

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

UAM
Universidad Autónoma
de Madrid

 Universidad
de Alcalá

Asignatura: Enfermedad Hepática Autoinmune

“Enfermedad relacionada con IgG4”

Jose Luis Calleja

Profesor Titular de Medicina

Hospital Universitario Puerta de Hierro

ENFERMEDADES IgG 4 RELACIONADAS



J Gastroenterol 2003; 38:982-984
DOI 10.1007/s00535-003-1175-y

Journal of
Gastroenterology
© Springer-Verlag 2003

Rapid communication

A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease

TERUMI KAMISAWA¹, NOBUAKI FUNATA², YUKIKO HAYASHI², YOSHINOBU EISHI³, MORIO KOIKE³, KOUJI TSURUTA⁴,
ATSUTAKE OKAMOTO⁴, NAOTO EGAWA¹, and HITOSHI NAKAJIMA¹

¹Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, 3-18-22 Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8677, Japan

²Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, Tokyo, Japan

³Department of Pathology, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine, Tokyo, Japan

⁴Department of Surgery, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, Tokyo, Japan

ENFERMEDADES IgG 4 RELACIONADAS

- Conceptos generales
- Patogenia
- Criterios Diagnósticos
- Tratamiento

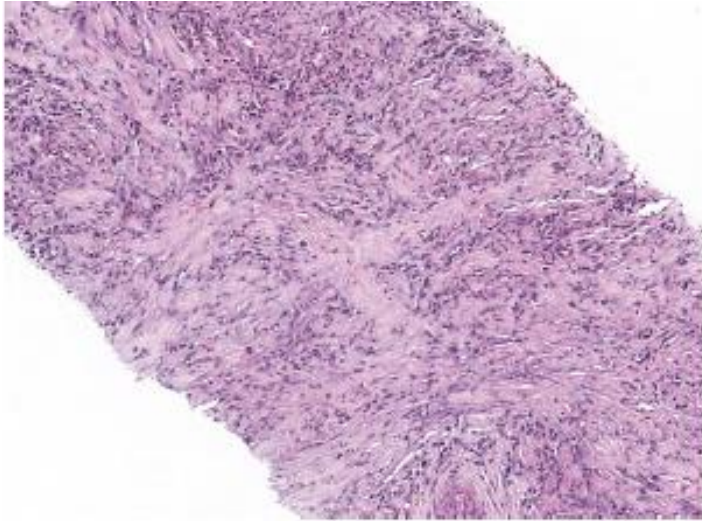
ENFERMEDADES IgG 4 RELACIONADAS

- Conjunto de enfermedades fibroinflamatorias con lesiones tipo masa, nodulares
- Afectación multiorgánica de forma sincrónica o metacrónica.
- Infiltrado linfoplasmocitario con células plasmáticas ricas en Ig4 , con fibrosis estoriforme y que se asocia frecuentemente a niveles elevados de IgG 4.
- Comparten datos histológicos, clínicos y serológicos

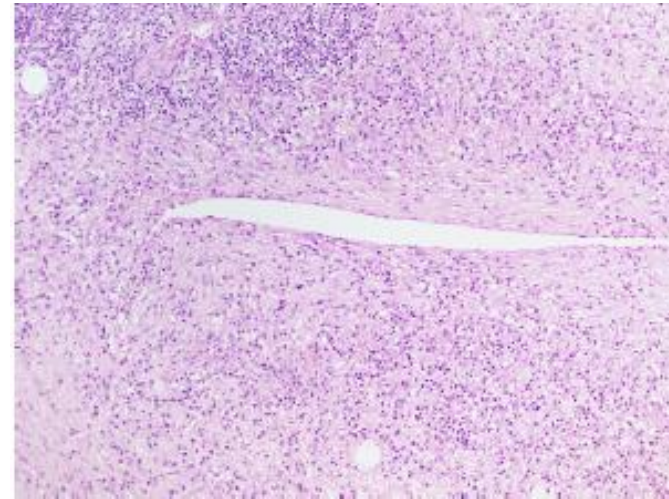
ENFERMEDADES IgG 4 RELACIONADAS

- IgG4-related disease
- IgG4-related systemic disease
- IgG4-syndrome
- IgG4-associated disease
- IgG4-related sclerosing disease
- IgG4-related systemic sclerosing disease
- IgG4-related autoimmune disease
- IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome
- Hyper-IgG4 disease
- Systemic IgG4-related plasmacytic syndrome
- Systemic IgG4-related sclerosing syndrome
- Multifocal fibrosclerosis
- Multifocal idiopathic fibrosclerosis

