



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”



TITULO

“Principales manifestaciones clínicas en
pacientes con enfermedad por IgG4 en un centro médico de tercer nivel”

TESIS DE POSGRADO

QUE PRESENTA

DR. OSCAR ALFREDO JUÁREZ LEÓN

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE

MEDICINA INTERNA

ASESOR: DR JUAN CARLOS ANDA GARAY

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

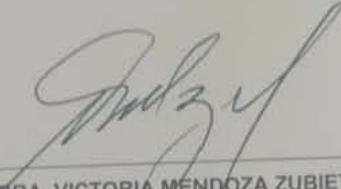
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

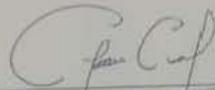
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

(HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS)

“Principales manifestaciones clínicas en
pacientes con enfermedad por IgG4 en un centro médico de tercer
nivel”



DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD
EN MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY
ASESOR CLÍNICO
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

(COPIA FOTOSTATICA DEL ACTA DE COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN CON
DICTAMEN DE APROBADO)



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3801

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL MUNICIPIO DE PULQUELA QUILIZAPÁN, CENTRO MEDICO NACIONAL ENOLC
300

Registro COE-OPHS 17 CI 65 015 004

Registro COBIOÉICA COBIOÉICA 09 CCI 033 001 7062

FECHA: Veracruz, 24 de mayo de 2019

Dr. Juan Carlos Andrés Gray

PRESENTE

Tengo el agrado de notificar, que el protocolo de investigación recibirá Principales manifestaciones clínicas en
pacientes con enfermedad por IgG4 en un centro médico de tercer nivel, que atendió a 100 pacientes para
evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la
calidad metodológica y las requerimientos de ética y de investigación, por lo que se dictamina **A.P.R.O.B.A.D.O.**

Número de Registro Institucional

P-2019-2601-075

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentarse en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del
desarrollo del protocolo a su cargo. Este reporte tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario,
mostrará tal o tal la reprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Andrés Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3801

Presente

IMSS

SEI, RENOY Y NORMAS/ISS/ISS/ISS

AGRADECIMIENTOS

Agradezco de forma especial a mis padres, por todo el apoyo incondicional que me han brindado durante mi formación moral y académica; a mis maestros, quienes mediante su práctica clínica rutinaria me permitieron aprender la combinación entre humanismo y método científico aplicado; a los pacientes, quienes me otorgaron lecciones de vida al compartir sus dolencias y depositar su confianza en que otro humano; con debilidades, dudas, sueños, ambición y esperanza habría de fungir como conciliador entre su desasosiego y la práctica médica basada en evidencia contemporánea.

Índice

Contenido

Agradecimientos	4
Índice	5
Resumen.....	8
Datos de la tesis.....	9
Introducción	10
Definición	10
Epidemiología.....	11
Fisiopatología	12
Diagnóstico.....	15
Criterios inclusivos.....	16
Criterios órgano específicos	17
Hallazgos radiológicos	17
Justificación del estudio.	18
Planteamiento del problema.....	18
Objetivos de la investigación.....	19
Objetivo principal	19
Objetivos secundarios	19
Material y métodos	19
Metodología y procedimientos	19
Diseño del estudio.....	19
Población y universo de trabajo.....	20
Metodología	20
Análisis estadístico	21
Variables	21
Implicaciones éticas	27
Recursos financieros y factibilidad	29
Recursos humanos:	29
Recursos materiales	29
Recursos económicos.....	29
Aspectos de bioseguridad	29

Resultados:.....	30
Fenotipo por manifestaciones iniciales por órganos y sistemas:.....	32
Presentación clínica:.....	34
Estudios paraclínicos en el protocolo de estudio:.....	35
Estudios gastrointestinales.....	40
Estudios de función renal y metabolismo	40
Estudios de imagen	41
Confirmación diagnóstica.....	41
Diagnóstico mediante Criterios inclusivos Umehara-Okazaki 2011:.....	41
Diagnóstico mediante Criterios Umehara 2013	41
Confirmación histopatológica	41
Discusión y análisis	42
Conclusiones.....	48
Referencias bibliográficas.....	49
Anexos	55

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

“Principales manifestaciones clínicas en
pacientes con enfermedad por IgG4 en un centro médico de tercer nivel”

ALUMNO:

Dr. Oscar Juárez León.

Residente de 4o. Año de Medicina Interna, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono: 56 27 69 00 Ext 21544

Teléfono celular. 55 1864 7905

Correo electrónico: oajl09@hotmail.com

ASESOR

Dr. Juan Carlos Anda Garay

Jefe de Servicio de Medicina Interna. Profesor Titular del Curso de Medicina Interna, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono: 55 35 22 23 20

Teléfono jefatura: 56 27 69 09

Correo electrónico: estumed@hotmail.com juan.andag@imss.gob.mx

Resumen

Introducción: La enfermedad relacionada con IgG4 es una condición mediada por el sistema inmune, con afección multiorgánica que imita muchos trastornos malignos, infecciosos e inflamatorios. Para su confirmación diagnóstica, se han desarrollado diversos criterios, principalmente por los grupos de trabajo japoneses, incluyendo sospecha clínica, bioquímica, además de la confirmación histológica, con diversas consideraciones de exclusión para excluir sus numerosos diagnósticos diferenciales.

Objetivos: Identificar las principales manifestaciones clínicas de pacientes con diagnóstico de Enfermedad por IgG4 en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

Tipo de estudio: Estudio observacional, descriptivo, variedad serie de casos.

Desarrollo: Se identificaron en los censos del servicio los pacientes con diagnóstico probable, a partir de los criterios incluyentes de Umehara 2011 para enfermedad por IgG4; en los casos disponibles se incluyó biopsia, inmunohistoquímica y niveles serológicos. Se revisaron los expedientes haciendo énfasis en las manifestaciones clínicas iniciales. Se analizaron de forma retrolectiva los datos clínicos de los pacientes con diagnóstico de enfermedad por IgG4 en servicio de medicina interna de HE CMNSXXI, se capturaron edad, género, tiempo para el diagnóstico, así como manifestación clínica inicial que requirió protocolo diagnóstico extendido.

Resultados: Fueron identificados once casos, acorde las definiciones de Umehara 2013; se identificaron siete casos (63.6%) con hallazgos altamente sugestivos y cuatro casos (36.3%) con datos sugestivos. En los pacientes con hallazgos altamente sugestivos: en dos casos se comenzó el estudio por fibrosis retroperitoneal; un caso por seudotumor retroperitoneal; dos de ellos por pancreatitis autoinmune; dos por edema simétrico glandular. En el grupo de pacientes con hallazgos sugestivos (36.3%), se identificaron las siguientes manifestaciones: hipófisis, colangitis esclerosante, seudotumor orbitario unilateral, además de edema unilateral de glándula submandibular. El tiempo de evolución de las manifestaciones iniciales se expresó en la totalidad de los pacientes; identificando la temporalidad para el diagnóstico de los 11 pacientes de 4.65 años, en 7 pacientes con hallazgos altamente sugestivos la mediana fue de 2 años y en los 4 pacientes con hallazgos sugestivos fue de 8 años.

Conclusiones: Se identificaron manifestaciones principalmente gastrointestinales, seudotumoral, así como por fibrosis importante; en contraste a lo previamente reportado a nivel Latinoamérica, debido a la perspectiva clínica de la búsqueda de casos, a diferencia de la metodología utilizada en otros centros. Se deben favorecer la disponibilidad de recursos humanos e insumos para complementar la conclusión diagnóstica en nuestro centro y permitir la realización de nuevos estudios epidemiológicos pertinentes.

Datos de la tesis

DATOS DEL ALUMNO	
Apellido paterno	Juárez
Apellido materno	León
Nombre	Oscar Alfredo
Teléfono	Cel.: 5518647905
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Especialidad de Medicina Interna
No. de cuenta	516227322
DATOS DEL ASESOR	
Apellido paterno	Anda
Apellido materno	Garay
Nombre	Juan Carlos
DATOS DE LA TESIS	
Título	Principales manifestaciones clínicas en pacientes con enfermedad por IgG4 en un centro médico de tercer nivel.
No. de páginas	59
Año	2019
Número de registro	R-2019-3601-075

Introducción

La enfermedad relacionada con IgG4 es una condición mediada por el sistema inmune multiorgánica que imita muchos trastornos malignos, infecciosos e inflamatorios.¹⁻³ El diagnóstico vincula muchas afecciones que antes se consideraban como enfermedades aisladas de un solo órgano sin ninguna afección sistémica subyacente conocida.

Dos puntos introductorios merecen énfasis. Primero, el conocimiento de la enfermedad relacionada con IgG4 es esencial porque el trastorno es tratable. Los enfoques terapéuticos contrastan marcadamente con los de algunos de los trastornos en el diagnóstico diferencial, especialmente los trastornos malignos, pero también las enfermedades autoinmunes, como el síndrome de Sjögren, la granulomatosis con poliangeitis y la nefropatía membranosa. En segundo lugar, el conocimiento de la desregulación inmune asociada con la enfermedad relacionada con IgG4 explica mucho sobre el sistema inmune humano.⁴ Existen en las últimas décadas diversos trabajos de investigación poblacionales, que han permitido denotar su baja incidencia, multiorganidad, así como la complejidad de su diagnóstico. Este trabajo se suma a los esfuerzos por comprender con más detalle la vasta variedad de manifestaciones clínicas que presentan los pacientes.

DEFINICIÓN

La enfermedad por IgG4 es caracterizada por afección multi sistémica, de comportamiento inflamatorio y fibroso, asociada frecuentemente a procesos inflamatorios crónicos.⁴ La enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD) es una condición sistémica con desarrollo de lesiones pseudo tumorales caracterizada por

niveles séricos elevados de IgG4, infiltración de células plasmáticas positivas a IgG4 en los tejidos afectados y una fibrosis distintiva llamada "fibrosis estoriforme".⁵

Los primeros escritos mencionando a la enfermedad se identifican a partir de 1892, cuando Mikulics⁶ realiza reporte de caso de paciente con crecimiento bilateral de glándulas salivales y lagrimales con evidencia de infiltrados linfocíticos. Posteriormente se realizaron descripción de diversas afecciones orgánicas con hallazgos histológicos similares de forma inicial siendo percibidas como enfermedades independientes, recibiendo diversos epónimos.⁷ A partir de comienzo de este siglo, se amplía el estudio de pacientes con lesiones pseudo-tumorales en población japonesa, con elevación concomitante de niveles de IgG4.

