



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

MANIFESTACIONES CLÍNICAS E  
HISTOPATOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD DE  
MIKULICZ ASOCIADA A IGG4-RD CON DIAGNÓSTICO  
DIFERENCIAL DE SÍNDROME DE SJÖGREN.

T E S I N A

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**CIRUJANA DENTISTA**

P R E S E N T A:

TANIA MIRÓ CARRILLO

TUTOR: Esp. RICARDO MICHIGAN ITO MEDINA

CIUDAD DE MÉXICO

2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

*A Lilia y Pedro, mis padres, los pilares de mi vida, por darme la oportunidad de tener educación, convertirme en una gran profesionista y forjarme para ser una mejor persona.*

*A José Pablo, mi hermano, por ser mi motivación, mi razón de vivir la vida plenamente y por enseñarme que vivir en tu propio mundo no es tan malo.*

*A Rocío, mi segunda madre, por ser mi inspiración para estudiar ésta profesión que se ha convertido en mi pasión y por ser el ejemplo de que en la vida hay segundas oportunidades.*

*A Chelo, Lilia J. y Ernesto, mis abuelos, por ser mis guardianes en donde quiera que se encuentren, espero encontrarlos en la siguiente vida. A todas las personas importantes en mi vida, mis amigos de la licenciatura, nos esperan cosas grandiosas. A Itzel, Lizbeth, Armida, Adriana, Andrea, mis amigas, por ser mi universo, amarme, apoyarme, y ser la familia que yo escogí desde hace más de 11 años. Las amaré por siempre.*

*A Hannaly, mi amiga y cómplice desde el día uno de la licenciatura en que nos convertimos en universitarias, nos sonreímos y supimos desde ese momento que nos esperaba una gran aventura juntas.*

*A mi familia, por enseñarme el significado de la palabra unión en las buenas y en las malas circunstancias, y por ser mi ejemplo a seguir para superarme cada día.*

*A la C.D. Ma. Eugenia Rodríguez Sánchez y a mi tutor, el Esp. Ricardo M. Ito Medina, gracias por su paciencia y tiempo para guiarme y apoyarme en la elaboración de éste proyecto.*

*A la Facultad de Odontología, por ser mi segundo hogar y a mis profesores por brindarme sus conocimientos e incluso consejos para formarme como futura cirujana dentista.*

*Por último a mi alma mater, la Universidad Nacional Autónoma de México, por darme la oportunidad de pertenecer a la máxima casa de estudios, y vivir la experiencia de ser universitaria, por siempre orgullosamente UNAM.*

*Por mi raza, hablará el espíritu.*

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>4</b>
<b>OBJETIVO .....</b>	<b>7</b>
<b>CAPÍTULO 1 GENERALIDADES DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO .....</b>	<b>8</b>
1.1 Estructura del Sistema Inmunológico .....	8
1.1.1 Órganos linfoides .....	8
1.1.2 Células leucocitarias.....	9
1.1.3 Células presentadoras de antígenos .....	14
1.2 Mecanismo de defensa del organismo inespecífico o innata .....	15
1.2.1 Respuesta inflamatoria .....	16
1.2.2 Mecanismo antivírico.....	17
1.2.2.1 Mediadores de la respuesta inflamatoria.....	18
1.2.2.2 Citocinas.....	19
1.2.2.3 Sistema de Complemento.....	22
1.3 Mecanismo de defensa del organismo específico o adquirido.....	24
1.3.1. Inmunidad humoral .....	24
1.3.1.1 Inmunoglobulinas .....	25
1.3.2 Inmunidad celular .....	27
<b>CAPÍTULO 2 ENFERMEDAD RELACIONADA A IGG4 (IGG4-RD) .....</b>	<b>28</b>
2.1 Antecedentes, etiología y epidemiología .....	28
2.2 Fisiopatología de IgG4-RD.....	31
2.3 Pruebas de diagnóstico.....	34
2.4 Pruebas histopatológicas de IgG4-RD.....	37
2.5 Características clínicas y diagnóstico diferencial .....	40
2.6 Tratamiento y pronóstico .....	42
<b>CAPÍTULO 3 ENFERMEDAD DE MIKULICZ (EM) .....</b>	<b>45</b>
3.1 Anatomía de las glándulas salivales y lagrimales.....	45
3.2 Fisiopatología de la enfermedad de Mikulicz .....	55
3.3 Características clínicas de la enfermedad de Mikulicz.....	55
3.4 Características histopatológicas .....	57
4.1 Fisiopatología de síndrome de Sjögren.....	61
4.2 Pruebas histopatológicas.....	62
4.3 Diagnóstico diferencial con enfermedad de Mikulicz.....	63
.....	68
4.4 Cuadro clínico .....	68
4.5 Tratamiento.....	70
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>73</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>75</b>

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD del inglés *IgG4-related disease*) es definida como una condición fibroinflamatoria sistémica con múltiples manifestaciones clínicas. De etiología desconocida Es caracterizada por concentraciones elevadas de IgG4 (>135 mg/dL aprox.), presenta fibrosis estoriforme y edema tisular enmarcado por infiltración plasmática vinculada a la IgG4. Hay afección a nivel de páncreas, ganglios linfáticos, pulmones, glándulas salivales y lagrimales.

La inmunoglobulina G4 (IgG4) es la menos común de las cuatro subclases de inmunoglobulinas tipo G. Abarca del 3 al 6% de la totalidad de la fracción de IgG4. Su concentración es de 0.3-0.5 mg/mL, varía el estado de salud del paciente y tiende a incrementarse con la edad. Su estructura es bastante similar a las demás subclases de inmunoglobulinas tipo G.

La IgG4-RD también es denominada como enfermedad de Mikulicz (EM), y esta constituida por cierto número de condiciones que están clasificadas previamente acorde al órgano afectado, por ejemplo, pancreatitis autoinmune tipo 1 (PAI), enfermedad de Mikulicz (EM), dacrioadenitis, linfadenopatía, fibrosis retroperitoneal, nefritis intersticial, prostatitis, tiroiditis de Riedel, sialodentitis esclerosante (tumor de Küttner). La localización más frecuente incluye al páncreas y las glándulas salivares.<sup>1,2</sup>

En el presente aún no se ha establecido un criterio universal con respecto a su diagnóstico definitivo, ya que tiene características compartidas con muchas otras enfermedades, como las anteriormente mencionadas. Sin embargo la presencia de alguna de éstas enfermedades, como por ejemplo; PAI nos da la

pauta para realizar las diferentes pruebas de diagnóstico indicadas para poder llegar a un diagnóstico específico.

Posteriormente se ha considerado a la EM como parte del síndrome de Sjögren (SS) primario, ya que al igual que el SS presenta afectación de las glándulas salivales y lagrimales; sin embargo la EM tiene características autoinmunes diferentes a el SS. En 2001, se reportó en pacientes con PAI concentraciones serológicas elevadas de IgG4, así como se encontraron otras disfunciones de varios órganos que son asociadas con EM y PAI, y finalmente en 2011, se estableció la nomenclatura de IgG4-RD.

La clave para poder diagnosticar IgG4-RD son las pruebas histopatológicas, serológicas e inmunohistoquímicas, en ellas se debe apreciar infiltrado inflamatorio de IgG4, un patrón de fibrosis estoriforme, obliteración venular (flebitis obliterativa) y leve a moderada eosinofilia, todas estas características son observadas con frecuencia en los tejidos de los pacientes afectados por esta enfermedad.

La EM es muy característica de la IgG4-RD, en donde hay un engrosamiento recurrentemente bilateral de las glándulas lagrimales y salivales: parótidas y submandibulares. Esta forma de la enfermedad afecta primordialmente a hombres y hay mayor afectación de las glándulas submandibulares, excluyendo así al síndrome de Sicca o la presencia de anticuerpos anti-SS-A y anti-SS-B, que es lo que lo diferencia histopatológicamente del síndrome de Sjögren.

La mayoría de las manifestaciones de la IgG4-RD responden satisfactoriamente a la farmacoterapia con glucocorticoides (GC's), utilizada como primer línea de tratamiento, y casi no se han reportado casos en los que se sospeche de malignidad, por lo tanto su pronóstico es favorable. Sin

embargo puede haber remisión dependiendo la dosificación que se haya manejado, es por eso que se mantiene en constante observación a los pacientes y se les aplica de manera periódica pruebas de laboratorio serológicas, histopatológicas, inmunohistoquímicas e imagenológicas.<sup>3</sup>

## **OBJETIVO**

Conocer las características y manifestaciones clínicas e histopatológicas de la enfermedad de Mikulicz asociada a la enfermedad relacionada a inmunoglobulina G4, con base a la revisión bibliográfica, diferenciarla del síndrome de Sjögren, así como conocer las medidas preventivas y manejo farmacoterapéutico en los procedimientos dentales para evitar complicaciones con este síndrome.



# CAPÍTULO 1 GENERALIDADES DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

## 1.1 Estructura del Sistema Inmunológico

Primeramente hay que definir a la inmunidad como resistencia a la enfermedad. Inmunidad viene del latín *inmunitas*, que significa “libre” o “exento de”. Así mismo, el sistema inmunológico o inmune es el encargado del reconocimiento y diferenciación de lo que es propio del organismo y de lo que es ajeno a él, éste incluye un conjunto de células, tejidos y moléculas que proporcionan defensa contra los posibles agentes patógenos potenciales. Y la reacción coordinada de estas estructuras se llama respuesta inmunológica o inmunitaria. De igual manera, ayuda a mantener la homeostasis del cuerpo participando en el inicio de la reparación tisular, así como en la eliminación de células transformadas y células muertas.<sup>4-6</sup>

### 1.1.1 Órganos linfoides

Con respecto a los tejidos del sistema inmune son los órganos linfáticos primarios o generadores, en los que los linfocitos T y B maduran y son capaces de responder a los antígenos, estos incluyen: la médula ósea y el timo. Por otro lado, los órganos linfáticos secundarios o periféricos, es en donde se inician las respuestas inmunitarias adaptativas frente a los microbios, estos comprenden: el bazo, los ganglios linfáticos, sistemas inmunitarios cutáneo y mucoso. Los antígenos son cualquier sustancia que es reconocida por los linfocitos o los anticuerpos.<sup>4-6</sup> Figura 1

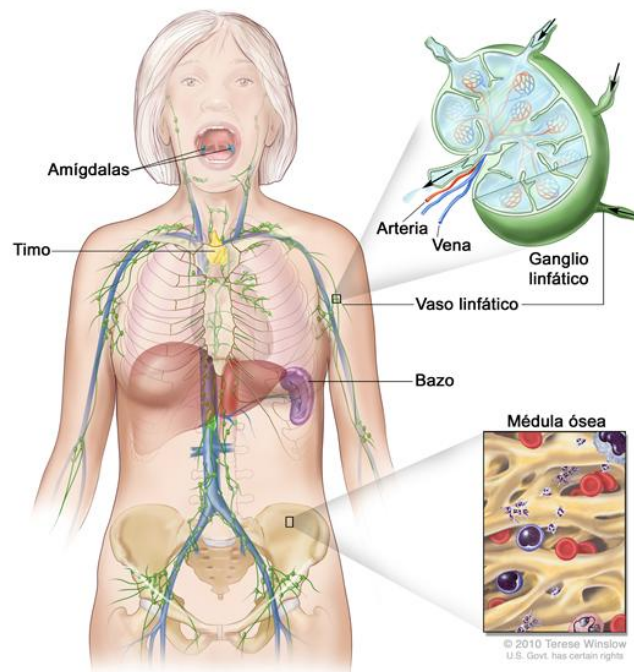


Figura 1 Sistema Linfático.<sup>7</sup>

### 1.1.2 Células leucocitarias

Las principales células del sistema inmunitario son: monocitos (macrófagos), linfocitos B y T. Éstas células son provenientes de la diferenciación de la célula madre hematopoyética (hematopoyesis). Este proceso se lleva a cabo en la médula ósea, y en el timo, donde los linfocitos T completan su maduración (timopoyesis).

Los leucocitos se clasifican en granulares (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y no granulares (monocitos y linfocitos) que surgen de las células mieloides, y éstas a su vez surgen de la hematopoyesis. Se encuentran en torrente sanguíneo,  $7.3 \times 10^3$ / mm en condiciones normales. Todos los leucocitos granulares tienen un núcleo multilobulado, lo que los diferencia fácilmente de los linfocitos, ya que su núcleo es redondo y de los monocitos que tienen un núcleo más grande en forma de riñón o herradura.<sup>5,8</sup> Figura 2

## Células Sanguíneas

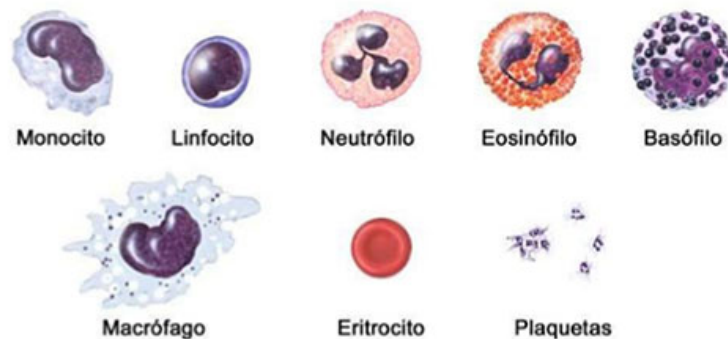


Figura 2 Células sanguíneas.<sup>9</sup>

Los leucocitos granulares se clasifican en:

- **Neutrófilos:** También llamados leucocitos polimorfonucleares (PMN) Constituyen la mayor parte (50-70%) de los leucocitos en sangre. Después de ser liberados de la médula ósea, circulan durante 7 a 10 horas antes de llegar a los tejidos, en donde tienen un lapso de vida de solo algunos días. Son la primera línea de defensa ante cualquier infección que se presente en el organismo, como resultado hay un aumento considerable en el número de neutrófilos circulantes (leucocitosis). De igual manera, son las células dominantes en la inflamación aguda, considerando así que su principal función es llevar a cabo el proceso de fagocitosis y destrucción de los microbios.
- **Basófilos:** No son fagocíticos, son relativamente raros en la circulación sanguínea (<1%) pero pueden ser muy potentes. Su contenido son gránulos de proteínas basófilas, como son: la heparina y la histamina. En el momento en que se unen a anticuerpos circulantes, éstas se liberan y pueden apreciarse más en sintomatología de alergia.

- Eosinófilos: Son células fagocíticas, se encuentran entre el 1 y 3% en sangre. Su mayor defensa es contra los parásitos multicelulares, incluyendo gusanos. Comúnmente se encuentran alrededor de los gusanos invasivos, cuyas membranas son dañadas por las proteínas que los eosinófilos liberan. De igual manera que los basófilos se aprecian mejor en sintomatología de asma y alergia.

Los leucocitos no granulares se clasifican en:

- ❖ Monocitos: Su forma diferenciada son los macrófagos y constituyen alrededor de 5 a 10% de los leucocitos. Al contrario de los neutrófilos, cuando los monocitos son liberados a tejidos extravasculares, sobreviven por largos períodos de tiempo. Producen citocinas que inician y regulan la inflamación, ingieren, destruyen los microbios, y eliminan los tejidos muertos para iniciar el proceso de la reparación tisular. Asimismo los macrófagos tienen receptores para activar el sistema de complemento y anticuerpos, que también se expresan en los neutrófilos.
- ❖ Linfocitos: Son las únicas células que producen receptores específicos frente a antígenos y son los mediadores en la respuesta inmunitaria adaptativa. Se encuentran entre  $0.5-1 \times 10^{12}$  en el organismo, en donde circulan por la sangre y la linfa, y migran hacia los espacios tisulares y los órganos linfoides. Se distinguen de otras células, por tener en su superficie proteínas receptoras usando grupos de anticuerpos monoclonales. Su nomenclatura es la designación numérica del grupo de diferenciación (CD, *cluster of differentiation*)
  - Linfocitos tipo B: Su designación de letra “B” es por su sitio de maduración en la médula ósea (*bone marrow*). Son las únicas

células capaces de producir anticuerpos. Mediadores de la inmunidad humoral, cada célula B expresan formas de anticuerpos en su superficie que sirven de receptores que reconocen antígenos e inician el proceso de activación de las células. De igual manera, los antígenos solubles y los que se encuentran en la superficie de los microbios y otras células pueden unirse a estos receptores e iniciar el proceso de activación. Esto a su vez, conduce a que haya más secreción de formas de anticuerpos con la misma especialidad antigénica que los receptores de la membrana.

- Linfocitos tipo T: Su designación de letra “T” es por su sitio de maduración en el timo y estos son responsables de la inmunidad celular. Al igual que el linfocito B, expresan un receptor de unión que solo reconocen antígenos procesados (péptidos) unidos a proteínas de membrana celular llamadas moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC del inglés *major histocompatibility complex*). Existen dos versiones del MHC: moléculas del MHC clase I, que están expresadas en casi todas las células nucleadas y moléculas del MHC clase II, que son expresadas por células presentadoras de antígeno y por unos tipos de células durante la respuesta inflamatoria. Éstas moléculas tienen la capacidad para formar complejos con antígeno, esto permite a las células colocar en su superficie proteínas internas (extrañas y propias) llamadas CD.
- Linfocitos T cooperadores o auxiliares: Son denominados así por los CD4<sup>+</sup> porque ayudan a los linfocitos B a producir anticuerpos y a los fagocitos a destruir los microbios ingeridos. Algunos CD4<sup>+</sup>

pertenecen a un subgrupo que impide o limita las respuestas inmunitarias; estos se llaman linfocitos reguladores.

- Linfocitos T citotóxicos (CTL del inglés *cytotoxic T lymphocytes*): Son denominados así por los CD8<sup>+</sup>, vigila las células del organismo y eliminan las células que albergan antígeno extraño formando complejos con el MHC clase I, como son: células infectadas por virus, células tumorales, y células de un injerto de tejido extraño.
- Células asesinas naturales (NK del inglés *natural killers*): Constituyen del 5 al 10% de los linfocitos en sangre. Son células que están estrechamente relacionadas con linfocitos B y T, sin embargo no expresan receptores específicos para antígeno y son parte de la respuesta inmunitaria innata. Distinguen las células que deben ser eliminadas de las células normales por la ausencia del MHC clase I, ya que éste es expresado por todas las células normales, pero es regulado de manera descendente por algunos tumores y en respuestas hacia infecciones virales.<sup>4,5</sup>

Figura 3

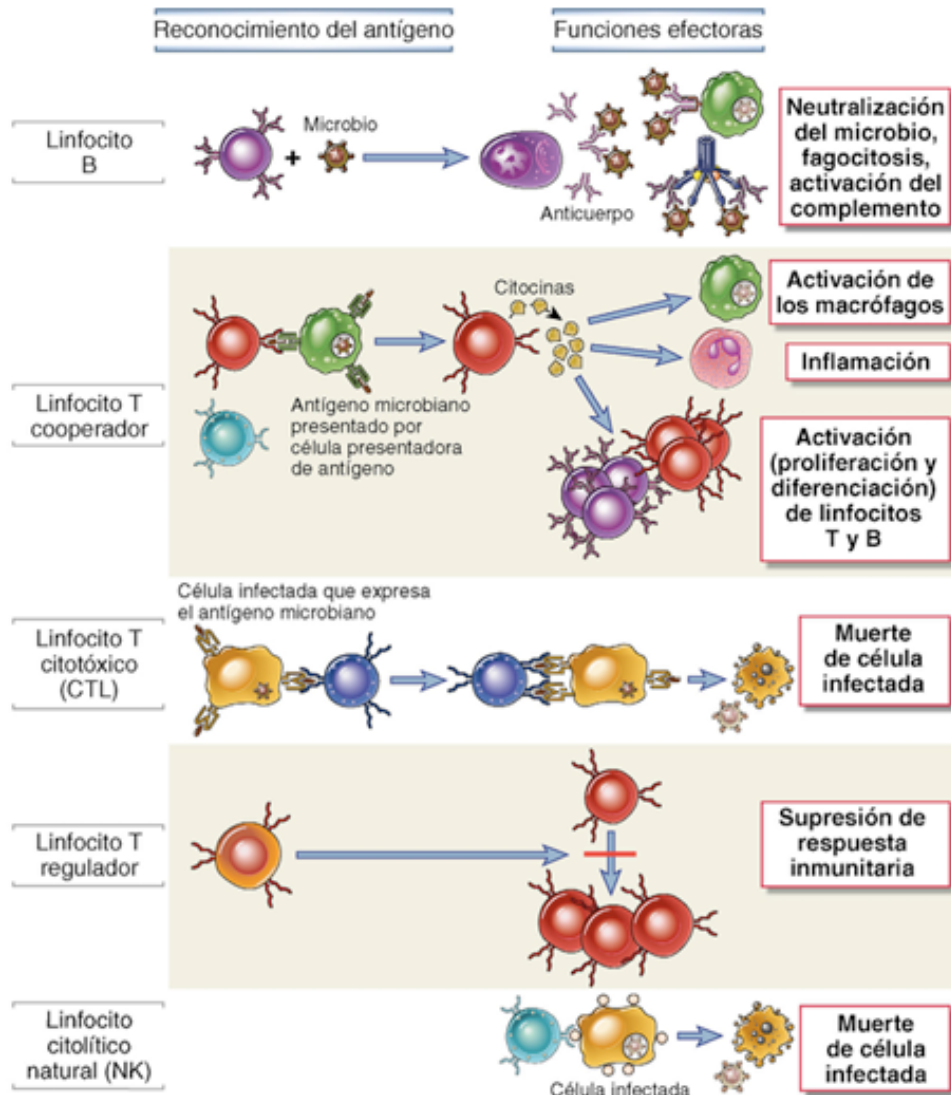


Figura 3 Tipos de linfocitos.<sup>10</sup>

### 1.1.3 Células presentadoras de antígenos

Con respecto a los sitios de entrada más habituales para los microbios, como son: la piel, el tubo digestivo y las vías respiratorias, contienen células presentadoras de antígenos (APC, del inglés *antigen-presenting cells*) especializadas, localizadas en el epitelio y que capturan antígenos, los transportan a los tejidos linfáticos periféricos y los muestran (presentan) a los linfocitos.

