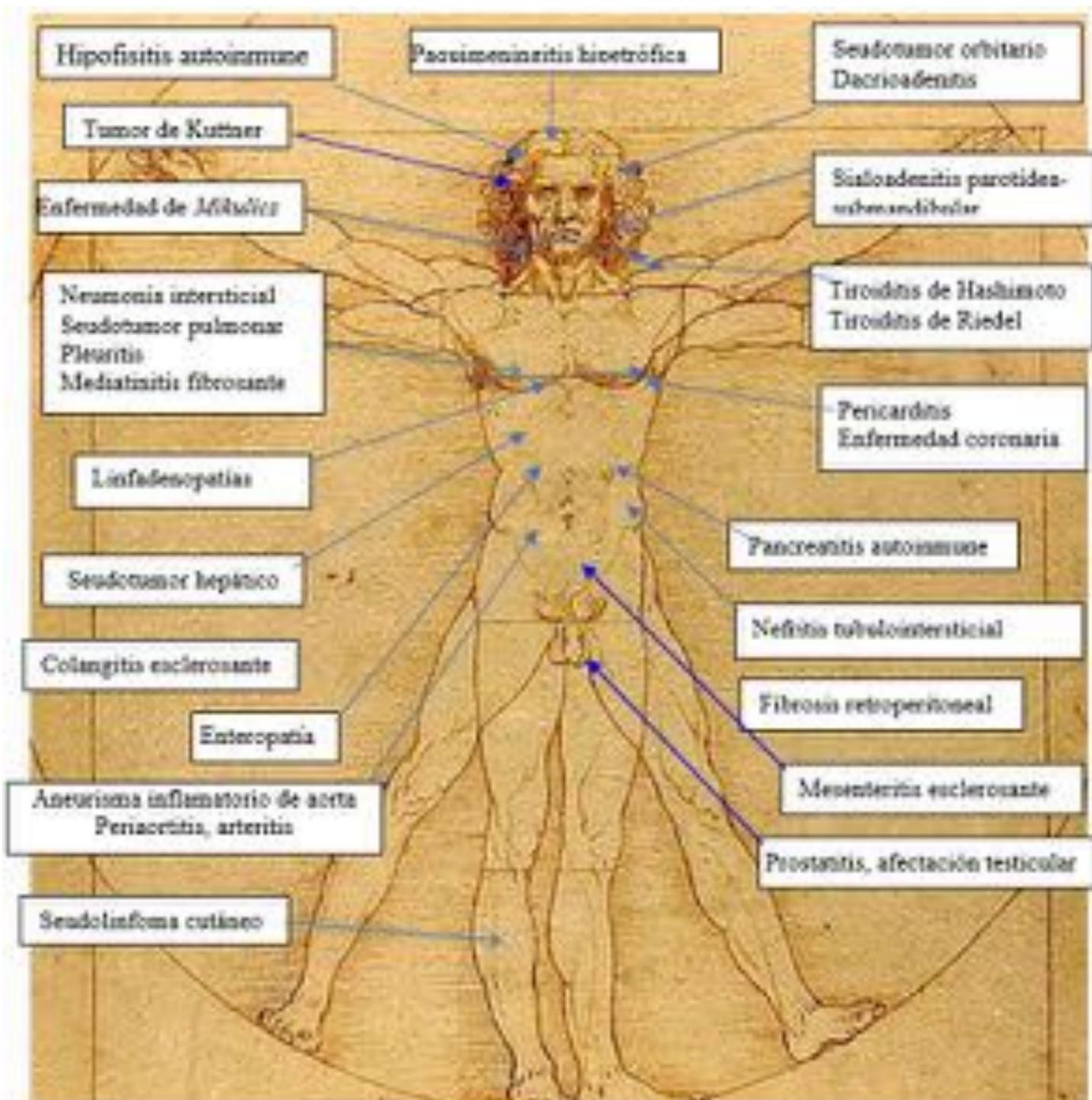
La enfermedad relacionada con IgG4 tiene una mayor prevalencia en pacientes de sexo masculino (62-83%) y en mayores de 50 años de edad.

Nishimori describe una relación hombre/mujer de 2.8:1. Sin embargo, este dato proviene de cohortes de pacientes con pancreatitis autoinmunitarias y poblaciones asiáticas —como ya hemos anotado—, por lo que no es del todo extrapolable a otro tipo de poblaciones.

La *ratio* 3:1 de hombres con respecto a mujeres en la pancreatitis autoinmune tipo 1 contrasta con la *ratio* en las enfermedades autoinmunes clásicas, donde la predilección a padecer estas enfermedades por las mujeres es de 9:1.

En órganos de cabeza y cuello (órbitas, glándulas salivares y senos) la proporción entre hombres y mujeres es similar.

No se conocen de momento casos familiares de la enfermedad relacionada con IgG4. Tampoco hay suficientes estudios que incluyan datos como el origen étnico de los pacientes para extraer conclusiones sobre susceptibilidad genética. Y no se ha documentado relación con el tabaco, abuso de alcohol ni hábitos alimenticios.



## Diagnóstico

### Introducción

La clave para la sospecha diagnóstica es la afectación multiorgánica, una historia clínica previa de pancreatitis autoinmune o ambas.

La evaluación mas precisa de la enfermedad relacionada con IgG4 se basa en una exhaustiva historia clínica, la exploración física, pruebas de laboratorio seleccionadas y estudios radiológicos apropiados.

La identificación de los patrones típicos de imagen en cada órgano aumenta el diagnóstico de sospecha de esta entidad y ayuda a buscar alteraciones en otros órganos, realizando más pruebas diagnósticas o revisando pruebas previas, ya que una revisión del historial médico suele mostrar problemas no reconocidos relacionados con esta entidad.

Es en este momento cuando se selecciona un órgano accesible a la biopsia (el más accesible tras valorar los estudios de imagen).

### Test serológicos

En 2001 se describió la asociación de la PAI con cifras elevadas de IgG4 plasmáticas. Este hallazgo fue en adelante un criterio para el diagnóstico de la PAI tipo 1 y, con el tiempo, para la enfermedad relacionada con IgG4.

Es significativo el valor sérico de IgG4 > 135 mg/dL

Sin embargo, otros estudios han demostrado la variabilidad en la sensibilidad de la elevación de las cifras de la IgG4 plasmáticas en la IgG4-RD, existiendo entre un 3 y 30% de paciente con la enfermedad que tienen cifras plasmáticas normales.

Los factores de los que depende esta variabilidad son:

- Los medios de laboratorio utilizados
- El número de órganos afectados por la enfermedad
- El origen geográfico del paciente

Por tanto, la elevación de los niveles plasmáticos de IgG4 no son necesarios ni suficientes para diagnosticar la enfermedad. Valores elevados de IgG4 también se dan en otras afecciones, por lo que como parámetro único no es válido para el diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, el grado de elevación sí se correlaciona con el número de órganos implicados.

Un estudio reciente sugiere que niveles elevado de IgG2 podrían también desempeñar un papel importante en la Enfermedad por IgG4

No tiene por qué existir elevación de proteína C reactiva. Aunque en algunos casos de la enfermedad relacionada con IgG4 puede detectarse elevación de proteína C reactiva, anticuerpos antinucleares plasmáticos positivos, factor reumatoide positivo y receptor soluble de interleucina 2.

La monitorización de la determinación sérica de IgG4 es útil en la determinación de actividad de algunos pacientes, pero su medida no es un parámetro único para decisiones terapéuticas. Su concentración desciende mucho tras el tratamiento corticoideo en muchos pacientes.

## Diagnóstico

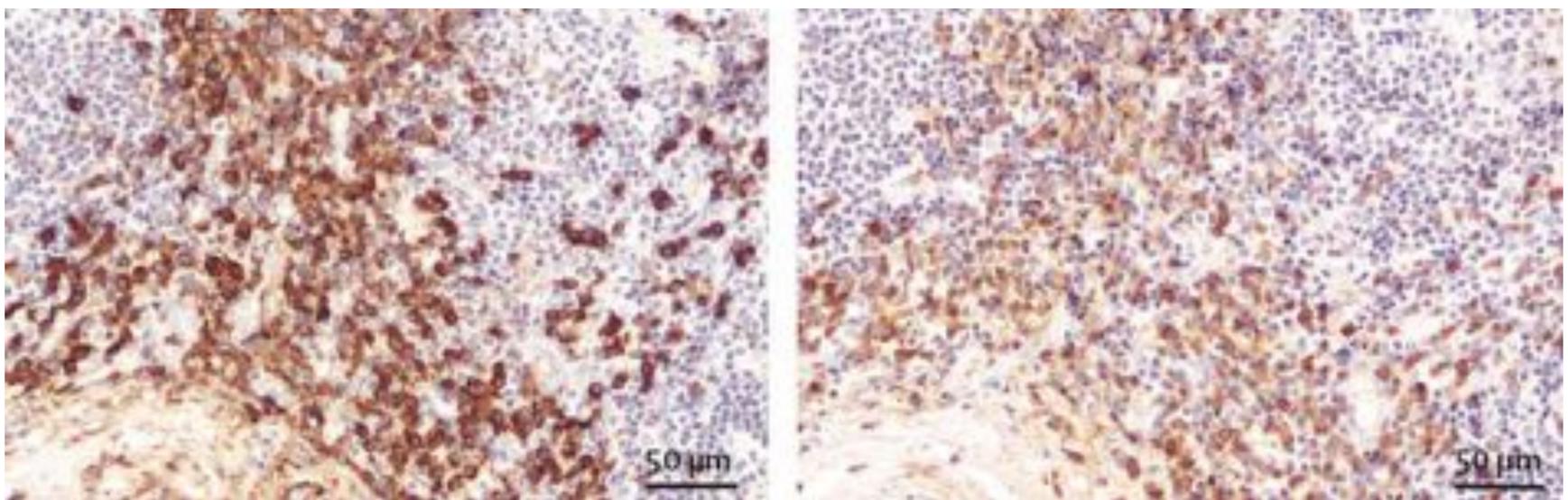
### Inmunotinción

Niveles altos de células plasmáticas IgG4+ en los tejidos es un hallazgo distintivo de la entidad, aún cuando los niveles séricos de IgG4 sean normales.

Es importante tener en cuenta los siguientes matices:

- 1- En la enfermedad por IgG4 las células plasmáticas IgG4+ se presentan de forma difusa por toda la lesión. Los agregados de estas células son atípicos.
2. El número absoluto de estas células plasmáticas IgG4+ debe ser interpretado según el tejido específico. Por ejemplo, en la sialoadenitis el valor de corte es de 100 células por alto campo, siendo suficientes 50 células para el diagnóstico de pancreatitis autoinmune.
3. La ratio IgG4+/IgG4+ en células plasmáticas es una herramienta más específica para diagnosticar la enfermedad, dado que muchas entidades inflamatorias también elevan células plasmáticas IgG4, al elevar en general el pool de células plasmáticas.

Se ha propuesto que una ratio IgG4+/IgG4+ en células plasmáticas > de 40% como un valor de corte adecuado en cualquier órgano. Aunque es típico 70% o incluso más alto.



En la inmunotinción para IgG4 se aprecian muchas células plasmáticas IgG4+ en una muestra de biopsia de glándula lacrimal con un ratio de IgG4 a IgG4+ para células plasmáticas mayor del 80%.

### Otros marcadores de laboratorio

Recientes estudios indican que pacientes con la enfermedad por IgG4 tienen elevaciones considerables de **plasmoblastos en sangre**, detectados con citometría de flujo, que su elevación es más sensible que la concentración plasmática de IgG4 (aunque dicha determinación no está ampliamente disponible) y que sus niveles se correlacionan con la actividad de la enfermedad.

Los niveles de **complemento** pueden ser un indicador útil de la actividad de la enfermedad en pacientes con enfermedad relacionada con IgG4, sobre todo en los pacientes con afectación renal: en las recaídas de las nefritis túbulointesticiales por IgG4 existe hipocomplementemia.

## Diagnóstico

### Características histopatológicas

La histopatología actualmente es la clave del diagnóstico.