El patrón de afección a órgano blanco, varía entre estudios.⁸ De manera virtual, se puede considerar que cualquier órgano puede ser afectado; sin embargo, algunos patrones de asociación han sido reportados.⁹

EPIDEMIOLOGÍA

La comprensión de la epidemiología de la enfermedad relacionada con IgG4 se ve obstaculizada por un conocimiento insuficiente del diagnóstico, ya que la enfermedad no apareció en las publicaciones médicas hasta 2003.^{10,11} El diagnóstico definitivo generalmente requiere una biopsia, una interpretación perspicaz de la patología y correlación rigurosa clínico-patológica. El paciente típico con enfermedad relacionada con IgG4 es un hombre de mediana edad a anciano.^{5,12} Para la pancreatitis autoinmune, la edad promedio al momento del diagnóstico es de 67 años y la proporción hombre a mujer es de tres a uno.^{12,13} La predilección masculina contrasta notablemente con las enfermedades autoinmunes clásicas, por lo que las pacientes

mujeres pueden superar a los casos masculinos de nueve a uno. Para los órganos de la cabeza y el cuello, sin embargo, las órbitas, las glándulas salivales y los senos paranasales, las proporciones de los pacientes masculinos y femeninos son aproximadamente iguales.¹⁴

A partir de estudios retrospectivos se han identificado como probables factores de riesgo la exposición crónica a solventes, polvo, aceites y polímeros industriales.¹⁵

Se han realizado cohortes con identificación de predominio de organicidad asociada a sexo, siendo más frecuente la pancreatitis y peri aortitis en hombres, así como sialoadenitis y dacriocistitis en mujeres.^{8,16}

Se han realizado trabajos previos para definir características demográficas de la enfermedad en población de latinoamérica.^{17,18} En México, no se cuenta con la prevalencia exacta de la enfermedad; el principal acercamiento a la casuística local es el trabajo realizado por Herrera-van Ootsdam et al¹⁷, mediante la revisión en 2 etapas de 23.720 biopsias, inicialmente en búsqueda de características en tinciones habituales sugerentes de la enfermedad; así como posterior inmunohistoquímica para IgG4 en 41/71 que reunieron los criterios de inclusión. El 41,4% de estas tuvieron IgG4+, y el diagnóstico histológico más frecuente asociado fue mastitis granulomatosa (12,1% de muestras catalogadas inicialmente como probables). El resto incluyeron reportes de aortitis, dacrioadenitis o sialoadenitis, pseudo tumor inflamatorio pulmonar y pancreatitis crónica.¹⁷

FISIOPATOLOGIA

Dos procesos paralelos podrían subyacer a las características patológicas observadas en la enfermedad relacionada con IgG4.⁴ La primera es la inducción de una población

de células T positivas para CD4+ polarizada, aún por caracterizar de manera concluyente, que activa las células inmunes innatas, incluidos los macrófagos, los miofibroblastos y los fibroblastos para dirigir la fibrosis. Este proceso podría involucrar la colaboración de células de linaje B activadas, posiblemente plasmablastos expandidos que ingresan al tejido dañado junto con células T CD4 positivas activadas.

Las células B activadas por antígenos dependientes de células T también pueden acumularse en un folículo linfoide para formar un centro germinal.¹⁹ En los centros germinales, los factores derivados de células T, incluidos el ligando CD40, la interleucina-21 (IL-21) y la IL-4 y la IL-10, promueven la rápida proliferación y facilitan la maduración de la afinidad. Las células B con receptor de antígeno de alta afinidad se activan en el GC y se diferencian en células B de memoria o en células de plasma de larga vida que producen grandes cantidades de anticuerpos.²⁰

Cabe destacar la importancia clínica de las células B en la patogénesis de IgG4-RD; dicha asociación proviene de la observación de abundantes células plasmáticas con IgG4+ en las biopsias de órganos afectados, y de la eficacia de la terapia de reducción de células B por los anticuerpos anti-CD20 [rituximab] en esta condición.²¹

El segundo es un proceso regulador de retroalimentación negativa, que podría implicar la generación de plasmablastos secretores de IgG4, células plasmáticas y anticuerpos IgG4. Se continúa mediante modelos biológicos la investigación respecto si la presencia elevada de niveles de IgG4 es un factor causal, o se identifica como epifenómeno durante el transcurso de la enfermedad, producida por la población principal de plasmablastos (inmunofenotipo CD19+ CD20- CD27+ CD38hi).²⁰

Estudios recientes demostraron que los subconjuntos de células T, incluidas Th1, Th2, las células T reguladoras, las células T foliculares auxiliares y las células T citotóxicas CD4 + (CTL CD4 +), tienen funciones críticas en la patogenia de la IgG4-RD.²² En pacientes con la enfermedad, se han identificado células Treg (CD4 + CD25 + Foxp3 +) con infiltración en los órganos afectados, así como producción de IL-10 y TGF- β .²³

[42]

Diversos estudios han demostrado el predominio celular en tejido afectado por enfermedad por IgG4, así como en sangre de población clonal expandida de Linfocitos T citotóxicos.²⁴⁻²⁶

Estos linfocitos CD4 + expresaron SLAMF7, perforina, granzima A y B, IL-1 β , TGF- β 1 e IFN- γ , que podrían ser los motivos de la inflamación crónica y la fibrosis estoriforme que caracteriza a la IgG4-RD.²⁴⁻²⁶

Respecto a la patogenia, persiste en controversia el papel de los niveles séricos de IgG4, así como de otros componentes inmunológicos medibles en la práctica clínica habitual; siendo que se han encontrado niveles elevados de IgG4 en alrededor de 50% de los pacientes en diferentes cohortes, así como de proteína C reactiva, anticuerpos antinucleares (23 y 32% respectivamente)²⁷, además de niveles de complemento disminuidos.

Los niveles elevados de IgG4 en suero aislados no son lo suficientemente sensibles ni lo suficientemente específicos para establecer el diagnóstico, aunque la IgG4 puede ser un marcador de detección útil. Aproximadamente el 20% de los pacientes con

IgG4-RD tienen niveles séricos normales de IgG4, por otro lado, los niveles también pueden estar elevados en individuos sanos, incluso hasta 200 mg / dl. Al

Se desaconseja su medición de forma indiscriminada, debido a que el hallazgo de niveles elevados en población general hospitalaria presenta un valor predictivo positivo aproximado al 10%.²⁸

Se han descrito recientemente variaciones inter-étnicas en estudios retrospectivos, demostrando mayores niveles séricos en pacientes de raza asiática en relación con otras poblaciones.¹⁴

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza mediante la combinación de hallazgos clínicos sugerentes, histopatológicos además de bioquímicos; los cuales han sido reunidos por distintos grupos de trabajo de investigación internacionales.^{2,29,30} Los principales hallazgos histopatológicos de EIGG4 se detallan en el trabajo de Deshpande et al en 2012, siendo estos: infiltrado linfoplasmocítico denso, fibrosis, con disposición focal en patrón estoriforme y flebitis obliterante; además de la mención de la relación IgG4/IgG VS nl conteo de células plasmáticas positivas para IgG4; identificando como corte preliminar para la mayoría de los órganos >40%³⁰.

En 2012 se llevó a cabo el primer simposio Internacional para ERIGG4, hospedado en Boston, dirigido por *Stone*, en el cual se incluyeron el concepto de la enfermedad, así como los criterios individuales para las lesiones específicas a cada órgano; de la misma forma se propuso la nomenclatura para cada enfermedad, con la inclusión inicial del término “enfermedad relacionada a IgG4” (prefijo “IgG4-related” en publicación original) para cada enfermedad, exceptuando a la afección pancreática.³

La relación IgG4 + / IgG + total es la utilizada, con un corte variable que depende del órgano involucrado (de > 30% a > 50%)^{14,31}; sin embargo debemos considerarlo de forma conjunta con los datos obtenidos un meta análisis reciente reveló una sensibilidad baja con una alta especificidad como biomarcador diagnóstico para esta enfermedad³².

CRITERIOS INCLUSIVOS

Se han realizado dos revisiones de los criterios diagnósticos por grupos de investigación japoneses.³³

El grupo de trabajo inicial de Japón para la enfermedad por IgG4 fue organizado en 2008 por el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón. Este grupo está formado por dos equipos, el equipo de Umehara (66 miembros) y el equipo de Okazaki (55 miembros), cada uno de los cuales contiene médicos e investigadores en diversos campos, incluidos reumatología, gastroenterología, nefrología, neumología, oftalmología, hematología, odontología, patología, estadística e inmunología básica y molecular. Estos equipos comenzaron a investigar esta nueva enfermedad analizando cada condición clínica relacionada.² Encontraron que esta compleja enfermedad multisistémica representaba un solo trastorno patogénico que se manifestaba en una variedad de órganos diana. La nomenclatura de IgG4-RD se aceptó en el primer simposio internacional de IgG4-RD celebrado en Boston en 2011.³ Posteriormente, el equipo japonés estableció criterios diagnósticos integrales que abarcan tantos aspectos de los síntomas de IgG4-RD como resultan posible³⁴. El Colegio Americano de Reumatología no ha aprobado ninguno de los criterios diagnósticos actuales, ya que estos criterios no son lo suficientemente sensibles ni específicos.^{33,35} (ANEXO1)

En 2015 se realizó una guía internacional mediante revisión por consenso, abarcando diagnóstico y tratamiento de la enfermedad ³⁶; agregando como datos pertinentes al diagnóstico el realizar la exclusión de neoplasias y enfermedades con comportamiento histopatológico similar a enfermedad asociada a IgG4, realizando mención de los distintos estudios de imagen que pueden considerarse en el protocolo de estudio, sin encontrar datos característicos de la enfermedad. (Exceptuando pancreatitis autoinmune tipo1).

CRITERIOS ÓRGANO ESPECÍFICOS

Aunque los criterios de enfermedad por IgG4 se han establecido para un fácil uso por parte de los médicos generales³⁵, estos criterios pueden ser inaplicables, especialmente en pacientes con lesiones que son difíciles de realizar una biopsia.

