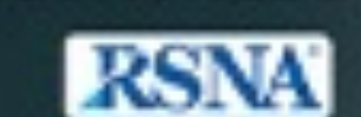


Manejo óptimo de la enfermedad mediada por IgG4 en el abdomen

Javier Farelo Villalobos, Ares Pedrerol Pérez, Laura Goiburú González, Noa Egea Medel, Oscar Valencoso Gilabert, Marta Paraira Beser

Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa.



Objetivos:

Revisión de las principales manifestaciones abdominales de la enfermedad mediada por IgG4 en el abdomen y su manejo a partir de una revisión retrospectiva de pacientes de nuestro centro.



Revisión:

La enfermedad mediada por IgG4 es una enfermedad sistémica de amplio espectro caracterizada por una infiltración extensa de linfocitos y células plasmáticas IgG4 positivas en diversos órganos y una buena respuesta al tratamiento a base de corticoesteroides (1-3).

La variabilidad de las características en las imágenes en la enfermedad relacionada con IgG4 y la superposición con otros diagnósticos diferenciales a menudo plantean un desafío diagnóstico, ya que con frecuencia parecen tumores malignos u otras enfermedades inflamatorias del abdomen (1).

El reconocimiento de los hallazgos sugestivos en las pruebas diagnósticas y la afectación multiorgánica suele ser fundamental para llegar a un diagnóstico certero (1,4).

Pancreatitis autoinmune (PAI):

El diagnóstico de la PAI se hace en base a la combinación de los hallazgos derivados de las pruebas de imagen, de los valores serológicos e histológicos, así como también por la afectación de otros órganos y la respuesta a los corticoesteroides. Los criterios de consenso clasifican la PAI en tipo 1 (pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica) y tipo 2 (pancreatitis idiopática ducto-céntrica) (2-6).

La PAI tipo 2 es relativamente poco frecuente y afecta a pacientes más jóvenes sin predilección de sexo, mientras que la PAI tipo 1 se observa con mayor frecuencia en hombres de edad avanzada. Las imágenes y la respuesta a los corticoesteroides no pueden distinguir la tipo 1 de la tipo 2, pero la elevación de las IgG4 en suero y la afectación de otros órganos solo se observan en la tipo 1. Por lo tanto, el diagnóstico definitivo de PAI tipo 2 exige la histología pancreática (3,7).

El área de afectación pancreática en pacientes con PAI puede ser difusa, focal o multifocal. Por lo general, aparece hipoecoica en la ecografía (EC), hipodenso en la tomografía computarizada (TC), levemente hiperintensa en la resonancia magnética (RM) ponderada T2 e hipointensa en la RM ponderada en T1 (1-5). La TC dinámica muestra un patrón de realce tardío debido a la presencia de fibrosis parenquimatosa (4).

Un hallazgo específico de la PAI que no se ha descrito en ningún otro trastorno pancreático es un borde o halo en forma de cápsula de baja densidad/intensidad que rodea el páncreas en las imágenes de TC y RM con contraste. Se supone que este hallazgo representa una acumulación de líquido, un absceso o fibrosis. Además, se ha observado que la perfusión pancreática se reduce en pacientes con pancreatitis autoinmune, pero mejora tras el tratamiento con corticoesteroides. En RM, se ha encontrado que el valor del coeficiente de difusión aparente (ADC) de la PAI era significativamente inferior al del cáncer de páncreas, debido a la mayor celularidad de la afección autoinmune. Por otra parte, la tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodesoxiglucosa (FDG) muestra una captación anormal que desaparece tras el tratamiento con corticoesteroides, al igual que en otros órganos afectados por la PAI (3,8).

Pancreatitis autoinmune (PAI):

La PAI responde rápidamente al tratamiento con corticoesteroides orales, con una marcada mejoría en la morfología y función pancreática observada a las 4-6 semanas (8).

Por el contrario, el carcinoma pancreático tiende a producir una obstrucción abrupta del conducto pancreático principal, un evento poco frecuente en pacientes con PAI. En el carcinoma de páncreas, el tumor comienza en el epitelio ductal y produce una obstrucción temprana, mientras que, en la PAI, el conducto se comprime extrínsecamente por la fibrosis periductal y la inflamación. El realce homogéneo tras la administración de contraste intravenoso y la ausencia de atrofia parenquimatosa también ayudan en la diferenciación (1-3).

No hay datos que respalden la afirmación de que esta enfermedad aumente el riesgo de malignidad (2).

Las imágenes de seguimiento tras el tratamiento con corticoesteroides generalmente muestran una importante mejoría de las anomalías pancreáticas a las pocas semanas de la administración de corticoesteroides. Por lo que, el tratamiento con corticoesteroides durante dos semanas de duración y la posterior evaluación de su respuesta a través de las pruebas de imagen, pueden ser útiles para confirmar el diagnóstico de PAI. Además, el páncreas muestra con frecuencia atrofia y aumento de los valores del coeficiente de difusión aparente (ADC) en la RM tras el tratamiento con corticoesteroides (2-5)

Colangitis esclerosante relacionada con IgG4:

Después del páncreas, la vía biliar es el órgano más afectado en la enfermedad relacionada con IgG4; aproximadamente del 60 % al 80 % de los pacientes con PAI tipo 1 tienen afectación del tracto hepatobiliar. Tanto el segmento intrahepático como extrahepático pueden estar afectados, produciendo una infiltración densa de células plasmáticas IgG4 positivas y fibrosis extensa de la vía biliar. El resultado es un engrosamiento de la pared de la vía biliar, de forma focal o difusa, asociado principalmente con estenosis y dilatación ascendente, hallazgos que se detectan fácilmente en la CPRE y la colangiopancreatografía por RM (1-4).

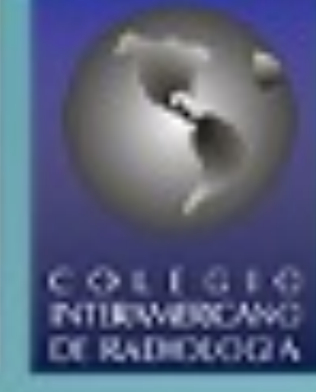
El segmento más afectado es la porción intrapancreática del conducto biliar común, ya que la mayoría de los casos de colangitis esclerosante relacionada con IgG4, se asocian con pancreatitis autoinmune (2).

El principal diagnóstico diferencial a considerar es la colangitis esclerosante primaria. La colangitis esclerosante relacionada con IgG4 afecta a pacientes de edad avanzada, con frecuencia se acompaña de lesiones pancreáticas o extrapancreáticas, puede incluir ictericia obstructiva y, a menudo, se resuelve con tratamiento con corticoesteroides (2-4).