Para entender mejor la función de los APC, existe un tipo de células llamadas células dendríticas debido a sus largas prolongaciones membranas. Éstas células capturan antígenos proteínicos de los microbios que ingresan a través de los epitelios y los transportan a los ganglios linfáticos regionales, en donde muestran porciones de los antígenos para su reconocimiento por los linfocitos T. De igual manera pueden ser fagocitados por los macrófagos que se encuentran en diversos tejidos y órganos.

Por otro lado, se sabe poco acerca de las células presentadoras de antígeno a los linfocitos, ya que éstos son capaces de reconocer directamente los antígenos de los microbios, o también los macrófagos que recubren los conductos linfáticos pueden capturar antígenos y presentarlos a los linfocitos B.<sup>4</sup>

## 1.2 Mecanismo de defensa del organismo inespecífico o innata

La inmunidad innata o inespecífica también es llamada natural, ya que es la que se encuentra en el ser humano sano desde su nacimiento. Por consiguiente es la que media la protección inicial frente a las infecciones, está preparada para bloquear la entrada de microbios y eliminar con rapidez a los que entren en los tejidos del huésped. Como primer línea de defensa, se encuentra a las barreras epiteliales, incluyendo la piel, y las barreras mucosas (pulmón, tubo digestivo, vía urogenital).<sup>4-6</sup> Figura 4.

Las dos principales reacciones con las que el sistema inmunitario innato responde ante los microbios son: la respuesta inflamatoria y el mecanismo antivíricos.<sup>4-6</sup>



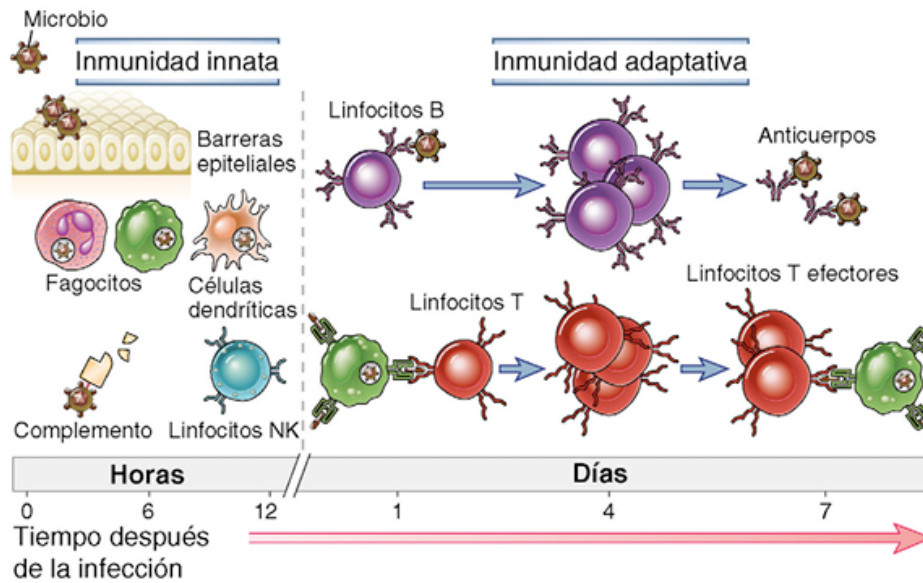


Figura 4 Inmunidad innata y adaptativa.<sup>10</sup>

### 1.2.1 Respuesta inflamatoria

La inflamación, es el reclutamiento de leucocitos sanguíneos circulantes (p. ej., fagocitos y linfocitos) y proteínas plasmáticas (p.ej., sistema de complemento, anticuerpos, fibrinógeno) también citocinas en las zonas de infección, en donde destruyen a los microbios y empieza la reparación tisular.

Se clasifica en: inflamación aguda y crónica. La inflamación aguda se caracteriza por ser a corto plazo, con sintomatología, hay presencia de exudado rico en proteínas y neutrófilos que combaten la infección, por ejemplo, cuando hay daño tisular local y es seguido por curación. Por otro lado, la inflamación crónica se caracteriza por ser a largo plazo, puede durar semanas o meses y desarrollarse por diferentes causas: progresión de una inflamación aguda, episodios recurrentes de inflamación aguda, inflamación crónica *in novo*, por ejemplo, infecciones virales, bacterias resistentes (*Treponema pallidum*), algunos hongos, agentes tóxicos (por exposición prolongada) y enfermedades autoinmunes. Hay presencia de macrófagos, linfocitos, células plasmáticas y fibroblastos.<sup>5,6</sup> Figura 5

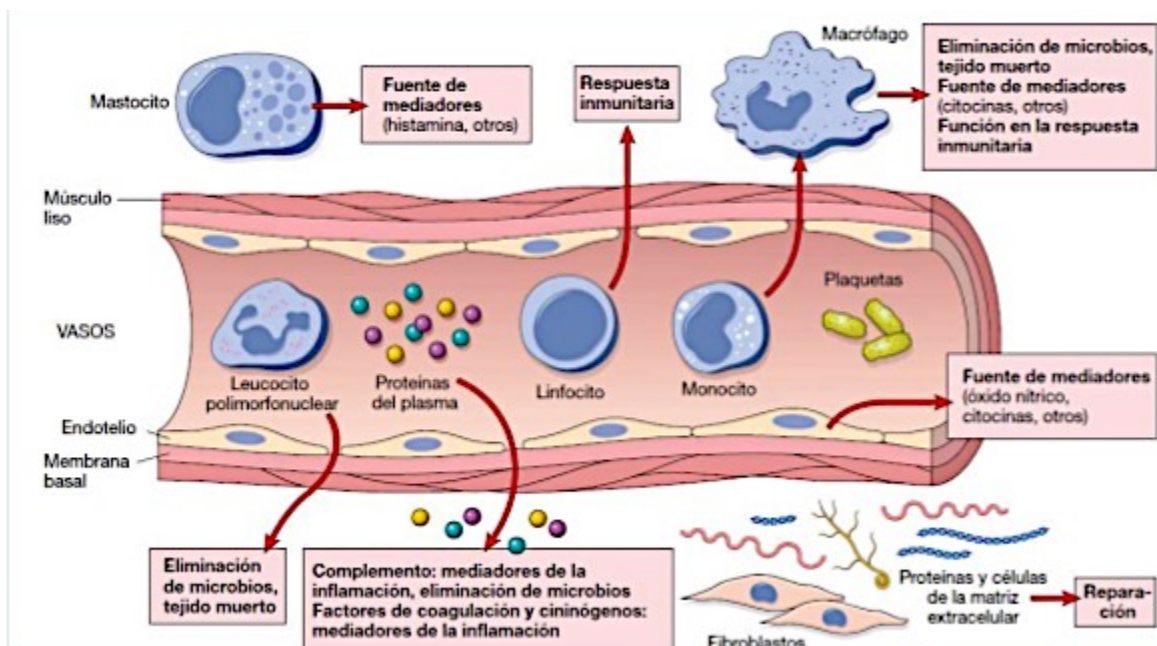


Figura 5 Respuesta inflamatoria aguda.<sup>30</sup>

### 1.2.2 Mecanismo antivírico

La defensa contra los virus es un tipo especial de respuesta del huésped en el que participan los interferones, linfocitos NK y otros mecanismos. Los IFN tipo I inducen la resistencia a la infección y a la replicación vírica, lo que se denomina estado antivírico. El IFN tipo I (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ ), secretan muchos tipos celulares infectados por virus. En el momento en que los IFN tipo I, secretados por las células dendríticas u otras células infectadas se unen al receptor para el IFN en las células adyacentes no infectadas, se activan vías de transmisión de señales que inhiben la replicación vírica y destruyen los genomas del virus. Las células infectadas por virus pueden ser eliminadas por los linfocitos NK. Los IFN tipo I aumentan la capacidad de los linfocitos NK de matar las células infectadas. La respuesta innata a las infecciones víricas incluye una potencialización de la apoptosis de las células infectadas que ayuda a eliminar lo que resta de la infección.<sup>4</sup>

### 1.2.2.1 Mediadores de la respuesta inflamatoria

En los fenómenos hemodinámicos vasculares y celulares que se dan al momento de la respuesta inflamatoria, ésta es regulada por una serie de mediadores químicos que se encuentran en las células que están presentes en el plasma, y son sintetizadas por el hígado. Entre los de mayor importancia se encuentran las aminas vasoactivas (histamina y serotonina), el factor activador de plaquetas (FAP) y los mediadores químicos que su transcripción se regula por el factor de transcripción NF<sub>κ</sub>B, y por otro lado, los sistemas de proteasas plasmáticas, sistema del complemento, el de coagulación-fibrinólisis y el de cininas (cuadro 1).<sup>6</sup>

CUADRO 1 MEDIADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACIÓN		
MEDIADOR QUÍMICO	FUNCIÓN	FUENTE(S) CELULARE(S)
<b>HISTAMINA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Vasodilatador</li> <li>✓ Aumenta la permeabilidad vascular</li> <li>✓ Es liberada a consecuencia de traumatismos, activación del sistema del complemento y alérgenos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Gránulos de células cebadas</li> <li>✓ Basófilos</li> <li>✓ Plaquetas</li> </ul>
<b>SEROTONINA (5-HIDROXITRIPTAMINA)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Es liberada por el PAF</li> <li>✓ Vasodilatación</li> <li>✓ Aumenta la permeabilidad vascular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Plaquetas</li> <li>✓ Células cebadas</li> </ul>
<b>Factor NF<sub>κ</sub>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Factor de transcripción nuclear común a IL-6, IL-2 y selectina-E</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Factor común a: citocinas, moléculas de adhesión óxido nítrico síntesis inducible éste genera óxido nítrico</li> </ul>

CONTINUA...

CONTINUA...

<p><b>Eicosanoides (der. ácido araquidónico)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Vía ciclooxigenasa; Prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> y PGD<sub>2</sub>): producen vasodilatación, fiebre y dolor.</li> <li>Tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>): Provocan agregación plaquetaria y vasoconstricción</li> <li>✓ Vía lipooxigenasa: Leucotrienos (C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> y E<sub>4</sub>): Aumentan la permeabilidad vascular, quimiotaxis, broncoconstricción</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Neutrófilos</li> <li>✓ Células Cebadas</li> <li>✓ Monocitos</li> </ul>
--	---	---

### 1.2.2.2 Citocinas

Son un grupo amplio de moléculas, la mayoría glicoproteínas sintetizadas y secretadas por los linfocitos T (linfocinas) y macrófagos (monocinas), se producen durante la respuesta inmune e inflamatoria y presentan actividad estimuladora o inhibidora sobre ellas u otras células, por lo tanto hay eventos de amplificación o inhibición de la respuesta inmunológica. De igual manera, modulan las reacciones del organismo contra los antígenos extraños o agentes que lesionan, ya que regulan el crecimiento, la movilidad y la diferenciación de leucocitos y otras células.<sup>4</sup> Figura 6

Las citocinas incluyen al grupo de las linfocinas, monocinas, interleucinas e interferones. A continuación se mencionan las principales citocinas de la inmunidad innata y algunas características de ellas. Obsérvese que el IFN- $\gamma$  y el TGF- $\beta$  también pertenecen a la inmunidad adaptativa (cuadro 2).<sup>4</sup>

<b>CUADRO 2 PRINCIPALES CITOCINAS EN LA INMUNIDAD INNATA</b>		
<b>CITOCINA</b>	<b>FUENTE(S) CELULARE(S) PRINCIPAL(ES)</b>	<b>DIANA CELULARES Y EFECTOS BIOLÓGICOS PRINCIPALES</b>
<b>Factor de necrosis tumoral (TNF)</b>	Macrófagos, linfocitos T, mastocitos	Células Endoteliales: activación (inflamación y coagulación) Neutrófilos: activación Hipotálamo: fiebre Hígado: síntesis de proteínas de fase aguda Músculo, grasa: catabolismo (caquexia) Muchos tipos cel. apoptosis
<b>Interleucina 1 (IL-1)</b>	Macrófagos, células dendríticas, endoteliales, epiteliales y mastocitos	Células Endoteliales: activación (inflamación y coagulación) Neutrófilos: activación Hipotálamo: fiebre Hígado: síntesis de proteínas de fase aguda Linfocitos T: diferenciación Th17
<b>Quimiocinas</b>	Macrófagos, células dendríticas, endoteliales, epiteliales, linfocitos T, fibroblastos, y plaquetas	Leucocitos: aumento de la afinidad de la integrina, quimiotaxia, activación.
<b>Interleucina 12 (IL-12)</b>	Células dendríticas macrófagos	Linfocitos T y NK: producción de IFN- $\gamma$ , aumento de actividad citotóxica. Linfocitos T: diferenciación Th1
<b>Interferón <math>\gamma</math> (IFN-<math>\gamma</math>)</b>	Linfocitos NK y T	Activación de macrófagos Estimulación de algunas respuestas de anticuerpos.
<b>IFN de tipo I (IFN-<math>\alpha</math>, IFN-<math>\beta</math>)</b>	IFN- $\alpha$ : células, dendríticas, macrófagos IFN- $\beta$ : fibroblastos	Todas las células: estado antivírico, aumento de la expresión de la clase I del MHC Linfocitos NK: activación

CONTINUA...

CONTINUA...

<b>Interleucina 10 (IL-10)</b>	Macrófagos, células dendríticas, linfocitos T	Macrófagos, células dendríticas: inhibición de producción de citocinas y quimiocinas expresión reducida de coestimuladores y moléculas de la clase II de MHC.
<b>Interleucina 6 (IL-6)</b>	Macrófagos, células Endoteliales, linfocitos T	Hígado: síntesis de proteínas de fase aguda Linfocitos B: proliferación de células productoras de anticuerpos.
<b>Interleucina 15 (IL-15)</b>	Macrófagos, otros	Linfocitos NK y T: proliferación
<b>Interleucina 18 (IL-18)</b>	Macrófagos	Linfocitos NK y T: síntesis de IFN $\gamma$
<b>TGF-<math>\beta</math> (factor de crecimiento transformante)</b>	Muchos tipos celulares	Inhibición de la inflamación Linfocitos T: diferenciación de Th 17, linfocitos T reguladores

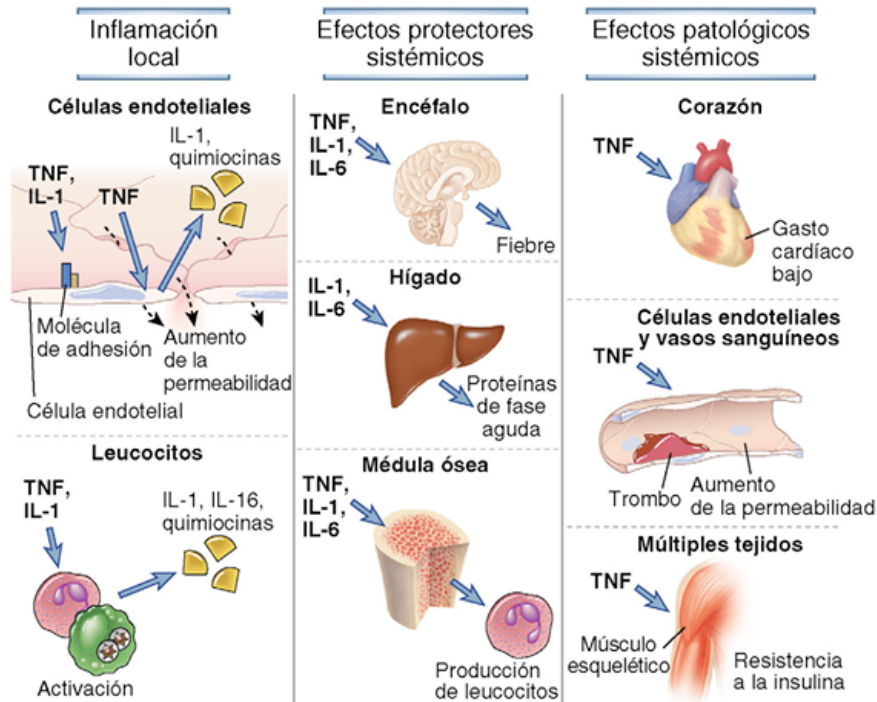


Figura 6 Citocinas en la inflamación.<sup>10</sup>

### 1.2.2.3 Sistema de Complemento

El sistema de complemento es un grupo de proteínas de membrana y circulantes que son importantes al momento de la defensa contra los microbios. Muchas de las proteínas del complemento son enzimas proteolíticas, y la activación del complemento implica la activación secuencial de estas enzimas. La cascada del complemento puede activarse por una de tres vías.

