



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ENFERMEDAD DE IgG4. REVISIÓN DE LA LITERATURA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

JUDITH NOHEMI MOCTEZUMA TÉLLEZ

TUTORA: C.D. CLAUDIA PATRICIA MEJÍA VELÁZQUEZ

MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIAS

A Dios por estar siempre conmigo dándome fe y esperanza para poder lograr uno de mis sueños que es la titulación.

A mis Padres, gracias por estar siempre conmigo, apoyarme en todo momento, darme consejos, así como guiarme para ser una persona de bien. Los quiero mucho y este logro también es de ustedes.

A mis abuelitos gracias por todo y aunque tres de ellos no estén presentes físicamente siempre han estado conmigo en mis pensamientos y en mi corazón.

A todos mis tíos y primos por el apoyo brindado en toda la carrera.

A José Juan por confiar en mí, brindarme su apoyo incondicional así como su amor y comprensión, gracias por darme consejos en momentos difíciles. Te quiero mucho.

A la C.D. Claudia Patricia Mejía Velázquez por el apoyo obtenido y sobre todo por haberme asesorado en la realización de este trabajo.

A la C.D. Ana Elena González Sánchez por apoyarme, ayudarme y guiarme en momentos difíciles así como brindarme su amistad.

A Roberto, Wendy, Aira, Salvador y en general a todos los amigos que han formado parte de mi vida a lo largo de mi carrera, gracias por su amistad y el apoyo que me brindaron.



ÍNDICE

	PAG.
INTRODUCCION.	6
CAPITULO I. ANTECEDENTES.	7
1.1 INMUNIDAD.	7
1.2 ANTÍGENO.	8
1.3 ÓRGANOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO.	8
1.3.1 TIMO.	10
1.3.2 MÉDULA ÓSEA.	12
1.3.3 SISTEMA LINFÁTICO.	12
1.3.4 GANGLIOS LINFÁTICOS.	13
1.3.5 BAZO.	15
1.3.6 TEJIDO LINFOIDE RELACIONADO CON MUCOSAS.	17
1.4 TIPOS DE INMUNIDAD.	18
1.4.1 INMUNIDAD ADQUIRIDA O DE ADAPTACIÓN.	18
1.4.1.1 INMUNIDAD CELULAR.	19
1.4.1.2 INMUNIDAD HUMORAL.	20
1.5 ANTICUERPO.	21
1.5.1 ESTRUCTURA DE LAS INMUNOGLOBULINAS.	22
1.5.2 TIPOS DE INMUNOGLOBULINAS.	23
1.6 CITOCINAS.	26



1.7	COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD.	27
1.8	OTRAS CÉLULAS IMPLICADAS EN LA RESPUESTA INMUNE.	28
1.8.1	MACRÓFAGOS.	28
1.8.2	CÉLULAS DENDRÍTICAS.	29
1.8.3	CÉLULAS NK (NATURAL KILLER).	30
	CAPITULO II. ENFERMEDAD DE IgG4.	31
2.1	DEFINICIÓN.	31
2.2	ETIOLOGÍA Y PATOGENIA.	31
2.3	EPIDEMIOLOGÍA.	32
2.4	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.	32
2.4.1	PANCREATITIS AUTOINMUNE (AIP).	33
2.4.2	COLANGITIS ESCLEROSANTE.	34
2.4.3	COLECISTITIS.	34
2.4.4	FIBROSIS RETROPERITONEAL (FPR).	35
2.4.5	NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL.	35
2.4.6	NEUMONÍA INTERSTICIAL.	36
2.4.7	PROSTATITIS.	36
2.4.8	PSEUDOTUMOR DEL HÍGADO, PULMÓN E HIPÓFISIS.	37
2.4.9	LINFADENOPATÍA.	37
2.5	CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO.	38



2.6	TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO.	41
	CAPITULO III. SIALADENITIS CRÓNICA ESCLEROSANTE. (TUMOR DE KUTTNER).	42
3.1	DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.	43
3.2	CLÍNICA.	43
3.3	HISTOPATOLOGÍA.	44
3.4	TRATAMIENTO.	45
	CONCLUSIONES.	46
	FUENTES DE INFORMACIÓN.	47



INTRODUCCIÓN.

La enfermedad de IgG4 (enfermedad relacionada con IgG4) se caracteriza por concentraciones serológicas elevadas de IgG4, se define como una enfermedad inflamatoria esclerosante crónica con infiltración en los tejidos principalmente por células plasmáticas productoras de esta inmunoglobulina.¹ Su etiología y patogénesis son aún desconocidas, sin embargo se ha sugerido una naturaleza autoinmune con la participación de inmunocomplejos circulantes.^{2,3}

Se distingue por afectar varios órganos entre los que se encuentran el páncreas, vesícula biliar, retroperitoneo, riñón, glándulas salivales, hígado, pulmón y próstata en donde produce una densa fibrosis y flebitis obliterante.¹

Se ha reportado una predisposición por el sexo masculino, en un rango de edad entre los 20 y 80 años y no exhibe predilección de raza.

Su diagnóstico se establece a través de una adecuada historia clínica, biopsia incisional, histoquímica e inmunohistoquímica y estudios de gabinete como radiografías, ultrasonido, tomografía axial computarizada y resonancia magnética.

Su tratamiento consiste en la administración de corticoesteroides, los cuales al ser inmunosupresores de linfocitos B disminuyen la producción de IgG4 reportándose un pronóstico favorable para los pacientes.^{1,4.}



CAPITULO I. ANTECEDENTES.

1.1 INMUNIDAD.

El termino inmunidad (lat. *immunis*, libre de) se refiere a la capacidad que tienen el organismo de desarrollar insensibilidad frente al ataque de múltiples microorganismos.⁵

Los estados de inmunodeficiencia posibilitan que los humanos sean presa de infecciones y, posiblemente, neoplasias; por otra parte, un sistema inmunitario hiperactivo puede producir una enfermedad mortal, como en el caso de reacciones alérgicas.⁶

La reacción inmune se divide en dos acciones: reconocimiento y respuesta.

El reconocimiento inmunitario está capacitado para reconocer cambios químicos sutiles producidos por un agente patógeno. Más aún el sistema puede diferenciar cuerpos extraños, células y proteínas del cuerpo.

Una vez identificado el cuerpo extraño la respuesta inmune del organismo es la organización de diversas células y moléculas para producir la reacción efectora, que neutralice el agente patógeno. De esta manera, el sistema puede convertir el fenómeno de reconocimiento inicial, llamado *inducción*, en respuestas efectoras, cada una adaptada de manera única para anular un tipo particular de patógeno.⁶

El sistema inmunológico puede perder su capacidad normal de distinguir lo propio de lo no propio, dando lugar a reacciones inmunitarias contra los propios tejidos y células (autoinmunidad). Se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad, que dan lugar a lesión inmunológica en una variedad de enfermedades.⁶



Los síndromes de deficiencia inmunológica son el resultado de defectos, determinados genéticamente o adquiridos, en algunos componentes del sistema inmunitario normal.⁶

1.2 ANTÍGENO.

Se le conoce como antígeno a la sustancia o molécula extraña que es capaz de desencadenar una respuesta inmunológica, la exposición al antígeno produce una reacción de memoria caracterizada por una respuesta inmunitaria más rápida y elevada que sirve para eliminar el patógeno y prevenir la enfermedad.^{5,7}

Dicha sustancia puede ser reconocida por los receptores de las células B o T, cuando forma un complejo con el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).⁷

1.3 ÓRGANOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO.

El sistema inmune se compone de los órganos linfoides (primarios y secundarios), todos los cúmulos de tejido linfoides en órganos no linfoides, los linfocitos de la sangre y la linfa, así como todos los linfocitos dispersos en el tejido conectivo y los tejidos epiteliales del organismo.⁷

El timo y la médula ósea son los órganos linfoides primarios, en los que se lleva a cabo la maduración de linfocitos.⁷

Los órganos linfoides secundarios son los ganglios linfáticos, el bazo y varios tejidos relacionados con mucosa (MALT) así como el tejido linfoides relacionado con el intestino (TLRI), que atrapan al antígeno y proporcionan sitios para la interacción de los linfocitos maduros con dicho antígeno.⁷



Los tejidos linfoides terciarios pueden atraer células linfoides durante una respuesta inflamatoria, los más notables son los tejidos linfoides relacionados con la piel.⁷