Las tres características patológicas son:

**1-Infiltración linfoplasmocítica:** La infiltración es por linfocitos y células plasmáticas. Los eosinófilos suelen estar presentes, y la infiltración por neutrófilos es rara.

La necrosis y los granulomas o cambios xantogranulomatosos son atípicos, y si están presentes sugieren otros diagnósticos.

**2- Fibrosis estoriforme:** La fibrosis es un prerrequisito para el diagnóstico. Tiene que estar presente en todos los casos, incluso en pacientes al inicio de sus síntomas. La fibrosis estoriforme se caracteriza por fibras de colágeno dispuestas radialmente, que parecen trenzadas sobre el tejido, y es el patrón único de esta enfermedad.

Este patrón tiene una distribución parcheada, lo que puede ocasionar un error de muestreo dependiendo del material obtenido mediante biopsia con aguja.

La fibrosis queloide o acelular no es típica de esta entidad.

**3- Flebitis obliterativa:** La flebitis obliterante es descrita como una obliteración parcial o completa de las venas de tamaño mediano, secundaria a la infiltración linfoplasmocitaria con obstrucción de la luz. Es un signo patognomónico de la PAI (aparece en el 90% de la tipo 1 y en el 57% de la tipo 2). Es diferente de la oclusión venosa fibrosa de otras entidades (como de la colangitis esclerosante primaria).

Los hallazgos histopatológicos descritos son comunes para todos los órganos.

## Manifestaciones clínicas más frecuentes de la ER-IgG4 por órgano-sistemas en abdomen y pruebas de imagen para su diagnóstico

Las pruebas de imagen utilizadas para el diagnóstico de esta entidad son la TC y RM (se verán a continuación en cada uno de los espectros clínicos descritos).

El PET-TC es una técnica también útil en el diagnóstico. Se ha demostrado un aumento en la captación de FDG durante la fase activa de la enfermedad, con remisión de la misma tras el tratamiento corticoideo. Es útil por tanto para el estadiaje inicial, para localizar órgano diana para biopsiar y para evaluar su respuesta al tratamiento.

Aunque la avidéz por la FDG también se aprecia en el cáncer de páncreas, la pancreatitis crónica no suele presentarla, por lo que ya es un diagnóstico que se puede descartar.

La medición de los SUV ratios entre el páncreas y el hígado podría ser de utilidad para diferenciar PAI y cáncer según estudios recientes.

## Pancreatitis autoinmune (PAI)

Se describen dos subtipos:

- **PAI tipo 1** (relacionada con la IgG4): pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria.
- **PAI tipo 2** (pancreatitis idiopática ductal central). No cursa con elevación de IgG4, no asocia afectación de otros órganos, por ello su diagnóstico precisa de estudio histológico, motivo por el cual se diagnostica menos que la PAI tipo 1. El 11-30% de los pacientes presentan una enfermedad inflamatoria intestinal asociada, más frecuentemente colitis ulcerosa. Responden bien al tratamiento corticoideo y las recaídas son infrecuentes.

**La PAI tipo 1** es el prototipo de enfermedad relacionada con la IgG4. Aparece en varones de unos 65 años y se estima que representa el 2% de los casos de pancreatitis crónicas.

Se caracteriza por un infiltrado periductal de células plasmáticas IgG4 que aboca a fibrosis periductal. Con el tiempo también se atrofian los acini parenquimatosos, hay la pérdida de la arquitectura lobular y evolución a la esclerosis.

En su presentación el páncreas puede estar focal o difusamente aumentado, con estrechamiento irregular del conducto pancreático, y algunas veces también del colédoco.

**Clínica:** No hay síntomas específicos (cuadros de pancreatitis aguda, recurrente o crónica, ictericia obstructiva, diabetes de inicio, esteatorrea, pérdida de peso..).

**a-** Aunque la presentación más frecuente es con un cuadro de ictericia obstructiva causada por una masa en la cabeza pancreática o por engrosamiento de la pared del colédoco (hasta en un 55% de los casos), similar a un cuadro tumoral.

**b-** La otra gran forma sindrómica de presentación es como una pancreatitis aguda única o recurrente y evolucionar a pancreatitis crónica con calcificaciones e insuficiencia pancreática exocrina y endocrina.

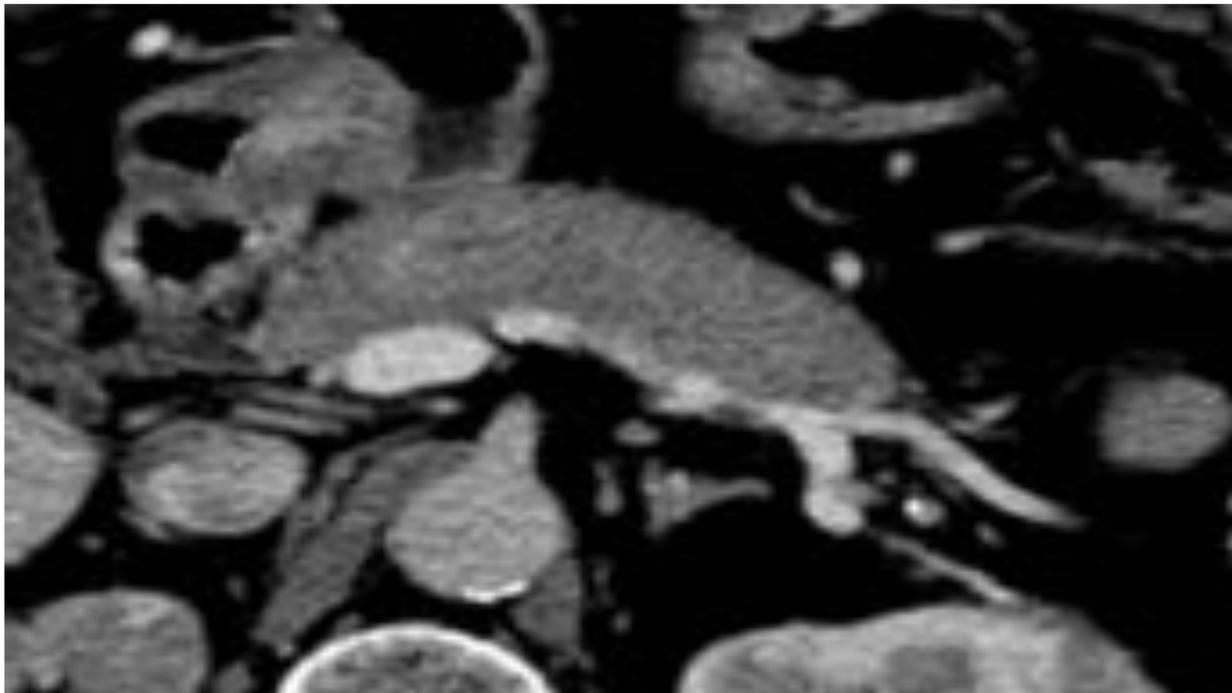
**c-** Es frecuente que se asocien otras afectaciones fibroinflamatorias, y presentarse como una tumoración lagrimal o salival, tos o disnea por lesiones pulmonares, o lumbalgia secundaria a fibrosis retroperitoneal o hidronefrosis, contribuyendo estos hallazgos al diagnóstico de la entidad.

## Pancreatitis autoinmune (PAI)

### HALLAZGOS DE IMAGEN

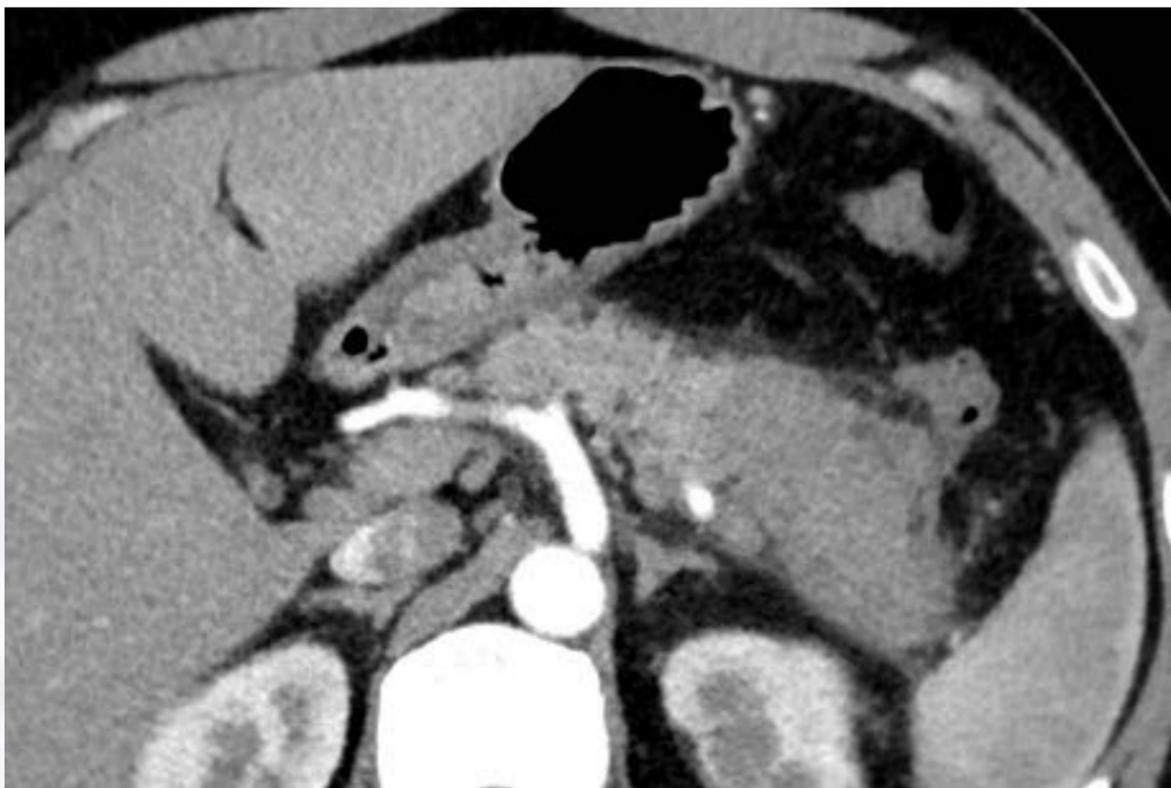
Hay dos grandes patrones reconocidos: **difuso y focal**.

El **patrón difuso** es el más frecuente, un agrandamiento uniforme del páncreas con pérdida de sus hendiduras, presentando unos márgenes agudos, con pérdida de sus contornos lobulados y la imagen típica de “**páncreas en salchicha**”.



Paciente con PAI difusa, páncreas en salchicha

La enfermedad **focal** se caracteriza por un agrandamiento focal de la cabeza, o menos frecuentemente del cuerpo o cola, con una apariencia pseudotumoral. Suele corresponder al 33%-41% de los casos y es indistinguible por imagen al carcinoma.