- *Vía alternativa*: es un componente de la inmunidad innata y es desencadenada cuando algunas proteínas del complemento son activadas en las superficies microbianas y no pueden ser controladas, ya que no hay proteínas reguladoras del complemento en los microbios (pero sí en las células del huésped).
- *Vía clásica*: es un componente de la rama humoral de la inmunidad adaptativa y es desencadenada después de que los anticuerpos se unen a los microbios o a otros antígenos.
- *Vía de la lectina*: es un componente de la inmunidad innata, y se activa cuando una proteína plasmática ligadora de glúcidos, la lectina ligadora de manosa (MBL, del inglés *mannosebinding lectin*), se une a residuos manosa terminales situados en las glucoproteínas de superficie de los microbios. Esta lectina activa proteínas de la vía clásica, pero, debido a que la inicia un producto microbiano sin anticuerpos.<sup>4</sup> Figura 6

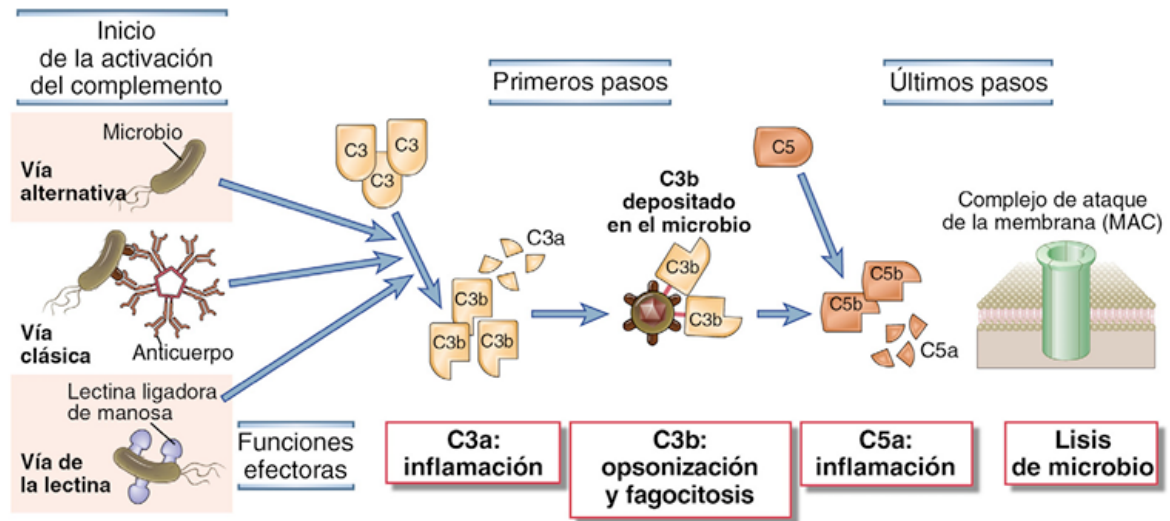


Figura 6 Sistema de complemento.<sup>10</sup>

### Sistema de coagulación-fibrinólisis

Este sistema consta de una serie de proteínas plasmáticas que pueden ser activadas por el *factor de Hageman*. El paso final de la cascada es la conversión del *fibrinógeno* en *fibrina* por la acción de la trombina. En el proceso de esta conversión, se forman fibrinopéptidos que aumentan la permeabilidad vascular y el quimiotactismo de los leucocitos.

### Sistema de las cininas

Un grupo de sustancias activas da lugar a una reacción en cadena y es desencadenado por el *factor de Hageman*; y esto libera la *bradicina*, que es un potente agente que incrementa la permeabilidad vascular y estimula la contracción del músculo liso y la dilatación de los vasos sanguíneos.



## Sistema fibrinolítico

Es un activador del sistema de cininas, activando el plasminógeno, que a su vez es liberado por el endotelio y los leucocitos o la calicreína (proteína plasmática) ésta se une al coágulo de la fibrina en formación para generar plasmina que por sí misma es un potente activador del *factor de Hageman*.<sup>6</sup>

### 1.3 Mecanismo de defensa del organismo específico o adquirido

La inmunidad adaptativa se caracteriza por desarrollarse de forma más lenta que la inmunidad innata y proporciona una defensa más especializada y eficaz contra las infecciones. Es una respuesta mediada por los linfocitos y sus productos, entre ellos los anticuerpos. La respuesta inmune específica comprende dos tipos: *celular* y *humoral*. Por consiguiente, para que se inicie alguna de estas dos respuestas se requiere reconocer el *antígeno* y activar los linfocitos por medio de receptores específicos.

#### 1.3.1. Inmunidad humoral

La inmunidad humoral está mediada por los linfocitos B, que secretan anticuerpos hacia la circulación y los líquidos de las mucosas, y neutralizan y eliminan microbios y toxinas microbianas presentes fuera de las células del huésped, en la sangre, en el líquido extracelular derivadas del plasma y en las luces de los órganos mucosos, como los de los aparatos digestivos y respiratorios. La principal función de los anticuerpos es detener los microbios que están presentes en las superficies de las mucosas y en sangre, en su acceso y colonización de las células y del tejido conjuntivo del huésped. De esta manera, impiden que las infecciones se instauren.

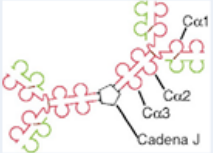
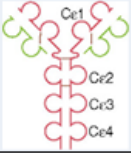
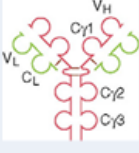
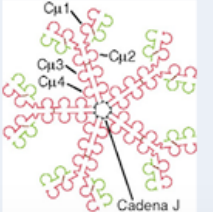
### 1.3.1.1 Inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas (*Ig*) son *proteínas de la familia de las gammaglobulinas* que se combinan de manera específica con la sustancia que indujo su formación, son los efectores principales en la respuesta humoral, y además se forman en respuesta a sustancias extrañas que ingresan al organismo. Se encuentran circulantes en los líquidos corporales y representan el 20% de las proteínas plasmáticas. Se caracterizan por tener *especificidad*, que es la capacidad de distinguir entre muchos antígenos diferentes y también aportan *diversidad*, capacitando al sistema inmunitario para responder a una gran variedad de antígenos.

Una molécula de anticuerpo esta constituida por cuatro cadenas polipeptídicas unidas entre sí mediante puentes disulfuro, son dos cadenas pesadas (*H*, del inglés *heavy*) idénticas codificadas en el cromosoma 14 y dos cadenas ligeras (*L*, del inglés *light*) idénticas codificadas en los cromosomas 2 y 22, cada una con una *región variable* (*V*) y una *región constante* (*C*). La región *C* tiene la capacidad de unirse a otras moléculas que participan en la eliminación de antígenos: entre estas moléculas están los receptores de los fagocitos y las proteínas del sistema de complemento. Por otro lado, la región *V* contiene tres regiones llamadas *CDR* (región determinante de la complementariedad) y la *CDR3* se localiza en la unión de las regiones *V* y *C* y es la porción de la molécula de *Ig* que más contribuye a la unión del antígeno.

Ahora bien, la digestión de una molécula de inmunoglobulina por la papaína (enzima) produce dos fragmentos conocidos como *Fab* (del inglés, *fragment antigen binding*) porción del anticuerpo necesaria para el reconocimiento del antígeno y *Fc* (del inglés, *fragment crystallizable*) que tiende a cristalizarse en solución y determina la actividad biológica de las inmunoglobulinas y los isotipos (clases).<sup>4-6</sup>

De acuerdo con el tipo de cadena *H* se pueden clasificar las diferentes *Ig* como: *gamma* ( $\gamma$ ), *my* ( $\mu$ ), *alfa* ( $\alpha$ ), *delta* ( $\delta$ ), y *épsilon* ( $\epsilon$ ). Esto identifica los isotipos de *Ig* como *IgG*, *IgM*, *IgA*, *IgD*, e *IgE*.<sup>6</sup> Cuadro 3

TABLA 5-2 Isotipos de anticuerpos humanos						
Isotipo de anticuerpo	Subtipos (cadena H)	Concentración sérica (mg/ml)	Semivida en suero (días)	Forma secretada	Funciones	
IgA	IgA1,2 ( $\alpha 1$ o $\alpha 2$ )	3,5	6	IgA (dímero) Monómero, dímero, trímero		Inmunidad de mucosas
IgD	Ninguno ( $\delta$ )	Mínima	3	Ninguna	Receptor para el antígeno del linfocito B virgen	
IgE	Ninguno ( $\epsilon$ )	0,05	2	Monómero de IgE		Defensa contra parásitos helmintos, hipersensibilidad inmediata
IgG	IgG1-4 ( $\gamma 1$ , $\gamma 2$ , $\gamma 3$ o $\gamma 4$ )	13,5	23	Monómero de IgG1		Oponización, activación del complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, inmunidad neonatal, inhibición por retroalimentación de linfocitos B
IgM	Ninguno ( $\mu$ )	1,5	5	Pentámero de IgM		Receptor para el antígeno del linfocito B virgen, activación del complemento

Cuadro 3 Tipos de Inmunoglobulinas.<sup>10</sup>

La *IgG* es un monómero con cuatro subclases. Constituye el 75% de las *Ig* séricas. La subclase 1 (*IgG*<sub>1</sub>) representa del 60 a 70% de los anticuerpos circulantes, la *IgG*<sub>2</sub>, del 19 a 20%, la *IgG*<sub>3</sub>, del 4 al 8% y la *IgG*<sub>4</sub>, del 2 al 6%. La *IgG*<sub>4</sub>, tiene una vida media de 25 a 35 días en el suero con peso molecular de 15kDa; de igual manera es la única *Ig* que puede atravesar la barrera placentaria y transferir inmunidad de la madre al feto. Su función es proteger

al recién nacido en sus primeros meses de vida (también a través del calostro). Se une fuertemente en la respuesta inmune contra toxinas y agentes infecciosos que son incapaces de liberarse de la *IgG* y causar enfermedad. Además tiene la capacidad de fijar el complemento y favorece la respuesta quimiotáctica de los fagocitos.

La *IgG<sub>4</sub>* es incapaz de fijar complemento por la *vía clásica*, sin embargo, lo hace por la *vía alterna*. Está compuesta por dos diferentes brazos *Fab* que reconocen dos diferentes antígenos. Ésta biespecificidad es funcional y monovalente, y es incapaz de acoplar a los antígenos, por lo tanto carece de la capacidad de formar inmunocomplejos. Por esta falta de poder formar inmunocomplejos y la baja afinidad de los receptores *C1q* y *Fc* son considerados que contribuyen para la actividad anti-inflamatoria. La *IgG<sub>1</sub>* e *IgG<sub>3</sub>* en la superficie del antígeno actúan como agente opsonizantes a través de los receptores de los macrófagos.

### 1.3.2 Inmunidad celular

Debido a que los anticuerpos no pueden acceder a los microbios intracelulares, que viven y se dividen dentro de las células infectadas, ésta defensa se conoce como inmunidad celular, porque está mediada por células llamadas linfocitos T. Algunos de estos activan los fagocitos para que eliminen a los microbios que han ingerido en sus vesículas intracelulares. Otros tipos de linfocitos T matan cualquier tipo de célula del huésped que albergue microbios infecciosos en el citoplasma. Por lo tanto, ambos linfocitos reconocen antígenos microbianos que se muestran en las superficies de la célula del huésped, lo que indica que hay un microbio dentro de la célula.<sup>6</sup>

## **CAPÍTULO 2 ENFERMEDAD RELACIONADA A IGG4 (IGG4-RD)**

### **2.1 Antecedentes, etiología y epidemiología**

A través del tiempo, la IgG4-RD ha recibido diferentes denominaciones como diagnóstico, a continuación se mencionaran las más relevantes. Las primeras descripciones sobre las manifestaciones orales asociadas a la IgG4-RD fue publicada a finales del siglo XIX. En 1892, Johann Mikulicz-Radecki describió a un paciente que presentaba dolor y secreción anormal bilateral de las glándulas lagrimales, parótidas, y submandibulares, entonces la denominó como enfermedad de Mikulicz. Luego en el año 1952, se utilizó el término “lesión linfoepitelial benigna”, para denominar una tumoración unilateral o bilateral de la glándula parótida producto de una inflamación benigna de células linfoides, que se pensaba era de origen inflamatorio posteriormente se postuló que la causa era un proceso neoplásico o pseudoneoplásico parte de una alteración de origen inmunitario. Posteriormente en 2001, Hamano et al. reportó concentraciones elevadas de IgG4 en pacientes japoneses con pancreatitis autoinmune (PAI). En 2003 Kamisawa et al. sugirió que la PAI es una enfermedad esclerosante sistémica, basándose en que el páncreas y otro órganos involucrados presentaban fibrosis e infiltración plasmática de IgG4. Después, Chari et al. en 2010 y Shimosegawa et al. en 2011 clasificaron a la PAI con dos subtipos; Tipo 1 y Tipo 2, en donde, la Tipo 1 presenta manifestaciones pancreáticas asociadas a IgG4-RD y que probablemente es una enfermedad sistémica con un proceso inmunológico anormal.

Posteriormente en 2006, Kamisawa y Okamoto et al. encontraron que la mayoría de los pacientes con enfermedad de Mikulicz (EM) mostraban concentraciones serológicas elevadas de IgG4, ausencia de anticuerpos anti-SS-A/Ro o anti-SS-B/La, infiltración plasmática de IgG4 dentro de las glándulas que recuperaban la secreción adecuada bajo el tratamiento con

esteroides. También se dieron cuenta que esta tratamiento resultaba benéfico para pacientes con PAI, colangitis esclerosante, fibrosis retroperitoneal, tiroiditis crónica y nefritis intersticial entre otras. La EM ha sido considerada como una entidad completamente diferente de síndrome de Sjögren (SS), ya que el último no responde al tratamiento con esteroides. Luego, en el mismo año Yamamoto et al. denominó a la enfermedad como síndrome relacionado a IgG4 plasmático sistémico IgG4-SIPS (Del inglés “*systemic IgG4-related plasmacytic síndrome*”), o síndrome linfoproliferativo de IgG4 en múltiples órganos IgG4-MOLPS (Del inglés “*IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative síndrome*”) denominada por Masaki et al. en el 2009, los dos nombres refieren las mismas condiciones de la enfermedad.

Basándose en los descubrimientos mencionados, y mayormente en el Programa de Búsqueda de Enfermedades Intratables por el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón, acordaron el término integral “IgG4-related disease (IgG4-RD)”. Umehara et al. en el año 2012 menciona que la patogénesis y fisiopatología aún son desconocidas. Finalmente en el mismo año, se llevó a cabo el 1er. Simposio de IgG4-RD en Boston (a cargo del profesor Stone del Hospital General de Massachussetts) ,en donde, Deshpande y Stone et al. retomaron el concepto de la enfermedad que se definió en Japón y propusieron establecer nomenclaturas individuales para las lesiones patológicas propias de IgG4-RD que se presentan en diferentes órganos (cuadro 4).<sup>3</sup>

**CUADRO 4 ANTECEDENTES DE IGG4-RD**

AUTORES (AÑO)	ACONTECIMIENTOS
Mikulicz et al. (1892)	Enfermedad de Mikulicz ( <i>Z. Chir Fesrschr</i> )
Sarles et al (1961)	Hipergammaglobulinemia en CP ( <i>Am J Dig D</i> )

CONTINUA...

CONTINUA...

Comings et al. (1967)	Fibroesclerosis multifocal familiar ( <i>Ann Inter Med</i> )
Küttner et al. (1972)	Tumor de Küttner ( <i>Acta Otolaryngol</i> )
Kawaguchi et al. (1991)	Pancreatitis esclerosante linfoplasmática ( <i>Human Pathol</i> )
Yoshida et al. (1995)	Pancreatitis autoinmune ( <i>Dig Dis Sci</i> )
Hamano et al. (2001)	Altos niveles de IgG4 en PAI ( <i>N Eng J Med</i> )
Sociedad del páncreas Japón (2002)	Criterio para el diagnóstico clínico de PAI 200 ( <i>Suizo</i> )
Okazaki et al. (2006)	Criterio para el diagnóstico clínico de PAI 2006 ( <i>J Gastroenterol</i> )
Chari et al. (2006)	Criterio Mayo ( <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> )
Kamisawa et al. (2006)	Enfermedad esclerosante relacionada a IgG4 ( <i>J Gastroenterol</i> )
Yamamoto et al. (2006)	Enfermedad plasmacítica relacionada a IgG4 ( <i>Mod Rheumatol</i> )
Masaki et al. (2009)	Síndrome linfoproliferativo multi-órganos IgG4 (MOLPS) ( <i>Ann Rheum Dis</i> )
Shimosegawa et al. (2011)	Consenso Internacional para el criterio del diagnóstico (ICDC) de PAI ( <i>Pancreas</i> )
Umehara et al. (2012)	Criterio para el diagnóstico integral de IgG4-RD y concepto de IgG4-RD ( <i>Mod Rheumatol</i> )
Desphande et al. (2012)	Consenso Internacional de Patología para IgG4-RD ( <i>Mod Phatol</i> )
Stone et al. (2012)	Nomenclaturas ind. para las manifestaciones de cada órgano con IgG4-RD ( <i>Arthritis Rheum</i> )

La etiología de la enfermedad sigue siendo desconocida; se dice, que es causada por anomalías en los mecanismos inmunológicos del organismo. Los órganos que son comúnmente afectados son: páncreas, ducto biliar, glándulas salivales y lagrimales, retroperitoneo, SNC, glándula tiroidea, pulmones, hígado, tracto gastrointestinal, riñones, próstata, mesenterio, y nódulos linfáticos.

En cuanto a su epidemiología, aún es poco referida a pesar de estar bajo largos estudios y de su reciente reconocimiento como enfermedad. En Japón donde se han registrado más casos de esta enfermedad, se hizo un estudio de prevalencia en el que por cada 100,000 hay 6 individuos con IgG4-RD. Es más frecuente en hombres que en mujeres, y a su vez hay mayor prevalencia en hombres con PAI1. El promedio de edad en el que se presenta la sintomatología es de los 50 a los 60 años, pero algunos pacientes pueden presentar sintomatología a una edad más temprana, y es muy poco frecuente en niños. Cuando hay compromiso de las glándulas salivales y lagrimales, se denomina enfermedad de Mikulicz (EM), en ésta los estudios epidemiológicos no muestran prevalencia por ninguno de los dos géneros, aún no se sabe el origen de esto (Yamamoto et al. 2015).<sup>3,11</sup>

## 2.2 Fisiopatología de IgG4-RD

La fisiopatología de IgG4-RD aún se encuentra pobremente definida, pero ha habido recientes estudios, en donde la mayoría muestran afección del mecanismo inmunológico específico o adquirido del organismo. Estudios iniciales demuestran que la reducción de linfocitos B ha sido muy útil como terapia de la enfermedad, ya que se piensa que éstos juegan un papel muy importante en la fisiopatología de la enfermedad. De igual manera los linfocitos T favorecen al defecto inmunológico.<sup>12</sup> Figura 7



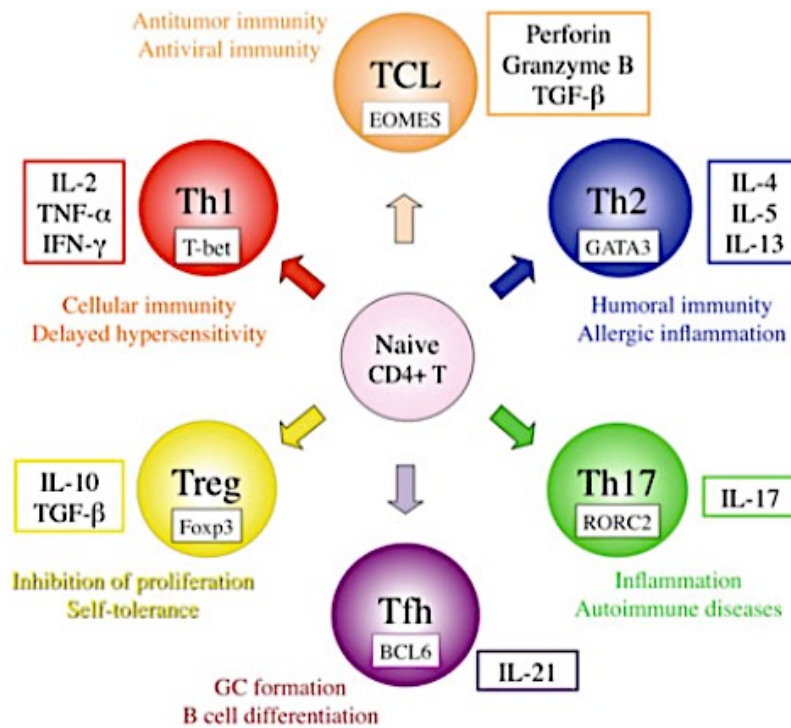


Figura 7 Linaje de los linfocitos CD4<sup>+</sup>.<sup>3</sup>

La interacción entre linfocitos B y T, han demostrado contribuir a IgG4-RD. Los linfocitos T cooperadores ( $T_{H1}$ ) producen IL-2, interferón (IFN) $\gamma$ , y factor de necrosis tumoral (TNF) $\alpha$ , éstos inducen respuesta inflamatoria y son responsables de la inmunidad celular. Por otro lado los linfocitos T cooperadores tipo 2 ( $T_{H2}$ ) ayudan a la inmunidad humoral. Es bien conocido que los  $T_{H2}$  tienen un papel importante en el comienzo de enfermedades alérgicas, ya que secretan citocinas (IL-4, IL-5 e IL-13), éstas se presentan en pacientes con IgG4-RD con antecedentes de enfermedades alérgicas; por ejemplo: asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica y éstas enfermedades se caracterizan por presentar eosinofilia y concentraciones serológicas elevadas de IgE. En estudios iniciales se identificó niveles altos de las citocinas  $T_{H2}$  ya mencionadas. IL-4 e IL-13 que son las que promueven el cambio de subclase a IgG4. Sin embargo el mecanismo de activación inmune los  $T_{H2}$  en la IgG4-RD aún no está del todo claro.