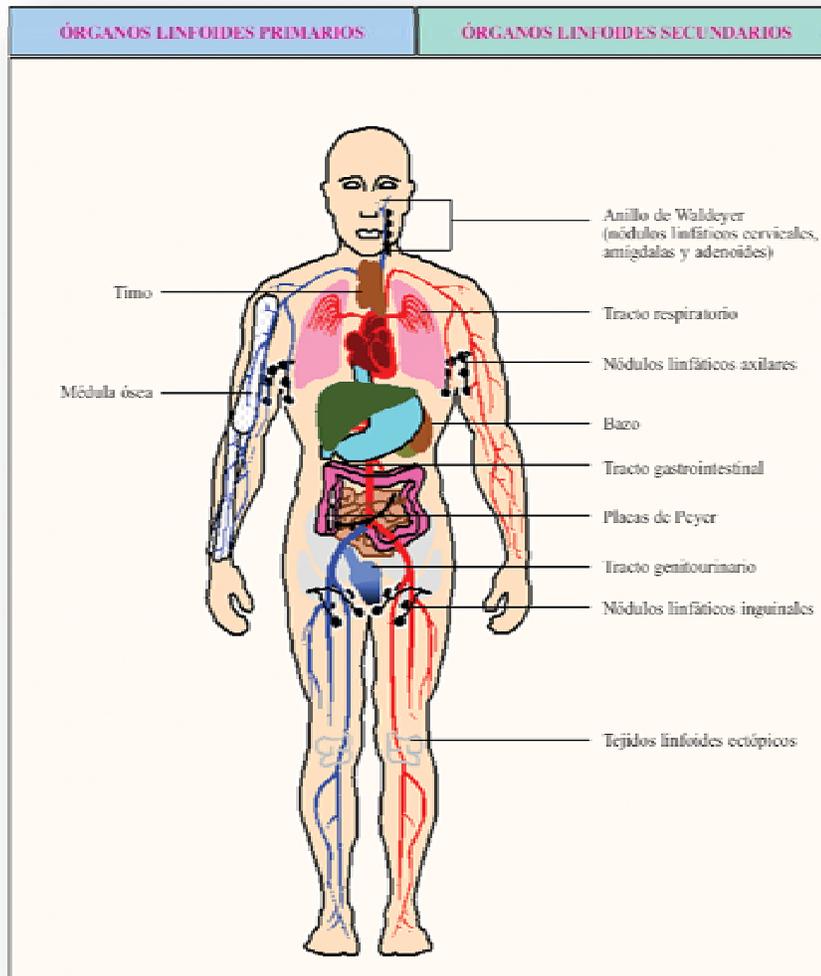


Fig. 1. Órganos linfoides primarios y secundarios.⁸



1.3.1 TIMO.

El timo es el sitio de desarrollo y maduración de las células T. Es un órgano bilobulado plano situado arriba del corazón. Cada lóbulo está rodeado por una cápsula y dividida en lóbulos, que están separados entre si por cordones de tejido conjuntivo llamados trabéculas. Cada lóbulo se integra con dos compartimientos: el externo, o corteza, lo ocupan a gran densidad células T inmaduras, llamadas *timocitos*; el interno, o médula, aloja escasos timocitos. (Fig 2).⁷

La función del timo consiste en crear y seleccionar a un grupo de células T que protege al cuerpo de infecciones. Más del 95% de todos los timocitos muere por apoptosis en el timo sin alcanzar nunca la madurez.

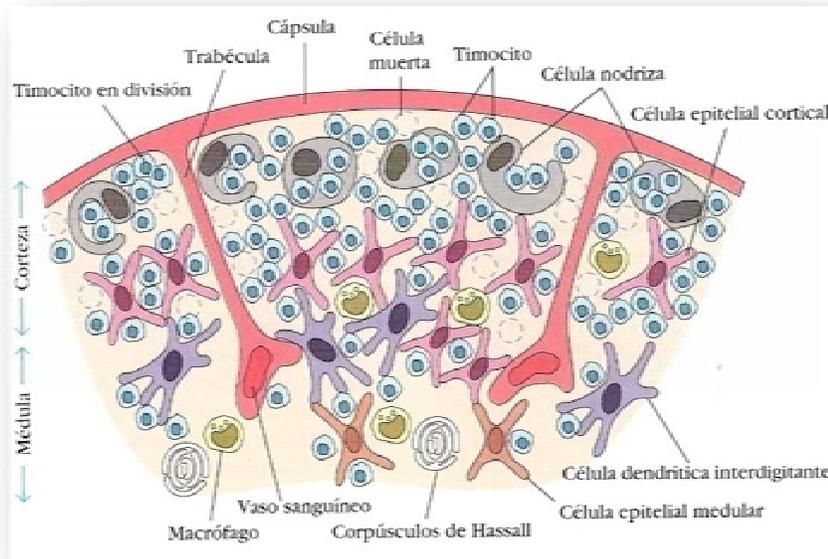


Fig 2. Estructura del timo.⁷



- *Selección positiva y negativa.*

Durante el proceso de maduración, los timocitos se transforman en comprometidos o inmunocompetentes, es decir, adquieren la capacidad para reaccionar específicamente con un antígeno determinado, a través de receptores de superficie fijadores de antígeno. En este estadio inicial de la maduración, los timocitos son *negativos dobles*, dado que no expresan CD4 ni CD8. A continuación las células comienzan a reorganizar los genes de el receptor de células T (TCR) y gradualmente adquieren la capacidad para expresar TCR en su superficie (en este periodo se denominan preTCR, dado que durante la maduración posterior tienen lugar reorganizaciones ulteriores de los genes de TCR). Entonces, las células ahora expresan CD4 y CD8, por lo que se dice que son *positivos dobles*.⁵

Mediante la selección positiva se separan los timocitos capaces de reconocer el MHC propio, que sobreviven, mientras que los timocitos incapaces de ese reconocimiento son eliminados por apoptosis. También se eliminan todos los timocitos en los cuales la reorganización de los genes TCR no condujo a la formación de un TCR funcional. Los timocitos que sobreviven a la selección positiva se desarrollan entonces a *positivas simples*, ya sea timocitos CD4⁺ (linfocitos T_H inmaduros) o timocitos CD8⁺ (linfocitos T_C inmaduros). Los timocitos positivos simples migran a la médula donde el TCR entra en contacto con una molécula de MHC en la superficie de células dendríticas interdigitantes ubicadas en el límite corticomedular o en la médula, o de macrófagos, y sufren *selección negativa*. Las células maduras abandonan después la médula del timo y comienzan a recircular por el tejido linfóide y los órganos linfoides secundarios.⁵



1.3.2 MÉDULA ÓSEA

En el hombre, la médula ósea es el sitio de origen y desarrollo de las células B. Estas células inmaduras, que provienen de progenitores linfoides, proliferan y se diferencian en la médula ósea; allí las células estromáticas interactúan directamente con las células B y secretan varias citocinas necesarias para el desarrollo (*Fig. 3*). Al igual que la selección tímica durante la maduración de las células T, un proceso de selección en la médula ósea elimina células B con receptores de anticuerpo autoreactivos.⁷

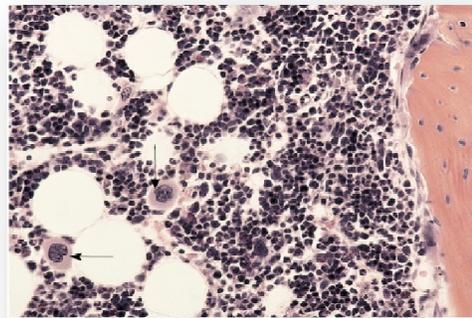


Fig. 3. Fotomicrografía de un corte teñido con (H, E) correspondiente a médula ósea.⁹

1.3.3 SISTEMA LINFÁTICO.



Conforme circula la sangre bajo presión, su componente líquido (plasma) escapa a través de la pared delgada de los capilares hacia el tejido circundante. Gran parte de este líquido (líquido intersticial), regresa a la sangre a través de las membranas capilares. El resto del líquido intersticial que ahora se denomina linfa, fluye de los espacios en el tejido conjuntivo hacia una red de capilares linfáticos abiertos muy pequeños y, a continuación, a una serie de vasos colectores cada vez más grandes llamados vasos linfáticos.⁷

En esta forma, el sistema linfático recupera el líquido que se pierde de la sangre y lo devuelve a ella, lo que asegura volúmenes constantes de líquido dentro del sistema circulatorio. El corazón no bombea la linfa a través del sistema linfático; en lugar de ello el flujo de linfa se lleva a cabo a medida que se exprimen los vasos linfáticos por movimientos de los músculos del cuerpo. Una serie de válvulas unidireccionales a lo largo de los vasos linfáticos asegura que la linfa sólo fluya en un sentido.⁷

Cuando penetra un antígeno extraño en los tejidos, el sistema linfático (que drena todos los tejidos del cuerpo) lo capta y desplaza hacia varios tejidos linfoides organizados, como los ganglios linfáticos, que atrapan el antígeno extraño.⁷