En la colangitis esclerosante relacionada con IgG4, la TC y la RM muestran un engrosamiento circular y simétrico del tejido que recubre la pared de la vía biliar, con márgenes relativamente lisos y realce homogéneo en la fase tardía. Estos rasgos característicos se reconocen no solo en áreas estenóticas sino también en áreas sin estenosis que parecen normales en la colangiografía. La vesícula biliar ocasionalmente también está afectada, apareciendo como un engrosamiento difuso de la pared con ecogenicidad reducida en la ecografía y baja intensidad de señal en la RM ponderada en T2, con realce del contraste intravenoso en la fase tardía (1-3, 6).

La enfermedad generalmente demuestra una respuesta favorable al tratamiento con corticosteroides, pero se recomienda encarecidamente evitar los ensayos con corticosteroides y que el diagnóstico se confirme inicialmente con muestras de biopsia antes de iniciar el tratamiento con corticosteroides, ya que, algunas lesiones malignas pueden mejorar después del tratamiento.

Se ha visto que se pueden producir recidivas en algunos pacientes, incluso mientras están en tratamiento de mantenimiento con corticosteroides (1-3,6).



Afectación de la vesícula biliar IgG4 mediada:

La enfermedad relacionada con IgG4 aparece como un engrosamiento difuso o menos frecuentemente focal de la pared de la vesícula biliar, resultado de la infiltración de células plasmáticas IgG4 positivas y de la fibrosis transmural. La PAI y otras afectaciones en otros órganos son a menudo la clave para el diagnóstico; no obstante, se ha observado la presencia de colecistitis IgG4 mediada sin afectación de otros órganos. Por lo que, puede resultar extremadamente complicado o imposible diferenciarla del cáncer de vesícula biliar cuando no hay afectación de otros órganos (2).

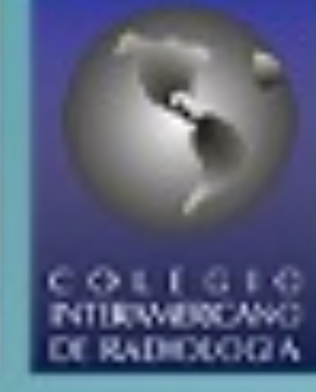


Fibrosis retroperitoneal IgG4 mediada:

La fibrosis retroperitoneal es una afección inflamatoria que tiene muchas causas subyacentes; fármacos, radiación, traumatismos, infección e idiopática. Se cree que más de dos tercios de los casos idiopáticos se deben a enfermedad relacionada con IgG4. Aproximadamente el 20 % de los casos de pancreatitis autoinmune van asociados con fibrosis retroperitoneal (2-4).

Las lesiones suelen manifestarse como una masa de partes blandas periaórtica, periureteral o perirrenal que puede dar lugar a aneurismas aórticos e hidronefrosis, respectivamente (2-4).

En la RM, las lesiones suelen ser hipo/isointensas en T1, con señal variable en T2, donde una señal más alta indica una inflamación más activa y viceversa. Distinguir entre potenciales afecciones análogas como el linfoma y otras enfermedades malignas, resulta complicado pero crucial y, aunque sigue siendo controvertido, la ausencia de separación aórtica respecto a la columna vertebral, suele ser un signo de fibrosis retroperitoneal más que de malignidad. Además, la PET puede ser útil para diferenciar entre las dos entidades debido a la menor captación de FDG en la fibrosis retroperitoneal con respecto al linfoma y las metástasis (2-6).



Enfermedad del mesenterio y de los ganglios linfáticos IgG4 mediada

Se puede dividir en dos manifestaciones principales, la primera es la nodularidad mesentérica difusa IgG4 mediada y por otro lado la afectación adenopática IgG4 mediada. Pueden estar asociadas con la afectación de otros órganos o menos frecuentemente, puede ser la presentación inicial o la única manifestación de la enfermedad IgG4 mediada (1-2).

Si la enfermedad IgG4 debuta en forma de afectación ganglionar, el diagnóstico diferencial incluye: linfoma, metástasis y enfermedad de Castleman. Los ganglios linfáticos en la enfermedad relacionada con IgG4 a menudo son inferiores a 2 cm y los pacientes, no presentan las características clínicas de los diagnósticos diferenciales mencionados. Curiosamente, la linfadenopatía relacionada con IgG4 se diferencia de la patología típica en que no presenta flebitis ni esclerosis (1-2).

La segunda manifestación es la mesenteritis esclerosante relacionada con IgG4. Esta es una entidad rara caracterizada por fibrosis focal o difusa y cambios inflamatorios en el mesenterio que pueden aparecer como una masa de partes blandas que estrecha o encapsula los vasos sanguíneos adyacentes, causando en ocasiones obstrucción intestinal. Suele presentar una importante captación de FDG en la PET, planteando el diagnóstico diferencial entre el linfoma y los tumores neuroendocrinos que también presentan avidéz de FDG en las imágenes de PET. Un hallazgo útil para diferenciarla, es el signo del anillo de grasa, que es la preservación de la grasa alrededor de los vasos mesentéricos que se observa en la mesenteritis relacionada con IgG4 (1-3).



Conclusiones

Debido a que el pronóstico es favorable en la enfermedad IgG4 mediada con respecto a otros diagnósticos alternativos, confirmar el diagnóstico es de suma importancia y puede evitar tratamientos innecesarios. Las imágenes, junto con la historia clínica, la exploración física y los estudios analíticos, a veces no son suficientes para establecer con certeza el diagnóstico, haciendo necesaria la recogida de muestras de tejido, en ocasiones, guiada por imágenes (1-6,8).

Los radiólogos desempeñan un papel central en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad relacionada con IgG4, por lo que considerar como diagnóstico posible a la enfermedad relacionada con IgG4, puede tener un impacto importante en la toma de decisiones diagnóstico-terapéuticas en favor del paciente.