Otros estudios han demostrado que los linfocitos T foliculares cooperadores ( $T_{FH}$ ) y los linfocitos reguladores (en inglés, *Treg cells*) están involucrados en la patogénesis de IgG4-RD. Los  $T_{FH}$  están divididos en 3 subclases:  $T_{FH1}$ ,  $T_{FH2}$  y  $T_{FH17}$ .  $T_{FH1}$  secreta  $IFN\gamma$ , y por otro lado  $T_{FH2}$  participa en la diferenciación de los linfocitos B en  $CD19^+$ ,  $CD20^-$ ,  $CD27^+$ ,  $CD38^+$  e induce a los plasmablastos a que aumenten la producción de IgG4 en pacientes con IgG4-RD (Akiyama et al.) Las citocinas IL-21 e IL-4 de los  $T_{FH}$  son responsables de la recombinación para la producción de IgE e IgG4. La proporción de IL-4 expresada en los tejidos afectados está altamente correlacionada con los niveles serológicos de IgG4, excepto con los niveles serológicos de IgA e IgE. Sin embargo, aunque hay un incremento de los linfocitos  $T_{FH2}$  en los órganos afectados por IgG4-RD aún no está bien estudiado. La producción de IL-10 y TGF- $\beta$  (del inglés *Transforming Growth Factor-beta*) por los linfocitos *Treg* también contribuye a la producción de IgG4 y esto lleva a desarrollar fibrosis en los órganos. También se ha visto el aumento de linfocitos *Treg*  $CD4^+$  y  $CD25^+$  en pacientes con AIP.<sup>3,11,12</sup> Figura 8

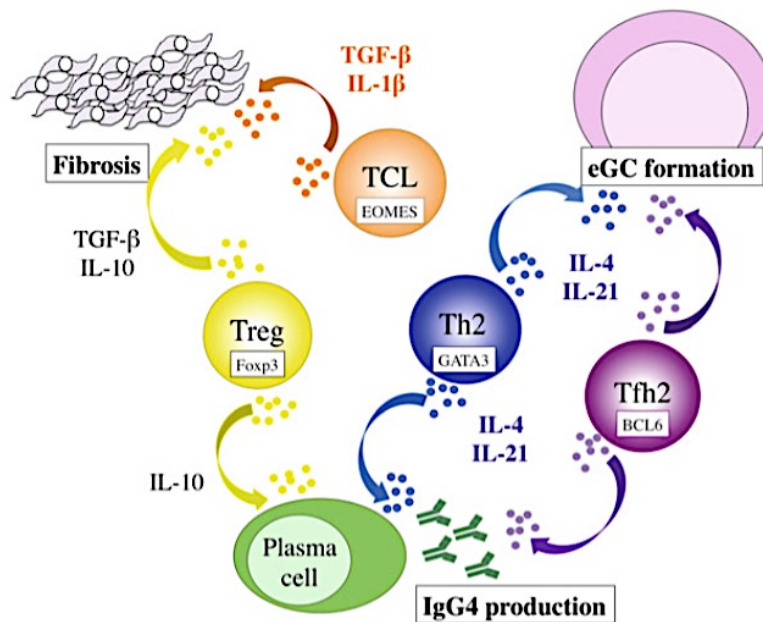


Figura 8  $T_{H2}$  en IgG4-RD.<sup>3</sup>

Estudios recientes (Mattoo et al. 2017) muestran una expansión de los linfocitos T CD4+ citotóxicos (CD4+ CTLs) en sangre y en los tejidos afectados de los pacientes con IgG4-RD, éstos a su vez inducen la producción de citocinas responsables de la fibrosis, por ejemplo: IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$  y TGF- $\beta$ 1. Estos linfocitos CD4+ CTLs tienen la característica de secretar perforina, granzima, granzima B y granzulina para matar a las células marcadas por MHC clase II.

En los análisis de tejidos con fluorescencia realizados en los tejidos afectados, se pudo observar que los CD4+ CTLs infiltrados en los tejidos son dominantes a comparación de los linfocitos CD4+ con factor de transcripción GATA3+ de los linfocitos T<sub>H2</sub> y los linfocitos CD4+ e IFN $\gamma$  de los linfocitos T<sub>H1</sub>. Esto sugiere que los linfocitos T<sub>H2</sub> realmente no contribuyen a la patogénesis de la IgG4-RD y que la IgG4-RD representa la primera enfermedad inflamatoria crónica que ha sido documentada, relacionada a la infiltración de CD4+ CTLs en los tejidos. De igual manera, se ha reportado que los CD4+ CTLs tienen factor de transcripción SLAMF7<sup>+</sup>, el cual, está presente en los plasmablastos y células plasmáticas, que ésta molécula esté presente en la superficie de los CD4+ CTLs es de gran utilidad para cumplir con los propósitos terapéuticos.<sup>3</sup>

### 2.3 Pruebas de diagnóstico

El diagnóstico de IgG4-RD aún significa clínicamente un reto, ya que no existe una prueba de diagnóstico simple para ésta enfermedad. Uno de los problemas para establecer su diagnóstico es que presenta manifestaciones clínicas y radiológicas que asemejan patologías malignas. Por lo tanto es crítico diferenciar IgG4-RD de un tumor maligno del órgano afectado (cáncer o linfoma) en el debido tiempo para evitar hacer un diagnóstico erróneo y aplicar el tratamiento adecuado.

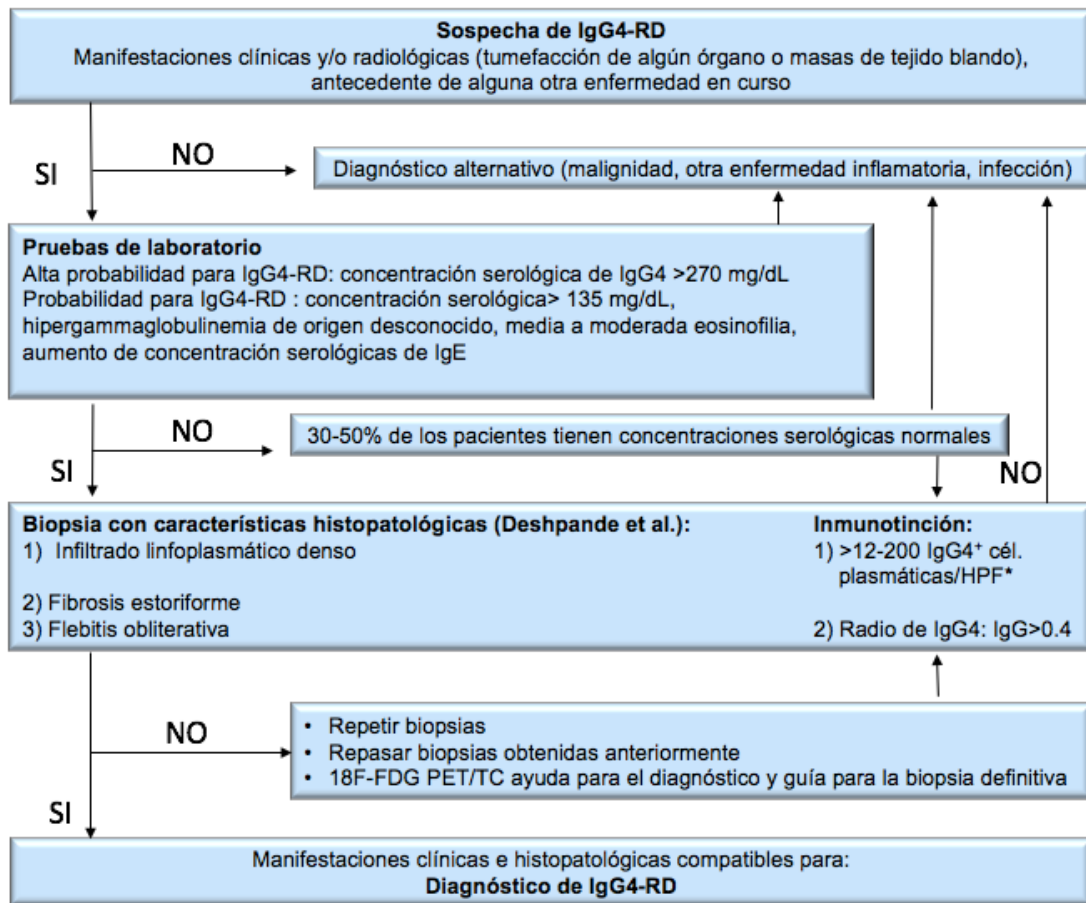
Existen diferentes pruebas de diagnóstico que se aplican a pacientes que se tenga la sospecha de que padezcan IgG4-RD, ya que esta enfermedad tiene características semejantes a otros desórdenes inmunoproliferativos (p.ej. síndrome de Sjögren, colangitis esclerosante primaria). Entre pruebas se encuentran las pruebas de laboratorio serológicas, imagenológicas y las histopatológicas. Las pruebas histopatológicas son las de mayor relevancia para poder obtener el diagnóstico definitivo.<sup>13</sup> Esquema 1

A pesar de que la mayoría de los pacientes con IgG4-RD presentan niveles serológicos elevados de IgG4, no pueden ser diagnosticados únicamente basándose en los niveles de IgG4 por las siguientes razones. En primer lugar, aunque los niveles serológicos de IgG4 estén elevados (<135 mg/dL) en el 84% (1586/1883) de los pacientes con IgG4-RD, y el promedio haya sido de 769 mg/dL (Stone et al. 2015), algunos pacientes en etapa temprana o medianamente avanzada de IgG4-RD no presentan niveles tan altos de IgG4. En segundo lugar, los niveles serológicos elevados de IgG4 no están restringidos únicamente a IgG4-RD, también pueden ser encontrarse en otras condiciones, como son: otras enfermedades autoinmunes, respuestas alérgicas, carcinoma, y enfermedad de Castleman. En efecto, un estudio reciente reportó que los niveles serológicos elevados de IgG4, por ellos mismos tienen baja especificidad (60%) y un valor bajo (34%) para el diagnóstico de IgG4-RD (Carruthers et al. 2015). Por lo tanto, si los niveles serológicos de IgG4 tienen que tomarse en cuenta para el diagnóstico de IgG4-RD, se requiere una rigurosa correlación clínico-patológica.

Las pruebas de laboratorio rutinarias no indican específicamente los órganos que puedan llegar a estar involucrados en IgG4-RD, eso requiere una mayor examinación. Por ejemplo, se reportó que 34% de los pacientes con IgG4-RD presentan eosinofilia periférica. De igual manera, fueron encontrados porcentajes de hipergammaglobulinemia policlonal (61%), aumento de IgE

(58%), presencia de antígeno antinuclear (30%), y del factor reumatoide (20%), respectivamente en los estudios serológicos. También hipocomplementemia es comúnmente encontrada en pacientes con IgG4-RD en relación a los riñones, esto fue observado en un 41% de los pacientes (Stone et al. 2015).

Por otro lado, entre las pruebas imagenológicas que se usan están: la tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM), y tomografía computarizada por emisión de positrones con 18 F-fluorodeoxiglucosa (FDG-PET). En las imágenes resultantes de realizar una TM en pacientes con IgG4-RD, se puede observar tumefacción local y difusa en órganos y aparición de masas de tejido blando, con márgenes bien definidos, en etapa tardía se ve de forma homogénea. En el caso de la RM, se pueden observar las mismas imágenes, solo con la diferencia de que en ésta reflejan un aumento en la celularidad y fibrosis (Fujita et al. 2012). Y por último el FDG-PET es útil para marcar los sitios donde hay actividad hipermetabólica (Nakatani et al. 2012).<sup>13</sup>



Esquema 1 Pruebas de diagnóstico para IgG4-RD, basado en Umehara et al. propuesto como criterio de diagnóstico. \*HPF (del inglés *per High Power Field*) esp. por campo de gran aumento.<sup>11</sup>

## 2.4 Pruebas histopatológicas de IgG4-RD

Como se mencionó anteriormente, las pruebas histopatológicas e inmunohistoquímicas son las de mayor relevancia para poder llegar a un diagnóstico definitivo de IgG4-RD, así como los órganos involucrados. Las características histopatológicas e inmunohistoquímicas más relevantes de IgG4-RD son: infiltrado linfoplasmático denso abundante en células plasmáticas de IgG4, fibrosis estoriforme, obliteración venular (flebitis obliterativa) y un moderado infiltrado eosinofílico.<sup>13,14</sup>

En el caso de fibrosis estoriforme, el término de “*estoriforme*” se refiere a una organización irregular de las bandas de colágena que puede observarse en cualquier órgano afectado por IgG4-RD, excepto en las glándulas lagrimales y nódulos linfáticos, en donde no es muy prominente. Normalmente es activada por los miofibroblastos seguida de un estímulo fibrótico proveniente del infiltrado inflamatorio. Algunos autores tienen la hipótesis que la ausencia de infiltrado linfoplasmático en las biopsias, marca el progreso de IgG4-RD hacia una fase activa, esta fase es característica por presentar un abundante número de linfocitos B y T, y la fase terminal es característica por presentar fibrosis con o sin células plasmáticas de IgG4<sup>+</sup>.

En la obliteración venular (flebitis obliterativa), se refiere a la oclusión parcial o total de la luz de las pequeñas y medianas venas por el infiltrado linfoplasmático y una compresión extrínseca de éstos.

Por otro lado el infiltrado linfoplasmático, está compuesto por linfocitos B y T oligoclonales y policlonales. Los linfocitos B, tienden a organizarse en centros germinales, mientras que los linfocitos T se dispersan hacia el tejido fibrótico. De igual manera la inmunohistoquímica es esencial para el diagnóstico de IgG4-RD, ya que permite la demostración de células plasmáticas de IgG4<sup>+</sup> y la evaluación del ratio de IgG4<sup>+</sup>/IgG<sup>+</sup>.

Y por último, hay presencia de un moderado infiltrado eosinofílico y macrófagos. Los eosinófilos están presentes por lo menos en un 50% de las lesiones por IgG4-RD y probablemente se encuentran de forma dominante en imágenes histológicas de casos donde se involucran orbitas y tracto respiratorio superior, en donde se denomina “*fibrosis angiocéntrica eosinofílica*”. Los macrófagos son detectables en el infiltrado inflamatorio, pero si hay presencia de granulomas esto contradice el diagnóstico de IgG4-RD (figura 9).<sup>14</sup>

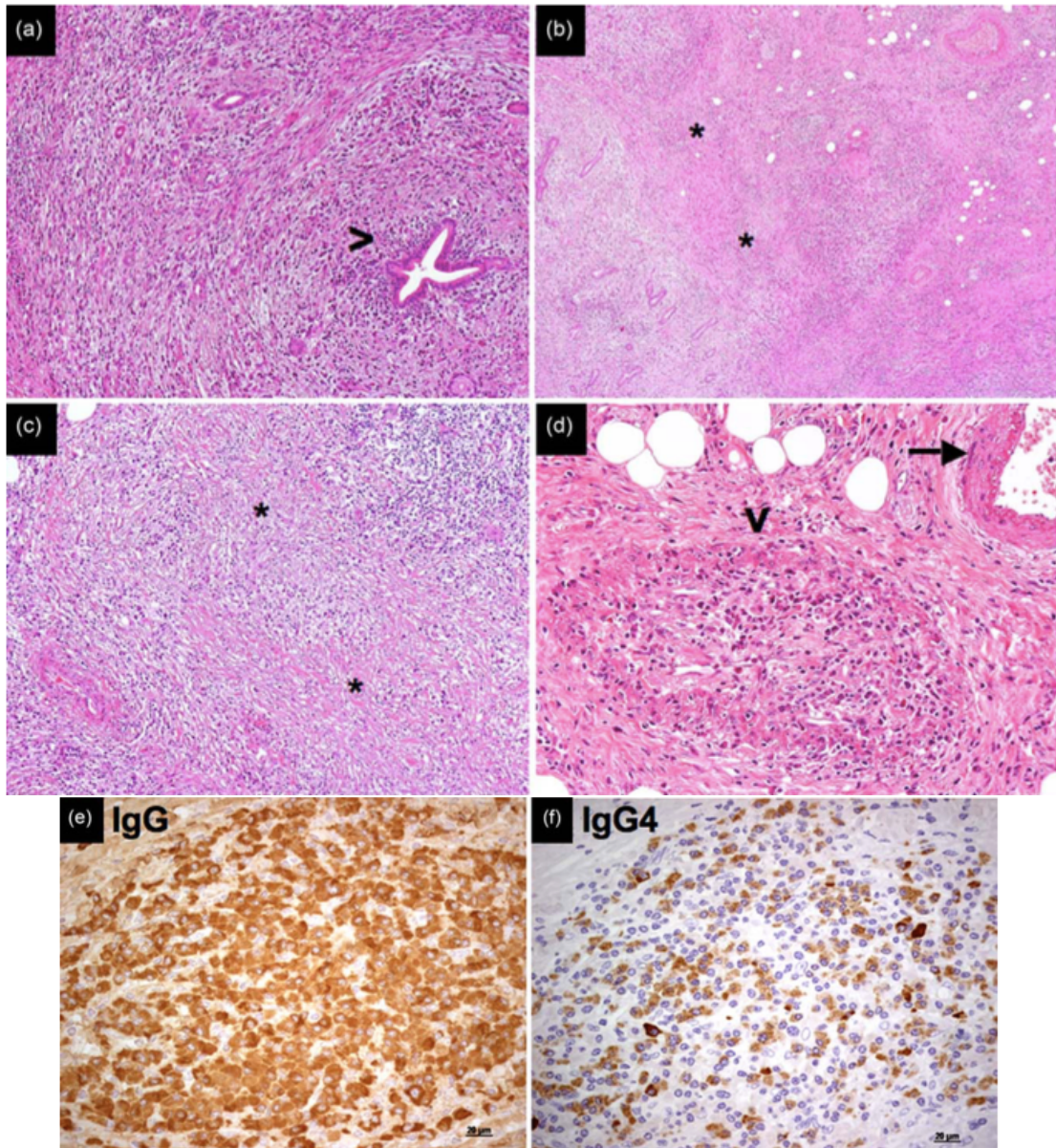


Figura 9 Características histopatológicas de IgG4-RD. (a) tejido pancreático no afectado por infiltrado fibroinflamatorio de PAI (tinción HyEx100) (b,c) Fibrosis estoriforme en PAI relacionada a IgG4-RD [tinción HyE x40 (b) y x100 (c)] (d) flebitis obliterativa: en una vena rodeada por un nódulo inflamado (V), a lado una arteria (flecha) (tinción HyEx200). (e,f,) inmunohistoquímica de IgG (e) e IgG4 (f) secciones secuenciales de IgG4/IgG en un radio de >40% (x40).<sup>14</sup>



## 2.5 Características clínicas y diagnóstico diferencial

Se estableció un criterio para poder obtener un diagnóstico específico de IgG4-RD, si el paciente presenta las siguientes cuatro afecciones: PAI (Shimosegawa et al. 2011); IgG4- relacionada a colangitis esclerosante (Ohara et al. 2012); IgG4- enfermedad relacionada a riñón (Kawano et al. 2011); e IgG4- enfermedad relacionada a sialoadenitis y dacrioadenitis (enfermedad de Mikulicz) (Masaki et al. 2010). Este criterio está basado estrictamente por la combinación de las características siguientes: aumento en los niveles serológicos de IgG4, pruebas histopatológicas con abundante infiltrado de células plasmáticas de IgG4 y linfocitos, fibrosis estoriforme, y flebitis obliterativa (Umehara et al. 2012).<sup>3</sup>

IgG4-RD es una entidad heterogénea que afecta a un amplio espectro de órganos de diferentes sistemas del organismo de una manera fibroinflamatoria tipo crónica. Algunos pacientes presentan afección de múltiples órganos concurrentemente, mientras otros solo presentan afección de un solo órgano. La siguiente tabla muestra las manifestaciones clínicas que han sido identificadas en diversos órganos resultado de IgG4-RD (cuadro 5).<sup>2</sup>

CUADRO 5 ESPECTRO DE ENFERMEDADES RELACIONADAS A IGG4 Y SUS MANIFESTACIONES CLÍNICAS		
ÓRGANO	NOMENCLATURA INDIVIDUAL PARA IGG4-RD	NOMENCLATURA CLÁSICA SÍNTOMA/SIGNO
Ojos	Enfermedad oftálmica relacionada a IgG4.	Lesión inflamatoria pseudotumoral Glándulas lagrimales Orbitales Músculo extraorbital

CONTINUA...