Para superar estos problemas, las sociedades japonesas específicas para diversos órganos y campos médicos, incluyendo gastroenterología, páncreas, tracto biliar, reumatología, oftalmología y neumología; quienes han establecido criterios de diagnóstico para la enfermedad específica de estos órganos individuales. La revisión exhaustiva de dicha información supera la intención del actual trabajo, por lo que se identifican las principales referencias en la tabla 2. (ANEXO 2)

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

A pesar de no encontrarse incluidos dentro de los principales criterios de clasificación citados, los estudios de imagen, permiten realizar una caracterización inicial, no invasiva de las lesiones asociadas a IgG4. Las organomegalias, así como las lesiones pseudo tumorales, resultan evidentes desde la valoración con tomografía, en la mayoría

de los casos, generan una baja señal de intensidad a la revisión de T2 mediante resonancia magnética.^{37,38}

Justificación del estudio.

El espectro de la enfermedad por IgG4 comprende la totalidad de órganos y sistemas; siendo una patología relativamente nueva, se encuentra en auge el incremento de identificación de casos, desarrollo importante en aspectos diagnósticos, terapéuticos y pronósticos mediante publicaciones en revistas internacionales. En los países en vías de desarrollo es poco frecuente la confirmación diagnóstica de los pacientes con esta enfermedad, por lo que resulta de importancia identificar las manifestaciones clínicas principales en los diferentes órganos que deben favorecer la sospecha de enfermedad por IgG4. En este trabajo se buscó determinar las principales manifestaciones al momento del diagnóstico de enfermedad por IgG4 en la población de un hospital de tercer nivel de atención de salud pública en la población mexicana; siendo esta unidad un centro de referencia, permite la reunión de diversos pacientes que requieren complementar su protocolo diagnóstico, el cual es principalmente realizado por parte del servicio de medicina interna.

Planteamiento del problema

La enfermedad por IgG4 continua como una enfermedad con prevalencia baja, dificultando la consideración como posibilidad etiológica dentro de muchos cuadros clínicos frecuentes en la población atendida durante protocolos de estudio en unidades de tercer nivel. Se desconocen las principales manifestaciones clínicas en pacientes con sospecha de IgG4 en el hospital de especialidades, consideramos que el análisis

descriptivo de los casos identificados de la enfermedad en nuestra unidad, permitirá proponer el comportamiento clínico en nuestra población.

Pregunta de Investigación: ¿Cuáles son las principales manifestaciones clínicas de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad asociada a IgG4 en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI?

Objetivos de la investigación

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar las principales manifestaciones clínicas en los pacientes con Enfermedad asociada a IgG4.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar el tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico.
- Describir la coexistencia de patologías autoinmunes en la población estudiada.
- Establecer los grupos etarios frecuentemente afectados.
- Clasificar por sistemas afectados la presentación clínica de los pacientes.
- Establecer el tipo complicaciones al momento del diagnóstico.

Material y métodos

Metodología y procedimientos

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, tipo serie de casos; la obtención de la información será retrolectiva.

De los casos confirmados, se analizaron los datos demográficos mediante la revisión del expediente clínico, además de las notas electrónicas en el sistema interno, según correspondiera. Se excluyeron pacientes con diagnósticos de neoplasias malignas, los casos de los cuales no se logró recabar la información clínica completa.

POBLACIÓN Y UNIVERSO DE TRABAJO

1. **Universo de trabajo: UMAE** Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN Siglo XXI.
2. **Población:** Pacientes derechohabientes del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI. Con diagnóstico posible de Enfermedad asociada a IgG4, mediante los criterios comprensivos Umehara-Okazaki, et al (2011).

METODOLOGÍA

Se realizó revisión de los censos del servicio de medicina interna (hospitalización y consulta externa) del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI Dr. Bernardo Sepúlveda; durante el periodo 2000-2018, con diagnóstico posible de enfermedad por IgG4, mediante los criterios comprensivos Umehara-Okazaki, et al (2011).

El diagnóstico se consideró mediante los criterios comprensivos Umehara-Okazaki, et al (2011); en el caso pertinente, fueron incluidos los datos de los pacientes con confirmación histopatológica; mediante la revisión histopatológica del material de biopsia con identificación de 2 características histológicas mayores: infiltrado denso linfoplasmocítico, fibrosis con patrón estoriforme o flebitis obliterante; una prueba de inmunohistoquímica positiva en las células plasmáticas para IgG4+> 10 células/campo

de alto poder o una razón IgG4+/IgG+ > 40%; asociado a la sospecha clínica y hallazgos imagenológicos correspondientes.

Se registraron las variables de interés en la base de datos establecida. Se realizaron pruebas estadísticas en programa STATA versión 14.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- **Tamaño de muestra:** Debido a que es serie de casos, la dimensión de la muestra es por conveniencia

- **Análisis estadístico:** Se utilizó estadística descriptiva para el trato de variables:
 - a) Para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias y porcentajes.

 - b) Para las variables cuantitativas fueron descritas mediante determinación de normalidad por prueba de Shapiro Wilk en base a ello y en el caso de variables normales estableceremos medias y desviación estándar. Mientras que para libre distribución utilizaremos mediana y rangos.

En el análisis de tiempo de evolución se clasificaron a los pacientes en menos o más de dos años y realizamos comparación entre ambos grupos de las principales variables de interés tratando de determinar diferencias significativas.

VARIABLES

Se recabaron diversos datos clínicos incluyendo género, edad, tiempo de la sintomatología, laboratorios en una base de datos electrónica diseñada en Excel para este fin.

Variable	Tipo de variable	Definición categórica	Definición operacional	
Edad	Cuantitativa continua	Número de años cumplidos desde el nacimiento hasta la captura de paciente.	Años cumplidos en el expediente.	1-99 años
Género	Cualitativa	Identidad sexual biológica a la que pertenece el paciente.	Sexo registrado en el expediente.	Masculino/Femenino
Raza	Cualitativa nominal	Grupo étnico al que pertenece el paciente.	Se orientará acorde a la nacionalidad registrada en el expediente, así como fenotipo característico referido.	Mestizo / Afroamericano / otros
Escolaridad	Cualitativa nominal	Período de tiempo durante el que se asiste a un centro de enseñanza de cualquier grado para realizar estudios.	Nivel de estudios registrado en el expediente.	Primaria, secundaria, bachillerato, licenciatura
Ocupación	Cualitativa nominal	Actividad laboral por la que recibe remuneración.	Empleo registrado en expediente.	Según corresponda
Tabaquismo	Cuantitativa continua	Consumo de cigarrillos.	Años de consumo de tabaco.	0 en adelante
Alcoholismo	Cuantitativa continua	Consumo crónico de alcohol.	Años de consumo de alcohol referidos al ingreso.	0 en adelante
AHF enfermedades autoinmunes	Cualitativa nominal	Diagnósticos de	Antecedentes positivos	(Lupus sistémico,

		enfermedades autoinmunes en familiares de primer grado	referidos en expediente.	Artritis reumatoide, otros)
Manifestación inicial	Cualitativa nominal	Síntoma principal mediante el cual el estudio prolongado permitió la conclusión diagnóstica	Hallazgos clínicos de Umehara 2013: Altamente sugestivos: Edema simétrico de glándulas lacrimales, parótidas o submandibulares, pancreatitis autoinmune, seudotumor inflamatorio, fibrosis retroperitoneal, sospecha de enfermedad de Castleman	
	Cualitativa nominal	Síntoma principal mediante el cual el estudio prolongado permitió la conclusión diagnóstica	Hallazgos clínicos de Umehara 2013: Sugestivos: Edema unilateral de glándula lacrimal, parótida o submandibular pseudo tumor orbital, colangitis esclerosante, prostatitis, Paqui meningitis hipófisis, aneurisma inflamatorio	
Otras manifestaciones	Cualitativa nominal	Otros síntomas diferentes de	Síntomas extras referidos en su última nota de	

		la molestia inicial presentes durante la evolución.	egreso.	
Tiempo de inicio de los síntomas al diagnóstico	Cuantitativa continua	Tiempo de atención para la conclusión diagnóstica.	Se realizará el cálculo en años considerando el periodo referido en notas de ingreso y egreso	
Otras enfermedades autoinmunes	Cualitativa nominal	Diagnósticos de enfermedades autoinmunes durante o previo al diagnóstico de enfermedad por IgG4 (Lupus sistémico, Artritis reumatoide, otros)	Enfermedades autoinmunes confirmadas por criterios diagnóstico/clasificación específicos referidas en los diagnósticos de las notas del expediente.	
IgG elevado	Cualitativa dicotómica	Inmunoglobulina subtipo G	Niveles séricos >1600mg/dL	Sí/No
IgG4 elevado	Cualitativa dicotómica	Inmunoglobulina subtipo G, cadena ligera G4	Niveles séricos >135mg/dL	Sí/No
ANA	Cualitativa nominal dicotómica	Auto anticuerpos antinucleares	>1:120	Sí/No
ANTI-DNA	Cualitativa nominal dicotómica	Auto anticuerpos anti ácido desoxirribonucleico	>1:120	Sí/No
FR	Cualitativa nominal dicotómica	Factor reumatoide / Auto anticuerpos contra inmunoglobulina M		Sí/No