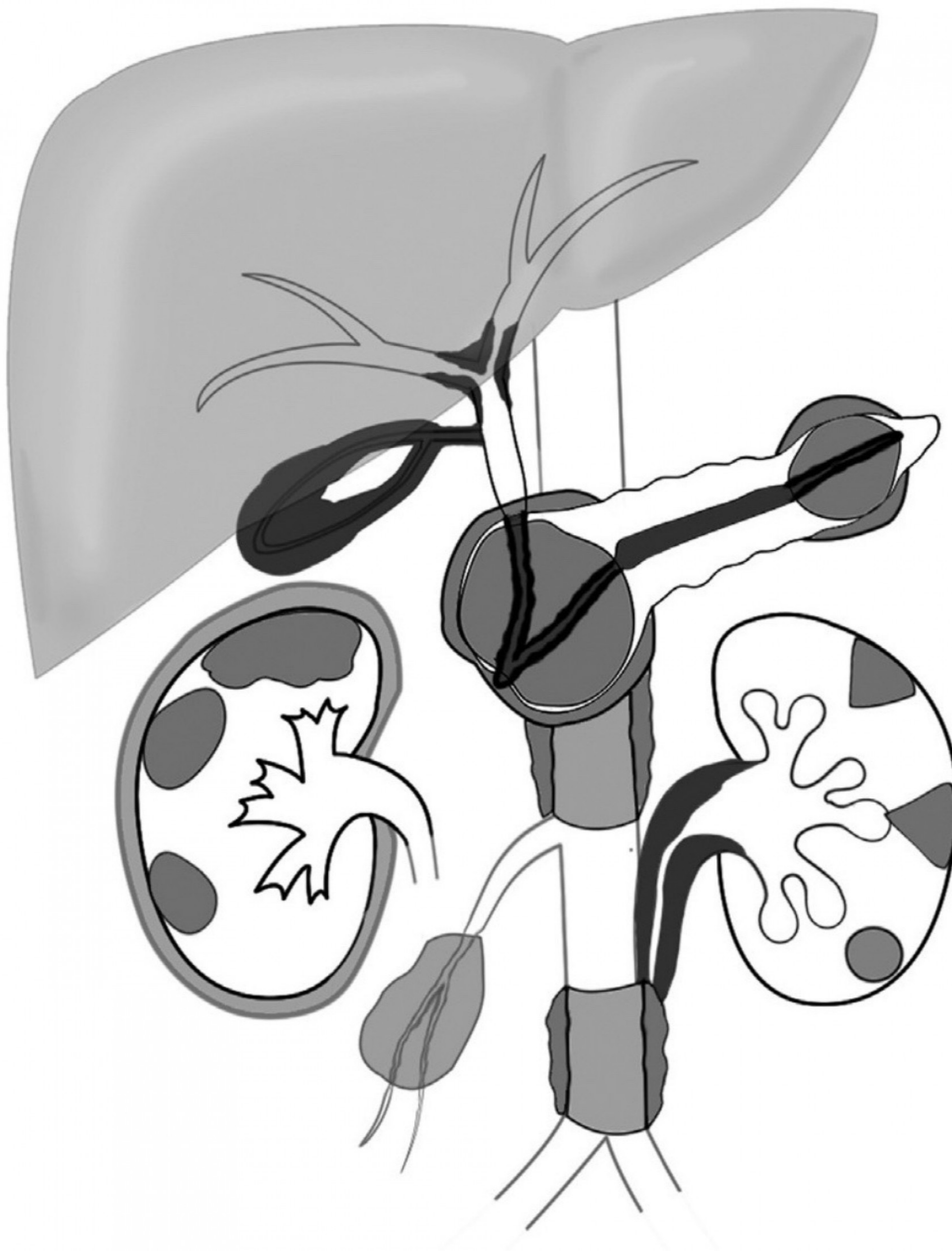


Figura 1: La imagen muestra la afectación multiórgánica de la enfermedad IgG4 mediada en el abdomen. Hassan Al Zahrani et al. IgG4-Related Disease in the Abdomen: A Great Mimicker. Semin Ultrasound CT and MRI 2014 Jun;35(3):240-54.

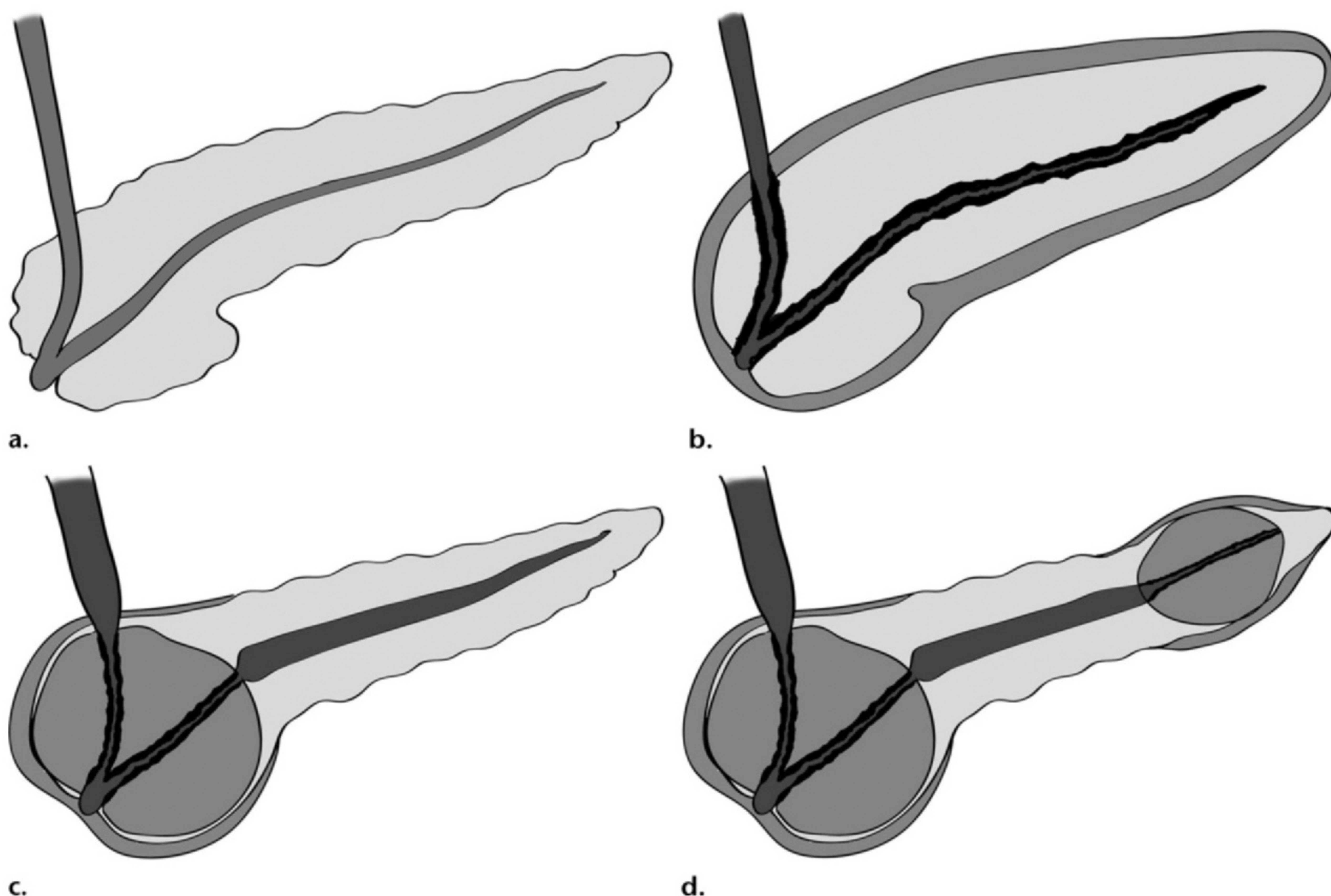


Figura 2: Patrones de la Pancreatitis Autoinmune (PAI):

A) Apariencia normal del páncreas, del conducto pancreático principal y del colédoco.