CONTINUA...		
<b>Glándulas lagrimales</b>	Dacrioadenitis relacionada a IgG4	Enfermedad de Mikulicz: tumefacción y ojo seco
<b>Glándulas salivales</b>	Sialoadenitis relacionada a IgG4.	Enfermedad de Mikulicz, tumor de Küttner (glándula submandibular): tumefacción y xerostomía.
<b>Nódulo linfático</b>	Linfadenopatía relacionada a IgG4	Tumefacción asintomática
<b>Glándula pituitaria</b>	Hipofisitis relacionada a IgG4.	Hipofisitis autoinmune: hipopituitarismo, diabetes insípida, alteración en la visión.
<b>Duramadre</b>	Pachymeningitis relacionada a IgG4	Cefalea, radiculomielopatía
<b>Tiroides</b>	Enfermedad de la tiroides relacionada a IgG4	Tiroiditis de Riedel: hipotiroidismo
<b>Hígado</b>	Enfermedad del hígado relacionado a IgG4.	Tos en pacientes con lesiones traqueo bronquiales, o asintomáticas en pacientes con lesiones pulmonares.
<b>Pleura</b>	Pleuritis relacionada a IgG4	Asintomática
<b>Pecho</b>	Mastitis relacionada a IgG4	Asintomática
<b>Pericardio</b>	Pericarditis relacionada a IgG4	Engrosamiento del pericardio
<b>Aorta</b>	Aortitis/ periaortitis relacionada a IgG4	Formación de aneurismas
<b>Retroperitoneo</b>	Fibrosis del retroperitoneo relacionada a IgG4	Obstrucción uretral e hidronefrosis
<b>Páncreas</b>	Pancreatitis autoinmune Tipo 1 relacionada a IgG4.	Dolor abdominal, ictericia obstructiva y diabetes mellitus.
<b>Ducto biliar</b>	Colangitis esclerosante relacionada a IgG4	Asociada a PAI, ictericia obstructiva, dolor abdominal, pérdida de peso
<b>Riñón</b>	Enfermedad del riñón relacionada a IgG4.	Nefritis tubulointersticial, y/o nefropatía membranosa ocasional Glomerulonefritis Proteinuria, microhematuria.
<b>Próstata</b>	Prostatitis relacionada a IgG4	Retención urinaria. CONTINUA...

CONTINUA...

<b>Piel</b>	Enfermedad de la piel relacionada a IgG4.	Formación de pseudotumores o nódulos.
-------------	---	---------------------------------------

## 2.6 Tratamiento y pronóstico

Recientemente se realizó un consenso internacional orientado hacia el estado de manejo y tratamiento para IgG4-RD propuesto en el año 2015 (Khosroshahi et al. 2015). Sin embargo, no se ha establecido una estrategia para el tratamiento definitivo de IgG4-RD y varía para las diferentes presentaciones de ésta.<sup>3,11</sup>

Los glucocorticoides son bien conocidos por inducir apoptosis no selectiva de los linfocitos y aplicados a pacientes con IgG4-RD responden de manera favorable (86-99%). Es la primer línea de tratamiento para los pacientes con sintomatología, es recomendado iniciar con una dosis de prednisona de 0.6 mg/kg/día , durante 4 semanas como farmacoterapia de inducción luego se dosifica de 5-10 mg de 1-2 semanas, después se reduce gradualmente la dosis durante 3-6 meses y se mantiene en 2.5-5.0 mg/d los siguientes 3 años. Éste es el tratamiento que es aplicado en los pacientes con PAI y colangitis esclerosante y es bastante efectivo. Sin embargo, los glucocorticoides usualmente inducen remisión en la mayoría de los casos, en un 25-50% de los pacientes con dosificación baja o discontinuación de los glucocorticoides. También para evitar los efectos no favorables a largo plazo de la terapia con corticoides, por ejemplo; hipertensión arterial, osteoporosis, infecciones e intolerancia a la glucosa, pueden administrarse agentes inmunosupresores como son: azatioprina (2.0-2.5 mg/kg/day), micofenolato de mofetilo (750mg dos veces al día), metroxato, ciclosporina, ciclofosfamida pueden ser usados para el tratamiento.<sup>11,13</sup>

Si no hay respuesta a la farmacoterapia con glucocorticoides, se ha observado que los anticuerpos monoclonales se han usado para marcar de manera selectiva los linfocitos B y T patogénicos que producen IgG4 en IgG4-RD. El Rituximab, es un anticuerpo monoclonal anti-CD20, es el agente más utilizado frecuentemente para la reducción de los linfocitos B en pacientes con IgG4-RD, éste interfiere entorno a la reducción de las células plasmáticas que forman IgG4. En otras palabras, las células plasmáticas que están generando IgG4 en IgG4-RD, son del tipo de células que tienen una vida media corta y realizan apoptosis en unas semanas. Una vez que éstas células desaparecen, ya no son capaces de replicarse después de que se administró Rituximab, porque sus precursores, los linfocitos B CD20<sup>+</sup> ya no están disponibles. Normalmente es aplicado de manera intravenosa (infusiones de 1000 mg cada 15 días) y es una alternativa efectiva, ya que reduce de manera rápida los niveles altos de concentraciones serológicas de IgG4. Se hicieron pruebas a 30 pacientes con IgG4-RD tratados con Rituximab en 2 dosis de 1000 mg, sin haber recibido tratamiento previo de glucocorticoides y el 97% de los pacientes respondieron de manera significativa, se observó una reducción en los niveles de IgG4-RD RI (Carruthers et al. 2015). IgG4-RD RI (Del inglés *Responder Index*) es un herramienta diseñada para medir la actividad de IgG4-RD dentro de un sistema con diferentes niveles que integra la valoración clínica del paciente, las concentraciones serológicas y el daño que han sufrido los órganos. Sin embargo aún no está bien estudiado los efectos secundarios de la administración de éstos a largo término.<sup>15,16</sup>

Por otro lado, se acudirá a un tratamiento quirúrgico en caso de que el paciente presente alguna masa localizada en páncreas, riñones, pulmones, tracto biliar y próstata, ya que es característico de IgG4-RD si un solo órgano presenta agrandamiento se puede sospechar de malignidad. En éstos pacientes, el diagnóstico de IgG4-RD es confirmado hasta después de la cirugía, en la cual es frecuente que se encuentren lesiones altamente fibróticas de prolongada

evolución las cuales responden de manera inadecuada a la farmacoterapia con glucocorticoides.<sup>16</sup>

Su pronóstico es favorable, ya que como se menciona anteriormente los pacientes responden clínicamente, morfológicamente y funcionalmente a la farmacoterapia con glucocorticoides, aunque a tiempo prolongado resulta no del todo efectiva. Sin embargo, después de la terapia con glucocorticoides las funciones exocrina y endocrina del páncreas de los pacientes con PAI mejoran en un 50% (Kamisawa et al. 2003). Sin embargo, hay algunos factores severos que aún son desconocidos como la reincidencia de la fibrosis, y como esto puede asociarlo a un estado de malignidad a largo término. Por ejemplo, formación de piedras en el páncreas en pacientes con PAI, que probablemente sea inducido por una inactividad de los jugos pancreáticos causada por una obstrucción intensificada del sistema ductopancreático (Hart et al. 2013; Kamisawa et al. 2014).

De igual manera, ha sido reportado el elevado riesgo de malignidad en pacientes con IgG4-RD (Yamamoto et al. 2012). Han sido reportados algunos casos en los que de un cuadro clínico de PAI evolucionan a un cáncer pancreático, pero aún no está confirmada la relación que hay entre éstas dos entidades (Kamisawa et al. 2014). Por lo tanto, se deben realizar pruebas de laboratorio serológicas e imagenológicas periódicamente para mantenerla en observación.<sup>3</sup>

## CAPÍTULO 3 ENFERMEDAD DE MIKULICZ (EM)

### 3.1 Anatomía de las glándulas salivales y lagrimales

Las glándulas salivales son órganos destinados a producir saliva (esquema 2) y se caracterizan por verter su producto de secreción en la cavidad bucal. Éstas se clasifican en glándulas mayores y menores.<sup>18</sup>

Las *glándulas salivales mayores*, extrínsecas o parietales, se encuentran fuera de la cavidad bucal, y son las glándulas: parótidas, submandibulares y sublinguales, cada una en número par a cada lado de la línea media. Son las encargadas de producir entre el 90-95% del volumen total de saliva (cuadros 6 y 7)<sup>17,18</sup>

Las *glándulas salivales menores*, intrínsecas o intraparietales, se encuentran al interior de la boca. Existen las labiales, bucales, linguales, sublinguales, glosopalatinas y palatinas.<sup>17</sup>

CUADRO 6 CLASIFICACIÓN DE LAS GLÁNDULAS MAYORES		
GLÁNDULA MAYOR	LOCALIZACIÓN ANATÓMICA Figuras 10 y 11	IRRIGACIÓN E INERVACIÓN
<b>PARÓTIDA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ La más grande de las glándulas</li> <li>✓ Pesa 25-30 gr</li> <li>✓ Produce 60-65% de la saliva total</li> </ul> <p>Ubicación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Posterior: rama mandibular, la rodea a manera de herradura</li> <li>✓ Anterior: músculo Esternocleidomastoideo</li> </ul>	<p>Arterias provenientes de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Carótida externa</li> <li>✓ Auricular posterior</li> <li>✓ Transversal de la cara</li> </ul> <p>Inervación: Nervio facial (VII):</p>

CONTINUA...

CONTINUA...	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Superior: tabique fibroso separándola de la glándula submandibular</li> <li>✓ Inferior: articulación temporomandibular (ATM) y el conducto auditivo externo</li> <li>✓ Profundidad: alcanza la faringe</li> </ul> <p>Secreción: Serosa</p> <p>Conducto de Stenon: longitud de 4-6 cm, grosor de 3 mm, desemboca en la cara interna de la mejilla a la altura del cuello del 1er. y 2do. molar superior.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Rama temporo-facial (TTF)</li> <li>✓ Rama cervicofacial (TCF)</li> </ul>
<b>SUBMANDIBULAR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Es la segunda en tamaño de las glándulas. Volumen de una almendra</li> <li>✓ Pesa 7-8 gr</li> <li>✓ Produce 20-30% de la saliva total</li> </ul> <p>Ubicada en la región glososuprahioidea</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Posterior: fibras posteriores del músculo milohioideo.</li> <li>✓ Anterior: músculo</li> <li>✓ Esternocleidomastoideo, ángulo mandibular</li> <li>✓ Superior: vientre anterior del digástrico y hueso hioides</li> <li>✓ Inferior: Cuerpo mandibular</li> </ul> <p>Secreción: Mixta, predominancia serosa.</p> <p>Conducto de Wharton: Longitud de 4-5 cm, grosor de 2-4 mm, desemboca en el vértice de la carúncula salival, situada a cada lado del frenillo lingual.</p>	<p>Arteria facial:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Rama directa</li> <li>✓ Ramas colaterales procedentes de: arterias submentonianas y palatina ascendente</li> </ul> <p>Vena facial, recoge la sangre directamente de la glándula o de colaterales</p> <p>Inervación:</p> <p>Nervio trigémino (V):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Rama mandibular</li> <li>✓ Nervio lingual</li> </ul> <p>CONTINUA...</p>

<p>CONTINUA...</p> <p><b>SUBLINGUAL</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Es la más pequeña en tamaño de las glándulas. Volumen de una oliva. Mide entre 35-45 mm</li> <li>✓ Pesa 3 gr</li> <li>✓ Produce 2-5% de la saliva total</li> </ul> <p>Ubicada en el piso de boca:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Posterior: músculo geniogloso</li> <li>✓ Anterior: músculo estilogloso e hiogloso y glándula submandibular</li> <li>✓ Superior: apoyada sobre el cuerpo mandibular</li> <li>✓ Inferior: Nervio lingual</li> </ul> <p>Secreción: mixta, predominancia mucosa.  Conducto de Bartholin: desemboca de manera única por este conducto, o puede a través de varios conductos que ascienden en forma vertical en número de 10 a 30 para desembocar en varias papilas a lo largo de las carúnculas sublinguales.</p>	<p>Ramas de la artería:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Sublingual</li> <li>✓ Submentoniana</li> </ul> <p>Inervación:</p> <p>Nervio trigémino (V):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Rama mandibular</li> <li>✓ Nervio lingual</li> </ul>
---	--	---



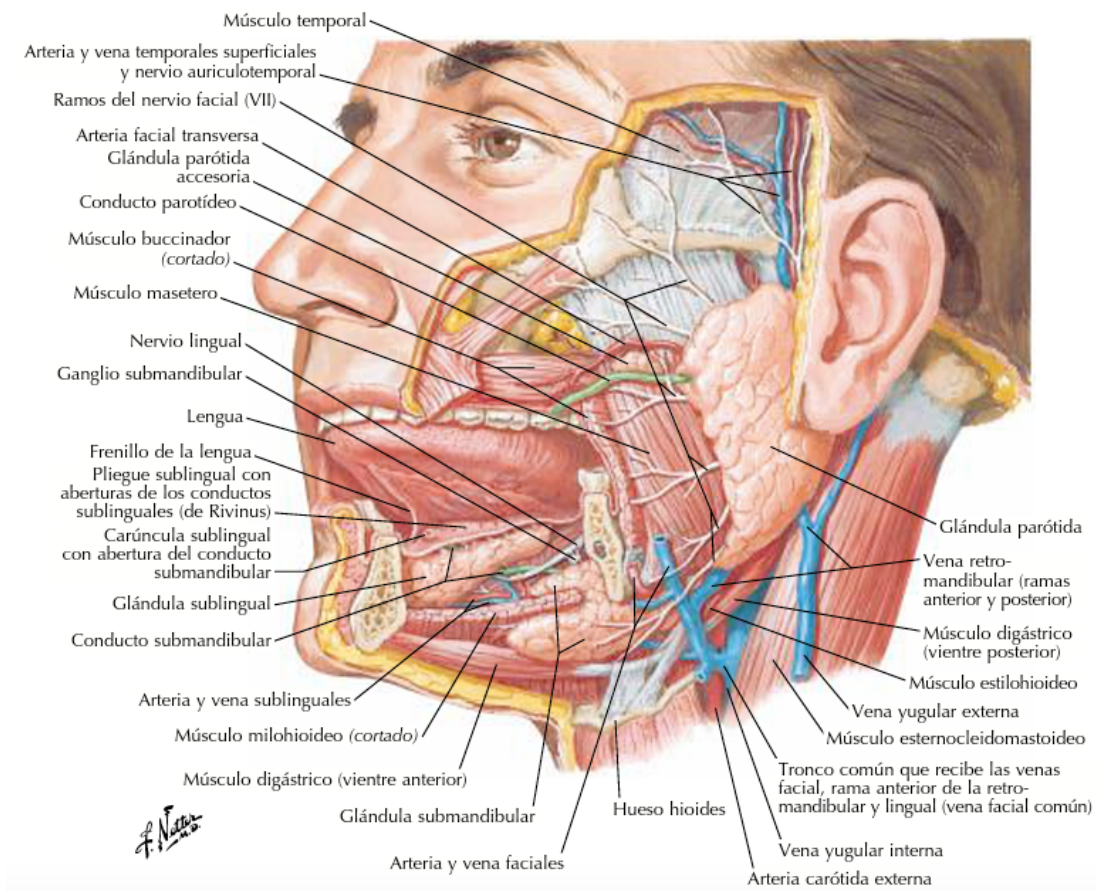


Figura 10 Glándulas salivales mayores<sup>19</sup>

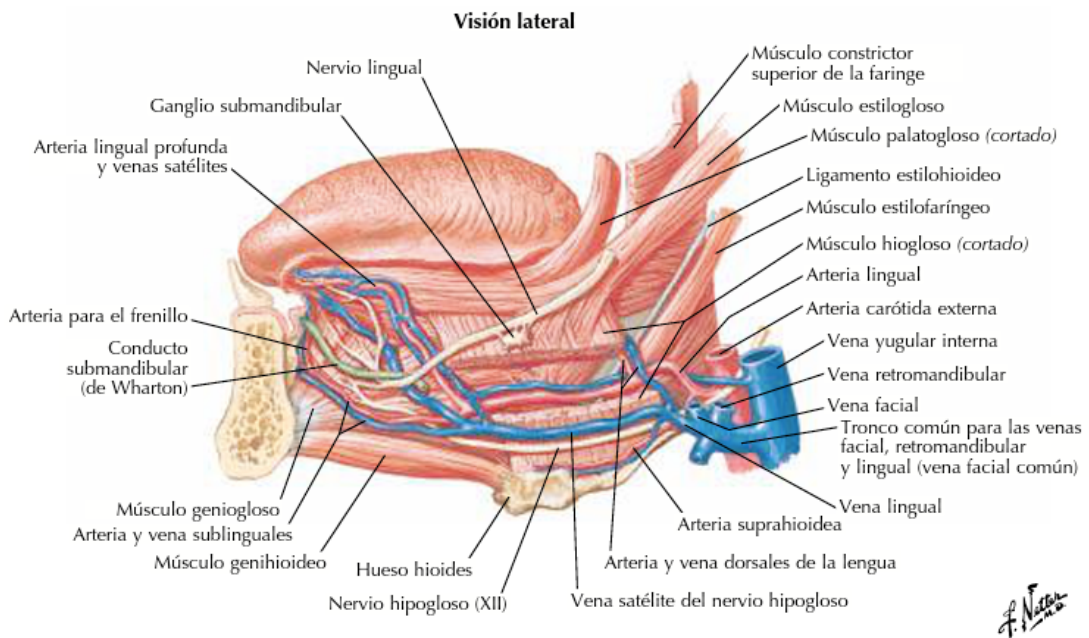


Figura 11 Visión lateral de la lengua<sup>19</sup>

Por otro lado las glándulas menores se localizan en la submucosa oral, principalmente en la región yugal, labios y velo-palatina; en menor proporción las encontramos en la mucosa lingual, faríngea, laríngea, traqueal y región de fosa nasal y senos paranasales. No se encuentran ni en la encía, ni en la región anterior del paladar duro. Son glándulas de secreción mucosa, que drenan a la cavidad oral mediante pequeños conductos independientes.

En la lengua podemos diferenciar 3 grupos glandulares:

- Posteriores o glándulas de Weber
- Antero inferiores o glándulas de Nuhn-Blandin
- Laterales o glándulas de Von-Ebner.<sup>18</sup>

CUADRO 7 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES		
CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS	COMPONENTES	CÉLULAS
<b>ESTROMA</b>	<p>Tejido conectivo laxo o denso que rodea una glándula y que desprende ramificaciones al interior de su parénquima.</p> <p>Contiene también el aporte vascular, nervioso y linfático de la glándula.</p> <p>En las glándulas salivales mayores se le conoce como: cápsula, tabique y tejido conectivo intersticial.</p>	<p>Contiene:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Fibroblastos</li> <li>✓ Macrófagos</li> <li>✓ Mastocitos</li> <li>✓ Células dendríticas</li> <li>✓ Células plasmáticas</li> <li>✓ Oncocitos</li> <li>✓ Plasmocitos: elaboran Ig, sobre todo IgA, IgG e IgM; estas Ig se combinan con proteína producidas por las células epiteliales acinares, la</li> </ul>

CONTINUA...