ANTI-LA	Cualitativa nominal dicotómica	Auto anticuerpos contra antígeno intracelular La		Si/No
ANTI-RO	Cualitativa nominal dicotómica	Auto anticuerpos contra antígeno intracelular Ro		Si/No
HIPOCOMPLEMENTEMIA	Cualitativa nominal	Niveles séricos con relevancia clínica habitual, de proteínas asociadas al complemento (C3,C4)	C3<88 mg/dL, C4 < 12mg/dL.	Si/No
Aspirado MO (Células plasmáticas)	Cualitativa dicotómica	Conteo de células plasmáticas	>10%	Si/No
Aspirado MO (Otros linajes celulares)	Cualitativa ordinal	Anormalidades morfológicas	Incremento de blastos	Si/No
B2 micro globulina	Cualitativa dicotómica (normal/elevado)	Nivel sérico de proteína considerada marcador de respuesta inmune celular y marcador tumoral para ciertas neoplasias hematológicas	B2mg>3mcg/mL	Si/No
Electroforesis de proteínas séricas	Cualitativa ordinal	Método de laboratorio mediante gel de agarosa, permite detectar la presencia o ausencia de	Monoclonal, Policlonal, normal	

		una proteína M en suero, así como su concentración .		
Inmunofijación de proteínas séricas	Cualitativa ordinal	Prueba por precipitación de proteínas que permite diferenciar un aumento monoclonal de un policlonal en las inmunoglobulinas.	Normal, IgG, IgA, IgE, IgD, IgM, cadenas ligeras.	
Hiperbilirrubinemia	Cualitativa nominal	Elevación sérica de bilirrubina	Bilirrubina total >2	Si/No
Patrón de elevación de bilis	Cualitativa nominal	Diferencia entre bilirrubina conjugada y no conjugada	(directa/ indirecta)	
Colestasis (GGT)	Cualitativa nominal	Enzima de lesión hepática	hombres >61 U/L, mujeres >36 U/L	Si/No
Daño hepatocelular (AST/ALT)	Cualitativa nominal	Enzimas de lesión hepática	ALT >66 UI/L, AST >80 UI/L	Si/No
Anemia	Cualitativa ordinal	Déficit de hemoglobina, subrogado de pérdida eritrocitaria	Hb <12 mujeres, Hb <13 hombres.	Si/No
Eosinofilia	Cualitativa ordinal	Incremento de niveles séricos de eosinófilos.	Conteo absoluto eosinófilos >500	Si/No
infiltrado linfoplasmocítico denso	Cualitativa nominal	Hallazgo histológico de infiltrados plasmocíticos.	Presente / ausente acorde a lo referido en el expediente.	
fibrosis con disposición focal	Cualitativa nominal	Hallazgo histológico de	Presente / ausente acorde a	

en patrón estoriforme		fibrosis en patrón en diana.	lo referido en el expediente.	
flebitis obliterante	Cualitativa nominal	Hallazgo histológico de oclusión de venas.	Presente / ausente acorde a lo referido en el expediente.	
Inmunohistoquímica con igG4>40%	Cualitativa nominal	Hallazgo inmunohistoquímico de IgG4	Presente / ausente acorde a lo referido en el expediente.	
Edema focal pancreático	Cualitativa nominal	Hallazgo por tomografía de aumento generalizado de tamaño pancreático	Presente / ausente acorde a lo referido en el expediente.	
Lesiones pseudo tumorales en otros órganos	Cualitativa nominal	Hallazgo por estudios de imagen de crecimientos orgánicos, linfáticos	Presente / ausente acorde a lo referido en el expediente.	

Implicaciones éticas

Se mantuvo el anonimato durante la recolección de datos de los casos incluidos, la identificación personal codificada, siendo revisados únicamente por los investigadores. Previo a la aplicación de las técnicas de recolección de datos se les explicó a los pacientes que toda la información obtenida fue tratada con total confidencialidad y únicamente se encontraría dentro de su expediente clínico. Durante el desarrollo de este trabajo se otorgó a firmar un consentimiento informado, para obtener la aprobación de revisar expedientes.

Esta investigación se considera sin riesgo de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estado Unidos Mexicanos en materia de

investigación para la salud en seres humanos, título segundo, capítulo I, artículo 17, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987.

Apego a normativas y tratados. El presente protocolo se ajustó a los preceptos enunciados en la declaración de Helsinki y sus revisiones, así como a lo estipulado en la Ley General de Salud en cuanto a la investigación médica en sujetos humanos.

Recursos financieros y factibilidad

Recursos humanos:

Médico residente de Medicina Interna

Asesor Metodológico

Personal de archivo clínico.

Recursos materiales

Expedientes clínicos.

Equipos de cómputo de los autores y de la unidad.

Recursos económicos.

Con los que cuenta la unidad hospitalaria

Aspectos de bioseguridad

El estudio en cuestión se llevó a cabo de forma retro lectiva, mediante la revisión de expedientes clínicos, por lo que no se llevaron a cabo maniobras experimentales en los casos analizados.

Resultados:

Realizamos revisión de los censos del servicio de medicina interna (hospitalización y consulta externa) del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI Dr. Bernardo Sepúlveda; durante el periodo 2000-2018, con diagnóstico posible de enfermedad por IgG4, mediante los criterios comprensivos Umehara-Okazaki, et al (2011); se identificaron once casos. (Tabla 1)

Acorde a sexo se describieron 4 hombres (36.3%), 7 mujeres (63.6%), la distribución de la edad en nuestros pacientes, osciló entre 17 a 75 años, con una mediana 48.2 años, en el grupo de hombres la mediana fue de 51 años, entre 17 y 65 años; en el grupo de mujeres la mediana fue de 44 años, entre 17 y 75 años.

Fue identificado un paciente con raza diferente a raza mestiza, por contar con ascendencia africana (9%). Se identificaron tres pacientes con comorbilidades, dos mujeres (hipotiroidismo e hipotiroidismo subclínico), así como un hombre con dermatosis generalizada.

Tabla 1 Variables demográficas

Edad	Genero	Raza	Escolaridad	Ocupación	IT	Alcoholismo	No. de años	Periodo
17	M	Mestizo	Secundaria	Estudiante	0	Negado	1	2018-2019
39	F	Mestizo	Primaria	Ama de Casa Guardia de	0	Negado	3	2009-2012
40	M	Africana	Preparatoria	Seguridad Ama de	45	Ocasional	2	2012-2014
59	F	Mestizo	primaria	Casa	0	Negado	2	2016-2017
65	M	Mestizo	Primaria	Plomero	45	Intenso	0.25	2006-2006
66	F	Mestizo	Analfabeta	Empleado	0	Ocasional	7	2006-2013
75	F	Mestizo	Licenciatura	Profesora Agente de	5	Negado	3	2011-2014
33	F	Mestizo	Bachillerato	ventas	0	Negado	15	2004-2019
42	F	Mestizo	Secundaria	Empleado Pensionad	0	Negado	2	2012-2014
44	F	Mestizo	Licenciatura	a	0	Negado	7	2006-2013
51	M	Mestizo	Licenciatura	Empleado	1	Ocasional	9	2004-2013

Abreviaturas: Género: M-Masculino F-Femenino, AHF: Antecedentes heredofamiliares, No: número, IT: Índice tabáquico.

El tiempo de evolución oscilo en el grupo de hombres entre 0.25 a 9 años, en el grupo de mujeres de 2 a 15 años; de forma global se determinó una mediana de 2 años. Se identificaron 3 pacientes con antecedente de tabaquismo, con una mediana de índice tabáquico de 8.7. (Tabla 1) Respecto al resto de factores de riesgo considerados, como: escolaridad, ocupación, consumo de alcohol, antecedentes heredofamiliares de enfermedades autoinmunes, co-existencia de otras enfermedades autoinmunes, no se identificaron patrones de relevancia.

Seis de los casos fueron diagnosticados durante hospitalizaciones a cargo del servicio de medicina interna (54.5%), los cinco restantes (45.4%) realizado como interconsultantes (otros servicios: gastrocirugía, cirugía de cabeza y cuello, gastroenterología).

Fenotipo por manifestaciones iniciales por órganos y sistemas:

Acorde a todas las manifestaciones asociadas a IgG4 durante la evolución y seguimiento documentando en nuestra unidad, identificamos principalmente los siguientes grupos: enfermedad glandular/seudo-tumoral de cabeza y cuello, sistema gastrointestinal y fibrosis (Tabla 2, Imagen 1).

Tabla 2 Manifestaciones iniciales y fenotipo de la enfermedad

Fenotipo	Manifestación inicial*	Otras manifestaciones asociadas a ElgG 4	Comorbilidades	Okazaki-Umehara 2011	Umehara 2013
GCC	1 SGB submandibular	NA	NA	Posible (1+2)	2
GCC	1 SGB ocular	NA	Hipotiroidismo	Posible (1+2)	2
GCC	2 SGU orbital	2 Paquimeningitis	NA	Posible (1+2)	2
GCC	2 Hipófisis	2 SGU orbital	NA	Posible (1+2)	2
GCC	2 SGU submandibular	1 PAI	NA	Definitivo (1+2+3)	3
F	1 Fibrosis retroperitoneal	NA	NA	Definitivo (1+2+3)	3
F	1 Fibrosis retroperitoneal	2 Colangitis esclerosante	ERC	Definitivo (1+2+3)	3
F	1 Fibrosis retroperitoneal	NA	ERC	Probable (1+3)	2
GI	1 PAI	2 Colangitis esclerosante	Exantema disseminado	Definitivo (1+2+3)	3
GI	2 Colangitis esclerosante	NA	Hipotiroidismo	Posible (1+2)	2
GI	1 PAI	2 Colangitis esclerosante	NA	Posible (1+2)	2

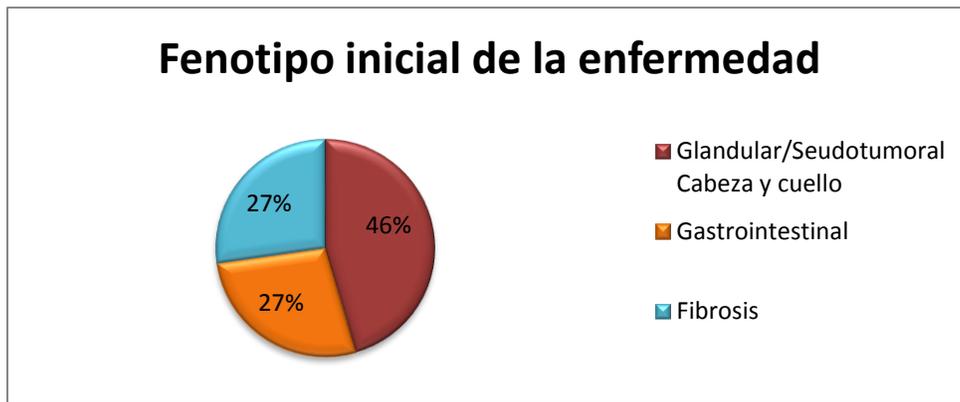
*Manifestación inicial acorde a Definición por UMEHARA 2013 (1 ALTAMENTE SUGESTIVO 2 SUGESTIVO)

Abreviaturas: E-IgG4= Enfermedad por IgG4, SGB: Seudotumor glandular bilateral, SGU: Seudotumor glandular unilateral.

PAI= Pancreatitis autoinmune, ERC: Enfermedad Renal Crónica, NA= No aplica

GCC: Glandular/Seudo-tumoral Cabeza y cuello GI: Gastrointestinal F: Fibrosis

Imagen 1 Fenotipo inicial de la enfermedad



Cinco casos (45.4%) se identificaron de afección de sistema glandular / pseudo-tumoral de cabeza y cuello; de los cuales tres casos (n = 5, 60%) se identificaron con incremento de volumen submandibular (tumor de Kuttner), 2 casos (40%) presentaron enfermedad ocular (1 caso de enfermedad de Mikulicz, 1 caso de pseudo tumor retro-orbitario), y un caso de hipófisis recidivante.