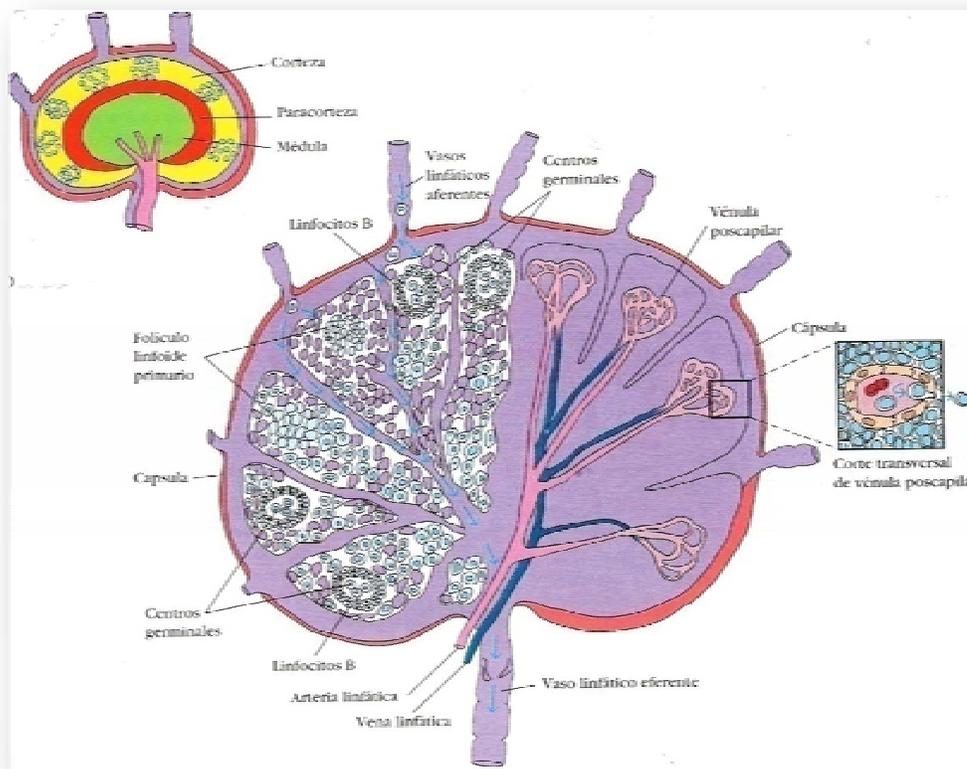
1.3.4 GANGLIOS LINFÁTICOS.

Los ganglios linfáticos son los sitios en los que se activan las reacciones inmunitarias a antígenos en la linfa. Son estructuras encapsuladas en forma de habichuela que contienen una configuración reticular empacada con linfocitos, macrófagos y células dendríticas. Los ganglios linfáticos, agrupados en las uniones de los vasos linfáticos, son la primera estructura linfoide organizada que encuentran los antígenos que penetran en los espacios tisulares. A medida que

se filtra la linfa a través de un ganglio cualquier antígeno particular que haya en ella queda atrapado por la red celular de células fagocíticas y dendríticas (foliculares e interdigitantes). La estructura total de un ganglio linfático confiere soporte a un microambiente ideal para que los linfocitos se encuentren y respondan con efectividad a los antígenos atrapados.⁷

Desde el punto de vista morfológico, un ganglio linfático puede dividirse en tres regiones más o menos concéntricas: corteza, paracorteza y médula, cada una de las cuales da soporte a un microambiente distinto.⁷ (Fig. 4)

Fig. 4. Estructura de un ganglio linfático.⁷



La

capa más externa, la corteza, contiene linfocitos (sobre todo células B), macrófagos y células dendríticas foliculares dispuestas en folículos primarios. Después de un



reto antigénico, los folículos primarios crecen hacia folículos secundarios y cada uno contiene un centro germinal.

Debajo de la corteza yace la paracorteza, que está poblada en gran parte por linfocitos T contiene así mismo células dendríticas inderdigitantes que al parecer migraron desde los tejidos al ganglio. La activación inicial de células B se lleva a cabo en el interior de la paracorteza que es rica en células T.^{6,7}

Los vasos linfáticos aferentes perforan la cápsula de un ganglio linfático en múltiples sitios y vierten la linfa al seno subcapsular. La linfa que procede de los tejidos se filtra con lentitud hacia el interior a través de la corteza, paracorteza y médula, y permite que las células fagocíticas y dendríticas atrapen cualquier bacteria o material particulado que transporte la linfa. Después de una infección o la introducción de otros antígenos en el cuerpo la linfa que sale de un ganglio a través de su vaso linfático eferente único se enriquece con anticuerpos recién secretados por células plasmáticas medulares y también tienen una concentración cinco veces más alta de linfocitos que la linfa aferente.⁷

1.3.5 BAZO.

Es un órgano ovoide, y grande, situado en la parte alta del lado izquierdo de la cavidad abdominal. Tiene la función de filtrar sangre y atrapar antígenos de origen sanguíneo; por consiguiente, puede responder a infecciones sistémicas. No recibe vasos linfáticos, en lugar de ello, los antígenos y linfocitos de origen sanguíneo llegan a este órgano a través de la arteria esplénica. El bazo está rodeado por una cápsula que emite varias proyecciones (trabéculas) hacia el interior para formar una estructura segmentada. Se divide en compartimientos que pueden ser de dos tipos, pulpa roja y pulpa blanca, separados por una zona marginal difusa. (Fig. 5) La pulpa roja esplénica se integra con una red de sinusoides poblados por macrófagos y múltiples glóbulos rojos (eritrocitos) y unos



cuantos linfocitos; es el sitio en el que se destruyen y eliminan los glóbulos rojos viejos y defectuosos.⁷

La pulpa blanca esplénica rodea las ramas de la arteria esplénica y forma una vaina linfoide periarteriolar (VLPA), poblada en especial por linfocitos T.⁷

Los antígenos y linfocitos de origen sanguíneo penetran en el bazo a través de la arteria esplénica, que desemboca en la zona marginal. En esta última las células dendríticas interdigitantes atrapan el antígeno y lo llevan hacia la VLPA, donde se lleva a cabo la activación inicial de células B y T.⁷

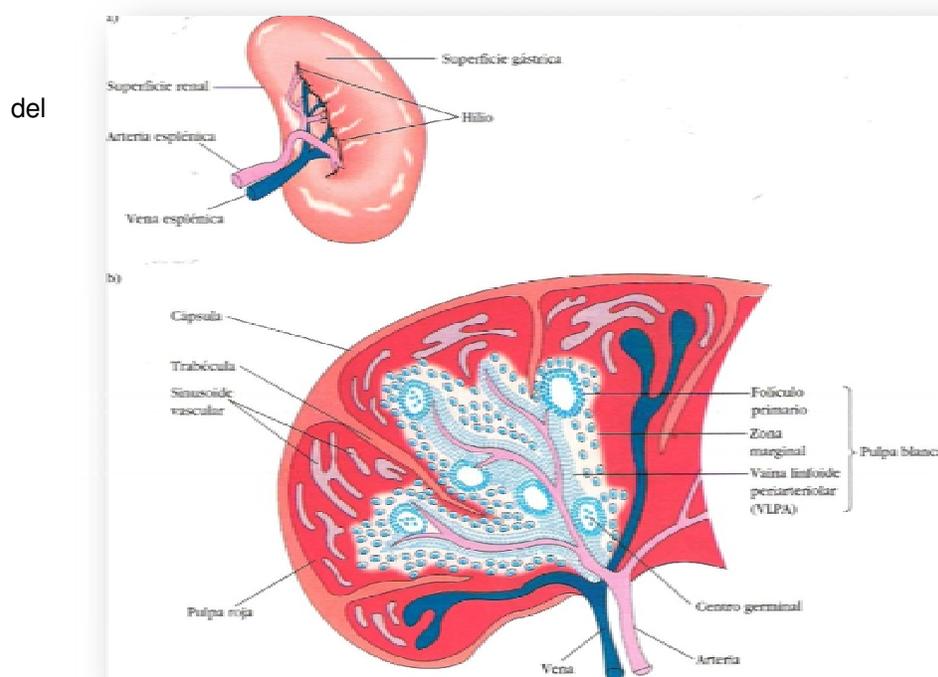


Fig. 5. Estructura bazo.⁷

1.3.6 TEJIDO

LINFOIDE RELACIONADO CON MUCOSAS.

Las mucosas que recubren los sistemas digestivo, respiratorio y urogenital tienen un área de supervivencia combinada de unos 400 m² y son los principales sitios de



entrada de la mayor parte de los agentes patógenos. Estas membranas están defendidas por un grupo de tejidos linfoides organizados que en conjunto se conoce como tejido linfoides relacionado con mucosas (TLRM). Estos tejidos son variables, desde grupos laxos, apenas organizados de células linfoides en la lámina propia de vellosidades intestinales, hasta estructuras bien organizadas, como las amígdalas y el apéndice, y asimismo las placas de Peyer, (Fig. 6) que se encuentran dentro de la capa submucosa del recubrimiento intestinal. La importancia funcional del TLRM en las defensas del cuerpo se comprueba por su población considerable de células plasmáticas que producen anticuerpo, cuya cifra excede con mucho a la de las células plasmáticas en el bazo, los ganglios linfáticos y la médula ósea combinados.⁷

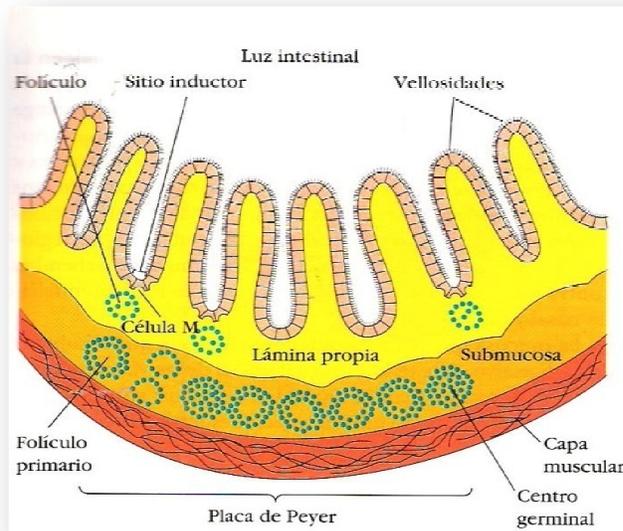


Fig. 6. Placas de Peyer en el intestino.⁷

1.4 TIPOS DE INMUNIDAD.



La función fisiológica del sistema inmunitario es proteger a los individuos de los patógenos infecciosos. Hay dos mecanismos que se encargan de esta protección.^{6,7}