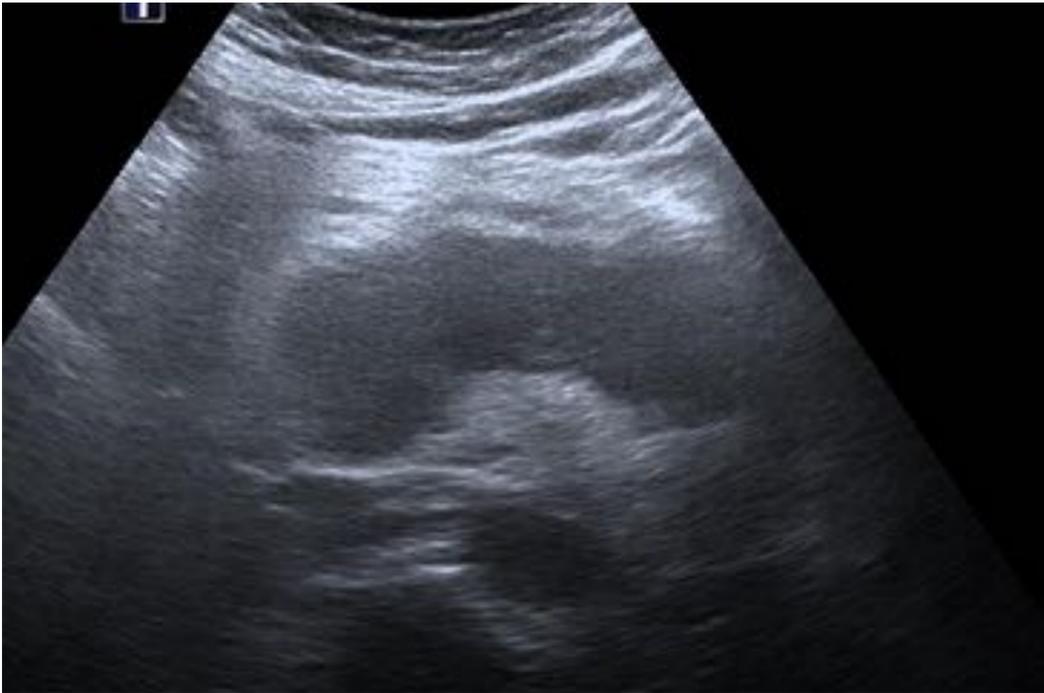


Paciente con PAI focal de la cola pancreática

## Pancreatitis autoinmune (PAI)

### HALLAZGOS DE IMAGEN

- En **ECOGRAFÍA** el área afectada se aprecia hipoecoica.



Paciente con PAI difusa que en la ecografía se identifica como un agrandamiento difuso e hipoecoico del páncreas

- En **TC** se aprecia como un área hipoatenuada. En el estudio dinámico tras contraste un patrón de realce tardío como corresponde a la fibrosis parenquimatosa (hipoatenuación en fase pancreática y realce durante la venosa).



Paciente con PAI focal de la cola pancreática

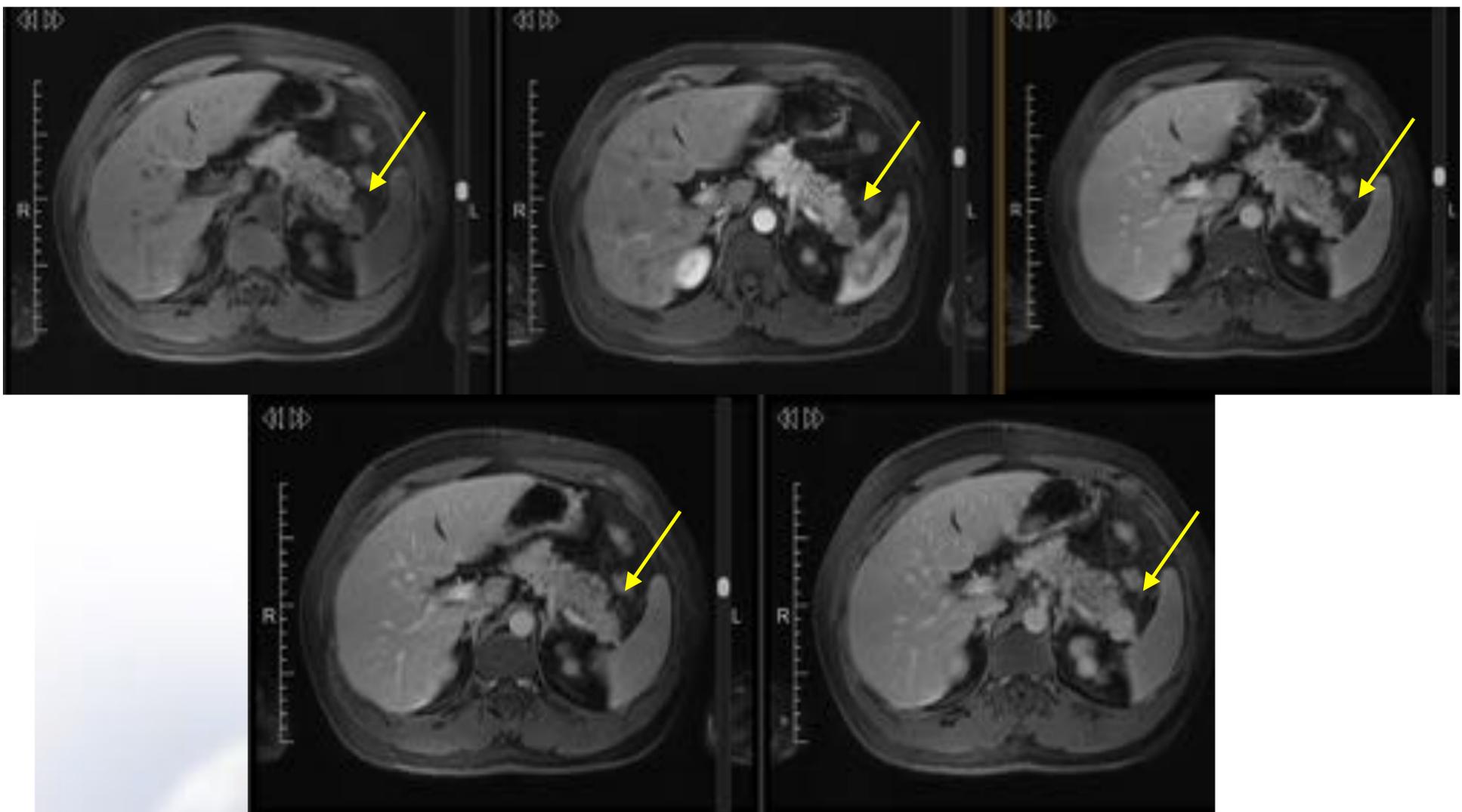
## Pancreatitis autoinmune (PAI)

### HALLAZGOS DE IMAGEN

- En **RM** es discretamente hiperintenso en secuencias T2 e hipointenso en secuencias T1 en relación al parénquima pancreático no afecto o al hígado. El patrón de realce tardío también se puede observar mediante esta técnica de imagen.

Un hallazgo específico, que no se ha descrito en ninguna otra alteración pancreática, es la presencia de *un anillo o halo de baja atenuación/hipointensidad T1 rodeando el páncreas (hipocaptante tras CIV)*. Este hallazgo representa una colección fluida o flemonosa, o fibrosis y se observado en el 12%-48% de los pacientes en TC y entre el 18% y 47% en RM.

El realce homogéneo de la lesión y la ausencia de atrofia parenquimatosa distal también ayudan al diagnóstico. Los hallazgos de difusión pueden ayudar a diferenciarlo del cáncer, dado que el valor del coeficiente de difusión aparente en la PAI es significativamente menor debido a la elevada celularidad que presenta.



Paciente con PAI focal de la cola pancreática con patrón de realce tardío

## Pancreatitis autoinmune (PAI)

### HALLAZGOS DE IMAGEN

- Mediante **CPRE** o **MR-colangiografía** se describe el estrechamiento difuso (es característica una estenosis larga, de más de 1/3 del Wirsung) o estenosis segmentarias del conducto pancreático, siempre sin dilatación proximal. A veces también asocia estenosis de colédoco.

La penetración del conducto a través de la masa (*“signo del conducto penetrante”*), es un signo altamente específico de benignidad y no aparece por tanto en las lesiones neoplásicas.

El *“signo del pico de hielo”*, con un afilamiento progresivo del conducto justo distal a la lesión pancreática también es frecuente (al contrario de la obstrucción que produce la lesión neoplásica que suele ser abrupta y es muy infrecuente en los casos de PAI).

- La **ECOENDOSCOPIA** ofrece la posibilidad de conseguir citologías o biopsia para estudio anatomopatológico.

#### • Otros datos:

- Suelen existir adenopatías peripancreáticas.
- Son raras las calcificaciones pancreáticas y presencia de pseudoquistes (típicos hallazgos de pancreatitis crónicas alcohólicas).
- Es rara la trabeculación evidente de la grasa peripancreática, hallazgo característico de las pancreatitis agudas.
- Ausencia de la necrosis grasa peripancreática, también hallazgo característico de las pancreatitis agudas.
- El adelgazamiento de las venas peripancreáticas es frecuente.

## Vía biliar / colangitis esclerosante relacionada con IgG4

Segunda afectación más frecuente tras la PAI. Puede aparecer incluso en el 70% de los pacientes. El 60-80% de los pacientes con PAI tipo 1 tienen afectado el sistema hepatobiliar (conductos biliares y vesícula biliar).

Aunque la colangitis esclerosante IgG4 también se puede presentar sin alteración pancreática, siendo entonces muy difícil su diagnóstico.

Puede afectar tanto a la vía biliar intrahepática como extrahepática, produciendo un denso infiltrado de células plasmáticas IgG-4-positivas en los conductos biliares y posteriormente fibrosis.

Estos hallazgos se aprecian con facilidad en la CPRE o colangio-RM.

El segmento más frecuentemente afectado es la porción intrapancreática del colédoco, debido a que la mayoría de veces esta entidad coexiste con la pancreatitis autoinmune, sumándose el engrosamiento de la pared del colédoco por la infiltración linfoplasmocitaria a la inflamación y/o edema del páncreas.

Condiciona dilatación de la vía biliar anterógrada con ictericia obstructiva. Puede manifestarse como estenosis multifocales de la vía biliar intrahepática, aunque es menos frecuente que en la forma primaria.

Sin tratamiento puede ser autolimitada o evolucionar a cirrosis.

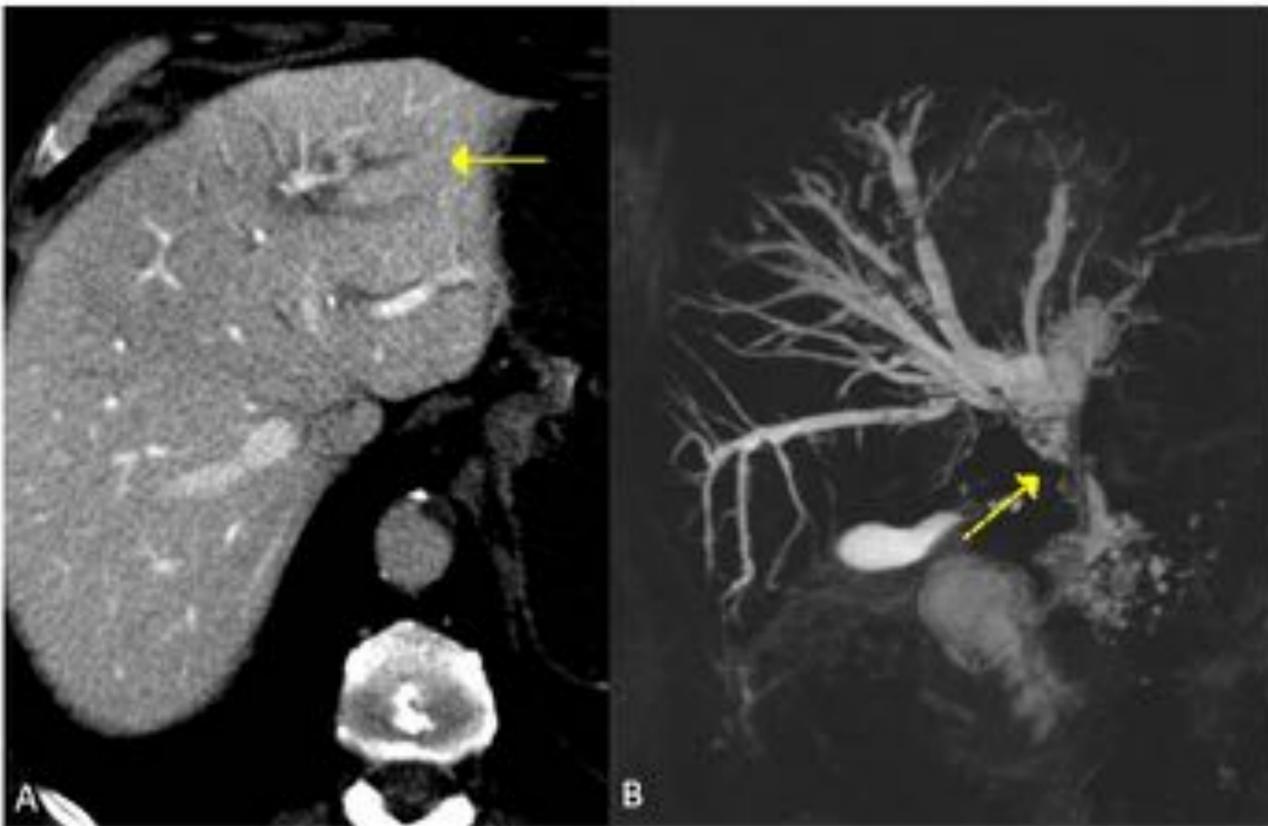
Suele cursar con una presentación clínica más aguda y una menor duración de los síntomas.