B) PAI de distribución difusa con dilatación irregular y difusa del conducto pancreático común, con halo alrededor de la glándula pancreática junto a dilatación irregular de la porción intrapancreática del colédoco.

C) PAI con afectación focal de la cabeza del páncreas que condiciona estenosis del conducto pancreático y del colédoco, a ese nivel, junto a dilatación retrógrada de la vía biliar y del resto del conducto pancreático.

D) PAI multifocal en cabeza y cola con estenosis segmentaria del conducto pancreático principal y del colédoco a esos niveles y dilatación del conducto pancreático en la porción de la glándula no afectada.

Hassan Al Zahrani et al. IgG4-Related Disease in the Abdomen: A Great Mimicker. Semin Ultrasound CT and MRI 2014 Jun;35(3):240-54.

Diagnóstico de la enfermedad IgG4 mediada	1	2	3
Definitivo	El examen clínico muestra engrosamiento o masa localizada/difusa característica en uno o más órganos	IgG4 sérica > 135 mg/dl	Histología: Marcada infiltración linfoplasmocitaria y fibrosis. IgG4/IgG ratio >0,4 y >10 IgG4 + por campo de gran aumento
Probable	El examen clínico muestra engrosamiento o masa localizada/difusa característica en uno o más órganos	IgG4 sérica < 135 mg/dl	Histología: Marcada infiltración linfoplasmocitaria y fibrosis. IgG4/IgG ratio >0,4 y >10 IgG4 + por campo de gran aumento
Posible	El examen clínico muestra engrosamiento o masa localizada/difusa característica en uno o más órganos	IgG4 sérica > 135 mg/dl	Histología: No disponible o no diagnóstica
Dudoso, a valorar otra etiología	El examen clínico muestra engrosamiento o masa localizada/difusa característica en uno o más órganos	IgG4 sérica < 135 mg/dl	Histología: No disponible o no diagnóstica

Figura 3: Criterios diagnósticos clínicos, serológicos y histológicos para la enfermedad IgG4 mediada. Yanqiu Zheng et al. IgG4-related disease in the abdomen and pelvis: atypical findings, pitfalls, and mimics. Abdominal Radiology 2020 Aug;45(8):2485-2499.

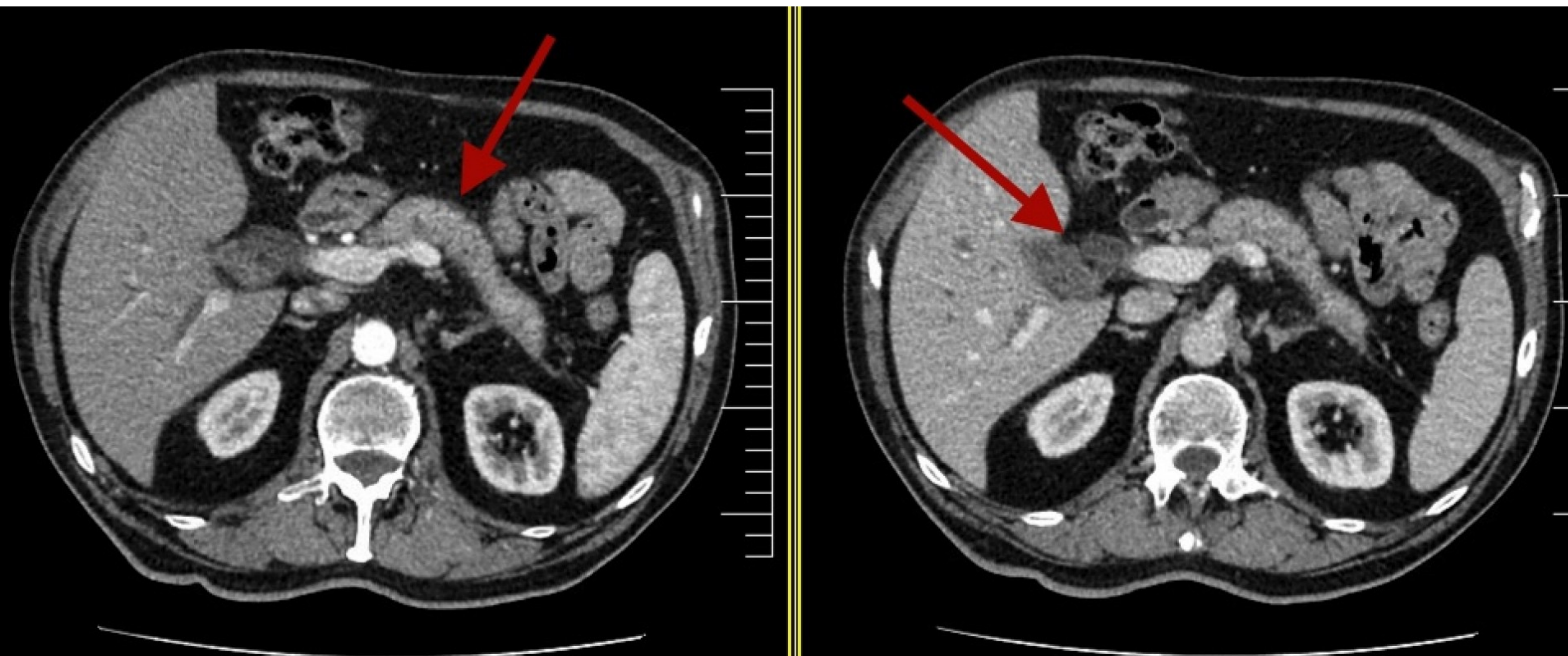


Figura 4: PAI en un paciente de 61 años. La TC muestra engrosamiento difuso del páncreas con halo hipodenso alrededor y dilatación retrógrada del colédoco.