La **inmunidad innata** (también denominada inmunidad natural, o nativa) se refiere a los mecanismos de defensa que hay frecuentes incluso antes de la infección y que han evolucionado para reconocer específicamente microbios y proteger a los organismos multicelulares contra las infecciones. Los principales componentes son las barreras epiteliales que bloquean la entrada de microbios ambientales, las células fagocíticas (principalmente neutrófilos y macrófagos), las células citolíticas naturales (natural killer, NK) y varias proteínas plasmáticas, incluyendo las proteínas del sistema del complemento.⁶

La **inmunidad de adaptación** (también denominada inmunidad adquirida o específica) consiste en mecanismos que se estimulan (se adaptan a) por los microorganismos y también son capaces de reconocer sustancias no microbianas, denominadas antígenos. Consta de linfocitos y sus productos, incluyendo anticuerpos. Los receptores de linfocitos son mucho más diversos que los del sistema inmunitario innato, por lo que son capaces de reconocer un vasto conjunto de sustancias ajenas.⁶

1.4.1 INMUNIDAD ADQUIRIDA O DE ADAPTACIÓN.

Existen dos tipos principales de *inmunidad de adaptación*: la *inmunidad mediada por células (o celular)*, que es responsable de la defensa contra microbios intracelulares, y la *inmunidad humoral*, que protege contra microbios extracelulares y sus toxinas.⁶



La inmunidad celular está mediada por linfocitos T (derivados del timo), y la inmunidad humoral está mediada por linfocitos B (derivados de la médula ósea) y sus productos secretados, los anticuerpos.⁶

1.4.1.1 INMUNIDAD CELULAR.

En la inmunidad celular se producen grandes cantidades de linfocitos T capaces de eliminar específicamente una sustancia extraña por la activación de fagocitos profesionales o por eliminación directa de las células que contengan la sustancia extraña.^{6, 7}

LINFOCITOS T.

Se generan a partir de la célula madre linfocitaria común en la médula ósea, que da origen a las células madre de linfocitos T. Éstas comienzan a abandonar la médula ósea alrededor de la octava semana de vida fetal y por el torrente sanguíneo llegan hasta el timo para madurar, dado que son atraídas por un factor quimiotáctico secretado por las células epiteliales del timo embrionario.^{6, 7}

Las células T maduras se encuentran en la sangre, donde constituyen el 60 al 70% de los linfocitos periféricos, tales como las áreas paracorticales de los ganglios linfáticos y las capas periarteriolas del bazo.⁷

El receptor de la célula T, TCR, es un heterodímero compuesto por dos cadenas peptídicas denominadas alfa y beta (α , β) (para alrededor del 1% de las células son cadenas gamma y delta (γ y δ), unidas por puente disulfuro.⁷



TIPOS DE LINFOCITOS T.⁷

Hay dos tipos de linfocitos T: células T colaboradoras (T_H) y células T citotóxicas (T_C). Se dice que hay un tercer tipo de célula T, conocida como célula T supresora (T_S), la cual se cree que no es diferente a los otros dos tipos antes mencionados.⁷

Las células T colaboradoras y citotóxicas pueden diferenciarse entre sí por la presencia de glucoproteínas de membrana CD4 y CD8 en su superficie. Las células T que muestran CD4 suelen funcionar como células T_H , mientras que las que evidencian CD8 lo hacen casi siempre como células T_C .⁷

Una vez que la célula T_H reconoce un complejo de antígeno y molécula de MHC clase II e interactúa con él, se activa la célula, es decir, se convierte en una célula efectora que secreta varios factores de crecimiento conocidos como citocinas.⁷

1.4.1.2 INMUNIDAD HUMORAL.

En la inmunidad humoral (lat. humor, fluido, es decir, referido a los productos por las células plasmáticas formadas a partir de linfocitos B en la respuesta inmunológica humoral. Los anticuerpos son globulinas capaces de unirse específicamente con el correspondiente antígeno y neutralizarlo o eliminarlo. La mayoría de los antígenos desencadenan una respuesta inmunológica celular y la producción de anticuerpos.⁵

LINFOCITO B.

Los linfocitos B se desarrollan a partir de precursores en la médula ósea. Las células B maduras constituyen el 10 al 20% de la población de linfocitos



circulantes periféricos y también están presentes en los tejidos linfoides periféricos tales como los ganglios linfáticos, el bazo o las amígdalas, y en órganos extra linfáticos tales como el tracto gastrointestinal. En los ganglios linfáticos se encuentran en la corteza superficial. En el bazo, se hallan en la pulpa blanca.⁶

Los linfocitos B maduran dentro de la médula ósea; cuando la abandonan, cada uno expresa un receptor de unión de antígeno único en su membrana. Este receptor de unión de antígeno o de la célula B es una molécula de anticuerpo unido a la membrana.⁷

Cuando una célula B virgen (célula que no ha encontrado antes algún antígeno) halla por primera vez al antígeno que corresponde a su anticuerpo unido a la membrana, la unión del antígeno al anticuerpo da lugar a que la célula se divida con rapidez y su progenie se diferencie en *células B de memoria* y *células B efectoras* llamadas *células plasmáticas*. Las células B de memoria tienen un periodo de vida más prolongado que las células vírgenes y expresan el mismo anticuerpo unido a membrana que su célula B original. Las células plasmáticas producen el anticuerpo en una forma que puede secretarse y no tienen anticuerpo unido a membrana, o muy poco. Aunque las células plasmáticas sólo viven unos cuantos días, secretan cantidades enormes de anticuerpos durante este periodo. Se estima que una célula plasmática aislada puede liberar más de 2000 moléculas de anticuerpo por segundo. Los anticuerpos secretados son las principales moléculas efectoras de la inmunidad humoral.⁷

1.5 ANTICUERPO.

Es una molécula de globulina de elevado peso molecular perteneciente a la fracción de inmunoglobulinas (Ig) dentro de las proteínas plasmáticas y capaces de reaccionar con un antígeno.⁵



Las inmunoglobulinas disueltas en la sangre y los líquidos tisulares son secretadas por las células plasmáticas, pero también hay inmunoglobulinas ligadas a membrana sobre la superficie de los linfocitos B, donde representan los receptores fijadores de antígeno. Existen 5 clases de inmunoglobulinas: inmunoglobulina G (IgG), IgE, IgM, IgA e IgD. La IgG es la más abundante de las que componen la fracción de inmunoglobulinas del plasma sanguíneo.⁵

1.5.1 ESTRUCTURA DE LAS INMUNOGLOBULINAS.

Una molécula de anticuerpo tiene forma de Y, dado que se compone por dos cadenas pesadas (H) (ing. Heavy), cada una con peso molecular de alrededor de 50.000, y dos cadenas livianas (L) (ing. Light), cada una con peso molecular de alrededor de 25.000, donde las cadenas están unidas por puentes disulfuro. Cada brazo de la Y posee un sitio fijador de antígeno idénticos entre sí (*Fig. 7*). Las cadenas liviana y pesada intervienen en la conformación del sitio fijador del antígeno, dado que la porción de cada cadena interviniente representa una *región variable*, denominadas V_H y V_L . En la región variable varía la secuencia de aminoácidos de las moléculas de anticuerpo, por lo que éstas se unen específicamente cada una a determinado antígeno.⁵

El resto de las cadenas livianas y pesadas se componen de una *región constante*, denominadas C_H y C_L , respectivamente, dado que sólo presentan escasas variaciones en las secuencias de aminoácidos (las diferencias dan origen a las cinco clases de inmunoglobulinas).⁵

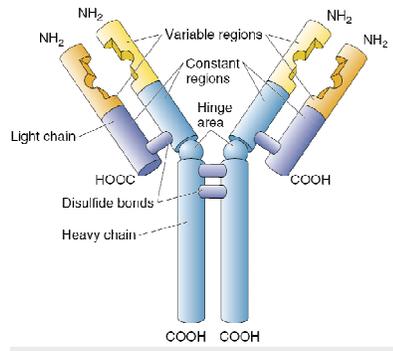


Fig. 7. Estructura de una molécula de inmunoglobulina.⁹

1.5.2 TIPOS DE INMUNOGLOBULINAS.

INMUNOGLOBULINA G (IgG).

Es la clase más abundante en el suero, constituye alrededor del 80% del total de las inmunoglobulinas séricas. La molécula de IgG se integra con dos cadenas pesadas gamma dos ligeras kappa o lambda.⁷

Existen cuatro subclases de IgG humana, que se reconocen por diferencias en la secuencia de la cadena gamma y enumeran de acuerdo con sus concentraciones séricas promedio decrecientes: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.⁴ Las diferencias de aminoácidos entre las subclases de IgG afectan la actividad biológica de la molécula.⁷

- IgG1, IgG3 e IgG4 cruzan con facilidad la placenta y tienen una función importante en la protección del feto en desarrollo.