CONTINUA...	<p>La glándula está rodeada por una <b>cápsula densa</b> de la cual emergen tabiques gruesos que separan la glándula. De estos <b>tabiques interlobulares</b> se desprenden los tabiques interlobulillares que a su vez dividen la glándula en lobulillos. En el lobulillo el tejido conectivo es laxo, sirviendo de anclaje para la membrana basal de los adenómeros.</p>	<p>combinación IgA y proteína forma la IgA secretora que da a la saliva un poder defensivo inmunológico.</p>
<p><b>PARÉNQUIMA</b></p>	<p>Representado por los adenómeros, constituidos por células secretoras (serosas y mucosas) y células mioepiteliales.</p> <p>Los <b>adenómeros</b> comprenden una disposición morfológica tridimensional, que se observa como un espacio central rodeado por las células secretoras.</p> <p>Pueden ser:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Forma esférica (acino/alveolar)</li> <li>✓ Forma alargada (tubular)</li> <li>✓ Mixta (túbulo-acinoso)</li> </ul> <p>Organización:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Glándula simple: 1 adenómero</li> <li>✓ Glándula ramificada: varios adenómeros desembocan en un conducto excretor único</li> <li>✓ Glándula compuesta: terminales simples y ramificadas desembocan en un sistema de conductos excretores.</li> </ul>	<p>✓ <b>Células serosas:</b> sintetizan y secretan producto acuoso de proteínas. Forma piramidal, con un núcleo esférico situado en su tercio basal.</p> <p>✓ <b>Células mucosas:</b> secreción de mucina, síntesis de componentes de la saliva rico en carbohidratos. Forma piramidal con un núcleo aplanado muy cercano a la membrana basal.</p> <p>✓ <b>Células mioepiteliales:</b> Tienen miofibrillas ordenadas que se parecen a las del músculo liso.</p> <p>CONTINUA...</p>

CONTINUA...		Tienen capacidad de contracción, por lo tanto transportan la saliva por el sistema tubular hacia la cavidad oral. Pueden existir 1-3 células mioepiteliales por adenómero Existen dos tipos: multipolares y estrelladas.
SISTEMA DUCTAL	<p>Corresponde a aquella porción de tejido epitelial que comunica al adenómero con el medio bucal.</p> <p>Desde el adenómero se denominan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Conductos intercalares:</b> conformado por células cúbicas, rodeadas por elementos mioepiteliales fusiformes.</li> <li>✓ <b>Conductos secretores o estriados:</b> células prismáticas con un núcleo esférico y central, con estriaciones basales. Participan en la conformación de la saliva final. Su función principal es la reabsorción y secreción de electrolitos.</li> <li>✓ <b>Conductos excretores:</b> pueden confluir uno o más conductos y terminar en un conducto excretor principal. Las células son prismáticas mono o pseudestratificadas e incluso pluriestratificadas cerca de su desembocadura. Intervienen en</li> </ul>	CONTINUA...

CONTINUA...	la modificación de la composición de la saliva.	
-------------	---	--

FORMACIÓN	FUNCIONES
<p>Producción diaria: 0.5-1.0 L Se conforma por: Intercambio entre el plasma y las células secretoras. Producto final: hipotónico al plasma. De acuerdo a Thysen et al. Existen 2 etapas de formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Saliva Primaria/Acinar: <ul style="list-style-type: none"> <li>Formada en las células secretoras</li> <li>Isotónica</li> <li>Composición similar al plasma sanguíneo</li> </ul> </li> <li>Saliva Ductal: <ul style="list-style-type: none"> <li>Saliva primaria que pasa por el sistema de ductos</li> <li>Sufre reabsorción de: Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup> y secreción de: K<sup>+</sup> y HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></li> <li>Hipotónico al plasma (producto final)</li> <li>Secretada a la cavidad oral</li> </ul> </li> </ul> <p><b>PROPIEDADES FÍSICAS</b> Viscosidad, elasticidad y tensión superficial.</p>	<p><b>DIGESTIVA:</b> α -amilasa salival (ptialina): hidroliza las moléculas de almidón lipasa lingual: degrada los triglicéridos. <b>LUBRICACIÓN y PROTECCIÓN:</b> mucinas, forman una cubierta que protege los tejidos y le da textura y viscosidad a la saliva. <b>ANTIBACTERIANA DE LAS PROTEÍNAS SALIVALES:</b> Inmunoglobulinas (IgA), lisozimas, lactoferrina, peroxidasa, sirven como antiagregantes bacterianos. <b>FORMACIÓN DE LA PELÍCULA ADQUIRIDA:</b> protección química contra los ácidos, evita la colonización bacteriana. <b>FUNCIÓN BUFFER:</b> capacidad de la saliva de mantener el pH en cavidad oral es expuesta a los ácidos presentes en los jugos, bebidas carbonatadas y vinos que se ingieren habitualmente. <b>LIMPIEZA DE LA CAVIDAD ORAL (AUTOCLISIS):</b> la depuración o limpieza es debida a la deglución, el flujo de saliva no estimulada tiene gran impacto en el tiempo de ésta. <b>COADYUVANTE PARA:</b> la sensación del gusto, masticación y deglución.</p>
COMPONENTES	COMPONENTES
<p><b>ORGÁNICOS:</b> proteínas (mayoría, hay más de 40 tipos), carbohidratos y lípidos.</p> <p><b>PROTEÍNAS:</b> α -amilasa salival (ptialina), lipasa lingual, lisozimas, peroxidasa, estaferrina, proteína ácida rica en prolina (PRP's), histatinas, cistatinas, inmunoglobulinas (IgG, sobretodo IgA), mucinas.</p> <p><b>FACTORES DE CRECIMIENTO:</b> Factor de crecimiento epidérmico (EGF), Factor de crecimiento neural (NGF), Factor de crecimiento fibroblástico (FGF), Factores de crecimiento tumoral (TGF-α y TGF-β).</p> <p><b>CARBOHIDRATOS:</b> glucosa</p> <p><b>LÍPIDOS:</b> diglicéridos, triglicéridos, colesterol, fosfolípidos, corticoesteroides.</p> <p><b>HORMONAS SEXUALES:</b> estradiol</p>	<p>99% H<sub>2</sub>O y 1% componentes inorgánicos, como son proteínas y sales.</p> <p><b>INORGÁNICOS:</b> 3-6 veces más electrolitos que el plasma Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, H<sup>+</sup>, Y, F, tiocianato, Ca<sup>++</sup>, Fosfatos, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></p> <p>Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, Y, y proteínas: cuando aumenta su concentración aumenta el flujo salival, porque disminuye su reabsorción al pasar más rápido por los conductos estriados. Mientras K<sup>+</sup> y Fosfatos disminuyen.</p> <p>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> principal buffer de la saliva, aumenta su concentración y por ende el pH con la magnitud del flujo salival.</p> <p>Fosfatos + Ca<sup>++</sup> = fosfato de Ca<sup>++</sup> dihidratado, octocalciofosfato, tricalciofosfato e hidroxiapatita.</p> <p>H<sup>+</sup>: pH (flujo salival en reposo): 6.7      pH (flujo elevado): 8.0</p>

Esquema 2 Características de la saliva

## Glándulas lagrimales

Las *glándulas lagrimales* tienen la forma y tamaño de una almendra de unos 2 cm de longitud, situada en la *fosa de la glándula lagrimal* en la parte superolateral de la órbita y está dividida en una parte superior *orbitaria* y otra inferior *palpebral*. También existen *glándulas lagrimales accesorias*, a veces en la parte media del párpado o a lo largo del fórnix superior o inferior del saco conjuntival. Son más numerosas en el párpado superior que en el inferior. Figura 12 y 13

El aparato lagrimal es un grupo de estructuras que produce y drena líquido lagrimal (lágrimas), las cuales se producen alrededor de 1 mL por día (cuadro 8).<sup>20,21</sup>

CUADRO 8 ESTRUCTURAS DEL APARATO LAGRIMAL	
ESTRUCTURA	FUNCIÓN
<b>GLÁNDULA LAGRIMAL</b>	Secreta <i>líquido lagrimal</i> solución fisiológica acuosa que contiene sales y <i>lisozima</i> , una enzima bactericida.  El líquido humedece y lubrica las superficies de la conjuntiva y la córnea, y proporciona a esta algunos nutrientes y oxígeno disuelto; cuando se produce en exceso constituye las lágrimas.
<b>CONDUCTOS EXCRETORES</b>	Son de 6 a 12 conductos que transportan el líquido lagrimal desde las glándulas lagrimales al saco conjuntival.
<b>CONDUCTILLOS LAGRIMALES</b>	Comienzan en el <i>punto lagrimal</i> (abertura) de la <i>papila lagrimal</i> , cerca del ángulo medial del ojo, y drenan el líquido lagrimal desde el <i>lago lagrimal</i> (un espacio triangular en el ángulo medial del ojo donde se acumulan las lágrimas) al <i>saco lagrimal</i> (la parte superior dilatada del conducto nasolagrimal).
<b>CONDUCTO NASOLAGRIMAL</b>	Conduce el líquido lagrimal al <i>meato nasal inferior</i> (parte de la cavidad nasal, inferior a la concha o cornete nasal inferior, la más inferior de las crestas curvadas hacia abajo en la pared lateral de la cavidad nasal).

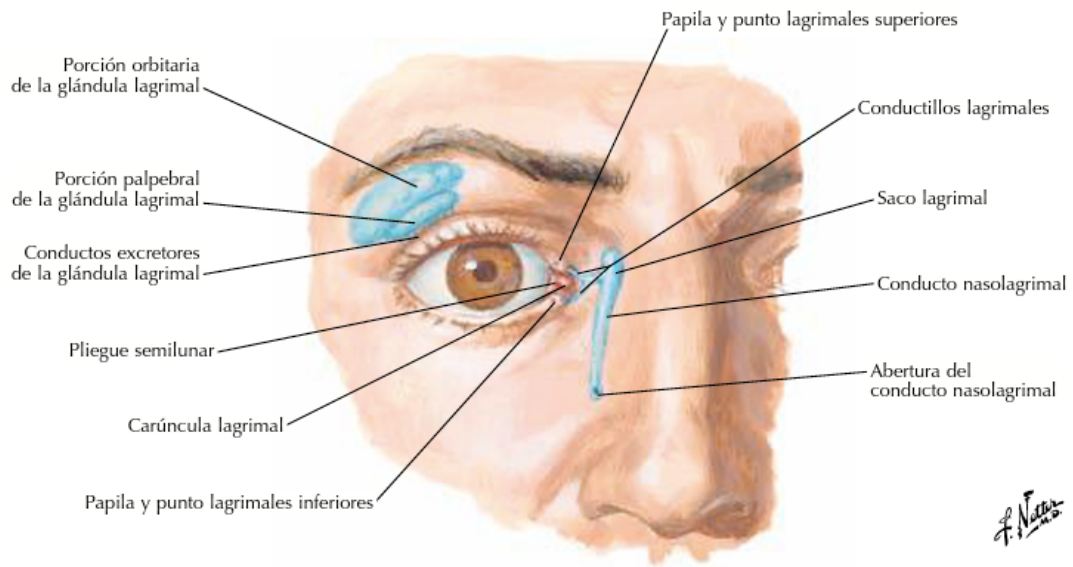


Figura 12 Aparato lagrimal.<sup>19</sup>

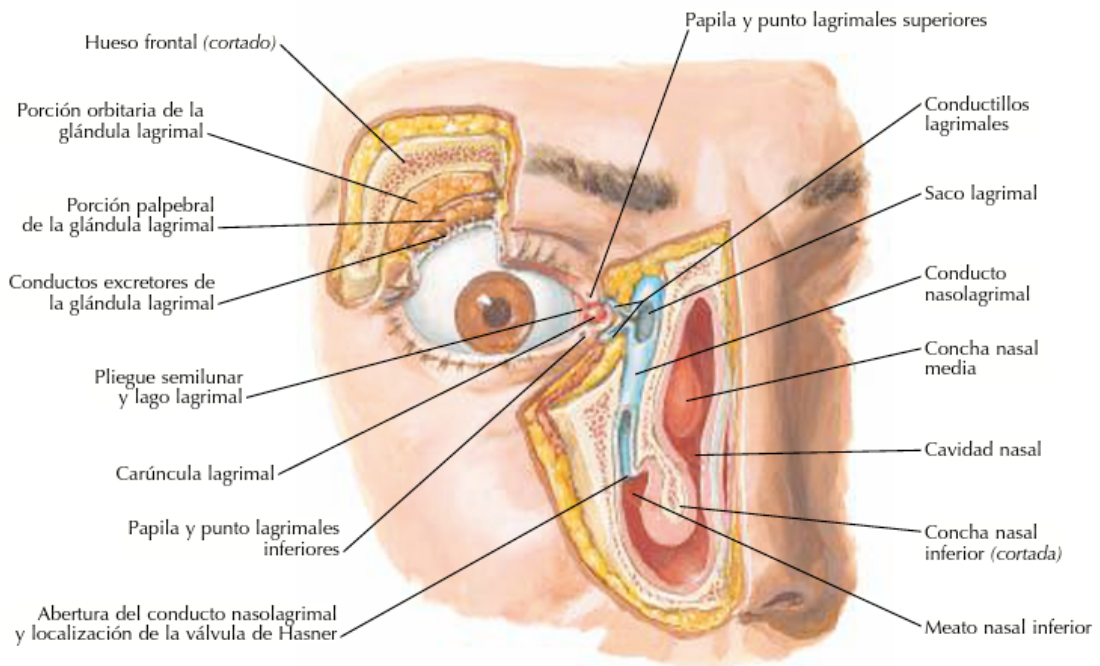


Figura 13 Aparato lagrimal.<sup>19</sup>

### 3.2 Fisiopatología de la enfermedad de Mikulicz

Anteriormente se mencionó en el capítulo 2 la fisiopatología de la IgG4-RD, y desde su descubrimiento, se ha sugerido que los mecanismos inmunológicos que llevan a cabo los linfocitos T cooperadores tipo 2 ( $T_{H2}$ ) son el origen de su patogénesis. Las citocinas de  $T_{H2}$  (IL-4, IL-5 e IL13) junto con las citocinas de los linfocitos *Treg* (IL-10) y TGF- $\beta$  están involucrados en la patogénesis de IgG4-RD (Della-Torre et al. 2015). IL-13 y TGF- $\beta$  son producidos por la activación de los fibroblastos, están asociados a por la presencia de tejido fibrótico, mientras IL-4 e IL-10 parecen ser la causa del cambio de IgG a IgG4 por los linfocitos B. Además los macrófagos de “activación alternativa” (M2); son macrófagos activados por los  $T_{H2}$  éstos contrarrestan las acciones pro-inflamatorias así como están presentes en la reparación de tejido, las citocinas de los *Tregs*, y las IL-4 o IL-13, probablemente participan en procesos fibróticos (Della-Torre et al. 2015). Los pacientes con *IgG4 asociada a sialadenitis* (llamada formalmente enfermedad de Mikulicz) muestran infiltración predominante de macrófagos M2 en las glándulas salivales (Watanabe et al. 2012). Recientemente, otras citocinas, como son IL-21 e IL-27, producidos por macrófagos también han sido relacionados con la patogénesis de IgG4-RD. Las dos citocinas tienen que ver con la diferenciación de los linfocitos cooperadores a  $T_{H2}$  (Della-Torre et al. 2015). Por último la sugerencia de los linfocitos T  $CD4^+$  son cruciales en la iniciación de IgG4-RD activando los linfocitos B (Mattoo et al. 2014).<sup>22,23</sup>

### 3.3 Características clínicas de la enfermedad de Mikulicz

La sintomatología clásica de EM son: xerostomía, ojo seco y tumefacción bilateral y simétrica de las glándulas lagrimales, submandibulares. Comúnmente es bilateral, pero puede presentarse de manera unilateral. EM ahora es considerada como *dacrioadenitis y sialodenitis asociada a IgG4* y es



una parte muy representativa del espectro de IgG4-RD (Stone et al. 2012) a diferencia de otros órganos afectados por IgG4-RD, no se muestra en los pacientes una prevalencia de géneros (Yamamoto et al. 2015)

IgG4-RS (del inglés *IgG4- related sialadenitis*), fué considerada como un subtipo de síndrome de Sjögren (SS), pero consiste en una parotitis relacionada a IgG4 y enfermedad de las glándulas salivales (parótidas y submandibulares) relacionada a IgG4 (Stone et al. 2012). Similar a EM, se encuentra: el tumor de Küttner; que es característica por una tumefacción submandibular unilateral usualmente asociada a IgG4-RD (Küttner 1896) el término es remplazado por enfermedad de la glándula submandibular relacionada a IgG4.<sup>3</sup> Figura 10

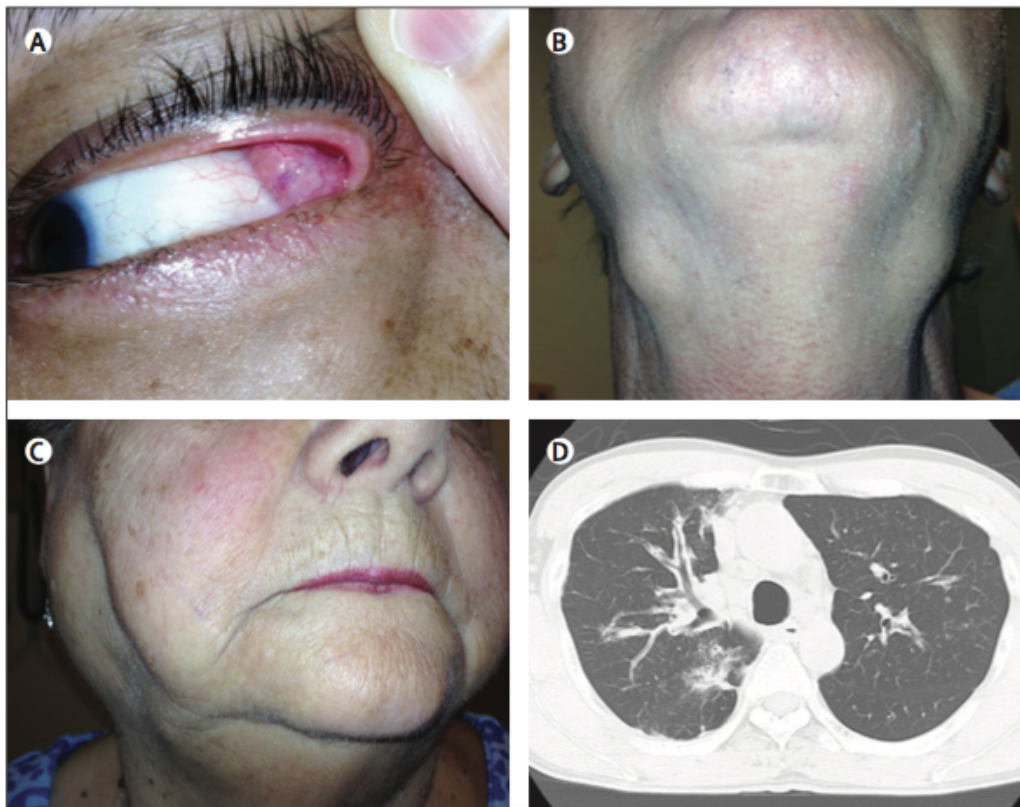
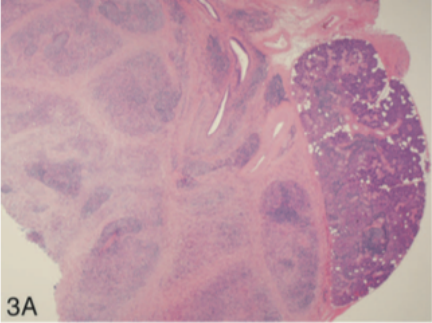