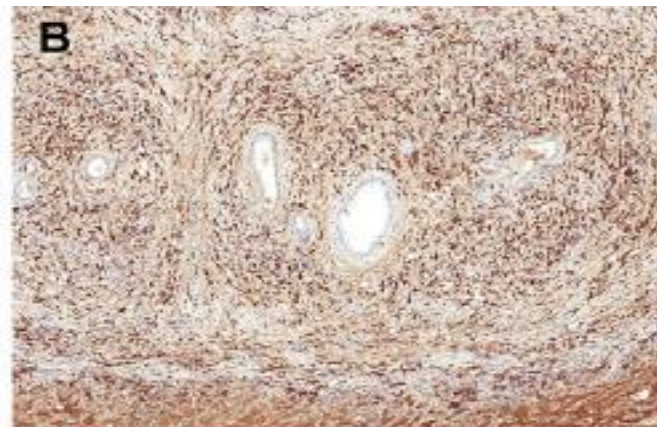
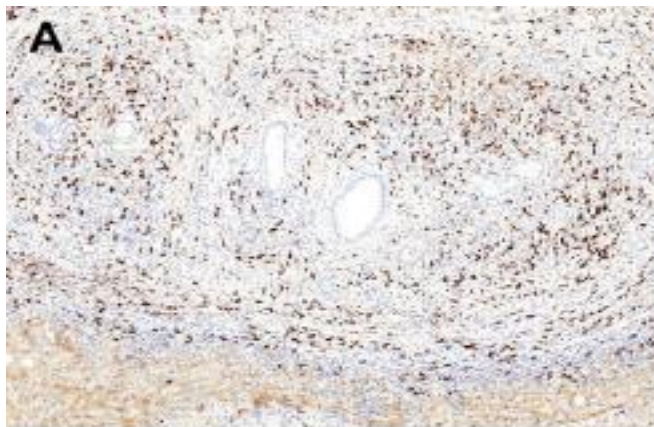
Histología