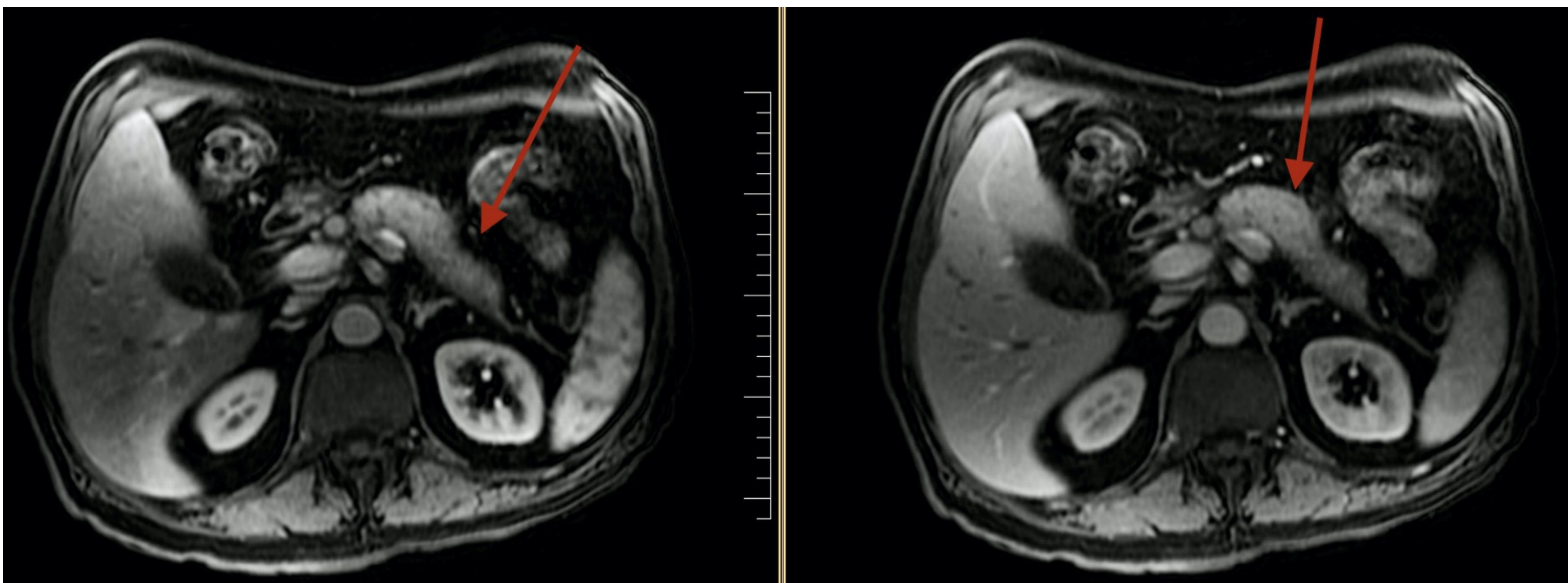


Figura 5: Imágenes de RM ponderada en secuencia T1 con contraste en fase arterial, del mismo paciente, donde se observa engrosamiento difuso de la glándula pancreática con halo hipointenso alrededor de la misma.

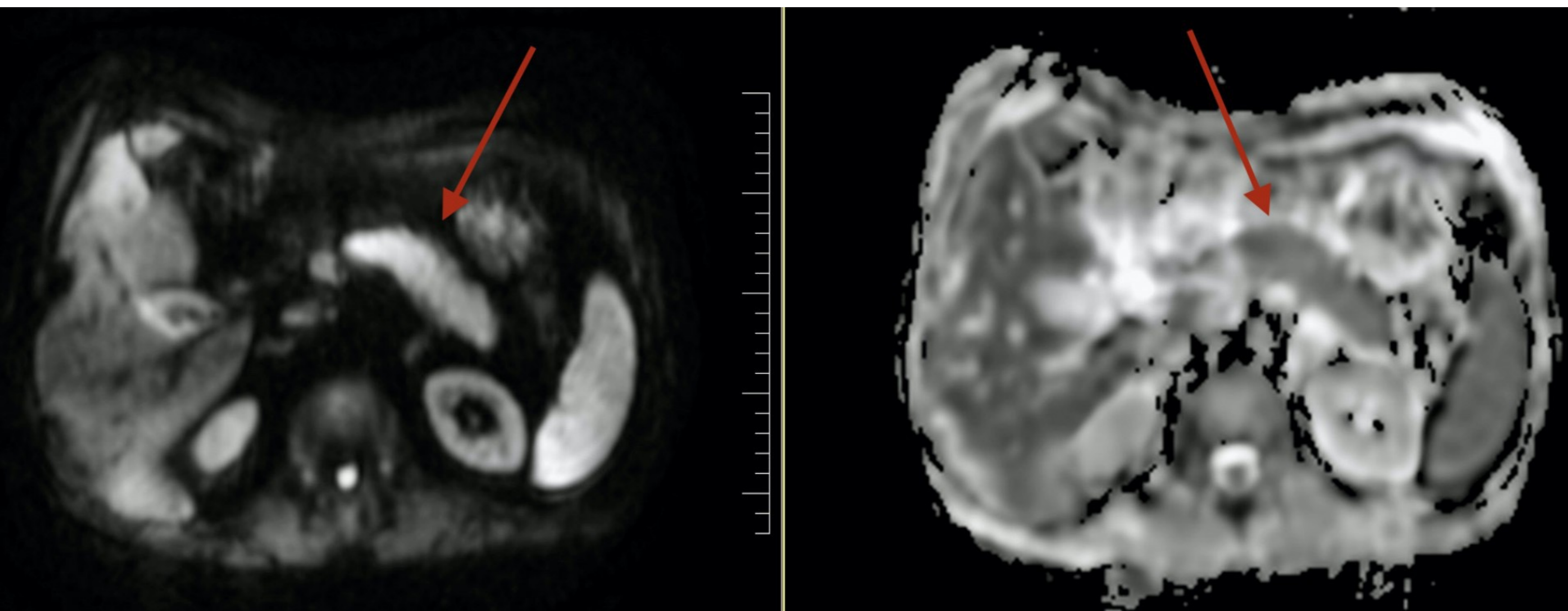


Figura 6: Imágenes de RM ponderadas en DWI/ADC del mismo paciente, donde se observa marcada restricción de la difusión de la glándula pancreática.



Figura 7: Las imágenes de fusión de la PET-TC, del mismo paciente, muestran aumento de la captación de FDG de forma difusa en la glándula pancreática. No se observaron otras captaciones patológicas del trazador.



Figura 8: Varón de 77 años afecto de PAI. La imagen de TC coronal muestran hipoatenuación del cuerpo y cola del páncreas junto a dilatación de la vía biliar.