- La IgG3 es el activador del complemento más eficaz, seguida por la IgG1; la IgG2 es menos eficiente la IgG4 no es capaz de activar complemento en lo absoluto.
- Las IgG1 e IgG3 se unen con gran afinidad a los receptores Fc en las células fagocíticas y, por consiguiente, median la opsonización. Por otro lado, la IgG4 tiene una afinidad intermedia para receptores Fc y la IgG2 una afinidad en extremo baja.⁷
- La IgG4 es la más rara de las subclases de IgG por lo que representa sólo del 3-6% del total de IgG en suero normal.

INMNOGLOBULINA M (IgM).

La IgM representa 5 a 10% del total de la inmuglobulina sérica, con una concentración sérica promedio de 1.5 mg/ml. La IgM monomérica, con un peso molecular de 180,000, se expresa como anticuerpo unido a membrana en células B.⁷

Es la primera clase de inmunoglobulina que se produce en una respuesta primaria a un antígeno también es a primera inmunoglobulina que sintetiza el recién nacido. La IgM es más eficiente que la IgG para activar complemento. La activación del complemento requiere dos regiones Fc en proximidad cercana y la estructura pentamérica de una molécula aislada de IgM satisface este requerimiento. Por su gran tamaño no se difunde bien y por tanto se encuentra en concentraciones muy bajas en los líquidos intercelulares de los tejidos.⁷

INMUNOGLOBULINA A (IgA).



Constituye del 10 al 15% del total de las inmunoglobulinas séricas, predomina en secreciones externas, como leche materna, saliva, lágrimas y moco de las vías bronquiales, genitourinarias y digestivas.⁷ La producción diaria de IgA secretoria es mayor que la de cualquier otra clase de inmunoglobulinas. Las células plasmáticas que secretan IgA están concentradas a lo largo de superficies mucosas.

Las células plasmáticas que producen IgA migran de manera preferencial a tejidos subepiteliales y se alojan en ellos, en donde la IgA secretada se une de forma estrecha a un receptor para moléculas de inmoglobulina poliméricas. Este *receptor poli-Ig* se expresa en la superficie basolateral de la mayor parte de los epitelios mucosos.⁷

INMUNOGLOBULINA E (IgE).

Los anticuerpos IgE median las reacciones de hipersensibilidad inmediata que causan los síntomas como fiebre del heno, asma, urticaria y choque anafiláctico.

La IgE se une a receptores Fc en las membranas de basófilos sanguíneos y células cebadas de los tejidos. El enlace cruzado por antígeno (alérgeno) de moléculas de IgE unidas al receptor induce los basófilos y las células cebadas a llevar sus gránulos a la membrana plasmática y liberar su contenido en un ambiente extracelular, un proceso que se conoce como desgranulación. Como resultado, se libera una diversidad de mediadores activos desde el punto de vista farmacológico y aparecen manifestaciones alérgicas.⁷

INMUNOGLOBULINA D (IgD).



Constituye alrededor de 0.2% de la inmunoglobulina total en suero, junto a la IgM, la IgD es la principal inmunoglobulina unida a membrana que expresa células B maduras y se investiga su función en la fisiología de las células B. Aún no se identifica una función biológica efectora de la IgD.⁷

1.6 CITOCINAS.

Las citocinas son proteínas reguladoras de peso molecular bajo o glicoproteínas secretadas por glóbulos blancos y varias otras células en el cuerpo en respuesta a diversos estímulos.⁷

A continuación se mencionarán las principales citocinas y sus funciones:

- Citocinas que median en la inmunidad innata (natural). Incluidos en este grupo están la IL-1, el TNF (factor de necrosis tumoral, también denominado TNF- α), los interferones de tipo I e IL-6. Algunas citocinas, tales como la IL-12 y el IFN- γ , están implicadas en la inmunidad innata y en la adquirida contra microbios intracelulares.⁶
- Citocinas que regulan el crecimiento linfocitario, su activación y diferenciación. Dentro de esta categoría están las interleucinas IL-2, IL-4, IL-12, IL-15 y el factor de transformación de crecimiento- β (TGF- β).⁶
- Citocinas que activan células inflamatorias. En esta categoría están el IFN- γ , que activa a los macrófagos; la IL-5, que activa a los eosinófilos, y el TNF y la linfoxina que inducen inflamación aguda actuando sobre neutrófilos y células endoteliales.⁶
- Citocinas que afectan al movimiento leucocitario y que también se denominan quimiocinas.⁶



- Citocinas que estimulan la hematopoyesis. Muchas citocinas derivadas de linfocitos o células de la estroma estimulan el crecimiento y producción de nuevas células sanguíneas actuando sobre las células hematopoyéticas progenitoras. Varios miembros de esta familia se denominan factores estimuladores de colonias (CSF) porque se detectaron, inicialmente, por su capacidad de favorecer la proliferación in vitro de colonias de células hematopoyéticas de la médula ósea.⁶

1.7 COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD.

El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) o antígenos leucocitarios humanos (HLA) es un conjunto de genes localizados en el cromosoma 6 en humanos (*Fig.8*). Son los principales antígenos efectores durante el rechazo de órganos trasplantados. Estos antígenos permiten el reconocimiento de lo propio durante las interacciones entre célula y célula, especialmente en las respuestas inmunes.¹⁰

Los genes de MHC se organizan en regiones que codifican tres clases de moléculas:

- Genes de MHC clase I: codifican glucoproteínas que se expresan en la superficie de casi todas las células nucleadas; la principal función de los productos del gen clase I es la presentación de antígenos péptidos a células T_C.⁷
- Genes de MHC clase II: codifican glicoproteínas que se expresan sobre todo en células presentadoras de antígeno (macrófagos, células dendríticas

y células B), donde presentan péptidos antigénicos procesados a células T_H .⁷

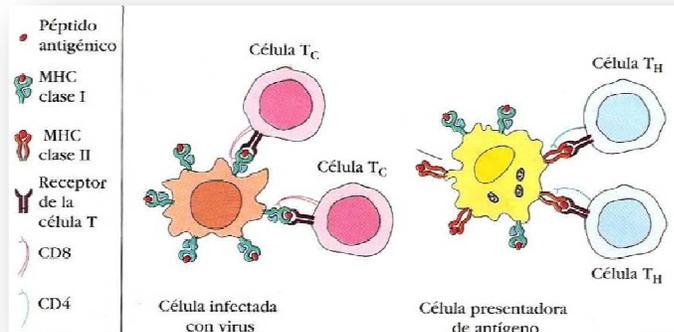


Fig.8. Función de las moléculas de MHC en el reconocimiento de antígeno por células T. ⁷

1.8 OTRAS CÉLULAS IMPLICADAS EN LA RESPUESTA INMUNE.

1.8.1 MACRÓFAGOS

Los macrófagos son una parte del sistema mononuclear fagocítico, en general son conocidos como unas poblaciones de células fagocíticas que existen prácticamente en todos los órganos, en el tejido conectivo. Se identifican por tener núcleos no segmentados, su citoplasma relativamente abundante y su función fagocítica. ⁷

Estas células son capaces de ingerir y digerir antígenos exógenos, como microorganismos completos y partículas insolubles, y material endógeno, como células huésped lesionadas o muertas, desechos celulares y factores de coagulación activados.



En la primera etapa de la fagocitosis, una diversidad de sustancias generadas en una respuesta inmunitaria atrae macrófagos, que se desplazan hacia ellas; esto se denomina quimiotaxis.⁷

La membrana del macrófago tiene receptores para determinadas clases de anticuerpos. Si está recubierto un antígeno (por ejemplo: una bacteria) con el anticuerpo apropiado, el complejo de antígeno y anticuerpo se une con mayor facilidad a los receptores de anticuerpo en la membrana del macrófago que un antígeno solo y por lo tanto se estimula la fagocitosis. El anticuerpo puede actuar como una *opsonina*, la cual es una molécula que se une al antígeno y al macrófago e incrementa la fagocitosis. La *opsonización* es el proceso por el cual se tornan más susceptibles los antígenos particulados.⁷

1.8.2 CÉLULAS DENDRÍTICAS.

La célula dendrítica (CD) adquirió el nombre porque posee un recubrimiento de extensiones largas de la membrana que semejan las dendritas de las células nerviosas. Hay dos tipos de células con morfología dendrítica las cuales por su función son completamente diferentes, pero tienen procesos citoplasmáticos dendríticos finos por lo cual se deriva su nombre.⁶

Células dendríticas interdigitadas, o células dendríticas. Estas son las más importantes presentadoras de antígeno en la iniciación de la respuesta inmunitaria primaria contra antígenos proteicos. Varias características de las células dendríticas son responsables de su papel clave en la presentación del antígeno.⁶



Se localizan bajo el epitelio, que es el sitio de entrada de microbios y antígenos ajenos, y en el intersticio de todos los tejidos, donde los antígenos pueden producirse.