En el grupo de afección gastrointestinal se identificaron tres casos (27% n=3), dos manifestándose como pancreatitis autoinmune (66.6%), uno como colangitis esclerosante (33.3%); en dos casos (40%) co-existieron pancreatitis autoinmune con colangitis esclerosante.

Respecto al grupo de fenotipo de enfermedad por fibrosis, fueron identificados 3 casos (27%) con fibrosis retroperitoneal (Enfermedad de Ormond), así como un caso (9%) con pseudotumor inflamatorio asociado a fibrosis retroperitoneal.

Presentación clínica:

Para las manifestaciones iniciales se clasificaron los casos por las definiciones de Umehara 2013 en hallazgos altamente sugestivos y hallazgos sugestivos (Tabla 2). Fueron identificados once casos, acorde las definiciones por Umehara 2013; se

identificaron siete casos (n = 7, 63.6%) con hallazgos altamente sugestivos, cuatro casos (n = 4, 36.3%) con datos sugestivos.

En los pacientes con hallazgos altamente sugestivos (n = 7, 63.6%), fueron identificados: dos casos con fibrosis retroperitoneal; en uno de estos casos se comenzó el estudio clínico por pseudotumor retroperitoneal; dos por pancreatitis autoinmune; dos por edema simétrico glandular.

En el grupo de pacientes con hallazgos sugestivos (n = 4, 36.3%), se identificaron las siguientes manifestaciones: hipófisis, colangitis esclerosante, pseudotumor orbitario unilateral, además de edema unilateral de glándula submandibular.

El tiempo de evolución de las manifestaciones iniciales se expresó en la totalidad de los pacientes, además de ser estratificado acorde a la clasificación mencionada; identificando la temporalidad para el diagnóstico de los 11 pacientes de 4.65 años, en 7 pacientes con hallazgos altamente sugestivos la mediana de 2 años y en los 4 pacientes con hallazgos sugestivos fue de 8 años.

Estudios paraclínicos en el protocolo de estudio:

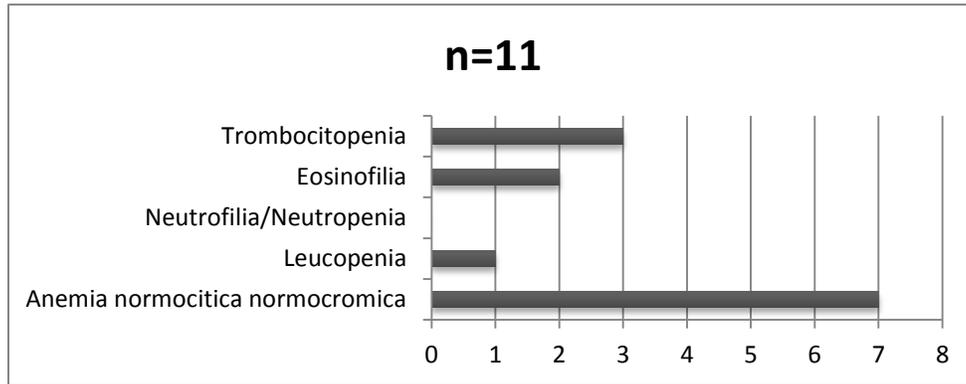
En los estudios iniciales serológicos se dividieron de la siguiente manera:

Hematológicos, reumatológicos/inmunología, gastrointestinales, renal y metabolismo.

Estudios hematológicos

Se identificaron siete casos con asociación de anemia normocítica normocromica (63%); dos casos presentaron eosinofilia (18.1%), ambos con pancreatitis autoinmune, tres pacientes con trombocitopenia (27.2%), uno con leucopenia (9%). No se llevaron a cabo inmunofijación ni electroforesis de proteínas en suero u orina. (Imagen 2)

Imagen 2 Alteraciones hematológicas



Estudios inmunológicos

Respecto a los estudios reumatológicos/inmunológicos, los resultados fueron estratificados por fenotipo de la enfermedad; dividiendo los niveles de IgG, IgA e IgE, paralelo a los niveles de IgG en relación con IgG4. (Tabla 3)

Al revisar los niveles de inmunoglobulinas séricas de forma global en relación a valores superiores al límite normal para adultos se identificaron los siguientes resultados; 5 pacientes (45.4%) presentaron niveles elevados de IgG (IgG > 1463), 5 pacientes (45.4%) con niveles elevados de IgE (IgE > 100), 4 pacientes (36.3%) IgA (IgA >260) y 4 pacientes (36.3%) IgM (IgM > 126) respectivamente (Imagen 4).

Tabla 3 Niveles de inmunoglobulinas

Fenotipo	Manifestación inicial*	IgG	IgG4	IgA	IgE	IgM
GCC	1 SGB submandibular	NA	394	NA	NA	NA
GCC	1 SGB ocular	5782	300	122	957	42
GCC	2 SGU orbital	902	NA	305	1.86	365
GCC	2 Hipofisitis	677	280	177	15	42
GCC	2 SGU submandibular	2202	470	52	1252	43
F	1 Fibrosis retroperitoneal	1394	524	203	440	155
F	1 Fibrosis retroperitoneal	1154	150	62	4.7	62
F	1 Fibrosis retroperitoneal	815	NA	198	NA	103
GI	1 PAI	2500	552	306	1488	142
GI	2 Colangitis esclerosante	1949	168	306	87	305
GI	1 PAI	2237	428	366	1227	87

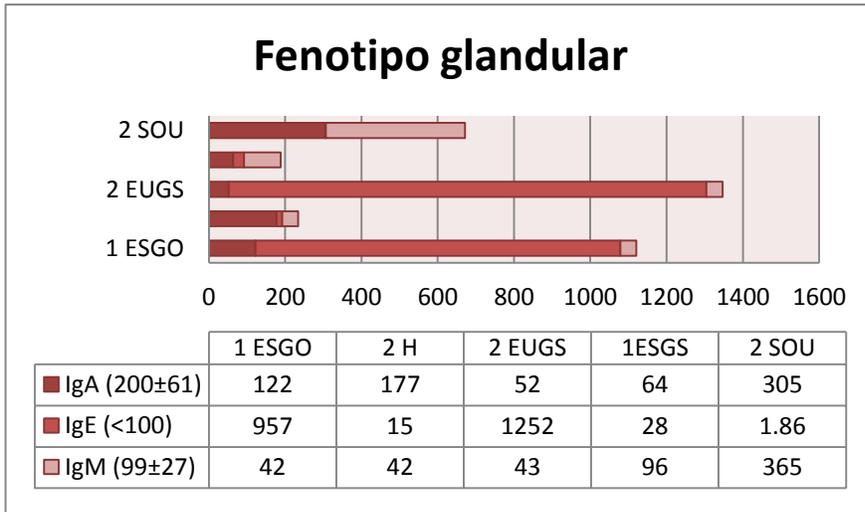
*Manifestación inicial acorde a Definición por UMEHARA 2013 (1 ALTAMENTE SUGESTIVO 2 SUGESTIVO)

Abreviaturas: E-IgG4= Enfermedad por IgG4, SGB: Seudotumor glandular bilateral, SGU: Seudotumor glandular unilateral.

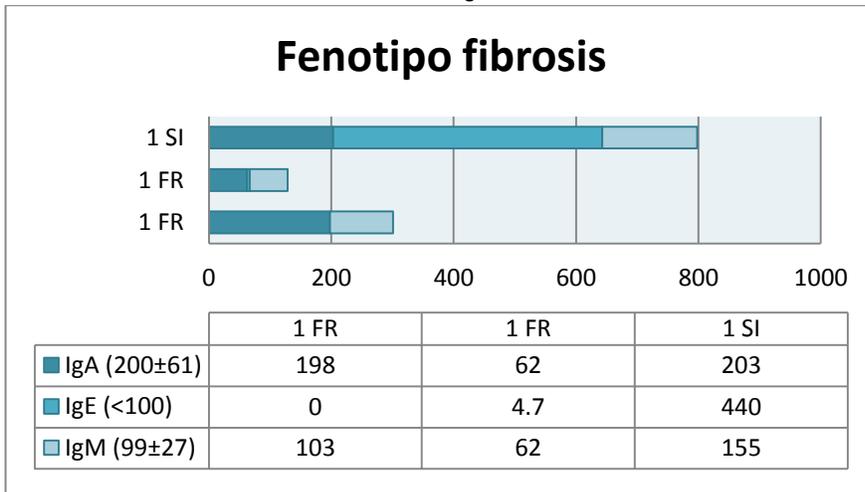
PAI= Pancreatitis autoinmune, ERC: Enfermedad Renal Crónica, NA= No aplica

GCC: Glandular/Seudo-tumoral Cabeza y cuello GI: Gastrointestinal F: Fibrosis

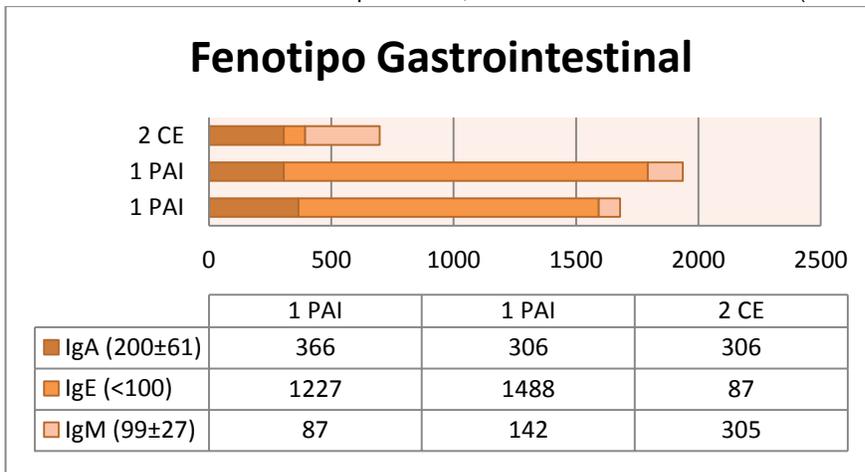
Imagen 4 Relación IgA-IgE-IgM por fenotipo de la enfermedad