Fibrosis esteriforme



Flebitis obliterativa



Aumento de
celulas IgG4

ENFERMEDADES IgG 4 RELACIONADAS

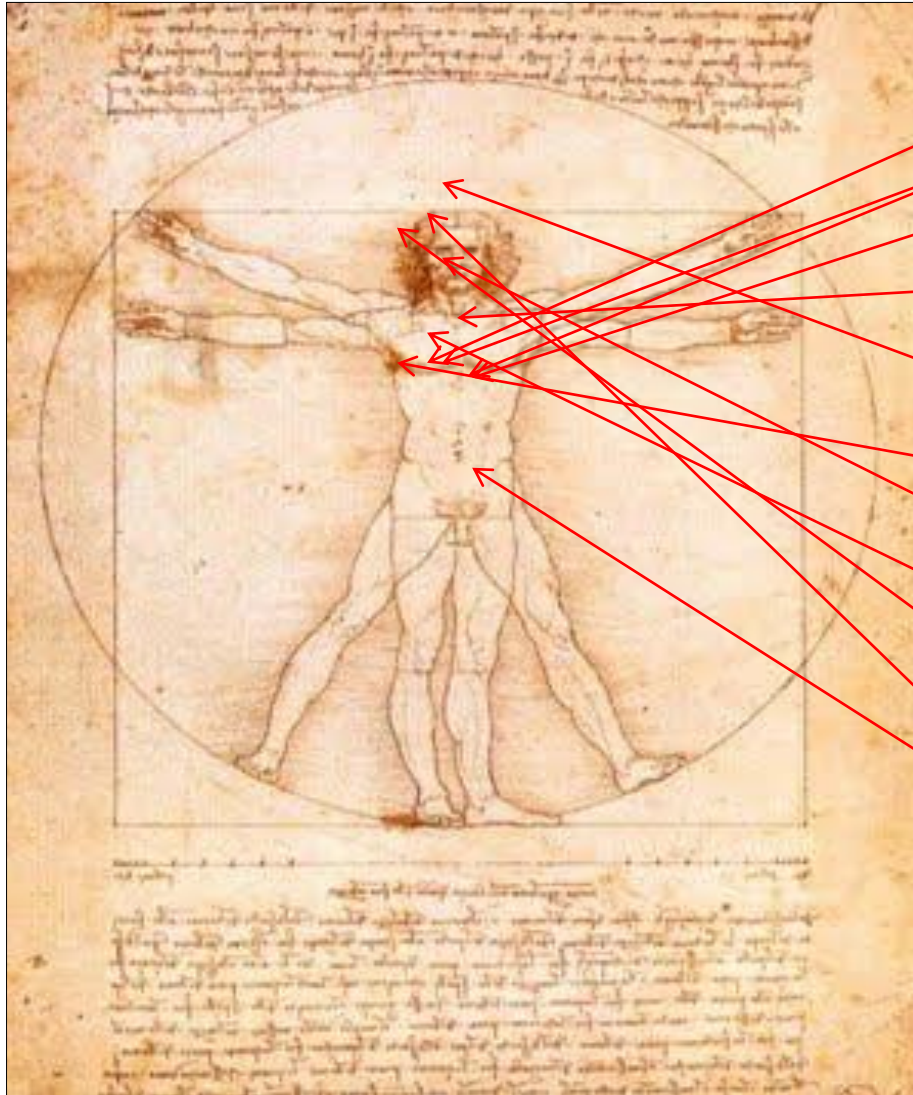


Table 1 | Organ involvement with IgG4-related disease

Organ	Manifestation
Pancreas	Type 1 autoimmune pancreatitis
Biliary tree	IgG4-related sclerosing cholangitis
Kidney	Tubulointerstitial nephritis, membranous glomerulonephritis
Lung	Interstitial pneumonitis, pulmonary inflammatory IgG4-related pseudotumour
Brain	IgG4-related hypophysitis, IgG4-related pachymeningitis, IgG4-related orbital pseudotumour
Liver	IgG4-hepatopathy Hepatic inflammatory pseudotumour
Thyroid	Riedel's thyroiditis
Retroperitoneum	Ormond's disease (retroperitoneal fibrosis)
Submandibular gland	Kuttner's tumour (Sclerosing sialadenitis)
Lacrimal gland	Mikulicz's disease (dacryoadenitis and sialadenitis)
Lymph	Lymphadenopathy
Other	IgG4-related aortitis IgG4-related periaortitis Constrictive pericarditis Cutaneous pseudolymphoma IgG4-related prostatitis Sclerosing mastitis Pseudotumours of the breast

Enfermedades relacionadas con IgG4

- Afectación digestiva:
 - Pancreatitis Autoinmune
 - Colangitis Esclerosante
 - Afectación Hepática:
 - Pseudotumor inflamatorio
 - Hepatitis Autoinmune

ENFERMEDADES IgG 4 RELACIONADAS EPIDEMIOLOGÍA

- Predominio sexo masculino (62-83%),salvo en la afectación de cabeza y cuello mayor en mujeres
- Ratio V/H: 2,8/1
- Edad superior a 50 años (Media 58 años)
- Incidencia: 0,28-1,08/100.000 Habitantes

ENFERMEDADES IgG 4 RELACIONADAS

IgG4

- Es la subclase menos abundante de las IgG (0,4 - 4% del total)
- Gran variabilidad individual lo que dificulta establecer niveles normales
- Las concentraciones elevadas en suero y tejido son útiles en el diagnóstico de enf. IgG 4 relacionadas pero no son un marcador diagnóstico específico.
- No está claro si la enfermedad es secundaria a los niveles elevados de IgG 4 o esto es solo un fenómeno asociado
- No activa la vía del complemento.
- Baja afinidad por receptores celulares

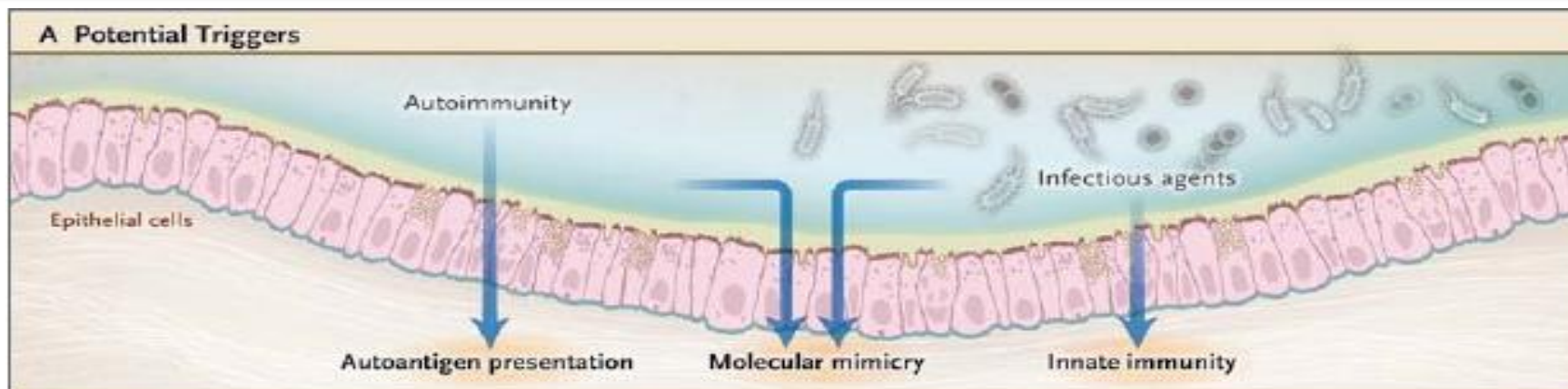
IgG4 EN OTRAS ENFERMEDADES INMUNOMEDIADAS