La afectación de la vesícula condiciona un engrosamiento difuso de su pared, por la infiltración transmural del infiltrado linfoplasmocitario.

## Vía biliar / colangitis esclerosante relacionada con IgG4

### HALLAZGOS DE IMAGEN

- Mediante **CPRE** o **MR-colangiografía**, se aprecian típicamente estenosis largas y continuas de la vía biliar, frecuentemente con dilataciones preestenóticas. Son frecuentes las estenosis distales del colédoco.
- TC o RM. Se aprecia la dilatación de la vía biliar intra o extrahepática. En las imágenes axiales se puede ver un engrosamiento simétrico y circunferencial de tejido que rodea los conductos afectados (también se puede ver en un grado más leve en la forma primaria de colangitis esclerosante o en la colangitis infecciosa). Este engrosamiento focal o difuso de la vía biliar capta contraste.



Colangitis esclerosante relacionada con IgG4. **A:** Imagen de TC, se observa una dilatación de la vía biliar intrahepática izquierda (flecha amarilla). **B:** Imagen de Colangio-RM, se observa una dilatación de la vía biliar intrahepática izquierda y derecha y de la extrahepática, con estenosis en el tercio medio del colédoco (flecha amarilla discontinua).

Es indistinguible por imagen al colangiocarcinoma.

El engrosamiento de la pared de la vesícula se aprecia hipointenso en T2, y capta contraste de forma significativa con persistencia del realce en las fases tardías.

La coexistencia de enfermedad extrabiliar, sobre todo pancreática y renal, es altamente sugestiva de colangitis relacionada con IgG4.

## Renal – vía urinaria

La afectación renal aparece en el 35% de los pacientes con PAI.

Las lesiones renales en la enfermedad relacionada con IgG4 presentan varios patrones de afectación:

- se manifiestan de forma más frecuente como como múltiples lesiones en cuña o lesiones nodulares corticales en uno o los dos riñones (que representan áreas de nefritis tubulointerstitial con infiltrados linfoplasmocitarios densos y fibrosis intersticial: NTI-IgG4).

La NTI-IgG4 puede encontrarse en un 15% de los pacientes con la enfermedad relacionada con IgG4, el 96% tiene afectación de otros tejidos (sialoadenitis 83%, linfadenopatía 44%, pancreatitis 39%, dacrioadenitis 30%, lesiones pulmonares 26%).

- otra forma de presentación menos frecuente es como una infiltración difusa con aumento de tamaño renal.
- pielitis, como un engrosamiento difuso de la pared de la pelvis/uréter proximal con una superficie lisa endoluminal.
- como un borde de tejido de partes blandas perirrenal, que representa el tejido inflamatorio extendiéndose al tejido adiposo extrarrenal (*“renal rim sign”*).
- en forma de pseudotumor inflamatorio (masa grande solitaria).



Paciente con PAI que asocia lesiones corticales renales hipodensas redondeadas y en cuña correspondientes a áreas de nefritis tubulointerstitial (NTI-IgG4)



## Renal – vía urinaria

Tras el tratamiento las lesiones suelen desaparecer y condicionar una cicatriz cortical residual.

Se manifiesta como una nefritis tubulointesticial, aunque existen casos de afectación renal en forma de glomerulonefritis membranosa, glomerulonefritis IgA e inespecífica (menos frecuentes).

Clínicamente se manifiesta como un cuadro constitucional, fiebre y elevación de reactantes de fase aguda, junto con el hallazgo casual de la imagen radiológica.

La afectación renal condiciona proteinuria en rango no nefrótico con o sin insuficiencia renal. No suele cursar con hematuria.



Evolución de las lesiones renales.

**A.** RM previa en la que no existía afectación renal.

**B.** TCMD al inicio de la afectación renal con aparición de lesiones hipodensas corticales.

**C.** TCMD 6 semanas después.

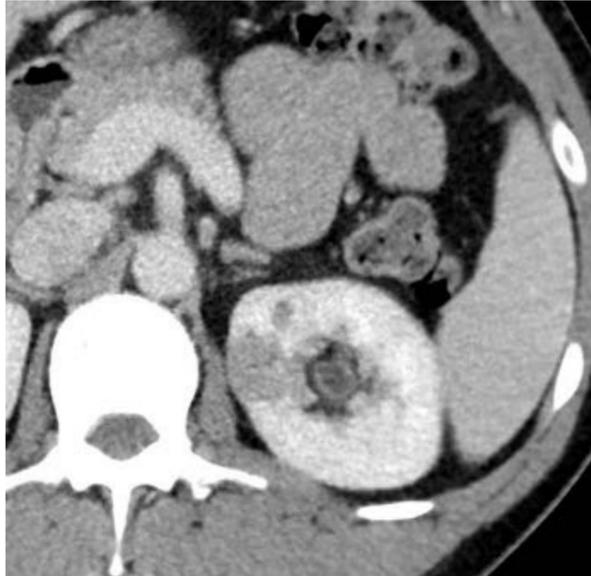
**D.** TCMD 4 meses después. Progresión de las lesiones con escaso parénquima cortical renal conservado.

**E.** TCMD tras instaurar tratamiento corticoideo, mejoría con disminución de las lesiones hipodensas corticales.

## Renal – vía urinaria

### HALLAZGOS DE IMAGEN

- **TC:** Las lesiones focales parenquimatosas son isodensas a la corteza en vacío e hipodensas en la fase corticomedular, antes de desarrollar un realce progresivo en fases más tardías. Pueden invadir la cápsula.



Las lesiones pélvicas (mucho más infrecuentes) se aprecian como un engrosamiento hipercaptante de la pelvis renal.

El desarrollo de un tejido de partes blandas perirrenal es muy poco frecuente, y cursa con un realce tardío tras la administración de contraste.

- **RM.** Las lesiones suelen ser hipointensa en T2 e isointensas en T1, con unas características de realce tras la administración de contraste similares a la que muestran en el TC.

Muestran aumento de la restricción de la difusión con valores b altos, que se corresponden con valores bajos en el ADC, siendo estas secuencias superiores a las morfológicas en la detección de lesiones parenquimatosas precoces.

## Próstata

- La afectación prostática es infrecuente. Los casos confirmados histológicamente son escasos.
- Se manifiesta con un aumento de volumen prostático (apreciable al tacto rectal), con un cuadro similar a una prostatitis, con síntomas de vías urinarias bajas. Puede aumentar el antígeno prostático, por lo que es importante descartar el carcinoma.
- Los hallazgos histológicos son característicos de la enfermedad relacionada con IgG4 con sustitución parcial o total de su parénquima por fibrosis densa e infiltración por células plasmáticas IgG4+, linfocitos y flebitis obliterativa.
- El diagnóstico es de sospecha cuando se da en un paciente diagnosticado ya de enfermedad por IgG4, y se aprecia reducción del volumen tras tratamiento esteroideo.

## Retroperitoneo y mesenterio

### RETROPERITONEO

La afectación retroperitoneal tiene tres formas de presentación: puede ser como fibrosis retroperitoneal (más frecuente) o como periaortitis.

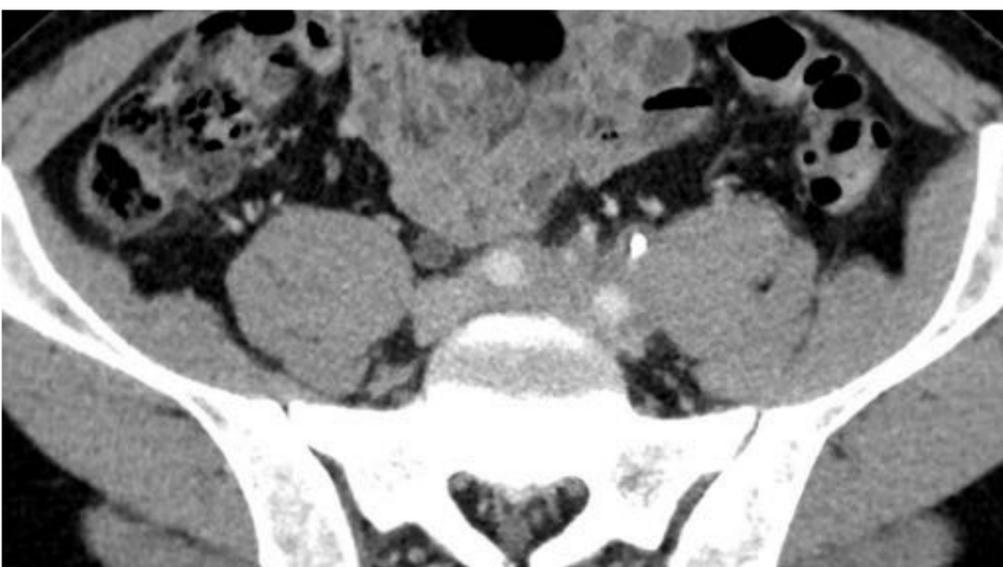
#### -FIBROSIS RETROPERITONEAL

Se estima en un 10% de los pacientes con PAI desarrollan fibrosis peritoneal. Esta fibrosis relacionada con la enfermedad por IgG4, tiene los mismos hallazgos de imagen que la fibrosis retroperitoneal secundaria.

La presentación más habitual es como un tejido inflamatorio que rodea la aorta y sus ramas extendiéndose a retroperitoneo, englobando los uréteres y ocasionando hidronefrosis (a veces es la primera manifestación). La lesión puede presentarse como una masa de partes blandas simulando malignidad.

El diagnóstico es más sencillo si coexisten otras lesiones (como la afectación pancreática). No es infrecuente que aparezca en los controles de seguimiento de una PAI.

Muchas de las fibrosis retroperitoneales consideradas primarias, tras el establecimiento de los criterios de la enfermedad relacionada con IgG4, son consideradas ahora como parte de esta entidad (las que responden a tratamiento esteroideo).



**Fibrosis retroperitoneal.**  
Tejido de densidad partes blandas que rodea a ambas arterias ilíacas comunes

#### -AFECTACIÓN VASCULAR

Afectación vascular suele ser en forma de periaortitis. Es característico el engrosamiento de la pared del vaso con realce del mismo. Si no se trata puede evolucionar a disección o a formación de un aneurisma.