Abreviaturas: 1 ESGO: Edema simétrico glandular ocular, 2 H: Hipofisitis, 2 EUGS: Edema unilateral de glándula Submandibular, 1 ESGS: Edema simétrico glandular Submandibular, 2 SOU: Seudotumor orbital unilateral



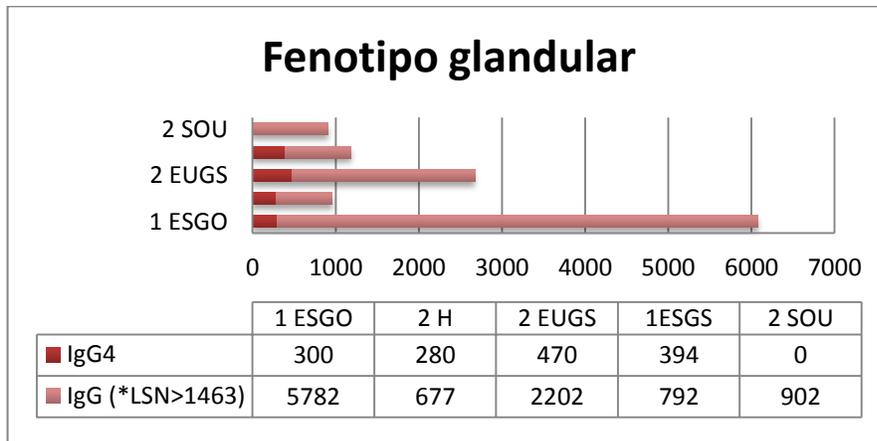
Abreviaturas: 1 FR: Fibrosis retroperitoneal, 1 SI: Seudotumor inflamatorio (Tumor retroperitoneal)



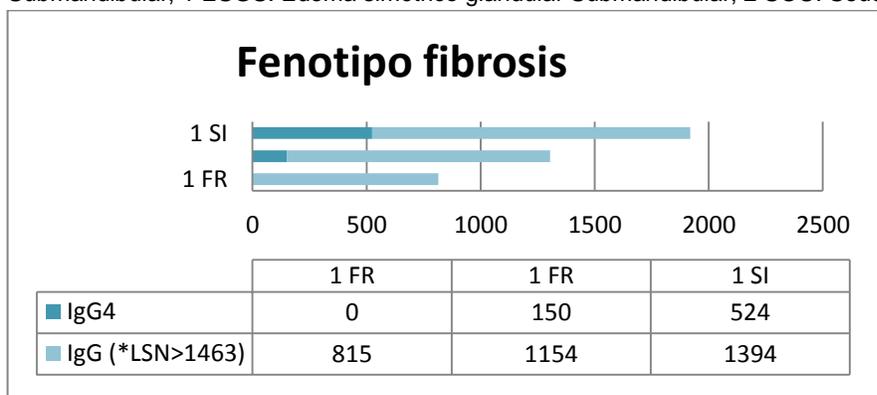
Abreviaturas: 1 PAI: Pancreatitis autoinmune, 2CE: Colangitis esclerosante

En 9 casos (81.8%) se realizó medición de IgG4 sérico, de los cuales la totalidad presentaron niveles mayores a 135 mg/dL. (Imagen 5)

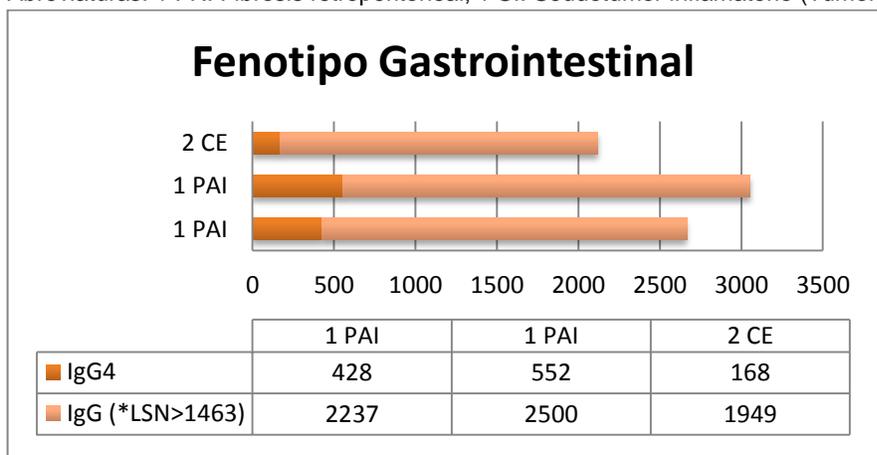
Imagen 5 Relación IgG-IgG4 por fenotipo de la enfermedad



Abreviaturas: 1 ESGO: Edema simétrico glandular ocular, 2 H: Hipofisitis, 2 EUGS: Edema unilateral de glándula Submandibular, 1 ESGS: Edema simétrico glandular Submandibular, 2 SOU: Seudotumor orbital unilateral



Abreviaturas: 1 FR: Fibrosis retroperitoneal, 1 SI: Seudotumor inflamatorio (Tumor retroperitoneal)



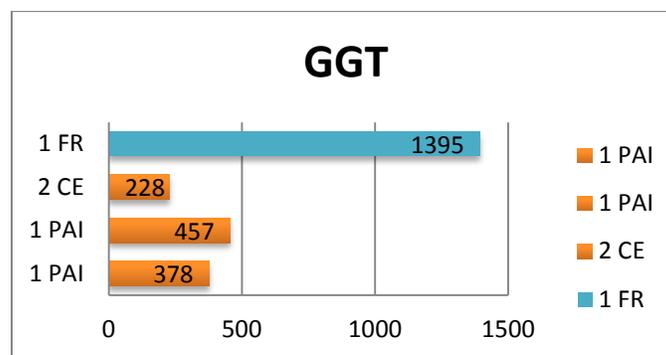
Abreviaturas: 1 PAI: Pancreatitis autoinmune, 2CE: Colangitis esclerosante

Con relación a serologías para auto-anticuerpos pertinentes durante su protocolo de estudio caso por caso, como anticuerpos, anti-nucleares, anti-La, anti-Ro, hipocomplementemia; no se encontraron casos con hallazgos positivos en este rubro.

Estudios gastrointestinales

De los pacientes que presentaron alteraciones de los laboratorios gastrointestinales, cuatro casos presentaron colestasis (Imagen 3); se identificó 1 paciente con hiperbilirrubinemia (total >13.9), de predominio directo; dos pacientes con elevación leve de ALT con niveles 1.5 veces mayores al corte normal superior.

Imagen 3 Alteraciones gastrointestinales



GGT > 61 U/L. Abreviaturas: 1 FR: Fibrosis retroperitoneal,
1 PAI: Pancreatitis autoinmune, 2 CE: Colangitis esclerosante

Estudios de función renal y metabolismo

En los laboratorios de alteraciones renales y metabolismo, se revisaron electrolitos séricos completos de todos los casos, sin encontrar trastornos; respecto al funcionamiento renal, los pacientes que fueron estudiados por fibrosis retroperitoneal / pseudotumor retroperitoneal (n = 3); dos pacientes presentaron niveles de creatinina >3 veces el límite superior para edad y sexo, y mantuvieron cifras similares durante su

seguimiento.(Creatinina sérica: 0.81, 3.41 y 4.25 con tasas de filtrado glomerular por formula MDRD: 133.5, 14.6 y 12.4 respectivamente) .

Estudios de imagen

El comportamiento tumoral o de fibrosis fue corroborado en nuestros pacientes mediante estudios de imagen en el 100%, 6 casos (54%) por tomografía computarizada, 5 (46%) casos por resonancia magnética.

Confirmación diagnóstica

(Definiciones en Anexo 1)

Diagnóstico mediante Criterios inclusivos Umehara-Okazaki 2011:

La conclusión diagnóstica de los casos por criterios comprensivos Umehara.Okazaki 2011 fueron por nivel de conclusión los siguientes: definitivo (1+2+3) 5 casos (45.4%), posibles (1+2) 4 casos (36.3%), probable (1+3) 1 caso (9%) (Tabla 2).

Diagnóstico mediante Criterios Umehara 2013

Tomando en consideración los criterios (hallazgos clínicos iniciales, de laboratorio e histopatológicos) por Umehara 2013; cinco casos (45.4%) presentaron tres criterios altamente sugestivos, los seis casos restantes (54.5%) presentaron únicamente dos. (Tabla 2).

Confirmación histopatológica

A diez de los once casos incluidos, se les realizó biopsia durante su protocolo de estudio, logrando la conclusión diagnóstica mediante inmunohistoquímica con hallazgo de >40% de IgG4/IgG en 5 casos (45.4%); tres casos fueron confirmados por la presencia de infiltrado linfocítico o plasmacitario (27.2%).

Discusión y análisis

Conforme se ha incrementado la información publicada respecto a enfermedad por IgG4, se ha favorecido la sospecha y confirmación diagnóstica de casos en nuestra población, hasta el momento, a nuestro conocimiento, solo se han realizado otros dos trabajos para describir la afección orgánica en pacientes con enfermedad por IgG4 en latino américa; donde se detallaron principalmente los patrones histológicos identificados, así como el órgano afectado, sin realizar énfasis en las manifestaciones clínicas, ni alteraciones serológicas de los estudios realizados previo a la conclusión diagnóstica.

En el trabajo realizado en México por Herrera-Van Ootsdam et al¹⁷ buscó centrarse en la confirmación histopatológica por relación IgG4 tisular positiva, mediante la revisión de biopsias con cambios sugerentes de enfermedad por IgG4 mediante hematoxilina y eosina, con posterior confirmación por inmunohistoquímica. En la publicación con población de Colombia realizada por Silva, N. et al¹⁸ se documentaron datos demográficos, órgano afectado, la asociación a síntomas generales, molestias por tumor local, alteraciones radiológicas; además de algunas alteraciones bioquímicas como eosinofilia y alteración de pruebas de funcionamiento hepático.

Respecto a la distribución por edad y género, identificamos que en nuestra población afecta principalmente sexo femenino (n = 7 , 63.6%), el comportamiento de la edad en nuestros pacientes, osciló entre 17 a 75 años, con una mediana 48.2 años, lo cual concuerda con los datos publicados por Silva, N. et al¹⁸ quienes reportaron mediana de edad en su población de 44 años, entre 30-58 años, el sexo femenino fue el más frecuente con 10 casos (62,5%).