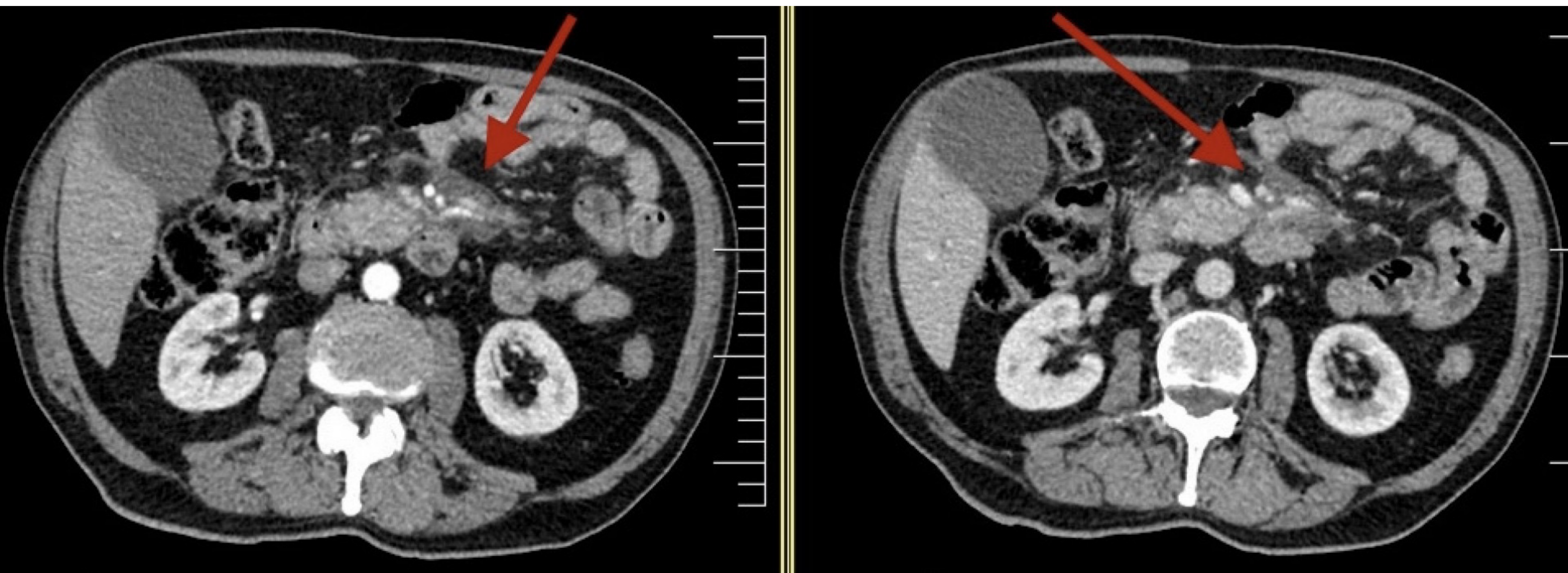


Figura 9: Mujer de 56 años con afectación IgG4 mediada mesentérica. Las imágenes de TC muestran una masa de partes blandas mal delimitada envolviendo los vasos mesentéricos, ocasionando obliteración de la luz de la vena mesentérica superior.

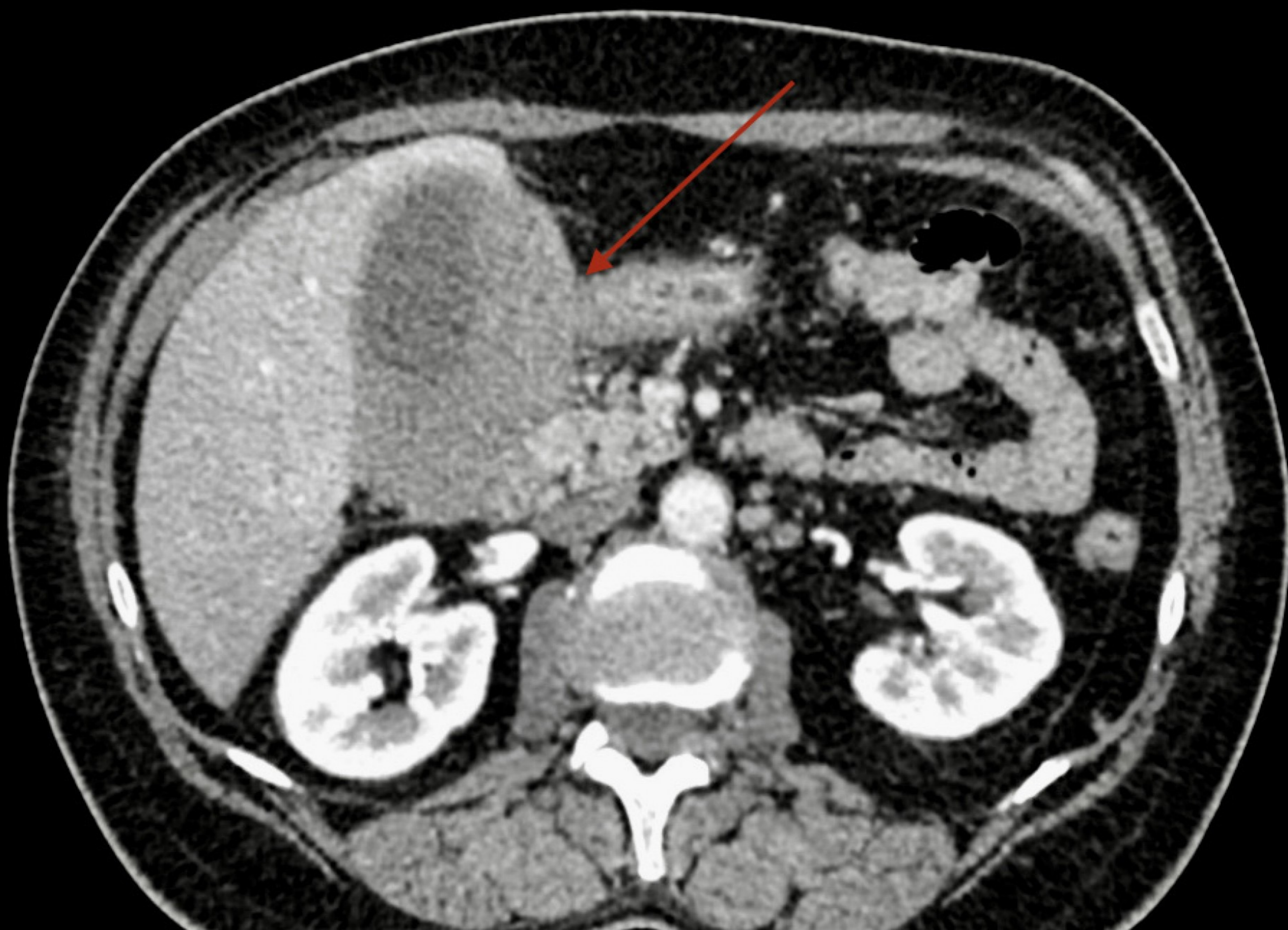


Figura 10: Varón de 68 años con sospecha de carcinoma vesicular. La imagen de TC muestra engrosamiento difuso de la vesícula biliar, que plantea como primera opción diagnóstica proceso neoplásico vesicular. Tras la cirugía se demostró histológicamente enfermedad IgG4 mediada con afectación exclusiva de la vesícula biliar.