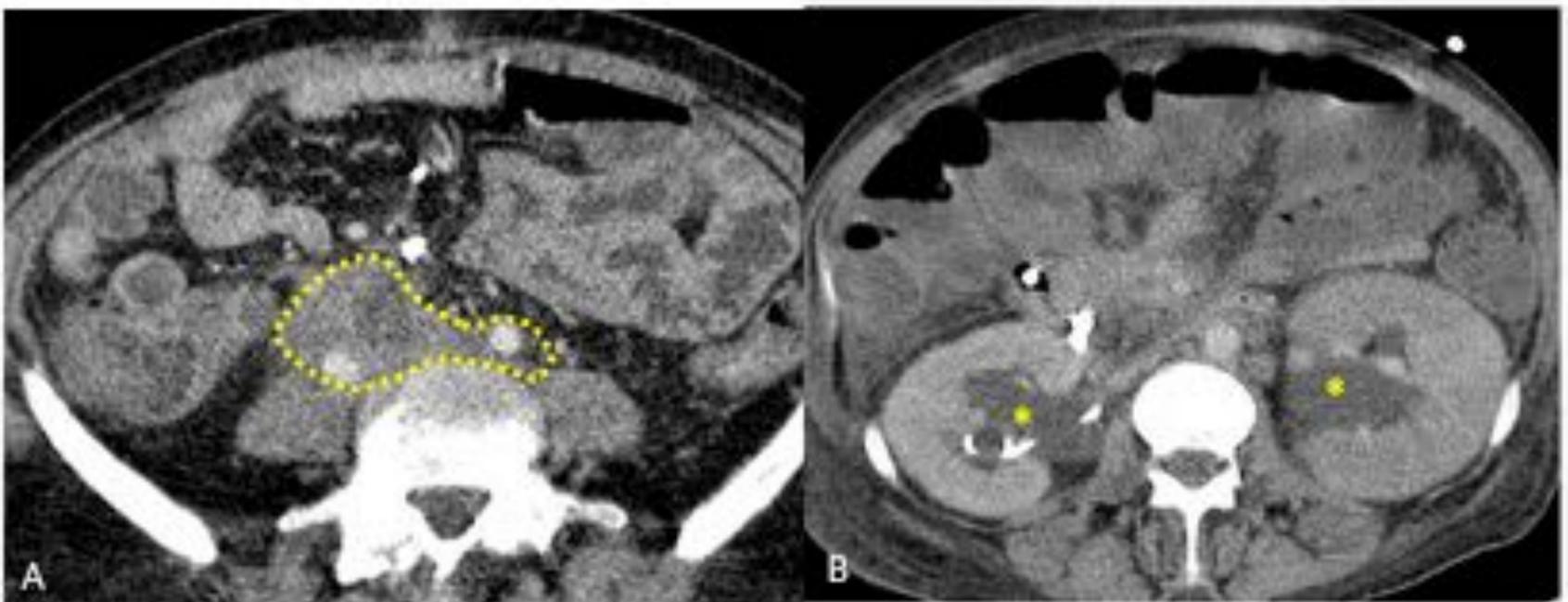
También puede afectar a arterias de calibre mediano.

La afectación por IgG4 es indistinguible del resto de aortitis no infecciosas (como las que ocurren en enfermedades reumatológicas sistémicas como en la artritis reumatoide, enfermedad de Bechet, de células gigantes o en la arteritis de Takayasu). Cursan, al igual que la enfermedad por IgG4, con prominente infiltrado linfoplasmocitario. Estas entidades afectan con más frecuencia a la aorta torácica.

## Retroperitoneo y mesenterio

### HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

- En **TC** el área de fibrosis se aprecia como una masa de partes blandas con variabilidad en su realce.
- En **RM** el tejido aparece con baja-intermedia intensidad de señal en T1, variable en T2 y variable realce, en función de la proporción del tejido inflamatorio y fibrótico.
- **PET/TC con FDG**, las áreas afectadas muestran gran captación del radiofármaco. Además está demostrada la completa resolución de los hallazgos de imagen tras el tratamiento.



#### **Fibrosis retroperitoneal.** Imágenes de TC.

**A:** Tejido de densidad partes blandas (incluido en líneas discontinuas amarillas) que rodea a las estructuras de retroperitoneo como son ambos uréteres y arterias ilíacas comunes correspondiente con fibrosis retroperitoneal.

**B:** mismo paciente que en A en el que dicha fibrosis ocasiona hidronefrosis proximal bilateral (asteriscos amarillos).

### MESENTERITIS ESCLEROSANTE

Es un trastorno poco frecuente y crónico que engloba el mesenterio del intestino delgado con varios grados de lipodistrofia, inflamación, fibrosis y necrosis.

La enfermedad idiopática se ha relacionado con antecedente de cirugía abdominal previa, neoplasias o enfermedades autoinmunes.

En su presentación asociada a la enfermedad por IgG4 suele presentarse como una lesión tumefactiva que engloba y estrecha los vasos mesentéricos (en TC con CIV). Esta masa mesentérica se puede presentar en contigüidad con las lesiones de la PAI, y menos frecuente también con la colangitis esclerosante o la fibrosis retroperitoneal.

Puede infiltrar las asas y condicionar una obstrucción parcial o total intestinal.

### HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

En TC se aprecia un tejido de partes blandas que sustituye a la grasa mesentérica del intestino delgado y que como hallazgo característico presenta el “*signo del anillo graso*”, consistente en apreciar la grasa mesentérica alrededor de los vasos mesentéricos.

## Tubo digestivo

La afectación del tracto gastrointestinal en la enfermedad por IgG4 es poco frecuente. Hay pocos casos recogidos en la literatura, y son sobre todo referidos al estómago e intestino delgado.

Aunque se ha descrito una infiltración por células plasmáticas IgG4 + en la mucosa gástrica, colónica y papila mayor en algunos pacientes con PAI, hasta hace poco (2013) se cuestionaba si eran lesiones relacionadas con la Enfermedad por IgG4 o si podría existir una entidad propia como Enfermedad gastrointestinal relacionada con IgG4, dado que no siempre cumplían los criterios de fibrosis densa o flebitis obliterativa.

Sin embargo, hoy en día ya se ha confirmado su existencia, a pesar de que las series de casos recogidas son muy escasas. Yurimi Lim et al, refieren únicamente 15 casos de afectación gástrica en 2018 (y de ellos únicamente 11 con afectación asilada, 4 de ellos con coexistencia de PAI).

## ESÓFAGO

Satomi y colaboradores, describieron dos casos de esofagitis relacionada con IgG4. En ambos se describe un engrosamiento de la pared esofágica que condicionaba disfagia y pérdida de peso. Ambos fueron sometidos a resección quirúrgica demostrándose en la biopsia las características propias de la enfermedad. Estos pacientes hubieran respondido a la terapia esteroidea, sin necesidad de cirugía.

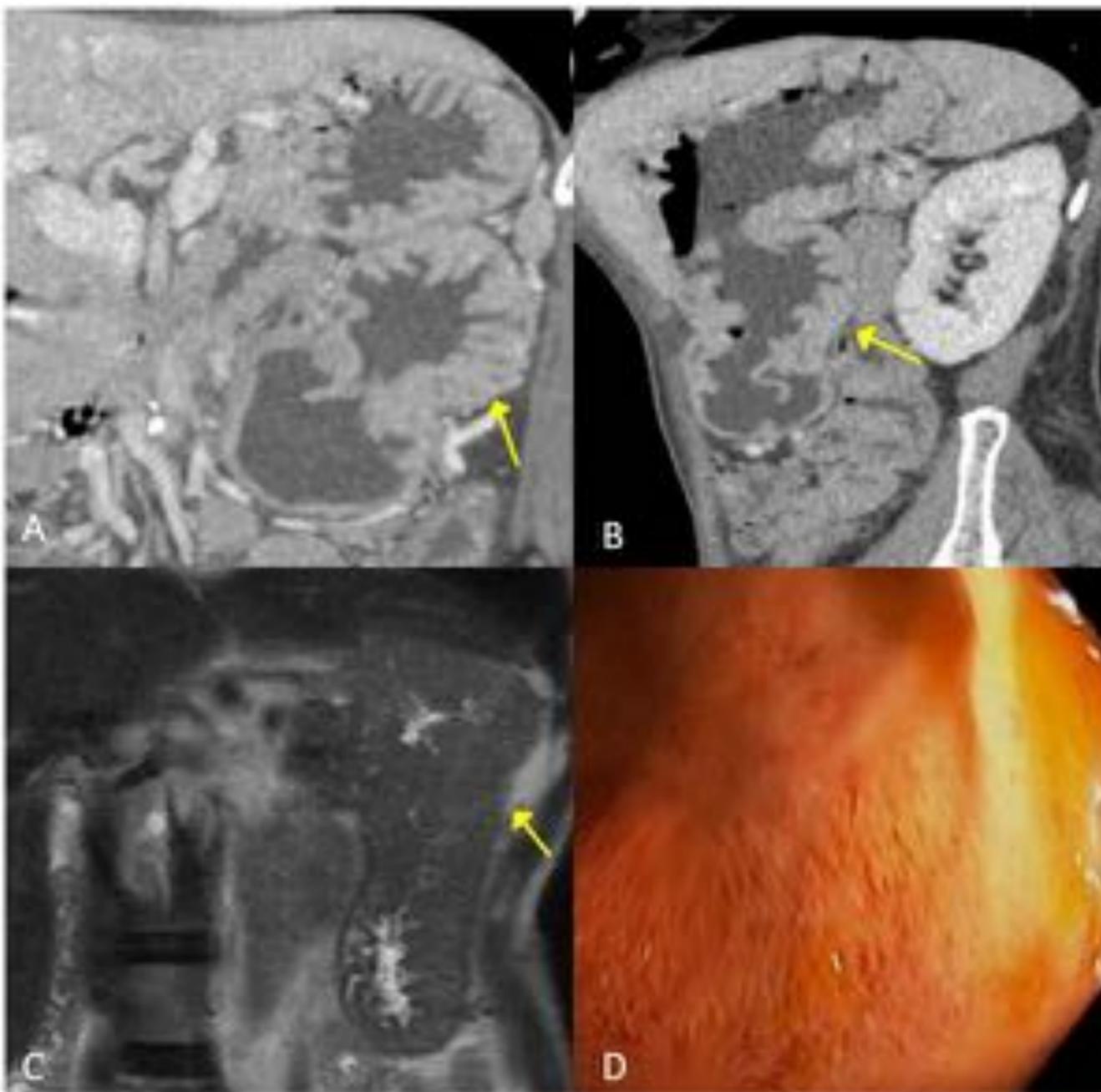
## Tubo digestivo

### ESTÓMAGO

Las manifestaciones gástricas descritas son variables. Por un lado se ha descrito la infiltración difusa en mucosa gástrica por células plasmáticas IgG4 +, sin el resto de criterios histológicos de la enfermedad, relacionada con algunos casos de PAI, y que desaparece tras el tratamiento corticoideo. En ocasiones esta infiltración ha condicionado nódulos en la mucosa gástrica de hasta 15 mm.

También se han descrito lesiones focales polipoideas o masas focales, de hasta 3 cm, y que sí cumplen todos los criterios, como úlcera gástrica o como un engrosamiento difuso de la pared. En algunos casos asocian una adenopatía local.

Estos hallazgos son muchas veces indistinguibles por imagen de la enfermedad gástrica maligna (sobre todo el carcinoma gástrico primario o el linfoma gástrico).



ER-IgG4 gástrica. **A y B:** Imágenes de TC reconstrucción coronal y sagital respectivamente, se observa aumento del tamaño gástrico con gruesos y grandes pliegues (flechas amarillas). **C:** Imagen de RM secuencia potenciada en T2 coronal, se observa engrosamiento de los pliegues gástricos con marcada disminución de la luz gástrica. **D:** Imagen de gastroscopia, se observa hipertrofia mucosa con vascularización prominente.

## Tubo digestivo

### PAPILA DUODENAL MAYOR

Suele estar afectada en un 41-61% de los pacientes con PAI, con tumefacción e infiltrado linfoplasmocitario IgG4 +, hallazgos que además revierten tras el tratamiento esteroideo. Por tanto, la biopsia con inmunotinción de la misma podría usarse para diagnosticar PAI.

Hay un caso descrito de granuloma linfoplasmocitario IgG+ en la ampolla, con ausencia de enfermedad en otras localizaciones y se consideró como “Pseudotumor localizado en la papila mayor duodenal relacionado con la enfermedad IgG4”.

### LESIONES COLÓNICAS

Al igual que en el estómago, en ocasiones en pacientes con PAI se encuentra una infiltración por células plasmáticas IgG4 + en la mucosa colónica, pero sin fibrosis densa o flebitis obliterativa.