Otro tipo de célula dendrítica son las *células dendríticas foliculares* que se encuentran en los centros germinales de los folículos linfoides del bazo y ganglios linfáticos. Estas células portan los receptores Fc para IgG y receptores para C3b y pueden atrapar antígenos ligados a anticuerpos o proteínas del complemento.⁶ Estas células mejoran la calidad de la respuesta inmunitaria humoral presentando antígenos a las células B y seleccionando las células B que tienen la afinidad más alta para el antígeno.

1.8.3 CÉLULAS NK (NATURAL KILLER).

Las células NK integran aproximadamente entre el 10 y el 15% de los linfocitos sanguíneos periféricos y no muestran receptores celulares T ni inmunoglobulinas de superficie celular. Morfológicamente, las células NK son un poco más grandes que los pequeños linfocitos y contienen abundantes gránulos azurófilos. Las células NK están dotadas de la capacidad innata de destruir distintas células tumorales, células infectadas por virus y algunas células normales, sin sensibilización previa. Estas células son parte del sistema inmunitario innato, y pueden ser la primera línea de defensa contra infecciones víricas y, quizá, frente a algunos tumores.⁶



CAPÍTULO II.

ENFERMEDAD DE IgG4.

2.1 DEFINICIÓN.

Se define como una enfermedad inflamatoria esclerosante crónica, la cual presenta incremento en las concentraciones séricas de IgG4 e infiltración por células plasmáticas. Afecta varios órganos como son: páncreas, vesícula biliar, retroperitoneo, riñón, glándulas salivales, hígado, pulmón y próstata. En estos tejidos produce una densa fibrosis y flebitis obliterante patológicamente inducida.^{1, 2, 4}

2.2 ETIOLOGÍA Y PATOGENIA.

La IgG4 tiene afinidad por unirse a C1 del sistema del complemento y activarlo a través de la vía clásica con poca afinidad a un antígeno blanco. Se ha reportado incremento de este tipo de inmunoglobulina en sólo un número limitado de condiciones como dermatitis atópica, enfermedades parasitarias, pénfigo vulgar y pénfigo foliáceo. Se desconoce aún la causa que promueve el incremento de esta inmunoglobulina en la enfermedad de IgG4,² sin embargo se piensa que pudiera tratarse de una enfermedad de tipo autoinmune asociada estrechamente a glándulas secretorias.³ Hamano menciona que es poco probable que el aumento de IgG4 sea una respuesta dirigida hacia un antígeno exógeno dejando entrever la posibilidad de la participación de un antígeno de tipo endógeno. También menciona que esta inmunoglobulina en el suero de pacientes con pancreatitis esclerosante, se encuentra formando inmucomplejos. Sin embargo la patogénesis y patofisiología aún no han sido del todo aclaradas.³ No obstante la constante en todos los casos reportados es una intensa infiltración de células inflamatorias



como son: linfocitos T, linfocitos B, células plasmáticas, neutrófilos, y en algunos casos agregados de eosinófilos. Los linfocitos T son tanto CD8 como CD4+, las células B están presentes en menor grado, disponiéndose en pequeños folículos linfoides dispersos. Además, se encuentra vasculitis que afecta a las pequeñas venas y arteritis obliterante.⁴

2.3 EPIDEMIOLOGÍA.

La enfermedad se presenta predominantemente en hombres, entre los 20 y 80 años, observándose una mayor frecuencia durante la 5ª década de la vida. No se ha reportado predilección por raza.^{1,2,4}

2.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

La enfermedad de IgG4 se relaciona con enfermedades esclerosantes autoinmunes entre las cuales se encuentran (*Fig. 9*):¹

- Pancreatitis autoinmune. (Páncreas)
- Colangitis esclerosante. (Hígado)
- Colecistitis. (Vesícula Biliar)
- Sialadenitis crónica esclerosante. (Glándulas Salivales)
- Fibrosis retroperitoneal. (Riñón, Vejiga)
- Nefritis del túbulo intersticial. (Riñón)
- Neumonía intersticial. (Pulmón)
- Prostatitis. (Próstata)
- Pseudotumor inflamatorio. (Hígado, Pulmón e Hipófisis)

- Linfadenopatía. (Ganglios linfáticos)

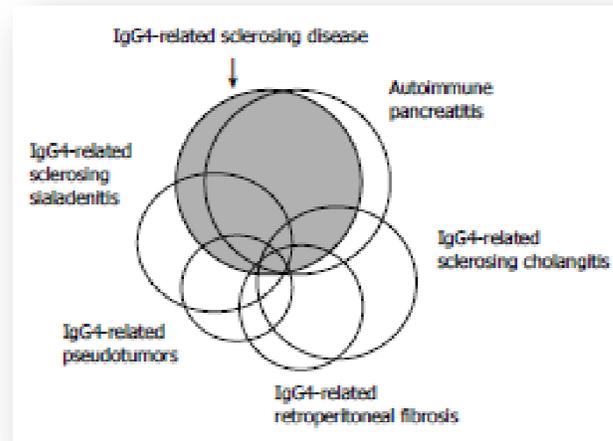


Fig. 9. Ilustración esquemática que muestra la relación que existe entre las enfermedades causadas por incremento de IgG4. ¹

2.4.1 PANCREATITIS AUTOINMUNE (AIP).

Inflamación crónica considerada como una enfermedad esclerosante IgG4 dependiente, fundamentándose en los siguientes hechos: ^{11, 12}

- Frecuente asociación con sialadenitis esclerosante.
- Se presenta frecuentemente en hombres en un rango de 25 a 83 años.
- Aumento de IgG4 y de células plasmáticas en los tejidos.
- Aumento de linfocitos T CD4 y CD8.
- Aumento difuso del páncreas.
- CPRE: estrechamiento irregular del conducto pancreático.



- Pocos síntomas o leves.
- Asociación ocasional de otras enfermedades autoinmunes.

2.4.2 COLANGITIS ESCLEROSANTE.

Es de origen desconocido y también se le conoce como colangitis esclerosante primaria (PSC). Es una enfermedad inflamatoria progresiva de los conductos biliares que puede dar como resultado una cirrosis. Afecta predominantemente a hombres en un rango de 30 a 40 años de edad y sólo el 30% de los afectados son mujeres.^{1, 6}

La PSC se asocia con frecuencia a la pancreatitis autoinmune y ocasionalmente a sialadenitis crónica esclerosante (tumor de Kuttner).¹

2.4.3 COLECISTITIS.

Es una inflamación de la vesícula biliar, se relaciona con pancreatitis autoinmune. Suele producir dolor persistente en hipocondrio derecho (zona superior de la parte anterior del abdomen, debajo de las costillas). (Fig. 10).¹

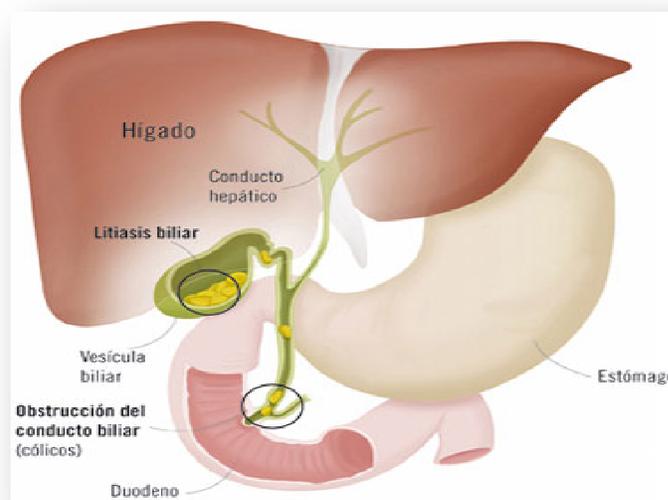




Fig. 10. Colecistitis. ¹³

2.4.4 FIBROSIS RETROPERITONEAL (FPR).

Se define como una causa infrecuente de estrechamiento ureteral u obstrucción caracterizada por un proceso inflamatorio fibroso proliferativo que recubre las estructuras retroperitoneales y que causa hidronefrosis.⁶

Se presenta normalmente entre los 50 y 70 años de edad, los hombres se ven afectados 2-3 veces más frecuente que en las mujeres.

En un 70% de los casos la causa es desconocida (idiopática); en un 30% la FRP se desarrolla como resultado de pancreatitis, hemorragia retroperitoneal, extravasación de orina e infecciones.⁶

Clínicamente se los pacientes presentan malestar general, fatiga, fiebre y pérdida de peso, así como dolor en la espalda (lumbosacra) y en el abdomen inferior.⁴

2.4.5 NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL.

Inflamación del riñón que puede estar relacionada con diversos factores causales como infecciones, alergias, tóxicos y condiciones autoinmunes. Algunas veces se asocia con AIP, pero se han presentado casos en los que se muestran altos niveles de IgG4 sin presentar lesión pancreática.¹



Los síntomas son muy variables. Algunas personas desarrollan los síntomas de una infección en las vías urinarias: fiebre, micción dolorosa, pus en la orina y dolor en la parte baja de la espalda (zona lumbar) o en el costado. El volumen de orina producido puede ser normal o inferior al habitual.⁶

En algunos casos de AIP se han mostrado altas concentraciones de IgG4 dentro de la membrana de los glomérulos o túbulos.¹

2.4.6 NEUMONÍA INTERSTICIAL.¹

Proceso inflamatorio que afecta predominantemente el compartimento intersticial, con escasos focos de exudado intraalveolar, generalmente afectan en forma difusa ambos pulmones.