- A pesar de estar considerada una Ig con propiedades antiinflamatoria, juega un papel relevante en varias enfermedades inmunomediadas:
 - La formación de ampollas en pénfigo vulgar y foliaceo está mediado por Ac IgG4 hacia la desmogleina 1.
 - Glomerulonefritis membranosa idiopática: Ac contra los receptores de en la fosfolipasa A2 de tipo M en los podocitos, son predominantemente IgG4.
 - Los Ac IgG4 dirigidos contra la ADAMTS (desintegrina y metaloproteinasa con trombospodina tipo 1) , implicados en el desarrollo de purpura trombocitopénica idiopática.

ENFERMEDADES IgG 4 RELACIONADAS

- Conceptos generales
- Patogenia
- Criterios Diagnosticos
- Tratamiento

ENFERMEDADES IgG 4 RELACIONADAS PATOGENIA



FACTORES DE RIESGO GENÉTICO

HLA DRB1*0405
HLA DQB1*0401

AUTOINMUNIDAD
ALTERACIONES
INMUNOLOGICAS
ANA +

INFECCIÓN MIMETISMO MOLECULAR

ANALOGÍA ENTRE LA ANHIDRASA CARBONICA II Y LA DEL H,PYLORI.
HOMOLOGÍA ENTRE LA PROTEINA LIGADA AL PLAMINÓGENO DE HP Y LA PROTEIN LIGASA E3 DE LAS CELULAS ACINARES PANCREATICAS

ALERGIA
EOSINOFILIA
IgE ELEVADA
ASMA

Exposición crónica a Ag ocupacionales, puede jugar un rol en el inicio o en el mantenimiento de la COLANGITIS IgG4 ASOCIADA

(IgG4-Associated Cholangitis, Autoimmune Pancreatitis)

Job history of 25 patients from the Amsterdam cohort (> 1 year)	Recalled regular occupational exposures (> 1 year)
1. Musician, painter, metal worker, carpenter	solvents, car paint, metal, pigments
2. Carpenter	solvents, sawdust, wood, chipboard
3. Glass worker, project manager at multinational	glass dust, glass components, lead, barium, cobalt, nickel, lead, silica, industrial dust, building sites
4. Plasterer	solvents, chalk dust, sawdust, wood, chipwood
5. Industrial warehouse forklift driver	unknown (deceased)
6. Industrial fuel/waste oil laboratory, skipper	solvents, crude oil, ship waste oil, chemicals
7. Miner, tiler, bath superintendent	solvents, silica dust, mine dust, asbestos, glue
8. Metal worker, textile worker	solvents, metal dust, textiles, pigments, paints
9. Shipping	solvents, asbestos, crude oil
10. Painter, army officer, flight arrangements, tomato farmer	solvents, paint, pigments, kerosene, pesticides, friction plate dust
11. Painter	solvents, paint, pigments, dust
12. Small machine factory owner	solvents, car paint, metal dust, asbestos, oils
13. Builder, plumber	plumbing materials, dust, sawdust, glue, lead
14. Self-employed optometrist	lense glass dust, lense plastic dust, acetone
15. Carpenter	solvents, sawdust, clipboard, glue
16. Bricklayer, industrial cleaner of house walls	solvents, silica dust, concrete dust, brick dust, asbestos
17. Mud worker, shipping, mud industry manager	solvents, oil products, dust
18. Builder, painter	solvents, sawdust, clipboard, paints
19. Car industry worker	solvents, oil products
20. Historian, rebuilt 3 houses during last 20 years	solvents, sawdust, silica dust, paint
21. Builder, wall miller	solvents, sawdust, silica dust, dust
22. Hospital cleaner	cleaning products
23. Teacher	no known exposures
24. Nurse	no known exposures
25. Unknown (deceased)	unknown (deceased)

Patogenia

- Autoinmunidad:
 - Inflamación y fibrosis en relación con la activación de Linfocitos T helper y T reguladores (Th2)
- Alergia
- Susceptibilidad Genética:
 - Asociación a un tipo de HLA específico
- Exposición a antígenos ocupacionales