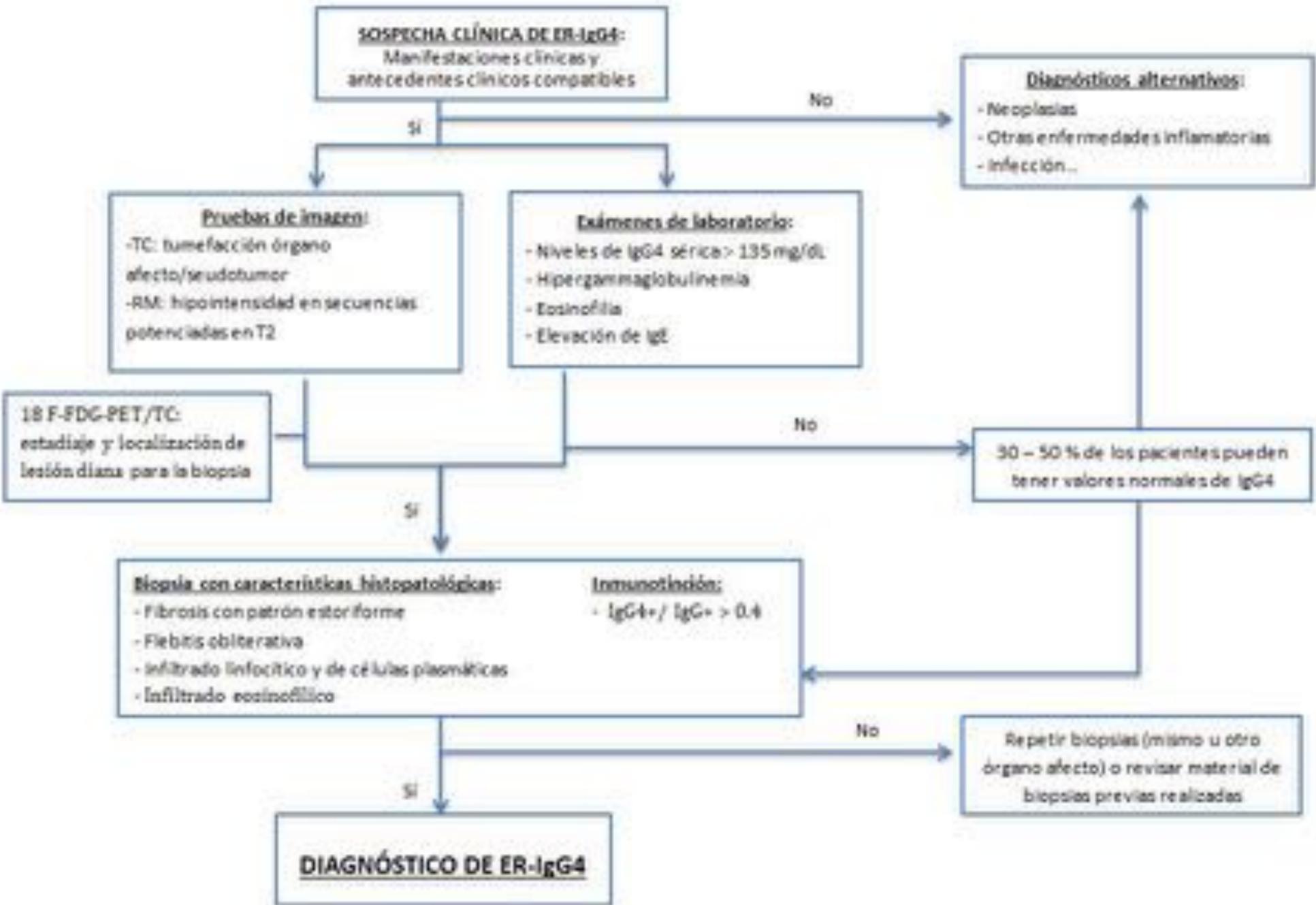
También se ha descrito poliposis colónica en paciente con PAI, y con marcada reducción de los pólipos tras el tratamiento esteroideo.

Se han descrito casos de lesiones nodulares esclerosas y circunscritas en ciego y colon sigmoide, con abundante infiltración por células plasmáticas IgG4 +, sin enfermedad en otros órganos.

La enfermedad inflamatoria de intestino delgado se asocia a la PAI tipo 2 (como manifestación extrapancreática de la enfermedad, especialmente la colitis ulcerosa), pero es muy infrecuente que se asocie a la PAI tipo 1. Aunque también se han encontrado infiltrados linfoplasmocitarios IgG4 + en la colitis ulcerosa.

Por tanto, todavía queda mucho por entender en esta enfermedad.

**Algoritmo diagnóstico**



## Diagnóstico diferencial de las entidades más frecuentes en abdomen

### PÁNCREAS

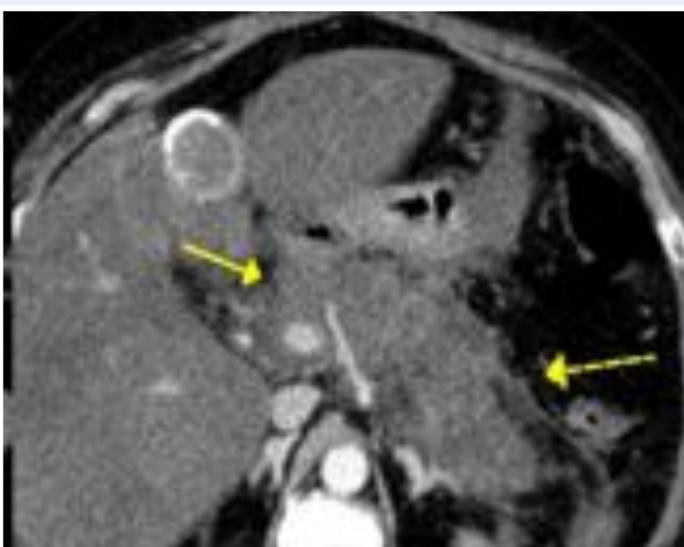
La afectación focal o multifocal pancreática se puede confundir con un adenocarcinoma, por imagen es indistinguible.

Se estima que el 3-9% de pacientes sometidos a resección pancreática por supuestos adenocarcinomas, resultaron ser tras el estudio de la pieza quirúrgica PAI tipo 1.

	PAI	Cáncer de páncreas
<b>TC</b>	Halo hipodenso peripancreático No se aprecia dilatación distal del conducto. A veces realce de la pared del conducto pancreático. Realce persistente en fases tardías. Patrón de realce homogéneo.	Halo no presente. Dilatación abrupta distal del conducto frecuente con atrofia parenquimatosa distal. No hay realce de la pared del conducto. No hay realce tardío. Patrón de realce en anillo.
<b>RM</b>	Cápsula (halo) peripancreático con baja señal en T1/T2. Estenosis del conducto en un segmento relativamente largo. El “signo del conducto penetrante” puede estar presente. Restricción en la difusión con valores bajos de ADC.	No hay cápsula (halo) peripancreático. Estenosis del conducto en un segmento más corto. El “signo del conducto penetrante” no está presente. Restricción en la difusión, pero los valores de ADC no son tan bajos como en la PAI.
<b>PET/TC</b>	Consumo de FDG heterogéneo y difuso. Consumo aumentado de FDG en localizaciones afectas extrapancreáticas	Consumo de FDG nodular focal. No hay consumo de FDG extrapancreático (salvo en la enfermedad metastásica o adenopática secundaria)

La afectación difusa simula una pancreatitis aguda de otras etiologías.

PAI	Pancreatitis aguda
Páncreas tumefacto con pérdida de las lobulaciones “en salchicha”	Tumefacción irregular, áreas de necrosis
Halo hipodenso circundante	Trabeculación de la grasa circundante



Paciente con PAI, imagen de TC, aumento difuso del tamaño pancreático (flecha amarilla) con cambios inflamatorios en la grasa peripancreática (flecha amarilla discontinua), indistinguible de una pancreatitis aguda.

## Diagnóstico diferencial

### Vía biliar

La afectación de la vía biliar se suele confundir con colangitis esclerosante primaria cuando afecta a la vía biliar extrapancreática principal o intrahepática.

Diagnóstico diferencial entre Colangitis Esclerosante Primaria y Colangitis relacionada con la Enfermedad por IgG4.

Colangitis esclerosante primaria	IgG4-colangitis esclerosante
Afecta a pacientes más jóvenes (entre 30 y 40 años).	Pacientes varones entre 60 y 70 años.
Se asocia a enfermedad inflamatoria intestinal (sobre todo colitis ulcerosa).	Afectación extrabiliar (frecuentemente pancreática y/o renal), con historia previa de PAI.
Clínica más larvada (es infrecuente la ictericia obstructiva), con mayor duración de los síntomas.	Clínica aguda (ictericia obstructiva) y con menor duración de los síntomas.
CPRE/colangio-RM: estenosis focales cortas y multifocales en la vía biliar intrahepática con imagen característica en “árbol podado” e imagen de “dilatación arrosariada” o lesiones pseudodiverticulares.	CPRE/colangio-RM: estenosis largas y continuas.

Si aparece como un engrosamiento focal “tipo masa” puede simular un colangiocarcinoma.

Colangiocarcinoma	IgG4-colangitis esclerosante
El 50% se sitúan en la confluencia de los hepáticos (T. de <b>Klaskin</b> ).	La forma focal se sitúa más frecuentemente en la porción intrapancreática del colédoco.
La masa biliar que condiciona estenosis se aprecia sólo en la vía.	La masa que condiciona estenosis e irregularidades afecta tanto a la vía biliar como al conducto pancreático.
TC/RM: La masa de partes blandas que rodea de forma circunferencial la vía con márgenes suaves y realce tardío, aparece rodeando a las estenosis pero también los segmentos que no aparecen estenóticos en la colangiografía.	TC/RM: la masa de partes blandas que representa tumor rodea sólo los segmentos estenóticos.

## Diagnóstico diferencial

### VESÍCULA

Si la afectación es focal puede simular un carcinoma. Si la afectación es difusa una colecistitis. En TC tanto la afectación por IgG4, el carcinoma como la colecistitis, se aprecian hipocaptantes en fase portal. El carcinoma puede realzar en fase arterial, aunque no siempre se dispone de la misma, por lo que es difícil su diferenciación.

La masa puede, como en el carcinoma, extenderse al parénquima hepático.

### RENAL

La afectación nodular y bilateral es indistinguible de linfoma o metástasis.

Si es una lesión única unilateral tipo masa puede simular un carcinoma de células renales y si se manifiesta como un engrosamiento focal en la pelvis puede simular un carcinoma de células transicionales.

Si la lesión tiene una morfología en cuña puede simular un foco de pielonefritis.

### RETROPERITONEO-MESENTERIO

La fibrosis retroperitoneal por IgG4 es similar a la idiopática (muchas de ellas infradiagnosticadas como IgG4), y cuando es una masa de partes blandas con una lesión maligna (linfoma, sarcoma).

Un hallazgo relevante es que en la Fibrosis retroperitoneal por IgG4, el tejido de partes blandas no rodea posteriormente la aorta elevándola con respecto a la vértebra adyacente, como sí ocurre en enfermedades agresivas como el linfoma y en la enfermedad de Erdheim-Chester. En estos casos apreciamos el “signo de la aorta flotante”, rodeada y desplazada anteriormente.

La mesenteritis esclerosante puede confundirse con otras masas mesentéricas como linfoma, fibromatosis, carcinomatosis o tumor carcinoide. En el TC el “signo del anillo graso” (consistente en apreciar la grasa mesentérica alrededor de los vasos mesentéricos) nos ayuda a diferenciarlo de éstas otras entidades.