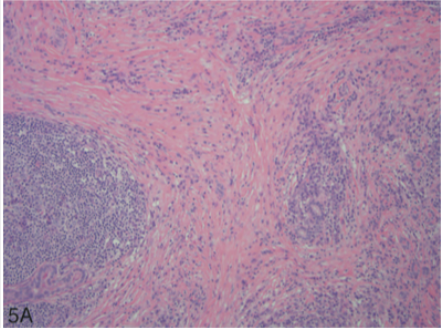
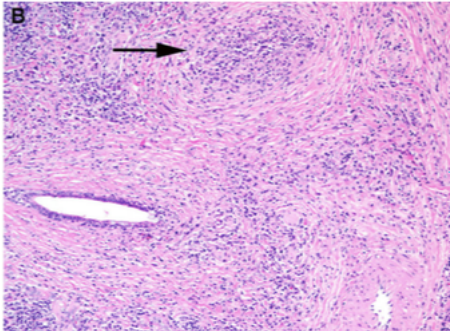
Figura 10 Manifestaciones clínicas. (A) Dacrioadenitis; presentación oftálmica típica de IgG4-RD involucra una tumefacción en la región ocular, generalmente causada por el engrosamiento de la glándula lagrimal. (B) engrosamiento de la glándula submandibular en un

paciente que fue sometido previamente a un procedimiento Whipple debido a un adenocarcinoma causado por PAI1 relacionada a IgG4. (C) Tumefacción de la glándula parótida en un paciente femenino de 70 años con EM, la afección triple de las glándulas: parótidas, submandibulares y lagrimales son características de la EM. (D) TC de tórax muestra engrosamiento del bronquio del pulmón derecho.<sup>15</sup>

### 3.4 Características histopatológicas

Inicialmente IgG4-RD ha sido reconocida como una afección en el páncreas, y es interesante como las pruebas histopatológicas provenientes de las glándulas salivales y las pruebas de PAI1 (manifestación pancreática asociada a IgG4-RD) muestran características histopatológicas muy similares: las dos enfermedades tienen el espectro histológico de la IgG4-RD.<sup>24</sup> Cuadro 9

CUADRO 9		
CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DE SIALADENITIS ASOCIADA A IGG4 (ENFERMEDAD DE MIKULICZ). <sup>24,25</sup>		
CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS	DESCRIPCIÓN	IMAGEN HISTOLÓGICA
<b>INFILTRADO LINFOPLASMÁTICO DENSO</b>	<p>Aumento en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Células Plasmáticas IgG4<sup>+</sup></li> <li>✓ Linfocitos T CD4<sup>+</sup></li> <li>✓ Linfocitos B (distribuidos en centros germinales)</li> <li>✓ Macrófagos</li> <li>✓ Eosinófilos</li> </ul> <p>Se mide el radio de IgG<sup>+</sup>:IgG4<sup>+</sup> ya que varía según el sitio anatómico.</p>	 <p>Figura 11 Biopsia de glándula submandibular y tejido de nódulo linfoide en donde se puede observar los centros germinales (Tinción: Hematoxilina y Eosina [H y E] x100).<sup>25</sup></p> <p style="text-align: right;">CONTINUA...</p>

CONTINUA...	Puede ser de >10 a >200 o de entre 10-50. Algunos autores sugieren que un radio >40% es característico de IgG4-RD.	
<b>FIBROSIS ESTORIFORME</b>	Este patrón se observa como un conjunto de hebras densas de colágeno fibróticas provenientes de un punto central y esparcidas radialmente. Las fibras de colágena contienen fibroblastos y miofibroblastos.	 <p data-bbox="935 848 1287 972">Figura 12 Biopsia de glándula lagrimal (Tinción: H y E x100).<sup>25</sup></p>
<b>FLEBITIS OBLITERATIVA</b>	El infiltrado inflamatorio se adhiere a las paredes de los vasos provocando obliteración venular parcial o completa.	 <p data-bbox="935 1335 1377 1549">Figura 13 Obliteración venular parcial y total (flecha). Biopsia de glándula submandibular, sialadenitis relacionada a IgG4-RD. (Tinción: H y E x100)<sup>24</sup></p>

## Dacrioadenitis relacionada a IgG4

Frecuentemente afecta a las glándulas lagrimales y también puede existir en menor frecuencia inflamación esclerosante de la órbita. Dacrioadenitis relacionada a IgG4, constituye aproximadamente un cuarto de los casos de pacientes que padecen IgG4-RD. Algunos estudios han sugerido que la dacrioadenitis relacionada a IgG4 es más común en mujeres, pero en otros estudios se muestra más prevalencia en hombres. En un estudio 71% de los pacientes presentan afección bilateral, sin prevalencia de géneros. Los signos que los pacientes presentan exoftalmía, y tumefacción periocular. Y existen estudios donde reportan, en caso de que no se inicie un tratamiento en el tiempo oportuno puede evolucionar a ceguera.

Histopatológicamente, las lesiones pueden variar de las lesiones que muestran abundante inflamación linfoplasmática e infiltrado de células plasmáticas de IgG4<sup>+</sup> de las que muestran inflamación linfoplasmática esparcida relativamente y abundante escleritis. Característicamente se muestra fibrosis densa y numerosos folículos linfoides. Se puede observar que la fibrosis invade predominantemente los septos interlobulares, afectando la arquitectura lobular de las glándulas lagrimales. Las células plasmáticas de IgG4<sup>+</sup>, normalmente se encuentran rodeadas de folículos linfoides o están asociadas a las glándulas lagrimales fibróticas. Por otro lado, se ha reportado que es menos frecuente encontrar flebitis obliterativa y fibrosis estoriforme en las diferentes afecciones relacionadas a las órbitas por IgG4-RD (dacrioadenitis, inflamación esclerosante de la órbita) que en otros órganos.

Dentro de los diagnósticos diferenciales para dacrioadenitis relacionada a IgG4 se incluyen: síndrome de Sjögren, granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener), sarcoidosis, linfoma, tumor miofibroblástico inflamatorio, infección, tumor en la órbita, inflamación idiopática de la órbita.

## Sialoadenitis relacionada a IgG4 (IgG4-RS)

Involucra de manera más frecuentemente a la glándula submandibular, y menos frecuente a la glándula parótida. De igual manera las afecta bilateralmente. Morfológicamente éstos casos son caracterizados por el infiltrado celular fibroinflamatorio en el septo interlobular, preservando la arquitectura lobular de las glándulas, hiperplasia con folículos linfoides irregulares presentes. Se puede observar un patrón de “rompecabezas” característico de sialoadenitis relacionada a IgG4. El infiltrado fibroinflamatorio contiene abundantes células plasmáticas de IgG4<sup>+</sup> e invariablemente también muestra fibrosis estoriforme y la flebitis obliterativa (figura 14).<sup>13</sup>

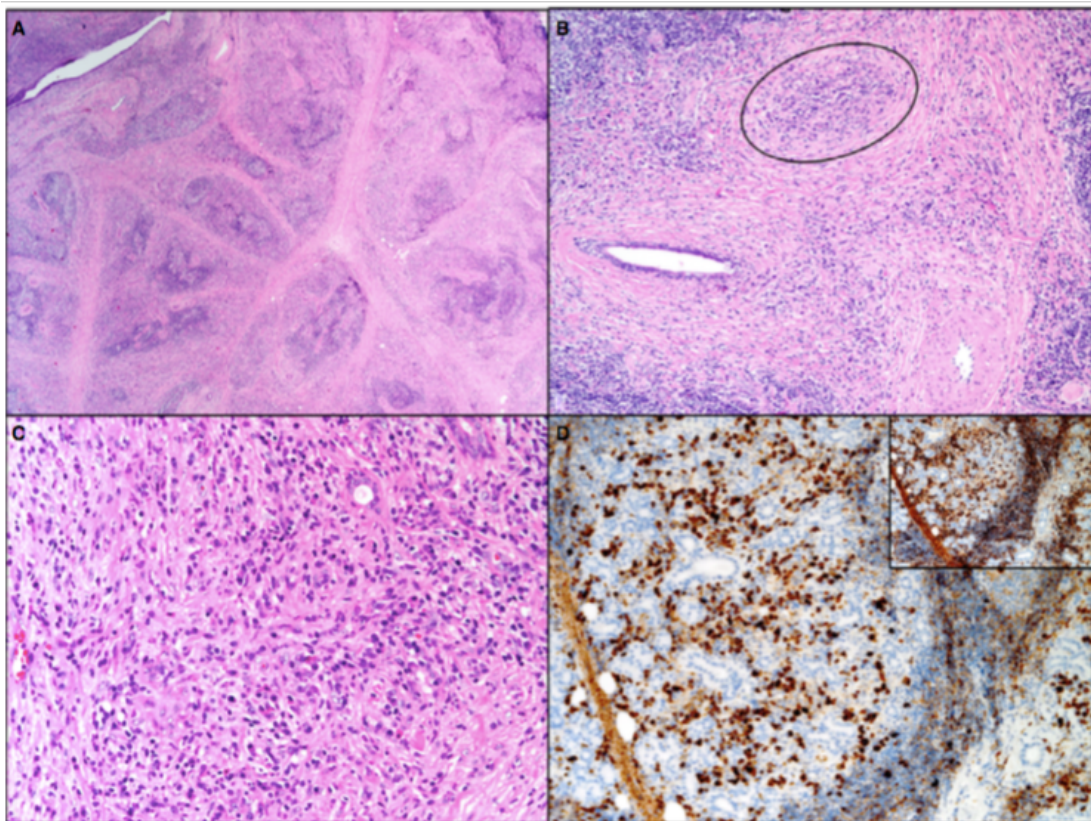


Figura 14 Sialoadenitis esclerosante relacionada a IgG4. (A) Arquitectura lobular que asemeja el patrón característico de “rompecabezas”. (B) Infiltrado linfoplasmático denso, fibrosis, y flebitis obliterativa (círculo). (C) Infiltrado inflamatorio compuesto por células plasmáticas, linfocitos, y eosinófilos. (D) IgG4<sup>+</sup> en comparación con IgG (cuadro chico)

## CAPÍTULO 4 SÍNDROME DE SJÖGREN (SS)

### 4.1 Fisiopatología de síndrome de Sjögren

Éste síndrome es una enfermedad crónica de tipo autoinmune que afecta de manera preferente a las glándulas exocrinas, principalmente a las glándulas salivales y lagrimales, descrita originalmente por Henrik Sjögren, un oftalmólogo sueco registro la asociación de ojos secos (a la cuál llamó *queratoconjuntivitis seca*), boca seca y artritis reumatoide y concluyó que era una enfermedad específica. Puede presentarse de manera aislada (síndrome de Sjögren primario) o bien asociada a otras enfermedades reumáticas de tipo autoinmune (síndrome de Sjögren secundario)

Afecta predominantemente, a mujeres con una proporción de 9:1 frente a pacientes varones y, aunque puede presentarse a cualquier edad, tiene in pico de incidencia entre los 30 y 50 años. Un 20% de pacientes afectados de artritis reumatoide pueden presentar SS secundario.

Se ha sugerido que SS puede ser causado por una respuesta anormal a antígenos virales o a antígenos del huésped, alterados viralmente por *Cytomegalovirus*, *paramyxovirus*, *virus Epstein-Barr*, *virus de la hepatitis C* y *Human T-cell leucemia virus-1 (HTLV-1)*; estudios recientes sugieren la relación entre el SS y el retrovirus. Estos agentes etiológicos podrían causar desregulación inmune en individuos genéticamente susceptibles y dar como resultado el desarrollo de la enfermedad. Está hipótesis fue apoyada por estudios que muestran antígenos de histocompatibilidad en pacientes con SS.

Se caracteriza por inflamación de las glándulas exocrinas, por fenómenos inmunológicos (incluidas hipergammaglobulinemia, alta prevalencia de

anticuerpos y anormalidades de inmunorregulación) y por una predisposición a desórdenes linfoproliferativos.

En 25% de los casos de los pacientes con SS primario se ha detectado la presencia de anticuerpos específicos del conducto antisalival, 69% de los casos de SS con artritis reumatoide y 26% de pacientes con SS sin presencia de enfermedad autoinmune. Además, han sido identificados tres anticuerpos no específicos para un órgano con afinidad hacia una ribonucleoproteína pequeña (SnRNP).

A cada anticuerpo se le ha asignado un nombre específico: *anticuerpo para el antígeno SS-B/ anti-La (La48) y SjT* (anticuerpos detectados en pacientes con SS); *el anticuerpo para el antígeno SS-A/ anti- Ro*, el mismo que *el antígeno Ro (Ro52 y Ro60)*, y *el anticuerpo para SS-C*, el mismo para el antígeno nuclear de artritis reumatoide (RANA) y factor reumatoide (RAP).

En un inicio en el año 1975, Alspaugh y cols., reportaron que el anticuerpo anti SS-A y anti SS-B se encontraban casi sólo en pacientes con SS primario, mientras que el anti SS-C (RANA) ocurría de manera predominante en pacientes con artritis reumatoide, con o sin SS. Posteriormente en 1978, Alspaugh y cols. reportaron que los tres anticuerpos fueron detectados en todas las formas de SS, aunque el anti SS-B fue más común en el SS primario.<sup>6-17</sup>

## 4.2 Pruebas histopatológicas

Prácticamente todos los pacientes con SS presentan infiltrado glandular de linfocitos T y B, células dendríticas y macrófagos. Este infiltrado puede acompañarse de atrofia parenquimatosa y reemplazamiento de estructuras glandulares normotípicas por tejido fibrótico.<sup>18</sup> Figura 15 y 16

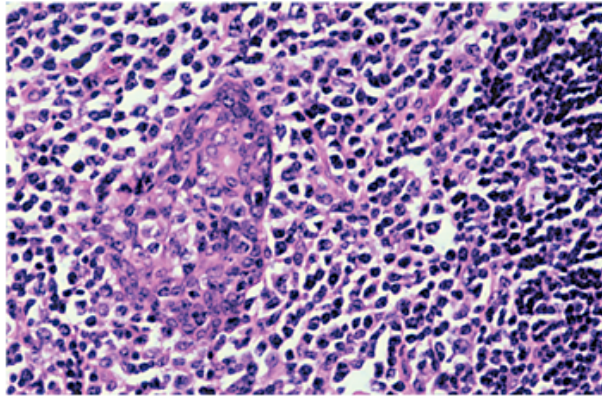


Figura 15 Infiltrado linfocítico proveniente de la glándula parótida asociada a una isla epimioepitelial.<sup>26</sup>

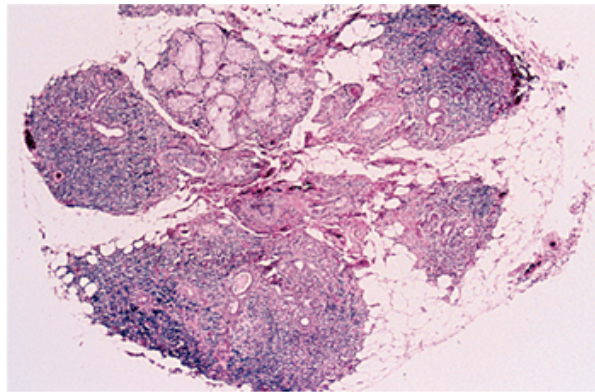


Figura 16 Biopsia de glándula labial que muestra tejido linfocítico fibrótico.<sup>26</sup>

#### 4.3 Diagnóstico diferencial con enfermedad de Mikulicz

En 1933, Sjögren describió las similitudes histológicas entre EM y SS. Las diferencias inmunohistológicamente mostraban la ausencia de los anticuerpos anti SS-A y anti SS-B en EM que son característicos de SS.<sup>27</sup>

Haciendo una comparación clínica de los pacientes con IgG4-RD y los pacientes con SS se encontró lo siguiente (Umehara et al. 2012):



- 1) Comparado con los pacientes con SS, algunos pacientes con IgG4-RD tienen sintomatología como queratoconjuntivitis seca, xerostomía o artralgias, mientras otros padecen PAI, nefritis intersticial, rinitis alérgica, y/o asma bronquial.
- 2) Los pacientes con IgG4-RD salen negativos a presencia de anticuerpos anti SS-A y anti SS-B, al igual que para factor reumatoide (RF) y al anticuerpo antinuclear (ANA).
- 3) Los niveles serológicos de las concentraciones de IgG4 e IgE son mayores en pacientes con IgG4-RD, a comparación de los pacientes con SS.
- 4) La farmacoterapia con esteroides es extremadamente efectiva en pacientes con IgG4-RD, mientras que en pacientes con SS tiene un efecto limitado.
- 5) La hiperplasia glandular característica que presentan los pacientes con IgG4-RD, se observa con mayor frecuencia en las glándulas submandibulares en comparación con el síndrome de Sjögren, en donde hay mayor prevalencia en las glándulas parótidas.<sup>3</sup>

Un 40% de los pacientes con PAI se presentan en sincronía con EM. Probablemente, los pacientes que padecen EM, presentan antecedentes de PAI así como otras afecciones entre las que citaríamos; colangitis esclerosante y asma; en contraste con SS primario que solamente afecta a las glándulas salivales y lagrimales y no hay enfermedades autoinmunes asociadas (Moriyama et al. 2013; Mavragani et al. 2014; Li et al. 2015). La nariz, senos paranasales, y oídos también se ven afectados frecuentemente (>50%) en pacientes con EM (Hong et al. 2015). El diagnóstico de EM, es posible por la sospecha de hiperplasia de las glándulas salivales presente en un 70% de los pacientes con linfadenopatía cervical (figura16).<sup>22</sup>

Dentro de los aspectos imagenológicos, utilizando el PET la acumulación de 18F- fluorodeoxiglucosa en las glándulas submandibulares es mayor en EM

comparado con los pacientes con SS. La TC y RM pueden revelar un mayor tamaño de las glándulas salivales en pacientes con EM, mientras que en pacientes con SS, el típico patrón histológico de “sal y pimienta” puede ser identificado. Finalmente la sialografía (técnica de exploración que consiste en la inyección de un contraste radiopaco a través de la desembocadura intraoral del conducto de Stenon o Wharton) puede ser de ayuda para diferenciar las dos entidades, ya que no hay lesiones observadas en EM, mientras que en SS, se muestra un punteado periférico repartido uniformemente toda por la glándula (opacificación parenquimatosa punteada) con un sistema ductal normal. Éstas imágenes corresponden a la dilatación de los canalículos periféricos constituyendo el hallazgo sialográfico más temprano de Sjögren. Posteriormente el punteado se va haciendo de mayor tamaño y muestra unos contornos borrosos (sialectasias globulares) patrón histológico conocido comúnmente como “árbol de manzanas” (Moriyama et al. 2013; Shimizu et al. 2015).<sup>18,22</sup>

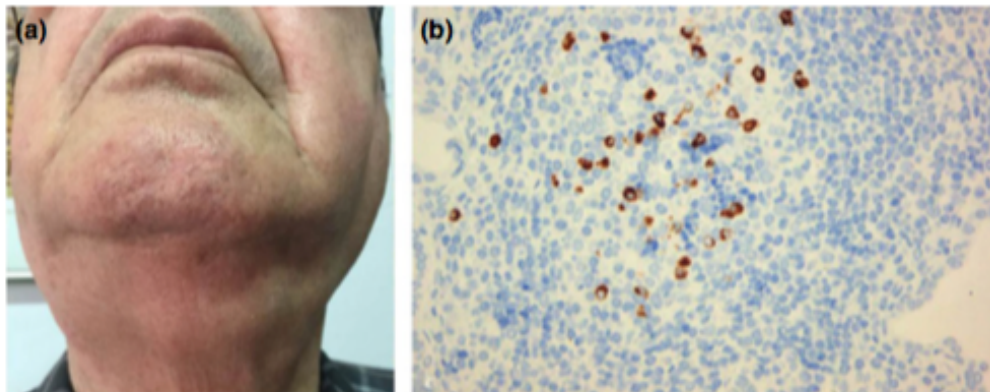


Figura 16 (a) Paciente con persistente hiperplasia de las glándulas parótida y submandibular izquierda. (b) biopsia de glándula salival labial de un paciente con EM. Abundancia de células plasmáticas de IgG4<sup>+</sup> (teñidas de color café) >30-50 HPF

La enfermedad relacionada a IgG4 ha sido identificada como una enfermedad sistémica, prácticamente desde hace una década y las diferentes condiciones que presenta han sido reconocidas rápidamente en los años recientes. Aunque

muchos de los detalles de la fisiopatología de ésta siguen siendo indefinidos. La prueba de diagnóstico más fidedigna es la histopatológica y la infiltración de niveles altos de células plasmáticas de IgG4 en los tejidos de órganos afectados (Deshpande et al. 2012). Para muchos clínicos, las concentraciones serológicas de IgG4 tienen estrecha relación con el diagnóstico de IgG4-RD, a pesar de que está bien establecido que en las biopsias de una proporción significativa de pacientes con IgG4-RD muestran niveles serológicos de IgG4 normales (Khosroshahi et al. 2012).<sup>28</sup>

Se han reportado pacientes masculinos diagnosticados con PAI, que también padecían síndrome de Sjögren (SS) (Yoshida et al. 1995). En los pasados tres años, la búsqueda en PubMed revela más de 600 artículos relacionados con IgG4-RD. El diagnóstico de IgG4-RD está basado en el infiltrado linfoplasmático rico en células plasmáticas de IgG4, fibrosis estoriforme característico, flebitis obliterativa y leve a moderada eosinofilia. De esta manera se declaró una guía para su posible diagnóstico (Deshpande et al. 2012). Generalmente, el mínimo para hacer un diagnóstico en la mayoría de los tejidos es de 30 a 50 células plasmáticas de IgG4 por campo de gran aumento HPF (Del inglés "*per High Power Field*"). No obstante en algunos órganos o tejidos, incluyendo el riñón y otros órganos, solamente 10 células plasmáticas de IgG4 por HPF son suficientes para hacer un probable diagnóstico. Por lo tanto el diagnóstico no puede predecirse enteramente por el número de células plasmáticas de IgG4, ya que un gran número de entidades patológicas pueden presentar aumento de éstas.<sup>29</sup>

Por otro lado, por muchos años la hiperplasia bilateral de las glándulas parótidas y lagrimales se le diagnosticaba como EM; ésta era considerada como idiopática o secundaria a tuberculosis, sarcoidosis, linfoma o SS ya que éstas dos entidades presentan características histopatológicas similares. En su definición más reciente de IgG4-RD, el término de EM y la hiperplasia de la

glándula submandibular (formalmente conocida como tumor de Küttner o sialoadenitis esclerosante) ahora son clasificadas como subcategorías de sialoadenitis relacionada a IgG4 (IgG4-RS). Epidemiológicamente en las dos entidades hay mayor afección a individuos de edad media, pero se encuentran más afectados por IgG4-RS los hombres que las mujeres, la xerostomía es menor en IgG4-RS que SS (Li et al. 2015).