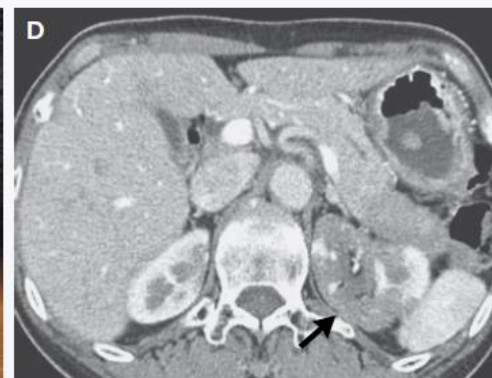
ENFERMEDADES IgG 4 RELACIONADAS

- Conceptos generales
- Patogenia
- Criterios Diagnosticos
- Tratamiento

ENFERMEDADES IgG4 CLÍNICA

- Puede afectar a uno o varios órganos (60-90%).
- Generalmente clínica subaguda , con la presencia de masa en el órgano afectado.
- Sintomatología en función del lugar de afectación.
- Es frecuente la presencia de adenopatias (40%)
- Pérdida de peso.
- Frecuente asociación con enfermedades alérgicas.

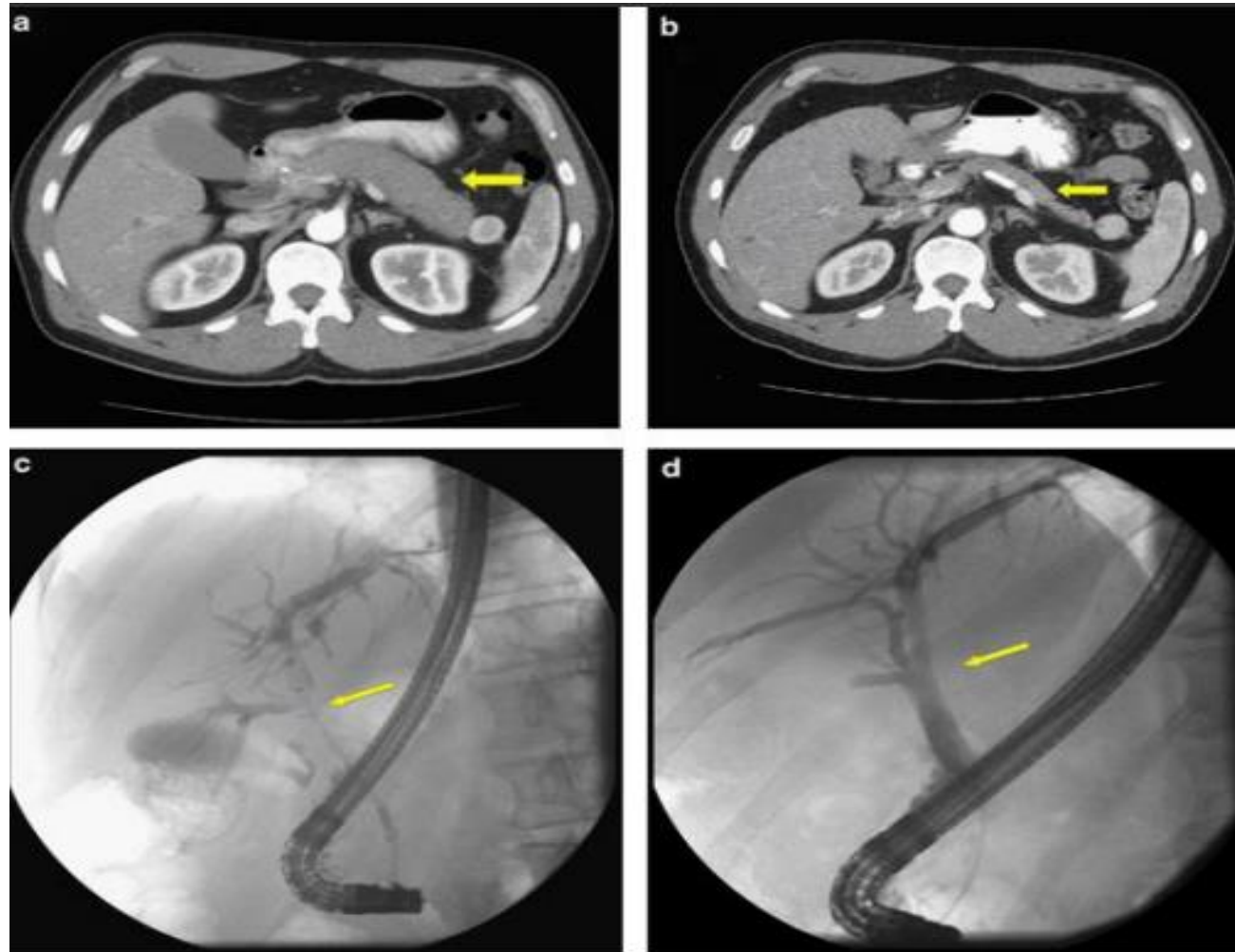
ENFERMEDADES IgG 4 RELACIONADAS



ENFERMEDADES IgG 4 RELACIONADAS PANCREATITIS AUTOINMUNE

- Tipo I pancreatitis autoinmune IgG4.
- Incidencia 0,82/100.00
- Ictericia indolora
- En ocasiones aparece como una masa
- Generalmente asociado a otras enf. Ig4.
- DD :con el adenocarcinoma de pancreas que puede cursar con IgG elevada.