En nuestro estudio logramos identificar tres patrones sistémicos de afección principal: glandular / pseudo-tumoral de cabeza y cuello, gastrointestinal y predominio de fibrosis. Cinco casos (45%) se identificaron de afección de sistema glandular / pseudotumoral de cabeza y cuello; en el grupo de afección gastrointestinal se identificaron tres casos (27%), 3 casos (27%) con fibrosis retroperitoneal. Consideramos dicha clasificación para disminuir la heterogeneidad de los casos documentados, así como favorecer el reconocimiento de datos en común por sitio anatómico o sistema afectado.

Al revisar los órganos y sistemas más afectados en nuestra población de estudio, identificamos la afección gastrointestinal, retroperitoneal y pseudotumoral en cabeza y cuello como principales sitios de afección, lo cual resulta discordante con lo previamente publicado. En el trabajo por Ootsdam et al ¹⁷; se identificaron como manifestaciones principales de la enfermedad por IgG4 mastitis granulomatosa, pseudotumor de cabeza y cuello, así como un paciente con afección gastrointestinal. En la publicación por Silva, N. et al¹⁸ se identificaron múltiples órganos afectados principalmente apéndice cecal, mama, páncreas, retro peritoneo, así como sistema respiratorio.

Respecto a comorbilidades identificamos siete casos (67.6%) con enfermedades diferentes de las manifestaciones por IgG4; dos pacientes (18.1%) con hipotiroidismo, dos pacientes (18.1%) con enfermedad renal crónica y un paciente con dermatosis generalizada), los pacientes con afección endocrinológica correspondientes a sexo femenino. Silva, N. et al¹⁸ reportó comorbilidades en el 18% de su población (enfermedades autoinmunes y oncológicas, sin mayor especificación), en el estudio de

población mexicana no se mencionaron comorbilidades, no se había identificado previamente asociación con enfermedad tiroidea.

El tiempo entre el comienzo de la sintomatología inicial y la conclusión diagnóstica tuvo una mediana de 2 años, siendo similar para ambos sexos, al realizar la revisión mediante los hallazgos clínicos de Umehara 2013, los pacientes con hallazgos altamente sugestivos, tuvieron un tiempo menor para el perfilamiento diagnóstico. Dichas características no han sido descritas en trabajos realizados población latinoamericana previamente^{17, 18}.

Con relación a las alteraciones en estudios paraclínicos, la mayoría de los casos presentaron alteraciones hematológicas; siete pacientes (63.6%) presentaron anemia normocítica normocromica, tres casos (27.2%) trombocitopenia, dos casos (18.1%) eosinofilia; lo cual contrasta con el 25% de eosinofilia documentado por Silva, N. et al¹⁸.

De los estudios bioquímicos correspondientes a tracto gastrointestinal, cuatro pacientes (36.3%) presentaron elevación de GGT; dos pacientes con pancreatitis autoinmune, un paciente con colangitis esclerosante, además de un paciente con fibrosis retroperitoneal, quien presento el mayor nivel sérico de GGT al diagnóstico (1395mg/dL); únicamente identificamos dos pacientes con niveles de ALT elevados. En el estudio por Silva, N. et al¹⁸, cuatro pacientes (25%) presentaron niveles de ALT elevados, no se comentan los niveles de GGT.

Los estudios de metabolismo y función renal, permitieron identificar dos casos (18.1%) con enfermedad renal crónica, los cuales fueron correspondientes a casos con fibrosis retroperitoneal.

Respecto a los niveles de inmunoglobulinas a diez casos (90.9%) se les determinaron niveles de IgG, IgM, IgA, IgE; nueve casos (81.8%) se lograron determinar niveles de IgG4, presentando en su totalidad, niveles superiores a 135mg/dL. Analizando los niveles totales del resto de inmunoglobulinas alrededor de la mitad de los pacientes de nuestro estudio presentaron niveles elevados de inmunoglobulinas por tipos: IgG 5 pacientes (45.4%), IgE 5 pacientes (45.4%), IgM 4 pacientes (36.3%), IgA 4 pacientes (36.3%) (Tabla 2, Imagen 4 y 5). En la población de Colombia descrita por Silva, N. et al¹⁸, 7 pacientes (43.7%) tenían exámenes séricos de IgG4, de los cuales todos los resultados fueron negativos (< 135 mg/dL); cuatro (25%) pacientes presentaron niveles elevados de IgG (definido como > 16 g/L). Debido a la falta de insumo en nuestro centro para la medición de IgG4, las mediciones fueron realizadas en diversos laboratorios extra-institucionales, por lo que desconocemos la totalidad de la metodología y controles realizados caso por caso.

Al analizar el comportamiento de las inmunoglobulinas séricas por fenotipo de enfermedad, identificamos elevación de niveles de IgE principalmente en de enfermedad glandular, y gastrointestinal; ambos con dos casos (18.1%) respectivamente. Respecto a los pacientes con enfermedad gastrointestinal, los tres casos (27.2%) presentaron niveles elevados de IgA, dos casos (18.1%) niveles elevados de IgM. (Imagen 4)

Considerando los niveles de IgG y subtipo IgG4, la revisión por fenotipo permitió identificar afección en los grupos de enfermedad glandular y gastrointestinal, ambos con dos casos (18.1%) respectivamente de niveles elevados de IgG. (Imagen 5)

Para la descripción de las manifestaciones iniciales se hizo uso de las definiciones por Umehara 2013; se identificaron siete casos (n = 7, 63.6%) con hallazgos altamente sugestivos, cuatro casos (n = 4, 36.3%) con datos sugestivos. En el estudio de Herrera-Van Ootsdam et al ¹⁷ no se describieron manifestaciones clínicas; por parte de la publicación de Silva, N. et al¹⁸, de forma subjetiva se definieron las manifestaciones como presencia de masa, síntoma relacionado con sitio de localización, presencia de masa + síntomas constitucionales y su combinación con hallazgos del 6.3%, 19%, 6.3% y 43.8% respectivamente.

En los casos con hallazgos altamente sugestivos se identificaron 3 casos (27.2%) con fibrosis retroperitoneal, dos casos (18.1%) con pancreatitis autoinmune y dos casos (18.1%) con edema simétrico glandular.

El comportamiento tumoral o de fibrosis fue corroborado en nuestros pacientes mediante estudios de imagen en el 100%, 6 casos (54%) por tomografía computarizada, 5 casos (46%) por resonancia magnética. En el trabajo realizado por Silva, N. et al¹⁸, todos los casos (n = 16) tenían imágenes radiológicas, en 13 pacientes (81.2%) se evidenció masa. Los 3 casos restantes se presentaron clínica y radiológicamente sin masa, pero con síntomas relacionados con el sitio de localización de la enfermedad; dos de los casos (12.5%) presentaron enfermedad retroperitoneal.

Realizando énfasis a la confirmación diagnóstica en nuestros pacientes, a diez casos (90.9%) se les realizó biopsia durante su protocolo de estudio, logrando la conclusión diagnóstica mediante inmunohistoquímica con hallazgo de >40% de IgG4/IgG en 5 casos (45.4%); tres casos fueron confirmados por la presencia de infiltrado linfocítico o plasmacitario (27.2%); lo cual contrasta con lo publicado por Silva, N. et al¹⁸, quienes incluyeron 16 casos, el 100% con confirmación por inmunohistoquímica por campos de alto poder; 13 (81.2%) con >50% de IgG4/IgG. Ootsdam et al¹⁷ identificaron mediante su revisión retrolectiva de material histopatológico de su centro 42 biopsias, las cuales fueron revisadas por inmunohistoquímica para IgG4, incluyendo 18 casos confirmados por >35% de IgG4/IgG. En los tres estudios difiere el corte considerado para confirmación histopatológica por relación IgG4/IgG, lo que pudo ocasionar sesgos para la inclusión de casos.

En diversos centros hospitalarios pertenecientes a latino américa y otros países en vías de desarrollo no se cuenta con disponibilidad inmediata de insumos para la conclusión diagnóstica de enfermedad por IgG4. Por lo que consideramos relevante se incluya en el ámbito clínico y de investigación las definiciones por Okazaki-Umehara 2011 y Umehara 2013, haciendo énfasis principalmente en los hallazgos altamente sugestivos; lo que permitiría identificar casos con mayor posibilidad de conclusión diagnóstica y maximizar la relación costo-beneficio en nuestro entorno. Hasta el alcance de nuestro conocimiento, no se han desarrollado algoritmos diagnósticos validados que incluyan dichas definiciones.

En nuestro estudio sugerimos la inclusión de fenotipos de la enfermedad, lo que en otras enfermedades multisistémicas, ha permitido identificar datos clínicos,

bioquímicos o pronósticos respecto a la patología en subpoblaciones específicas. La revisión de los niveles de inmunoglobulinas por fenotipo, permitió destacar el comportamiento de los pacientes con enfermedad gastrointestinal, quienes presentaron elevación concomitante de IgG, IgG4, IgA, IgE e IgM. Respecto al resto de estudios bioquímicos en el grupo de enfermedad gastrointestinal, tres pacientes presentaron elevación de GGT, dos casos elevación aislada de ALT; en el grupo de fibrosis retroperitoneal, dos casos presentaron elevación sérica de Creatinina; ambos fueron protocolizados por uropatía obstructiva.

Como debilidades de nuestro estudio se deberá tomar en cuenta la recolección retrolectiva de la información, se describen los casos de un solo centro, el tiempo de inclusión corresponde a la disponibilidad de casos con expedientes disponibles en el archivo de nuestro hospital, por lo que pueden haberse perdido algunos casos. En nuestra unidad no se cuenta con insumos para medición sérica de IgG4 ni determinación tisular por inmunohistoquímica, en algunos casos no fue posible realizar biopsia del órgano afectado, por lo que la conclusión diagnóstica fue descrita mediante el uso de hallazgos clínicos y bioquímicos sugestivos considerados en las definiciones Okazaki-Umehara 2011 y Umehara 2013.