Recopilando las diferencias más significativas entre EM y SS, la literatura refiere que dentro de las manifestaciones clínicas de EM no se encuentra una disfunción en la secreción salival, mientras que en SS es de moderada a severa. La EM se relaciona con pancreatitis autoinmune (PAI) y otras entidades patológicas, sin embargo, tiene poca relación con artralgias a comparación con SS, en donde hay una estrecha relación con artritis reumatoide. En cuanto a las manifestaciones histopatológicas la fibrosis estoriforme es característica de EM, y algunas veces se puede presentar en SS. La flebitis obliterativa y las células plasmáticas de IgG4 se encuentran presentes en EM, a comparación de SS donde hay ausencia de ellas. Como anteriormente se mencionó pueden encontrarse niveles serológicos altos de IgG4 e IgE en EM, mientras que en SS se mantienen normales. SS presenta anticuerpos patognomónicos, como son: anti SS-A (Ro) y anti SS-B (La), éstos se encuentran ausentes en EM. (Masaki et al. 2009; Mavragani et al. 2014) (cuadro 10).<sup>22</sup> Por último se ha reportado que los pacientes con EM responden de manera satisfactoria al tratamiento con glucocorticoides, a comparación de los pacientes con SS que requieren del empleo de sialogogos para aliviar la xerostomía y lagrimas artificiales para la queratoconjuntivitis seca.

CUADRO 10 DIFERENCIAS EN LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, SEROLÓGICAS E HISTOPATOLÓGICAS ENTRE EL SÍNDROME DE SJÖGREN Y EM		
CARACTERÍSTICAS	SÍNDROME DE SJÖGREN (SS)	ENFERMEDAD DE MIKULICZ (EM)
EPIDEMIOLOGÍA: GÉNERO (F:M)	9:1	1:2.5
SEROLOGÍA: IgG4 IgE Factor reumatoide (+) Anticuerpos antinucleares (+) Anti-Ro (SS-A)/ La (SS-B)	Normal Normal 60% aprox. 90% aprox. Elevados	Elevado (90% aprox.) Elevado 25% (aprox.) 25% (aprox.) Ausencia
CLÍNICO: PAI y otras manifestaciones comunes de IgG4-RD Hiperplasia glandular Secreción salival disfuncional Artralgias Riesgo de linfoma Buena respuesta a tratamiento con GC's	Ausencia Recurrente (30% aprox.) Moderada-severa 75% aprox. 5% aprox. N/A	Presente Persistente Nula-poca 15 % aprox. Desconocido Presente
HISTOLÓGICO: Células plasmáticas de IgG4 <sup>+</sup> Fibrosis Flebitis obliterativa	Ausencia Algunas veces presente Ausencia	>30-50HPF Usualmente intensa/estoriforme 30% aprox.

#### 4.4 Cuadro clínico

La principal sintomatología asociada a SS es la xerostomía y queratoconjuntivitis seca. Esto conduce a problemas de fonación, salivación, deglución y alteraciones en el sentido del gusto, así como fotofobia, escozor ocular y visión fluctuante.

El déficit salival tanto cuantitativo como cualitativo genera problemas asociados con la salud bucodental, por lo que es frecuente observar caries, mucositis, candidiasis e inflamación de las glándulas salivales menores.

La queratoconjuntivitis seca es la principal manifestación clínica asociada al SS. La mayoría de pacientes suelen referir como principal molestia una sensación de cuerpo extraño manifestada como escozor, “presencia de arena” o irritación. Otros síntomas asociados pueden ser: fotofobia, enrojecimiento conjuntival, fatiga ocular y visión borrosa. La cronicidad o persistencia de la sequedad más la ausencia de un correcto tratamiento pueden conducir a la aparición de sintomatología más severa, caracterizada por dolor, fotofobia

intensa, abrasión corneal e incluso infección. De manera ocasional el cuadro puede asociar la presencia de una masa orbitaria, indicativa de inflamación de la glándula lagrimal.

La xerostomía conlleva principalmente dificultades deglutorias y ocasionalmente fonatorias. En ocasiones los pacientes pueden referir alteraciones en la sensación del gusto. La reducción del volumen de saliva tiene como consecuencia la pérdida de las propiedades antibacterianas de la misma, lo que conlleva a la aparición de caries prematuras en localizaciones inusuales (caras incisales y cuellos cervicales). Asimismo, existe tendencia al desarrollo de candidiasis intraoral. Los pacientes pueden referir boca y lengua ardorosa así como presentar queilitis angular.

Durante el transcurso de la enfermedad los pacientes afectados por SS pueden experimentar inflamación de las glándulas salivales mayores. La afectación parotídea es la más común aunque ocasionalmente se puede apreciar inflamación de las glándulas submandibulares y sublinguales. La inflamación puede ser uni o bilateral y oscilar en el tiempo. Los pacientes pueden experimentar procesos glandulares agudos manifestados como periodos de incremento de tamaño glandular acompañados de dolor. Existe riesgo asimismo de formación de cálculos intraglandulares que se diagnostican, generalmente de manera casual, durante los estudios imagenológicos. Ocasionalmente puede desarrollarse parotiditis infecciosa con o sin presencia de absceso. La presencia de una masa prominente adherida a planos profundos y de consistencia firme puede sugerir la presencia de linfoma, más frecuente en pacientes con SS. De igual manera pueden presentar sequedad nasal con inflamación y epistaxis, tos seca por sequedad traqueal y faríngea, prurito y excoriación secundarios a sequedad cutánea así como prurito, irritación y dispareunia asociados a sequedad vaginal.

Los pacientes con SS primario pueden desarrollar alteraciones musculoesqueléticas que incluyen artralgias, sinovitis transitorias y mialgias. Algo menos frecuente es la presencia de erosiones articulares y sinovitis crónica así como el incremento bioquímico de creatinfosfoquinasa. De manera secundaria a la xerostomía, todo el tracto gastrointestinal puede verse afectado; estudios recientes han demostrado que un 90% de dismotilidad esofágica en pacientes con SS. En ocasiones el cuadro puede asociar gastritis atrófica o linfoma del tejido linfoide de la mucosa gástrica (MALT). Se ha observado de igual manera desarrollo de hepatitis y pancreatitis, que requieren un adecuado diagnóstico diferencial, especialmente entre los incrementos de amilasa salival y pancreática mediante empleo de electroforesis.

En cuanto a la afección neuronal posiblemente la manifestación extraglandular afecta tanto a pares craneales como al sistema nervioso periférico, siendo rara la afectación a sistema nervioso central. Una de las neuropatías más comunes es la trigeminal. La manifestación sistémica mas preocupante asociada a SS es el desarrollo de linfomas. Se ha estimado que el riesgo de desarrollar un linfoma de Hodgkin en pacientes con SS es 40 veces mayor al de la población sana. Las principales zonas de asiento son regiones extraganglionares tales como tracto gastrointestinal, pulmón, tejido tiroideo e incluso las propias glándulas salivales.<sup>18</sup>

#### 4.5 Tratamiento

Se pueden distinguir tres fases de tratamiento del SS. La primera fase consiste en el alivio de la sintomatología generados por las serosas afectadas (cavidad oral, ojos, nariz, piel y tracto genital). La segunda fase consiste en la estimulación de secreción endógena, efectiva en el tratamiento principalmente de la xerostomía. Por último pacientes con afectación sistémica requieren la

farmacoterapia con corticoesteroides, agentes citotóxicos y/o gammaglobulinas intravenosas.

En el caso de queratoconjuntivitis seca es necesario el empleo de lágrimas artificiales en cualquiera de sus modalidades. El reemplazamiento de saliva no resulta tan sencillo. Puede resultar efectiva la aplicación de determinados geles intraorales como sustitutos salivales. Es recomendable una hidratación continua y evitar la permanencia en ambientes secos. También puede ser aconsejable la masticación de caramelos o chicles sin azúcar para la estimulación de la producción salival. Debido a la alta tendencia para el desarrollo de caries dentales con medidas higiénico-dietéticas, revisiones odontológicas periódicas y medidas restauradoras si éstas son necesarias. En caso de la aparición de candidiasis intraoral se pueden emplear suspensiones (Mycostatin®). En ocasiones estas suspensiones contienen sucrosa con potencial efecto cariogénica.

En pacientes donde se consiga un adecuado control de la sintomatología con las medidas anteriormente mencionadas, se puede considerar el empleo de estimulantes de la secreción (secretagogos). Los secretagogos estimulan los receptores muscarínicos de las glándulas salivales y otros órganos, conduciendo a un incremento de la secreción salival; es necesario extremar la precaución en pacientes con asma, glaucoma, patología biliar, cardiovascular, nefrolitiasis, diarrea y enfermedad ulcerosa. En la actualidad, se encuentran aprobados dos secretagogos para uso en pacientes con SS: pilocarpina y cevimelina. Ambos medicamentos han demostrado. Ambos medicamentos han demostrado un aumento significativo del volumen salival en estudios randomizados. La pilocarpina se administra en tabletas de 5 mg. La cevimelina se administra en cápsulas de 30 mg.



La afectación sistémica secundaria a SS, la sintomatología músculo-esquelética suele responder bien a la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), debiendo extremarse la precaución en pacientes ulcerosos donde se pueden emplear inhibidores de la ciclooxigenasa-2. La hidroxiclороquina, a dosis de 6-7 mg/Kg/día, puede emplearse en caso de artralgia, fatiga y mialgia en pacientes con SS primario.

En el caso de sequedad faringo-traqueal se puede recurrir a humidificadores y secretagogos. La tos y la disnea asociadas a infiltrado pulmonar linfocítico pueden requerir dosis moderadas de corticoesteroides.

Pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico secundario a alteraciones de la motilidad gástrica pueden ser tratados con antiácidos, antihistamínicos tipo II e inhibidores de la bomba de protones. La neuropatía periférica y de pares craneales puede tratarse con dosis bajas de antidepresivos tricíclicos o anticonvulsivantes como la gabapentina.<sup>18</sup>

## CONCLUSIONES

La IgG4-RD es una condición fibroinflamatoria que prácticamente puede afectar a cualquier órgano, recientemente fue identificada en un gran porcentaje de pacientes con pancreatitis esclerosante, ahora conocida como, pancreatitis autoinmune tipo 1 (PAI), ya que comparten manifestaciones histopatológicas similares. Los órganos que resultan comúnmente afectados son: las glándulas salivales, lagrimales, páncreas, retroperitoneo y nódulos linfáticos.

Se han propuesto varias hipótesis acerca de la etiología de IgG4-RD, la más reciente es el papel de los linfocitos T CD4<sup>+</sup>, ya que son las células más abundantes en los tejidos afectados y están dispersas por todas las lesiones asociadas de IgG4-RD. Los linfocitos citotóxicos CD4<sup>+</sup> elaboran IL-1, TGF- $\beta$ , IFN $\gamma$ , todos éstos son potencialmente importantes mediadores de la fibrosis estoriforme que es característica de IgG4-RD. Los CD4<sup>+</sup> están en continua presentación de antígenos por los linfocitos B que contienen el factor de transcripción SLAMF7<sup>+</sup>, que se piensa es el principal conductor de la fibrosis y el daño tisular en IgG4-RD. A cierto grado, la fibrosis puede tornarse reversible bajo el debido tratamiento con corticoesteroides.

Aunque la presencia de IgG4 es una característica principal de EM, existen muchas entidades patológicas que pueden presentar niveles altos de IgG4. Solamente se puede tomar en consideración las manifestaciones histopatológicas: fibrosis estoriforme, flebitis obliterativa y leve a moderada eosinofilia; y las manifestaciones clínicas: hiperplasia glandular bilateral submandibulares y lagrimales y xerostomía que son características de IgG4-RD para poder llegar a un diagnóstico definitivo.

Por otro lado, se establecieron nomenclaturas individuales de IgG4-RD, dependiendo el órgano u órganos afectados. Una de ellas es la Dacrioadenitis y Sialoadenitis relacionada a IgG4 (IgG4-RD y IgG4-RS) formalmente determinadas como enfermedad de Mikulicz (EM). Anteriormente el término de EM se había sustituido por síndrome de Sjögren (SS), sin embargo, en los últimos años se han encontrado algunas diferencias como la ausencia de los anticuerpos anti SS-A (Ro) y anti SS-B (La), que son patognomónicos de SS y es por ello que se retomó el término EM debido a la estrecha relación que tiene con IgG4-RD.

El cirujano dentista debe estar capacitado para identificar este tipo de manifestaciones clínicas, de esta manera podrá sugerir un probable diagnóstico apoyándose de las diferentes pruebas histopatológicas y serológicas, así como remitirlo de manera interdisciplinaria con diferentes especialistas para iniciar el tratamiento correspondiente.

Finalmente, a través del conocimiento del tratamiento farmacoterapéutico del paciente se podrán evitar interacciones medicamentosas o anticipar efectos secundarios que resultarían adversos al tratamiento odontológico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Luis F. Pineda Galindo, O. Lidia Vera-Lastra, L. Carrasco-Ibarra, A. Carrasco-Gómez, M. Becerril-Ángeles, P. Ramos-Salazar, J. Martínez-Solano. *Enfermedad asociada a IgG4: reporte de un caso*. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2017;55 (6) 796-800
2. K. Kubo y K. Yamamoto. *IgG4-related disease*. International Journal of Rheumatic Diseases 2016; 19:747-762.
3. Okazaki K. *Current Topics in Microbiology and Immunology IgG4-Related Disease*. <http://www.springer.com/series/82>.
4. Abbas, Abul K. A. *Inmunología Básica: Funciones y Trastornos Del Sistema Inmunitario*. 5a. edición. Barcelona: Elsevier; 2017.
5. Owen, Judith A. autor K. *Immunology*. 3a. edición. New York: W.H.: Freeman & Company; 2013.
6. Leyva Huerta, Elba Rosa autor. *Patología General e Inmunología /*. 1a edición. México: Editorial Trillas; 2008.
7. Figura 1: Sistema Linfático. <http://organoslinfaticos002.blogspot.com/2016/06/organos-linfaticos-creado-por-maria-j.html>
8. Fox, Stuart Ira autor. *Fisiología Humana*. 14a. edición. México, D.F: McGraw-Hill Interamericana Editore; 2016.
9. Figura 2: Células sanguíneas. <https://cdn.esalud.com/wp-content/uploads/2017/04/leucocitos-tipos.jpg>
10. Abbas, Abul K. A. *Inmunología Celular y Molecular*. (8va. edición, ed.). Barcelona, España: Elsevier; 2015.
11. Vasaitis L. IgG4-related disease: A relatively new concept for clinicians. *Eur J Intern Med*. 2016;27:1-9. doi:10.1016/j.ejim.2015.09.022
12. Maehara T, Moriyama M, Nakamura S. Pathogenesis of IgG4-related disease: a critical review. *Odontology*. 2018;0(0):1-6. doi:10.1007/s10266-018-0377-y

13. Bledsoe JR, Della-Torre E, Rovati L, Deshpande V. IgG4-related disease: review of the histopathologic features, differential diagnosis, and therapeutic approach. *APMIS*. 2018;126(6):459-476. doi:10.1111/apm.12845
14. Della-Torre E, Lanzillotta M, Doglioni C. Immunology of IgG4-related disease. *Clin Exp Immunol*. 2015;181(2):191-206. doi:10.1111/cei.12641
15. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet*. 2015;385(9976):1460-1471. doi:10.1016/S0140-6736(14)60720-0
16. Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M, Stone JH. IgG4-related disease: Advances in the diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(2):261-278. doi:10.1016/j.berh.2016.07.003
17. Manns Freese, Arturo autor. *Sistema Estomatognático : Fisiología y Sus Correlaciones Clínicas Biológicas*. 1a. edición. Madrid: Ripano; 2011.
18. Granizo López, Rafael Martín autor. *Patología de Las Glándulas Salivales*. 1a. edición. Madrid: Editorial Ripano; 2011.
19. Netter, Frank H. (Frank Henry) 1906-1991 autor. *Atlas de Anatomía Humana*. 5a. edición. Barcelona, España: Elsevier; 2011.
20. Tortora GJ autor. *Principios de Anatomía y Fisiología*. 15a. edici. Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana; 2018.
21. Moore KL autor M. *Anatomía Con Orientación Clínica*. 8a edición. Barcelona, España: Wolters Kluwer; 2017.
22. Fragoulis G, Zampeli E, Moutsopoulos H. IgG4-related sialadenitis and Sjögren's syndrome. *Oral Dis*. 2017;23(2):152-156. doi:10.1111/odi.12526
23. Duque Correa MA, Rojas López M. Activación alternativa del macrófago: La diversidad en las respuestas de una célula de la inmunidad innata ante la complejidad de los eventos de su ambiente. *Inmunología*. 2007;26(2):73-86. doi:10.1016/S0213-9626(07)70077-X
24. Johnston J, Allen JE. IgG4-related disease in the head and neck. *Curr*

*Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;26(6):403-408.  
doi:10.1097/MOO.0000000000000487

25. Weindorf SC, Frederiksen JK. IgG4-Related Disease: A Reminder for Practicing Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141(11):1476-1483. doi:10.5858/arpa.2017-0257-RA
26. Neville, Brad W. autor. *Oral and Maxillofacial Pathology.* 3a. edición. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier; 2009.
27. Rao D, Natter P, Fernandes R, Wang ZB, Sandhu SJS. A Case Report of Mikulicz Syndrome. *J Radiol Case Rep.* 2017;11(7). doi:10.3941/jrcr.v11i7.3147
28. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):14-18. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204907
29. Fox RI, Fox CM. IgG4 levels and plasmablasts as a marker for IgG4-related disease (IgG4-RD). *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):1-3. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205476
30. Figura 5 Respuesta inflamatoria aguda. <https://image.slidesharecdn.com/inflamacin-salrivero-150701031001-lva1-app6891/95/inflamacin-5-638.jpg?cb=1435720911>