- Aumento del pancreas con anillo de baja densidad .Estenosis de los ductos pancreaticos

ENFERMEDADES IgG 4 RELACIONADAS PANCREATITIS AUTOINMUNE



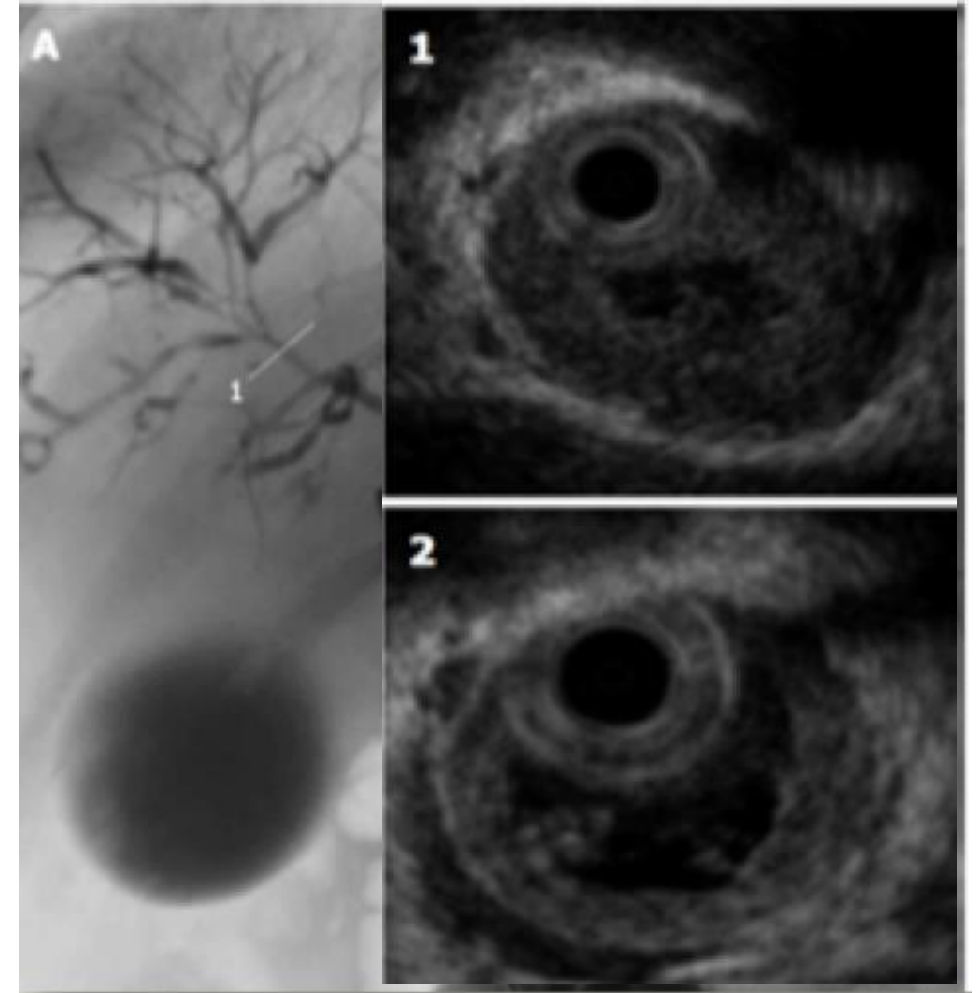
“SAUSAGE-SHAPED PANCREAS”

COLANGITIS ESCLEROSANTEN IgG 4 RELACIONADA

- Es la manifestación biliar de la enfermedad y la manifestación extra pancreática de la PAI tipo I (20-88% de los casos)
- Mayor incidencia en varones 5-6 década de la vida
- Ictericia obstructiva, pérdida de peso y dolor abdominal
- Excluir otras formas de colangitis esclerosante

COLANGITIS ESCLEROSANTE IgG 4 RELACIONADA

- Cambios escleróticos con estenosis difusa o localizada en los conductos biliares intra y extrahepáticos y de la vesícula.
- Engrosamiento circunferencial de la pared en las áreas de estenosis con cambios similares en las áreas no estenóticas.