Conclusiones

La enfermedad por IgG4 continúa siendo una enfermedad rara, de difícil diagnóstico y comportamiento heterogéneo. En todos los centros se debe contar con los insumos para confirmar el diagnóstico inmunohistoquímico, de lo contrario pueden referirse los casos con definición posible o probable acorde a lo descrito en la literatura internacional. Se debe metodizar entre clínicos e investigadores el uso de las

definiciones de hallazgos altamente sugestivos y sugestivos para homogeneizar casuística futura y favorecer la sospecha diagnóstica temprana. El identificar grupos de pacientes con órgano o sistemas con afección en común puede considerarse como opción para la identificación de datos relevantes en el abordaje diagnóstico o alteraciones bioquímicas, lo cual deberá ser comprobado en estudios futuros.

Referencias bibliográficas

1. Mahajan, V. S., Mattoo, H., Deshpande, V., Pillai, S. S. & Stone, J. H. IgG4-related disease. *Annu. Rev. Pathol.* **9**, 315–347 (2014).
2. Umehara, H. *et al.* A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod. Rheumatol.* **22**, 1–14 (2012).
3. Stone, J. H. *et al.* Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum.* **64**, 3061–3067 (2012).
4. Kamisawa, T., Zen, Y., Pillai, S. & Stone, J. H. IgG4-related disease. *Lancet* **385**, 1460–1471 (2015).
5. Stone, J. H., Zen, Y. & Deshpande, V. IgG4-Related Disease. *N. Engl. J. Med.* **366**, 539–551 (2012).
6. SCHAFFER, A. J. & JACOBSEN, A. W. MIKULICZ'S SYNDROME. *Am. J. Dis. Child.* **34**, (1927).
7. Martínez-Valle, F., Orozco-Gálvez, O. & Fernández-Codina, A. Update in etiopathogeny, diagnosis and treatment of the IgG4 related disease. *Med. Clin.*

- (*Barc*). **151**, 18–25 (2018).
8. Wallace, Z. S. *et al.* IgG4-related disease: Clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol.* **67**, 2466–2475 (2015).
 9. Koizumi, S. *et al.* Organ correlation in igt4-Related diseases. *J. Korean Med. Sci.* **30**, 743–748 (2015).
 10. Kamisawa, T., Egawa, N. & Nakajima, H. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *Am. J. Gastroenterol.* **98**, 2811–2812 (2003).
 11. Kamisawa, T. *et al.* A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J. Gastroenterol.* **38**, 982–984 (2003).
 12. Kanno, A. *et al.* Nationwide Epidemiological Survey of Autoimmune Pancreatitis in Japan. *Pancreas* **41**, 835–839 (2012).
 13. Kanno, A. *et al.* Nationwide Epidemiological Survey of Autoimmune Pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas* **44**, 535–539 (2015).
 14. Zen, Y. & Nakanuma, Y. IgG4-Related Disease. *Am. J. Surg. Pathol.* **34**, 1812–1819 (2010).
 15. de Buy Wenniger, L. J. M., Culver, E. L. & Beuers, U. Exposure to occupational antigens might predispose to IgG4-related disease. *Hepatology* **60**, 1453–1454 (2014).
 16. Inoue, D. *et al.* IgG4-related disease: Dataset of 235 consecutive patients. *Med. (United States)* **94**, 1–8 (2015).

17. Herrera van Oostdam, D. A. *et al.* Enfermedades relacionadas con IgG4, diagnóstico histopatológico retrospectivo. Prevalencia en un hospital universitario. *Reumatol. Clin.* **11**, 335–339 (2015).
18. Silva, N. *et al.* Histological and clinical characteristics of cases of immunoglobulin G4-related disease in a tertiary hospital, in Cali, Colombia. *Rev. Esp. Patol.* **51**, 224–231 (2018).
19. Nutt, S. L., Hodgkin, P. D., Tarlinton, D. M. & Corcoran, L. M. The generation of antibody-secreting plasma cells. *Nat. Rev. Immunol.* **15**, 160–171 (2015).
20. Xiao, X., Lian, M., Zhang, W., Eric Gershwin, M. & Ma, X. The Immunologic Paradoxes of IgG4-Related Disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **54**, 344–351 (2018).
21. Khosroshahi, A., Bloch, D. B., Deshpande, V. & Stone, J. H. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum.* **62**, 1755–1762 (2010).
22. Moriyama, M. & Nakamura, S. Th1/Th2 Immune Balance and Other T Helper Subsets in IgG4-Related Disease. in 75–83 (2016). doi:10.1007/82_2016_40
23. Zen, Y. *et al.* Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* **45**, 1538–1546 (2007).
24. Mattoo, H. *et al.* Clonal expansion of CD4 + cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG 4 -related disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* **138**, 825–838 (2016).

25. Mattoo, H., Stone, J. H. & Pillai, S. Clonally expanded cytotoxic CD4 + T cells and the pathogenesis of IgG4-related disease. *Autoimmunity* **50**, 19–24 (2017).
26. Maehara, T. *et al.* Lesional CD4 + IFN- γ + cytotoxic T lymphocytes in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 377–385 (2017).
27. Brito-Zerón, P., Ramos-Casals, M., Bosch, X. & Stone, J. H. The clinical spectrum of IgG4-related disease. *Autoimmun. Rev.* **13**, 1203–1210 (2014).
28. Ngwa, T. N., Law, R., Murray, D. & Chari, S. T. Serum Immunoglobulin G4 Level Is a Poor Predictor of Immunoglobulin G4–Related Disease. *Pancreas* **43**, 704–707 (2014).
29. Okazaki, K. & Umehara, H. Are classification criteria for IgG4-RD now possible? the concept of IgG4-related disease and proposal of comprehensive diagnostic criteria in Japan. *Int. J. Rheumatol.* **2012**, 1–10 (2012).
30. Deshpande, V. *et al.* Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod. Pathol.* **25**, 1181–1192 (2012).
31. Masaki, Y. *et al.* Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: Analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann. Rheum. Dis.* **68**, 1310–1315 (2009).
32. Deng, C. *et al.* Histopathological diagnostic value of the IgG4 +/IgG + ratio of plasmacytic infiltration for IgG4-related diseases. *Med. (United States)* **94**, e579 (2015).
33. Umehara, H. *et al.* Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease–

- Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. *Mod. Rheumatol.* **27**, 381–391 (2017).
34. Umehara, H. *et al.* Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod. Rheumatol.* **22**, 21–30 (2012).
 35. Aggarwal, R. *et al.* Distinctions Between Diagnostic and Classification Criteria? *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. **67**, 891–897 (2015).
 36. Khosroshahi, A. *et al.* International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol.* **67**, 1688–1699 (2015).
 37. Fujita, A., Sakai, O., Chapman, M. N. & Sugimoto, H. IgG4-related Disease of the Head and Neck: CT and MR Imaging Manifestations. *RadioGraphics* **32**, 1945–1958 (2012).
 38. Kutomi, K. *et al.* MR imaging of IgG4-related disease in the head and neck and brain. *Am. J. Neuroradiol.* **33**, 2136–2139 (2012).
 39. *IgG4-Related Disease*. (Springer Japan, 2014). doi:10.1007/978-4-431-54228-5
 40. No Title. doi:10.1097/MPA.0b013e3182142fd2
 41. Ohara, H. *et al.* Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J. Hepatobiliary. Pancreat. Sci.* **19**, 536–542 (2012).
 42. Kawano, M. *et al.* Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin. Exp. Nephrol.* **15**, 615–626 (2011).

43. Tang, X. *et al.* Evaluation of diagnostic criteria for IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Diagn. Pathol.* **10**, 83 (2015).
44. No Title. doi:10.1007/s10384-014-0352-2
45. Matsui, S. *et al.* Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. *Respir. Investig.* **54**, 130–132 (2016).

Anexos
ANEXO 1

Criterios diagnósticos inclusivos					
	Hallazgos clínicos	Hallazgos laboratorio	Hallazgos radiológicos:	Hallazgos histopatológicos	Confirmación diagnóstica
Criterios comprensivos Okazaki, et al (2011) ³⁴ Umehara-	1. Edema o masas/ localizado o difuso / uno o múltiples órgano	2. IgG4 > 135mg/d L	NE	3. Infiltración linfocitaria y plasmacítica marcada, fibrosis. Infiltración por células plasmáticas IgG4+: Proporción células IgG4+/IgG+ >40% e Infiltrado plasmocitario IgG4+ >10/campo	Definitivo: 1+2+3 Probable: 1+3 Posible: 1+2

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">UMEHARA (2013)³⁹</p>	<p>Altamente sugestivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edema simétrico de glándulas lacrimales, parótidas o submandibulares • pancreatitis autoinmune • seudotumor inflamatorio • fibrosis retroperitoneal • Sospecha de enfermedad de Castleman <p>Sugestivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edema unilateral de glándula lacrimal, parótida o submandibular • Seudo tumor orbital, • colangitis esclerosante, • prostatitis • Paqui meningitis • Hipófisis • aneurisma inflamatorio 	<p>Altamente sugestivos: IgG4 > 135mg/dL</p> <p>Sugestivos: Hipergammaglobulinemia no explicada, hipocomplementemia, hiper IgE o eosinofilia, adenopatías por medicina nuclear</p>	<p>NE</p>	<p>Altamente sugestivo: células IGG4+, > 40% del total de células IgG+</p>	<p>NE</p>
--	---	---	-----------	---	-----------

Anexo 1.2 Criterios órgano específicos					
	Hallazgos clínicos	Hallazgos laboratorio(IgG4>135 mg/dL)	Hallazgos radiológicos:	Hallazgos histopatológicos	Confirmación diagnóstica
Páncreas ⁴⁰	-	X	X	X	Definitivo Probable
Vía biliar (Colangitis esclerosante) ⁴¹	-	X	X	X	Definitivo Probable Posible
Renal ⁴² (Nefritis intersticial ⁴³)	X	X	X	X	Definitivo Probable Posible
Oftálmica ⁴⁴	X	X	-	X	Definitivo Probable Posible
Respiratoria ⁴⁵	-	X	X	X	Definitivo Probable Posible

X-Incluye como criterios diagnósticos

Cronograma de Actividades.

	Febrero- Marzo 2019	Abril 2019	Mayo 2019	Junio 2019	Julio 2019
Redacción y revisión de protocolo	XXXXX				
Revisión y corrección por tutor	XXXXX				
Registro en Comisión Local de Investigación	XXXXX				
Correcciones de Protocolo	XXXX	XXXX			
Recolección de datos		XXXX	XXXX		
Redacción de hallazgos				XXXX	
1ª y 2a revisión de escrito				XXXXXX	
Edición y redacción final					XXXXXX