**Tabla resumen de diagnóstico diferencial con las entidades más frecuentes en abdomen de la ER-IgG4**

<b>PÁNCREAS</b>	
Lesión focal-----	Tumor
Lesión multifocal-----	Tumor
Lesión difusa -----	Pancreatitis
<b>VÍA BILIAR</b>	
Afectación segmentaria-----	Colangitis Esclerosante Primaria
Engrosamiento focal tipo masa-----	Colangiocarcinoma
<b>VESÍCULA BILIAR</b>	
Lesión focal-----	Carcinoma
Lesión difusa-----	Colecistitis
<b>RENAL</b>	
Lesión focal en cuña-----	Pielonefritis
Lesión única tipo masa-----	Carcinoma células renales
Lesiones nodulares bilaterales-----	Metástasis, Linfoma
<b>RETROPERITONEO/MESENTERIO</b>	
Aumento de densidad partes blandas -----	Fibrosis retroperitoneal idiopática
Masa retroperitoneal partes blandas-----	Lesión maligna
Mesenteritis esclerosante-----	Linfoma, Fibromatosis, Tm. neuroendocrino

## Afecciones que pueden simular la ER-IgG4 clínica e histológicamente

- ❖ Vasculitis asociadas a anticuerpos antineutrófilos citoplasmáticos
  - Granulomatosis con poliangitis (Wegener)
  - Poliangitis microscópica
  - Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (Churg-Strauss)
- ❖ Adenocarcinoma con carcinoma de células escamosas, infiltrado peritumoral
- ❖ Enfermedad de Castleman (multicéntrica o localizada)
- ❖ Plasmocitosis cutánea
- ❖ Enfermedad de Erdheim-Chester (también conocida como Histiocitosis Esclerosante Poliostótica, es un trastorno poco frecuente, de etiología desconocida, caracterizado por lesiones osteoescleróticas multifocales de los huesos largos, con o sin infiltración histiocitaria de células no Langerhans a tejidos extrasqueléticos, con manifestaciones clínicas multiorgánicas.)
- ❖ Tumor inflamatorio miofibroblástico
- ❖ Colagenosis perforantes
- ❖ Colangitis esclerosante primaria
- ❖ Enfermedad inflamatoria intestinal
- ❖ Enfermedades linfoproliferativas
  - Linfoma de la zona marginal extranodal
  - Linfoma linfoplasmocitario
  - Linfomas foliculares
- ❖ Rinosinusitis
- ❖ Enfermedad de Rosai-Dorfman (exceso de producción y acumulación de histiocitos en ganglios habitualmente cervicales)
- ❖ Sarcoidosis
- ❖ Síndrome de Sjögren
- ❖ Transformación angiomatosa esclerosante nodular del bazo (La transformación nodular angiomatosa esclerosante (SANT) del bazo es una lesión benigna poco frecuente, cuya patogénesis es aún desconocida. Se caracteriza por presentar nódulos angiomatoides, con haces vasculares irregulares, denso estroma fibromatoso internodular e infiltrado linfoplasmocitario. Tras haber sufrido diversas designaciones etiopatogénicas como variante de hemangioma esplénico o de hemangioma multinodular, recientemente la SANT ha sido reconocido como una lesión vascular no neoplásica esplénica de evolución benigna localizada en pulpa roja y secundaria a una exagerada proliferación estromal)

## Afecciones no relacionadas con la ER-IgG4 que cursan con un aumento de células positivas para IgG4

### 1. Afecciones inflamatorias

Enfermedades inflamatorias orales, colangitis esclerosante primaria, artritis reumatoide... Sin embargo, no cumplen los criterios histológicos de la enfermedad.

### 2. Linfoma

Deben excluirse los linfomas de células B de bajo grado en los casos de posible enfermedad asociada a IgG4 con floridos infiltrados linfoplasmocitarios. Los que simulan esta entidad suelen ser sobre todo el linfoma de la zona marginal extranodal y algunas veces linfomas foliculares y angioinmunoblásticos. Encontrar células CD20+ y restricción de cadenas ligeras de inmunoglobulinas, así como agregados de linfocitos B apoyan el diagnóstico de linfoma.

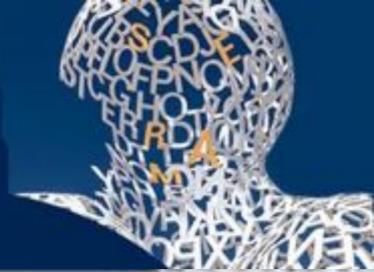
### 3. Malignas

El tejido cancerígeno puede estar infiltrado con células plasmáticas IgG4+ en distintos grados. Suele estar más descrito en cánceres pancreatobiliares, aunque también se puede ver en otros tumores. La infiltración por IgG4 en tejidos malignos suele ser parcheada y no asocia el resto de características propias de la enfermedad como el patrón estoriforme o la flebitis.

También se identifican células plasmáticas IgG4+ en adenopatías tumorales.

## Diagnóstico diferencial de la ER-IgG4 por órgano-sistemas

<p><b>ÓRBITAS Y TEJIDOS PERIORBITARIOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma</li> <li>• Orbitopatía de Graves</li> <li>• Granulomatosis con poliangitis.</li> <li>• Sarcoidosis</li> </ul>	<p><b>GLÁNDULA TIROIDEA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma tiroideo</li> <li>• Carcinoma tiroideo diferenciado (variante papilar)</li> <li>• Otras enfermedades malignas</li> </ul>
<p><b>OÍDOS, NARIZ, SENOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad alérgica.</li> <li>• Síndrome de Churg-Strauss</li> <li>• Sarcoma</li> <li>• Infección crónica</li> </ul>	<p><b>AORTA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasculitis primaria de grandes vasos (de células gigantes o arteritis de <b>Takayasu</b>)</li> <li>• Sarcoidosis</li> <li>• enfermedad de <b>Erdheim-Chester</b></li> <li>• Histiocitosis</li> <li>• Linfoma</li> <li>• Aortitis infecciosa</li> </ul>
<p><b>GLÁNDULAS SALIVARES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma</li> <li>• Síndrome de Sjögren</li> <li>• Sarcoidosis</li> <li>• Sialolitiasis</li> </ul>	<p><b>RETROPERITONEO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma</li> <li>• Sarcoma</li> <li>• Fibrosis retroperitoneal inducida por metisergida</li> <li>• Fibrosis peritoneal idiopática</li> </ul>
<p><b>MENINGES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paquimeningitis idiopática hipertrófica</li> <li>• Tumor miofibroblástico inflamatorio</li> <li>• Linfoma</li> <li>• Granulomatosis con poliangitis</li> <li>• Arteritis de células gigantes</li> <li>• Histiocitosis de células de Langerhans</li> <li>• Sarcoidosis</li> </ul>	<p><b>RIÑONES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma</li> <li>• Carcinoma de células renales</li> <li>• Nefritis tubulointersticial inducida por drogas</li> <li>• Glomerulonefritis membranosa idiopática</li> <li>• Glomerulonefritis necrotizante pauciinmune</li> <li>• Sarcoidosis</li> <li>• Síndrome de Sjögren</li> <li>• Lupus eritematosos sistémico</li> </ul>



## Diagnóstico diferencial de la ER-IgG4 por órgano-sistemas

HIPÓFISIS	PÁNCREAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neoplasias</li> <li>• Histiocitosis</li> <li>• Hipofisitis primaria</li> <li>• Hipofisitis secundaria (sarcoidosis, inducida por ipilimumab)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer pancreático</li> <li>• Pancreatitis aguda</li> </ul>

GANGLIOS LINFÁTICOS	ÁRBOL BILIAR
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad de Castleman multicéntrica</li> <li>• Linfoma</li> <li>• Sarcoidosis</li> <li>• Lupus eritematosos sistémico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer pancreático</li> <li>• Colangiocarcinoma</li> <li>• Colangitis esclerosante primaria</li> </ul>

PULMONES	HÍGADO
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malignidad (adenocarcinoma o carcinoma broncoalveolar)</li> <li>• Tumor inflamatorio miofibroblástico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma hepatocelular</li> <li>• Colangiocarcinoma</li> <li>• Colangitis esclerosante primaria</li> </ul>

PIEL	PRÓSTATA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma cutáneo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma cutáneo</li> </ul>

## Tratamiento

La enfermedad relacionada con IgG4 se trata principalmente con glucocorticoides sistémicos.

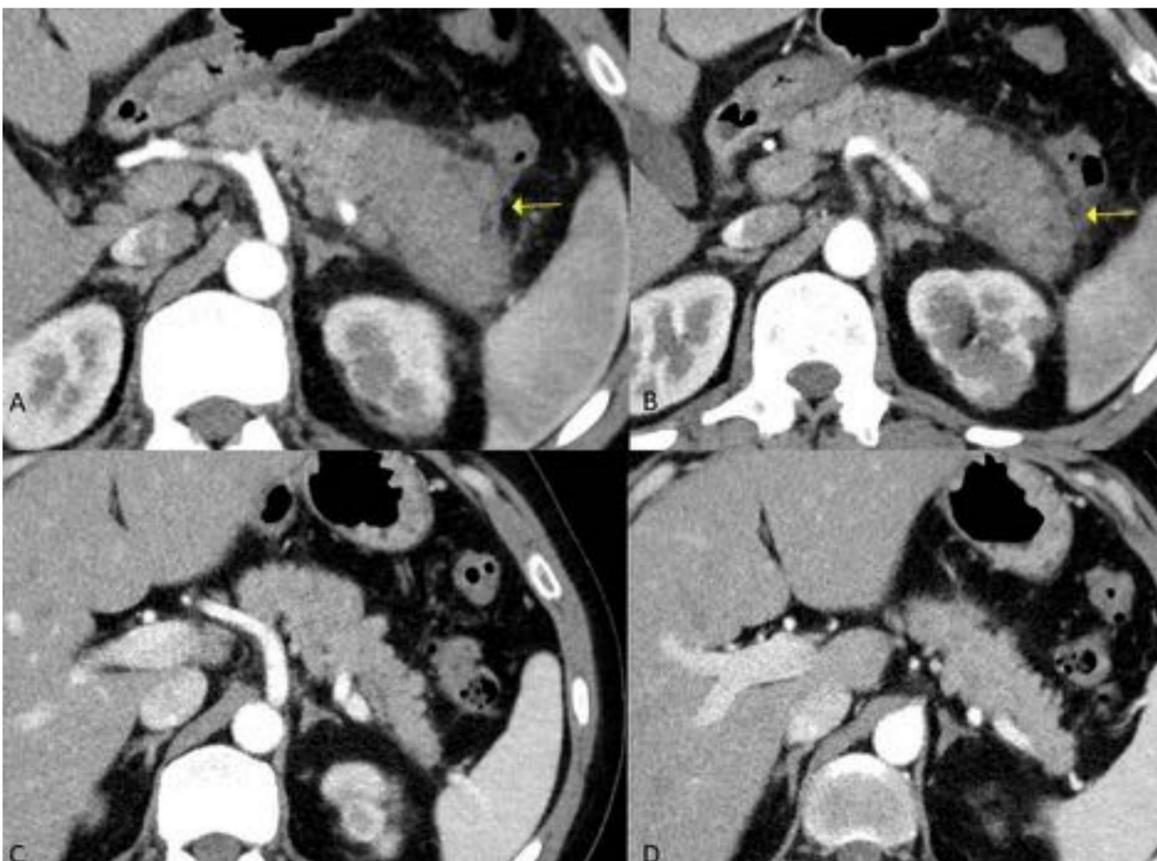
Aunque hay estudios con propuestas para el tratamiento de la enfermedad no hay establecido un manejo de la misma de forma exhaustiva. Y en parte es debido a que la clínica depende de los órganos implicados, el consenso actual se basa en el tratamiento de la PAI 1, como entidad representativa de la enfermedad.

### INDUCCIÓN DE REMISIÓN

La inducción de la remisión se logra con éxito con esteroides hasta en un 90% de los pacientes con PAI 1.

Tanto las guías Japonesas como el consenso internacional proponen los esteroides como primera línea de tratamiento. Incluso en pacientes asintomáticos que presenten imagen de masa pancreática persistente o que presenten colangitis esclerosante-IgG4 con anomalías analíticas hepáticas.

Cuando existen contraindicaciones a los esteroides el rituximab puede inducir remisión como tratamiento único también.



**Remisión de un PAI tipo I focal de la cola pancreática tras tratamiento corticoideo. A y B:** Imágenes de TC de un paciente con pancreatitis focal de la cola pancreática (flechas amarillas) con aumento del tamaño focal, pérdida de las hendiduras pancreáticas y halo hipodenso periférico característico, en el contexto de una ER-IgG4. **C y D:** Imágenes del TC de control a los 3 meses tras haber recibido el paciente tratamiento corticoideo, se observa una resolución completa de la afectación focal de la cola pancreática, que se muestra de tamaño normal y con hendiduras pancreáticas normales conservadas

## Tratamiento

### RECAÍDAS Y TRATAMIENTOS DE SEGUNDA LÍNEA

Las recaídas de la PAI 1 ocurren hasta en 30-50%. Los estudios japoneses sugieren que las recaídas están relacionadas con la afectación difusa del páncreas, con niveles plasmáticos elevados de IgG4, o que bajan poco con el tratamiento, así como la asociación de la PAI 1 con colangitis esclerosante-IgG4, sobre todo cuando es de tipo proximal. Y proponen estos hallazgos como predictores tempranos de recaídas.