COLANGITIS ESCLEROSANTE IgG 4 RELACIONADA

	HISORT CRITERIOS PARA LAS COLANGITIS ESCLEROSANTES IgG4 RELACIONADAS
HALLAZGOS	CARACTERISTICAS
H ISTOLOGIA	Colangitis esclerosante con infiltrado linfoplasmocitario con > de 10 células Ig4 (+) por CHR alrededor de los ductos con flebitis obliterativa y fibrosis estoriforme
I MAGEN	Una o más estenosis afectando conductos biliares intrahepáticos, extrahepáticos o intrapancreáticos. Estenosis migratorias
S EROLOGIA	Incremento de los niveles de Ig4 > 135 mg/dl
O TROS O RGANOS	Páncreas, fibrosis retroperitoneal, lesiones renales o de las glándulas salivares o lacrimales
R ESPUESTA T TTO	Normalización de las enzimas pancreáticas o de las estenosis radiológicas

COCIENTE IgG4s/IgG1 ES SUPERIOR A IgG4 EN SUERO PARA DIFERENCIAR CAI y CEP (cuando IgG 4 s es < de 2 veces el LSN)

- **IgG 4 > de LSN**

- Sensibilidad 42% , especificidad 100 % VPP 100% ,VPN 88 %

- **IgG 4 s /IgG1 s > 0,24**

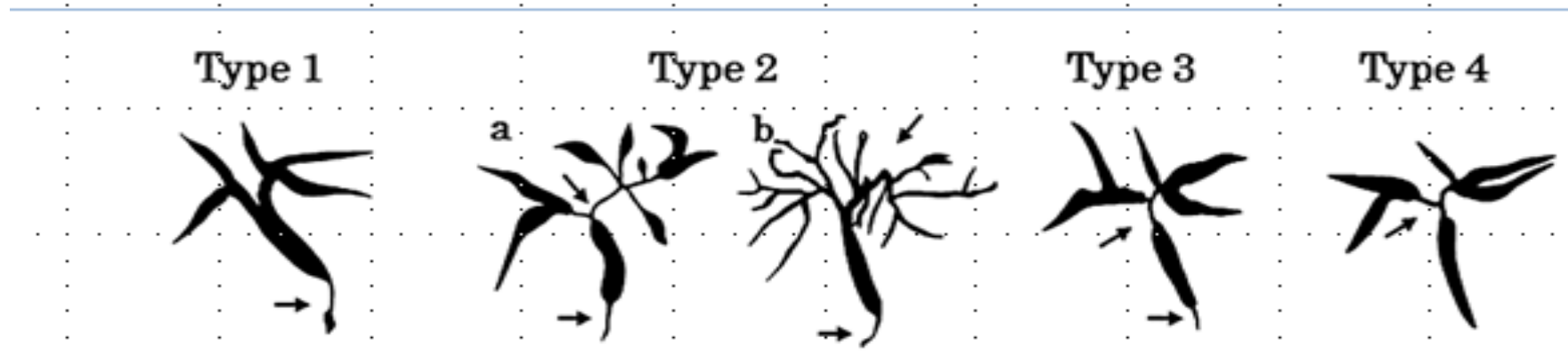
- Sensibilidad 80% , especificidad 74 % VPP 55%, VPN 90 %

CAI n=73

CSP n=310

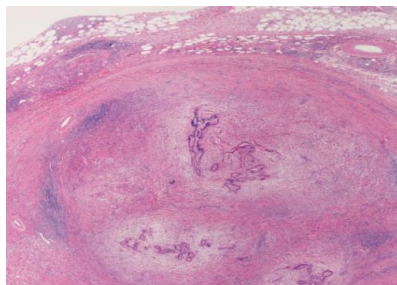
Boonstra, Curver, Maillette de Buy Wenninger et al. Hepatology 2014;59:1954

COLANGITIS ESCLEROSANTE IgG 4 RELACIONADA



DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Pancreatitis crónica	Colangitis esclerosante 1ª	Colangiocarcinoma	Colangiocarc.
Cáncer de Páncreas		Cáncer vesícula	Cáncer vesícula
Colangiocarcinoma distal			



DD ENTRE COLANGITIS ESCLEROSANTE IgG 4 RELACIONADA Y CEP

Table 3 | Comparison of primary sclerosing cholangitis (PSC) and IgG4-related sclerosing cholangitis (IgG4-SC)