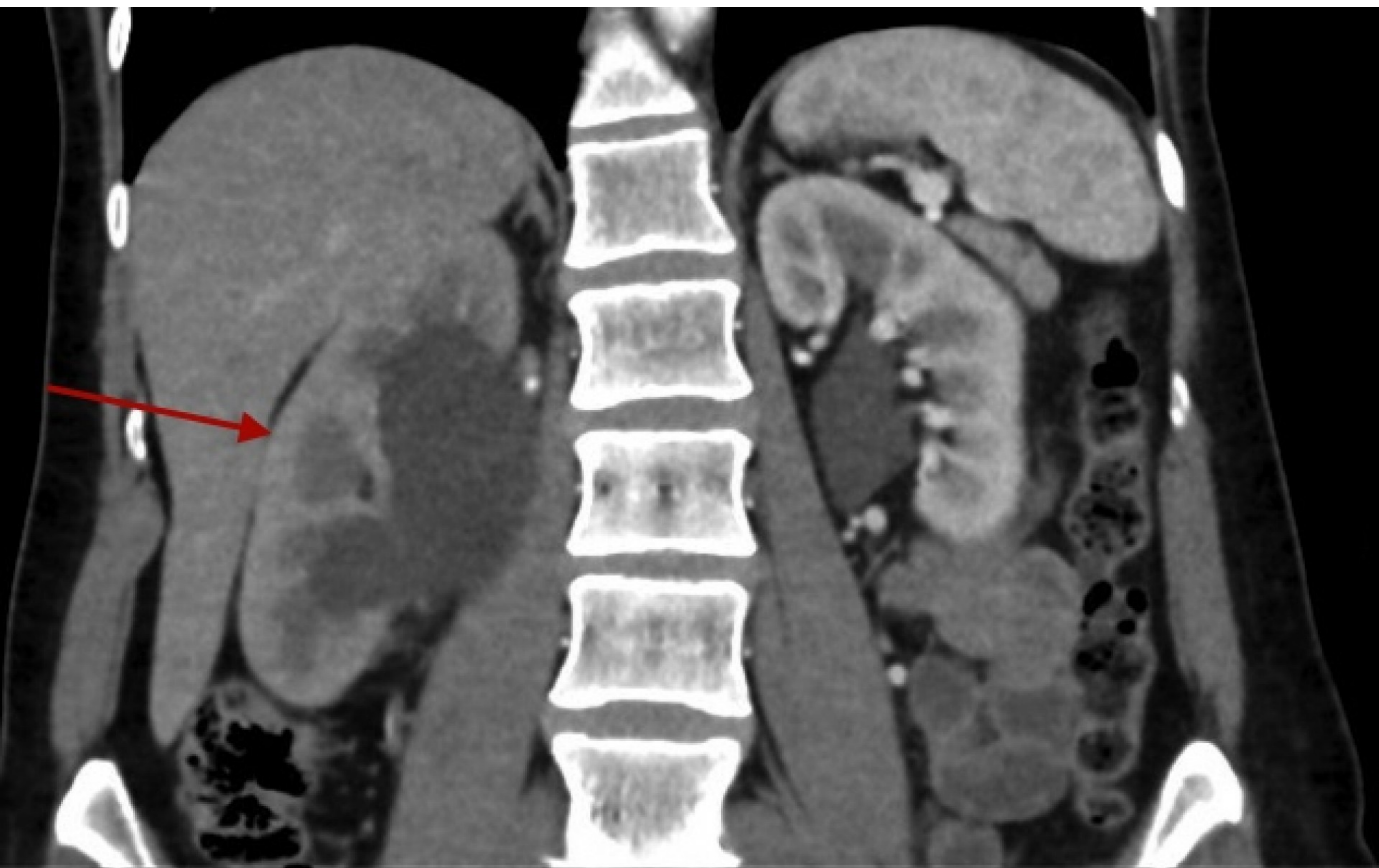


Figura 11: Paciente varón de 55 años derivado desde urgencias por insuficiencia renal aguda. La imagen de TC muestra hidronefrosis derecha.