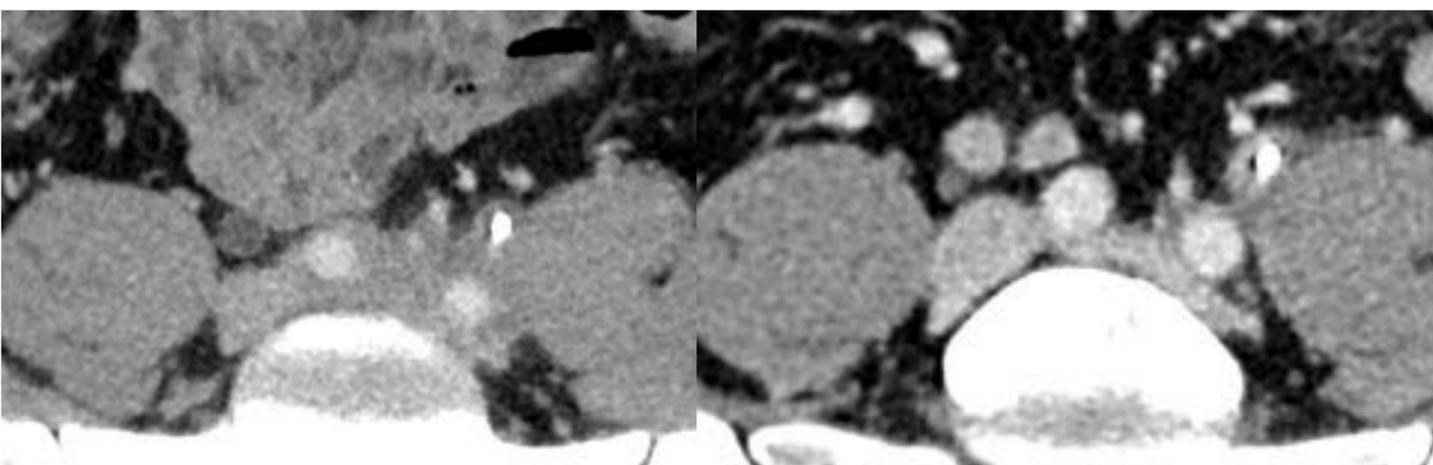
En las recaídas en tratamiento inicial con corticoides sigue siendo de utilidad, aunque hay menos consenso. El consenso internacional propone la readministración de corticoides o subir su dosis o asociar agentes inmunodepresores o rituximab.

### TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

Aunque no hay evidencia de alto nivel respecto al mantenimiento de la terapia esteroidea, algunos pacientes pueden beneficiarse de la misma incluso tras una inducción a su remisión completa. Es importante valorar en los pacientes la actividad de la enfermedad durante la terapia de inducción a la remisión.

La terapia de mantenimiento consiste en bajas dosis de corticoides, existiendo estudios (la mayoría asiáticos) que sugieren esta monoterapia para la prevención de recaídas.

En los casos con alteración focal pancreática, bajos niveles plasmáticos de IgG4, sin enfermedad extrapancreática y con resolución de imagen de los hallazgos tras el tratamiento de inducción, no estaría indicado en tratamiento de mantenimiento.

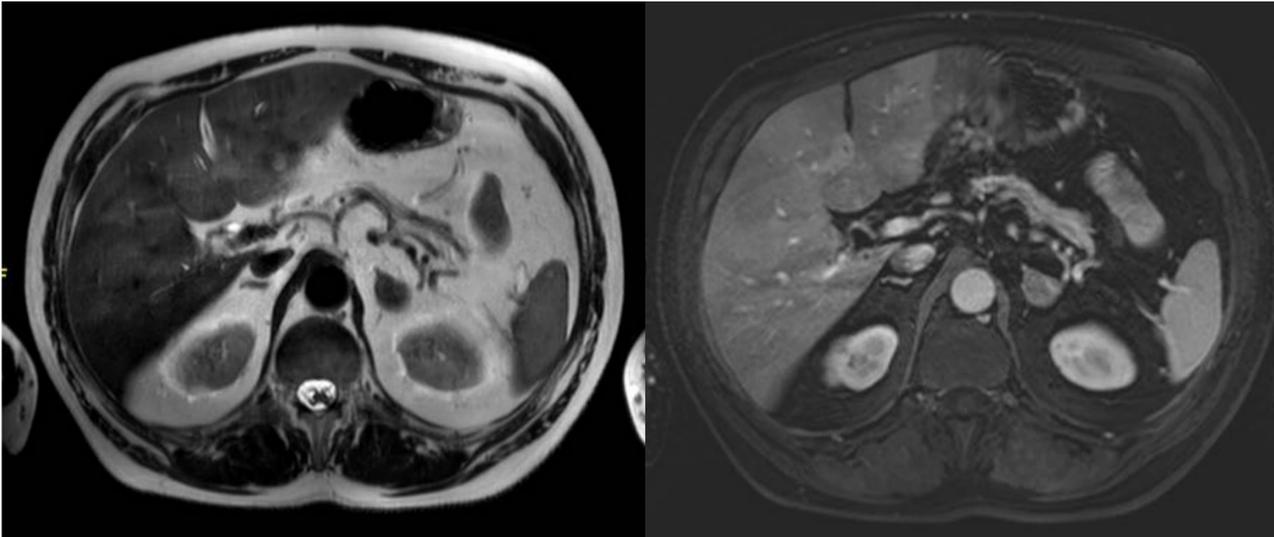


Paciente con fibrosis retroperitoneal con resolución de la misma tras tratamiento corticoideo

## Pronóstico

Aunque la remisión es lo habitual en los casos de PAI 1, con resolución de la clínica, la evolución a largo plazo no está muy estudiada.

Un 10% evolucionan a pancreatitis crónica con calcificaciones e insuficiencia exocrina.



Paciente con PAI de larga evolución, que evolucionó a pancreatitis crónica con atrofia difusa de la glándula pancreática.

Los factores de riesgo relacionados con recaídas son:

- ictericia obstructiva.
- afectación extrapancreática biliar
- estenosis ductales proximales intra o extrahepáticas
- remisión incompleta de los hallazgos radiológicos o serológicos durante el periodo de mantenimiento.
- aumento del volumen pancreático difuso basal
- sustitución por ácido aspárico en I HLA-DQB1 57.

Parece haber mayor riesgo de cáncer (sobre todo gástricos, también pulmón, próstata, colon, linfoma no Hodking, de vía biliar y tiroides) en las pancreatitis relacionadas con la IgG4, especialmente en el año tras el diagnóstico, lo que apuntaría a que en algunos pacientes esta enfermedad podría ser un síndrome paraneoplásico.

Se ha demostrado la presencia de mutaciones k-ras significativas en muestras de tejido de páncreas y biliares, de pacientes con PAI, que indica la posibilidad de que esta entidad sea un factor de riesgo para el desarrollo de tumores pancreáticos y biliares.

## Conclusiones

Conocer la enfermedad IgG4 es esencial para poder realizar diagnóstico de sospecha, dada la inespecificidad de su clínica y el elevado número de órgano-sistemas que pueden afectarse.

Con frecuencia es infradiagnosticada, retrasando su diagnóstico en fases reversibles, y muchas veces diagnosticada erróneamente como neoplasia u otros procesos inflamatorios-autoinmunes.

Es una enfermedad tratable, con buena respuesta a esteroides como norma, incluso con reversión de la misma en algunos casos.

Sin embargo, sino se trata evoluciona con frecuencia a fibrosis con insuficiencias orgánicas, siendo una enfermedad grave.

La clave diagnóstica es la afectación multiorgánica o la historia clínica de PAI, o ambas.

La combinación de los hallazgos de imagen, serológicos y hallazgos histológicos lleva a diagnóstico de la entidad.

No obstante, sigue siendo la biopsia con los hallazgos anatomopatológicos la clave del diagnóstico.

Con los criterios diagnósticos actuales y los avances en su descripción por imagen (con el reconocimiento de patrones típicos de imagen en los diferentes órganos) puede iniciarse el tratamiento antes de que progrese a afectación multiorgánica o a fases de daño orgánico irreversible.

Además su tratamiento contrasta con el tratamiento mucho más agresivo de las enfermedades con las que se confunde (sobre todo neoplasias o diagnósticos que impliquen tratamientos quirúrgicos).

## Bibliografía

1. Sánchez-Oro R, Alonso-Muñoz EM, Martí Romero L. Revisión de la enfermedad relacionada con la IgG4. *Gastroenterología y Hepatología*. 2019;42(10):638-647.
2. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu A, Carruthers MN, Chari ST, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1688–99.
3. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease *N Engl J Med*. 2012;366: 539-551.
4. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet*. 2015; 385(9976):1460-1471.
5. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Modern Pathology* 2012; 25: 1181-1192.
6. Takano K, Yamamoto M, Takahashi H, Himi T. Recent advances in knowledge regarding the head and neck manifestations of IgG4-related disease. *Auris Nasus Larynx*. 2017; 44:7-17.
7. Kleger a, Seufferlein T, Wagner M, Tannapfel A, Hoffmann TK, Mayerle J. IgG4-related autoimmune diseases. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:128-135.
8. Carrillo Esper R, Echeverría Vargas JA. Enfermedad relacionada con IgG4. *Med in Mex* 2013; 29 (1):53-61.
9. Ebbo M, Daniel L, Pavic M, Sève P, Hamidou M, Andres E, et al. IgG4-related systemic disease: Features and treatment response in a French cohort: Results of a multicenter registry. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91:49-56.
10. Chen H, Lin W, Wang Q, Wu Q, Wang L, Fei Y, et al. IgG4-related disease in a Chinese cohort: A prospective study. *Scand J Rheumatol*. 2014;43:70-74.
11. Fernández-Codina A, Martínez-Valle F, Pinilla B, López C, DeTorres I, Solans-Laqué R, et al. IgG4-related disease: Results from a multicenter Spanish registry. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1275.
12. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K, et al. IgG4-related disease: Dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e680.
13. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S, et al. IgG4-related disease: Clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:2466-2475.
14. Sangha Brar JS, Gupta S, Haja Mohideen SM, Liauw L, Lath N. The pancreatic and extrapancreatic manifestations of IgG4-related disease. *Diagn Interv Radiol* 2018; 24:83–88.
15. Ardila-Suarez O, Abril A, Gómez-Puerta JA. Enfermedad relacionada con IgG4: revisión concisa de la literatura. *Reumatol Clin*. 2017;13(3):160-166.
16. Vasaitis L. IgG4-related disease: A relatively new concept for clinicians. *Eur J Intern Med*. 2016;27:1-9.
17. Saavedra-Perez D, Vaquero EC, Ayuso JR, Fernandez-Cruz L. Pancreatitis autoinmune: un dilema quirúrgico. *Cir Esp*. 2014; 92(10): 645-653.
18. Martínez-de-Alegria A, Baleato-González S, García\_Figueiras R, Bermúdez-Naveira A, Abdulkader-Nallib I, Díaz-Peromingo JA, et al. IgG4-related disease from head to toe. *Radiographics*. 2015;35(7):2007-2025.
19. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Modern Rheumatology*. 2012;22:21–30.
20. Stone JH, Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M. Diagnostic approach to the complexity of IgG4-related disease. *Mayo Clin Proc*. 2015;90:927-939.
21. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:14-18.
22. Yamamoto M, Tabeya T, Naishiro Y, Yajima H, Ishgami K, Shimizu Y, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic diseases and other diseases. *Mod Rheumatol*. 2012;22:419-425.
23. Lim DY, Cheng LT, Tan DMY, Al Jajeh I. Isolated IgG4-related gastric disease presenting as diffuse gastric wall thickening with ulcer. [J Radiol Case Rep](#). 2018;12(9):9-20.