Los pacientes presentan disnea y tos crónica, uñas en vidrio de reloj, cianosis, signos de hipertensión pulmonar.

2.4.7 PROSTATITIS.¹

Recientemente se han reportado casos de pacientes con prostatitis que pueden estar o no relacionados con la AIP (*Fig. 11*).

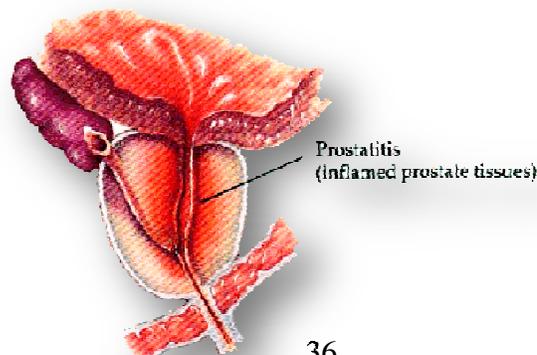




Fig. 11 . Inflamación de la próstata.¹³

Los pacientes muestran poca capacidad para orinar, se presenta un crecimiento o alargamiento de la próstata que es evidente con el tacto rectal.¹

2.4.8 PSEUDOTUMOR DEL HÍGADO, PULMÓN E HIPÓFISIS.¹

Los pseudotumores inflamatorios ocurren en casi todos los órganos.

Se caracteriza como una proliferación irregular de miofibroblastos que se entremezclan con un infiltrado de células inflamatorias, principalmente los linfocitos y células plasmáticas.

Recientemente se caracterizan por una densa infiltración de IgG4, así como se encontró un caso en un tumor de la pituitaria con densa infiltración de IgG4.

2.4.9 LINFADENOPATÍA.^{1,14}

Proceso inflamatorio que afecta predominantemente las cadenas ganglionares cervicales. (Fig. 12) Se presenta densa infiltración de IgG4.





Fig. 12 . Linfadenopatía.¹³

Todas estas enfermedades pueden o no estar relacionados con pancreatitis autoinmune, se han reportado casos en los que se ven involucrados 1 o 2 órganos y en otros de 3 hasta 4 órganos.¹

2.5 CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO.

- Historia clínica.
- Biopsia incisional y estudio histopatológico.

Para corroborar el diagnóstico de enfermedad de IgG4 se indica la biopsia incisional de los órganos afectados (*Fig.13*). Histológicamente en cortes teñidos con hematoxilina y eosina (H&E), la característica principal es la abundante infiltración del parénquima por células plasmáticas (productoras de IgG4) y linfocitos T, los cuales causan atrofia del mismo, y por consiguiente una prominente esclerosis. También, se pueden presentar venulitis, flebitis y arteritis obliterante.¹

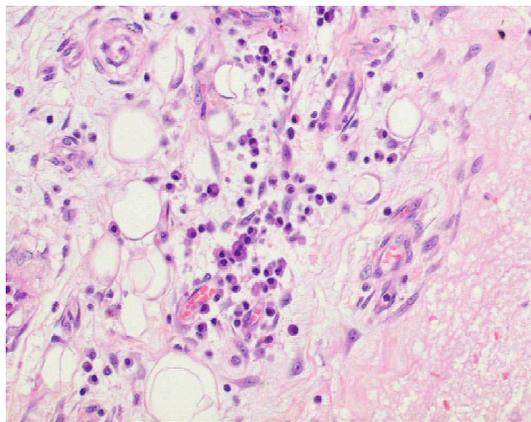




Fig. 13. Fotomicrografía de un corte teñido con H&E correspondiente a AIP dónde se observa infiltrado inflamatorio de predominio plasmacitario y pérdida del parénquima pancreático.¹³

La Japan Pancreas Society ha desarrollado los siguientes criterios histológicos y serológicos para establecer el diagnóstico de pancreatitis autoinmune:¹⁵

Hallazgos Serológicos e Histológicos (Uno Requerido)		
Análisis Serológico	Análisis Histológico Pancreático Biliar	Análisis Histológico no Gastrointestinal
Niveles de IgG4 elevados	Fibrosis o infiltración linfoplasmocitario periductal	Nefritis tubulointersticial con depósitos inmunes en la membrana basal tubular
Niveles séricos elevados de IgG o gamma globulinas	Flebitis obliterativa	Infiltración linfoplasmocitario intersticial pulmonar con IgG4 positivo en plasmocitos
Presencia de ALA, ACA II, ASMA, o ANA	Plasmocitos con IgG4 positivo en el tejido	Sialadenitis crónica con plasmocitos con IgG4 positivo

Cuadro 1. ALA anticuerpos anti lactoferrina, ACA II anticuerpos anti anhidrasa carbonica II, ASMA anticuerpos anti músculo liso, y ANA anticuerpo antinuclear.¹⁵

- Inmunohistoquímica.

Se emplea para determinar la presencia de células plasmáticas productoras de IgG4 en los tejidos, sin embargo dicha presencia, no es necesariamente

anormal, aunque un número incrementado de estas células es sugestivo de la enfermedad. (Fig. 14)

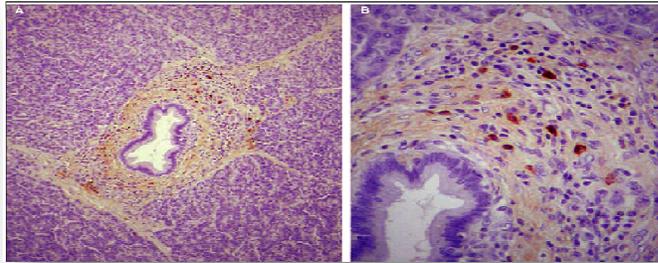


Fig.14. Inmunohistoquímica de tejido pancreático. Infiltración linfoplasmática y fibrosis periductal con células plasmáticas IgG4+ (en color pardo). A: x 100; B: x 400.¹¹

- Estudios imagenológicos.

El ultrasonido de hígado y vías biliares, es un estudio que confirma el diagnóstico de colecistitis en casi la totalidad de los casos. En este estudio podemos observar el tamaño de la vesícula, el espesor de sus paredes y el contenido de la misma (cálculos, pólipos y tumores) asimismo nos muestra el calibre de la vía biliar principal y las características de los órganos vecinos.^{1,6}

La neumonía se observa en una tomografía de pulmón como una consolidación densa alveolar.¹ También se puede detectar a través de rayos X, ya que tiene apariencia de vidrio esmerilado o panal de abeja.

Para la pancreatitis autoinmune Japan pancreas society maneja los siguientes criterios¹⁵:

Hallazgos en las Imágenes Radiográficas (Uno Requerido)



Imágenes en cortes transversales	ERCP o MRCP
Pancreas aumentado difusamente	Estrechamiento ductal pancreático segmentario
Incremento de la hipoatenuación del anillo periférico "halo"	Estrechamiento ductal pancreático focal
Masa de baja atenuación en la cabeza del páncreas	Estrechamiento ductal pancreático difuso

Cuadro 2. ERCP denota colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, MRCP colangiopancreatografía por resonancia magnética.¹⁵

2.6 TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO.

En la literatura se reporta el manejo de los pacientes con corticoesteroides sistémicos, ya que estos son inmunosupresores de linfocitos B y por lo tanto contribuyen a la disminución en la producción de IgG4.^{2,4,16}

Para la pancreatitis autoinmune se propone el siguiente esquema:¹⁷



Prednisolona 30 – 40 mgs / día 1- 2 meses.

- Disminuir 5 mgs c/ 2 – 4 semanas.
- Mantenimiento 5 -10 mgs/ día.

Por lo tanto al usar este tratamiento se ha reportado que los pacientes tienen un pronóstico favorable.^{1, 17}



CAPITULO III.

SIALADENITIS CRÓNICA ESCLEROSANTE. (TUMOR DE KUTTNER).

Este tumor fue descrito por primera vez en 1896 por H. Kuttner, el observó en una serie de pacientes una masa unilateral en la glándula submandibular la cual se encontraba indurada.¹⁸

Es una condición inflamatoria benigna que se presenta en la mayoría de los casos en la glándula submandibular que imita una neoplasia maligna clínicamente por la presentación como una masa dura.¹⁹

Corresponde a una inflamación crónica del tejido glandular salival con sustitución de los acinos por linfocitos, células plasmáticas y tejido fibroso, pero con conservación de gran parte de la arquitectura ductal.²⁰

La mayoría son crónicas y condicionan una fibrosis significativa del parénquima. Se deben a la extravasación de moco o a la obstrucción de un conducto por cálculos salivales (sialolitos) que comprometen el flujo salival y como consecuencia se puede presentar una infección.¹⁹

Actualmente se ha descubierto que otra de las causas es por un incremento de la IgG4 e infiltración de células plasmáticas y por lo cual se ha observado que puede tener relación con la enfermedad de IgG4 que a su vez se relaciona con otros órganos.^{18, 19, 21}

Además, la sialadenitis puede deberse a traumatismos directos o compresión de las glándulas y/o sus conductos. Aparte de estas lesiones, las hiperplasias o neoplasias pueden producir una inflamación glandular secundaria. Sea cual sea la causa, cuando se produce una degeneración con sustitución fibrosa e



inflamación crónica, el proceso se conoce como sialadenitis esclerosante crónica.
20, 21

3.1 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL. ^{18, 21}

- Parotiditis.
- Síndrome de Sjörger.
- Neoplasias de Glándulas Salivales.