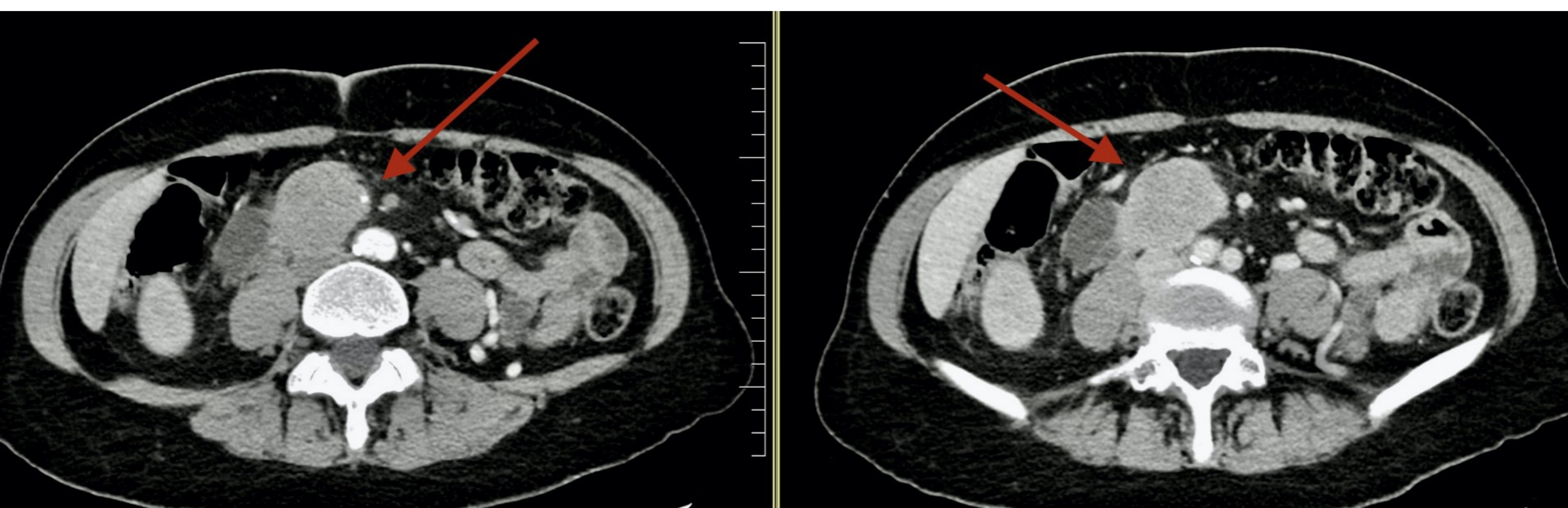


Figura 12: En el mismo paciente se observa una masa retroperitoneal que condiciona la hidronefrosis derecha.

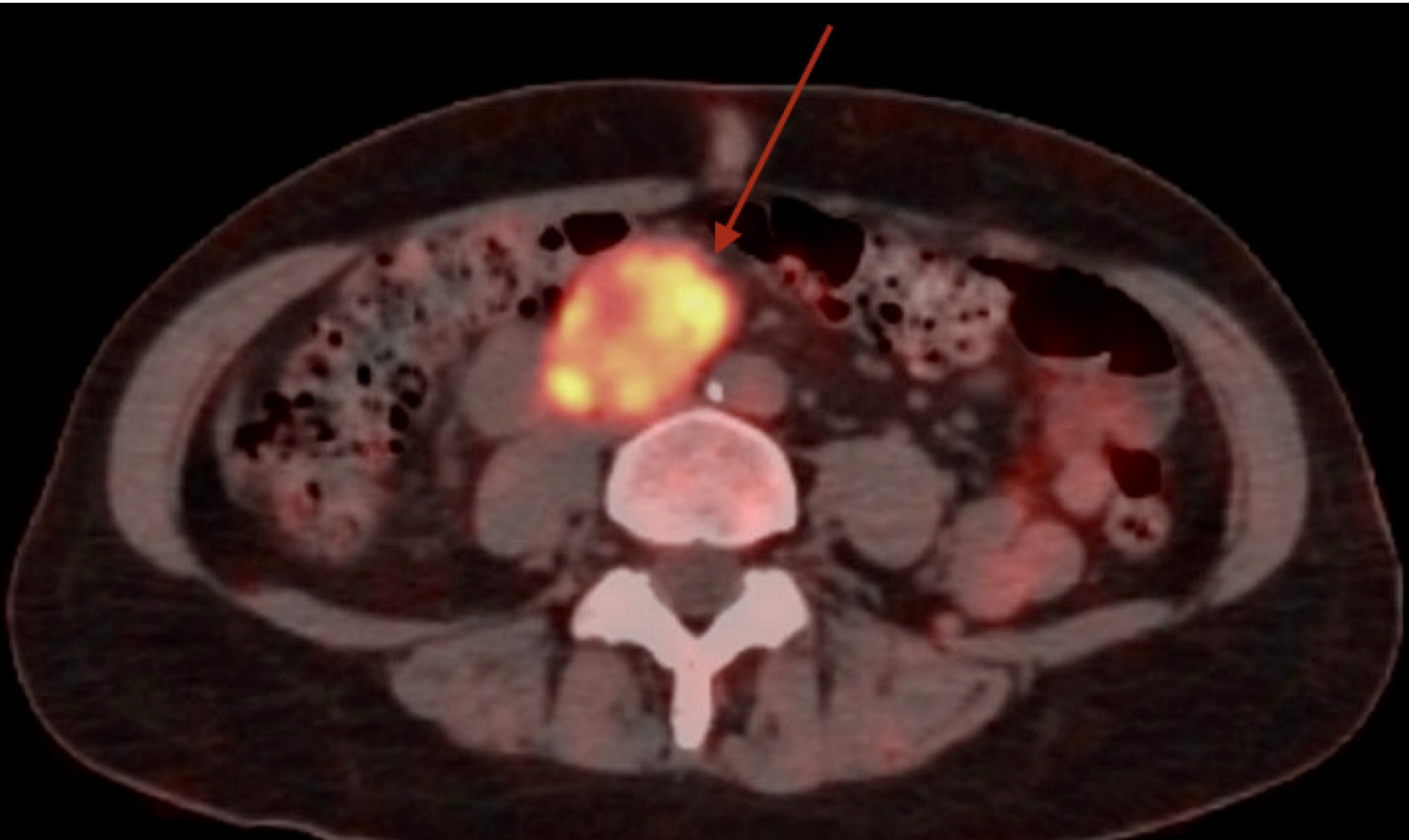


Figura 13: En el mismo paciente se realizó un PET-TC en el que se observa aumento de captación de FDG por la masa retroperitoneal que condicionaba la hidronefrosis. El diagnóstico histológico fue fibrosis retroperitoneal IgG4 mediada.



Referencias

1. Anxo Martínez de Alegría et al. IgG4-related Disease from Head to Toe. *RadioGraphics* 2015; 35:2007–2025
2. Hassan Al Zahrani et al. IgG4-Related Disease in the Abdomen: A Great Mimicker. *Semin Ultrasound CT and MRI* 2014 Jun;35(3):240-54.
3. Yanqiu Zheng et al. IgG4-related disease in the abdomen and pelvis: atypical findings, pitfalls, and mimics. *Abdominal Radiology* 2020 Aug;45(8):2485-2499.
4. Terumi Kamisawa, Yoh Zen, Shiv Pillai, John H Stone. IgG4-related disease. *Lancet* 2015; 385: 1460–71.
5. Ha J et al: Meta-analysis of CT and MRI for differentiation of autoimmune pancreatitis from pancreatic adenocarcinoma. *Eur Radiol.* 31(5):3427-38, 2021
6. Zhu L et al: DWI of autoimmune pancreatitis: is it an imaging biomarker for disease activity? *AJR Am J Roentgenol.* 1-7, 2021
7. Löhr JM et al: European guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J.* 8(6):637-66, 2020
8. Tokala, K. Khalili. R. Menezes, G. Hirschfield, K. Jhaveri. Comparative MRI analysis of morphologic patterns of bile duct disease in IgG4-Related systemic disease versus primary sclerosing cholangitis. *AJR Am J Roentgenol.* 2014; 202:536–43.