3.2 CLÍNICA.

La sialadenitis esclerosante crónica suele ser generalmente consecuencia de compresión directa u obstrucción ductal. Se observa un crecimiento de la glándula submandibular, a la palpación es una masa indurada.

La glándula salival mayor obstruida aumenta de tamaño debido a la acumulación de secreciones en el sistema ductal y, posteriormente, a su infiltración por células inflamatorias. La glándula aumentada de tamaño suele ser firme pero libremente desplazable. Su dureza puede aumentar con el tiempo, al fibrosarse cada vez más acinos. En las glándulas salivales menores, diversas proliferaciones epiteliales superficiales, como papilomas o carcinomas de células planas, así como fibrosis submucosas como la hiperplasia fibrosa, pueden obstruir la luz de un conducto menor o comprimir los conductos extralobulillares que salen de la glándula.²⁰

Una de las principales causas de sialadenitis es la radioterapia empleada en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. Entre las áreas radiadas suelen encontrarse las glándulas salivales mayores del campo tratado, sobre todo si el cáncer se localiza en la cavidad oral o la orofaringe. Los acinos se destruyen



precozmente en el transcurso de la radioterapia. Cuando la dosis alcanza 50 centigreys, la función secretora se ha perdido casi por completo.²⁰ En estas fases precoces comienza la destrucción de las células, que se acompaña de un aumento de la amilasa sérica. Tras un ciclo completo de radioterapia, las glándulas expuestas acaban perdiendo gran parte de sus acinos y se fibrosan. Esto suele provocar una pérdida permanente de actividad secretora (xerostomía), que conlleva caries cervical, mucositis oral y candidiasis.^{18, 20}

3.3 HISTOPATOLOGÍA.

Las unidades acinares degeneran conforme los leucocitos mononucleares, sobre todo células plasmáticas y linfocitos, infiltran los lobulillos (*Fig.15*). En la sialadenitis por radiación los cambios más precoces son la pérdida de gránulos secretores, tumefacción turbia con edema e infiltración por neutrófilos, seguida pronto por infiltrados mononucleares. Con el tiempo todos los acinos se pierden y la glándula deja de funcionar. Los elementos ductales permanecen intactos, mostrando ectasia y silodoquititis, al tiempo que el parénquima se fibrosa progresivamente. Estas glándulas salivales mayores, pueden surtir una sialadenitis bacteriana aguda retrógrada.²⁰

En estudios recientes se ha encontrado fibrosis septal, atrofia acinar por una infiltración celular de IgG4.²³

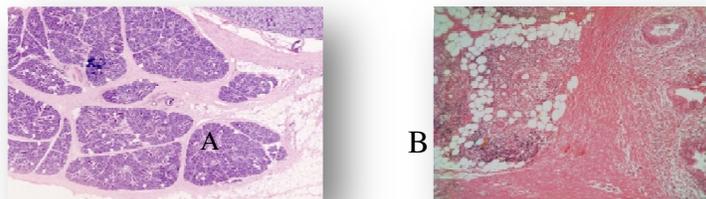


Fig. 15 . Fotomicrografías de cortes teñidos con H y E de glándula submandibular. (A) Glándula salival normal, se observa parénquima glandular dividido por septos fibrosos.⁵ (B) Sialadenitis crónica esclerosante



donde se observa esclerosis prominente con pérdida del parénquima glandular y presencia de infiltrado inflamatorio. Cortesía del laboratorio de Patología Bucal Clínica y Experimental DEPeI FO UNAM.

3.4 TRATAMIENTO.

Antes de iniciar el tratamiento debe identificarse la causa primaria de la sialadenitis. Si se comprueba que una glándula salival mayor ha dejado de ser funcional, puede suponerse que la destrucción del parénquima es completa y que la glándula está fibrosada. Dado que tales glándulas tienden a sufrir infecciones agudas del árbol ductal persistente, será necesaria la sialadenectomía (*Fig.16*).²³ La pérdida total de producción salival a consecuencia de la sialadenitis esclerosamente crónica presenta numerosas complicaciones. La principal complicación dental de la xerostomía es la caries de la raíz. Deben prescribirse geles fluorados diariamente y debe instaurarse una meticulosa higiene oral. La pilocarpina también puede estimular el flujo salival si no están destruidas todas las unidades acinares.²⁰

Como recientemente se ha relacionado con la enfermedad de IgG4 se sugiere el tratamiento con esteroides.¹



Fig. 16. Producto de Sialadenectomía de glándula submandibular, donde se observa la asociación de la sialadenitis crónica con un sialolito. Cortesía del laboratorio de Patología Bucal Clínica y Experimental DEPeI FO UNAM.



CONCLUSIONES.

El conocimiento de esta enfermedad de reciente descripción es de suma importancia para el odontólogo de práctica general, ya que tiene una gran relación con la cavidad bucal puesto que tiene tendencia a afectar glándulas salivales.

El conocer que, la sialadenitis crónica esclerosante puede ser producida por un incremento de IgG4 así como, por la formación de un sialolito, nos permite establecer un correcto diagnóstico y por consecuencia proporcionar un mejor tratamiento, evitando realizar una sialadenectomía innecesaria que puede ocasionar complicaciones importantes a nuestros pacientes como son xerostomía, caries e infecciones oportunistas como candidiasis.

El manejo de los pacientes con enfermedad de IgG4 debe ser multidisciplinario, el trabajo en conjunto con el cirujano maxilofacial, así como con el patólogo bucal permitirá establecer un diagnóstico oportuno, también es muy importante realizar una historia clínica exhaustiva para así detectar si nuestro paciente pudiera tener complicaciones en otros órganos, y de esta manera remitirlo con un especialista quién será el indicado para el tratamiento sistémico a través de la administración de corticoesteroides.



FUENTES DE INFORMACIÓN.

1. TERUMI K, ATSUTAKE O, IgG4-related sclerosing disease, World Journal of Gastroenterology, Vol 14, No. 25, July 7, 2008.
2. HAMANO H, SHIGEYUKI K, High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis, The New England Journal of Medicine, Vol. 344, No. 10, March 8, 200.
3. YASUHARU S, KOH-ICHI O, Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology, Journal of Pathology International; Vol 58, March 2008.
4. NEILD G, Hyper-IgG4 disease: report and characterisation of a new disease, BMC Medicine, 2006.
5. GENESER FINN, Histología sobre bases biomoleculares, 3a edición, Editorial Médica Panamericana, España 2003.
6. ROBBINS. Patología Estructural y Funcional, Séptima Edición, Editorial Interoamericana, 2007.
7. GOLDSBY Richard. Inmunología, 5a edición, Editorial Mc Graw Hill, México 2004.
8. GARCIA A. Ana Maria, Marin Rubio Luis, capítulo 3.
9. GARTNER P. Leslie, Hiatt L. James. Texto atlas de histología; segunda edición. Editorial MC GRAW-HILL, 2002.



10. RUBIN Emanuel, Farber John, Patología: Fundamentos, Editorial Médica Panamericana, México 1992.
11. QUEREDA A, Pancreatitis crónica autoinmune, Revista Española de Enfermedades Digestivas, Vol.100, No. 8, Madrid, Agosto 2008.
12. RODRIGUEZ J. Manuel. "IgG4- related sclerosing disease". Caracterización de una enfermedad multisistémica. Asociación Territorial de la SEAP de Madrid, Hospital Universitario de Getate. Octubre, 2007.
13. www.medigraphic.com
14. www.allina.com
15. FINKELBERG DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. N Engl J Med. 2006 Dec 21;355(25):2670-6.
16. ZHANG L, Notohara K, IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis, Journal of Modern Pathology, Vol. 20, 2007.
17. HERNÁNDEZ Garcés Héctor Rubén. Pancreatitis autoinmune. Actualización. Instituto de Gastroenterología. 2009.
18. CHOW TL, Chan TF Tony. Kuttner's tumour (chronic sclerosing sialadenitis) of the submandibular gland: a clinical perspective. 2008; 14: 46-9.
19. KITAWAGA Sarosti, Zen Yoh. Abundant IgG4-Positive Plasma Cell Infiltration Characterizes Chronic Sclerosing Sialadenitis (Küttner's Tumor). 2005.Vol. 29: 6.



20. SAPP J. PHILIP; patología oral y maxilofacial contemporánea. España, segunda edición. Ediciones Harcourt, 1998.
21. MARTÍNEZ C. Nayeli, Baquera H. Javier. Küttner's Tumour (Chronic Sclerosing Sialadenitis). Clinical, Pathological, and Immunohistochemical Study in 8 Cases of a Little-Known Entity. 2007; 58(1): 25-30.
22. GNEPP DOUGLAS R.; Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck, first edición. Ed. Saunders.2001.
23. KIVERNITI E. Küttner's tumour: an unusual cause of salivary gland enlargement, Quarterly Medical Journal, Vol. 12, No. 1, Jan–Mar, 56– 58, Chelsea, London, 2008.