	PSC	IgG4-SC
Gender	M:F 1.5:1	M:F 7:1
Age of onset	Young age (<40 years)	Older (>50 years)
Presentation	Cholestatic liver biochemistry	Obstructive jaundice
Biliary abnormalities	Beading, band-like strictures, peripheral pruning	Long smooth strictures; low CBD stricture
Raised serum IgG4 levels	<20%	>70%
Pancreatic involvement	<5%	>80%
Multi-organ involvement	No	Yes
Association with IBD	80%	<10%
Response to steroids	Rare (IgG4 +ve PSC)	Yes

Figure 5 | Characteristic cholangiographic images for PSC (a) and type-2 IgG4-SC (b). The small arrows in (a) demonstrate intrahepatic stricturing. The large arrow in (b) demonstrates a lower CBD stricture.

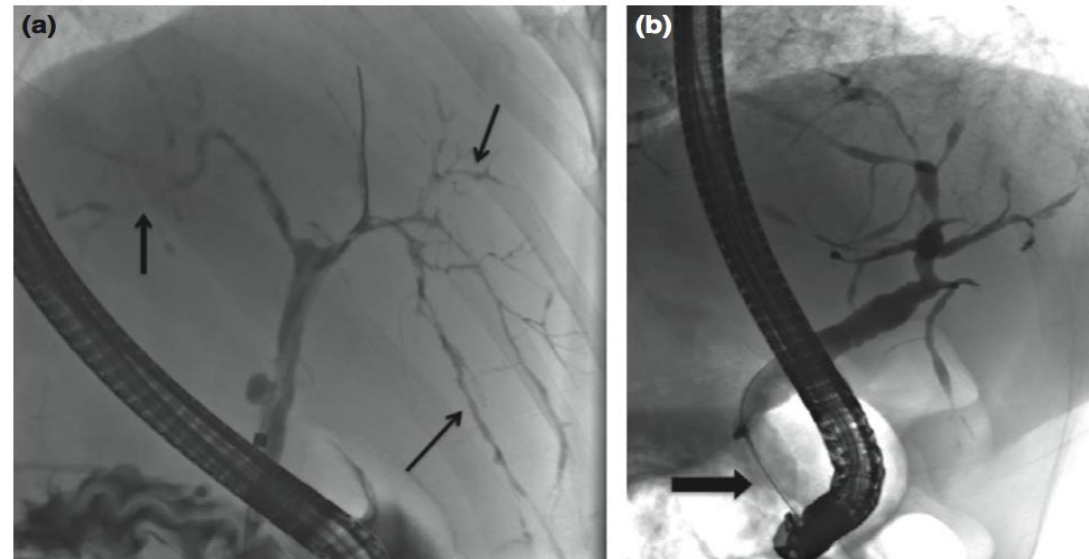
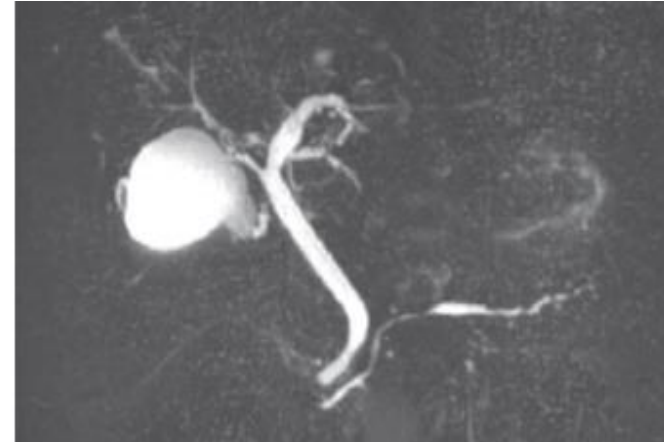
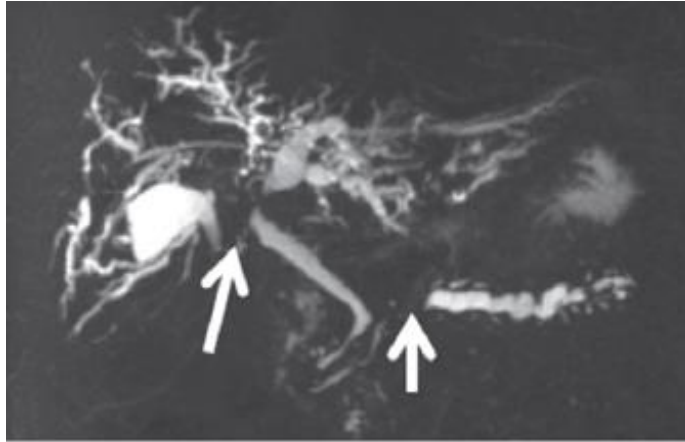


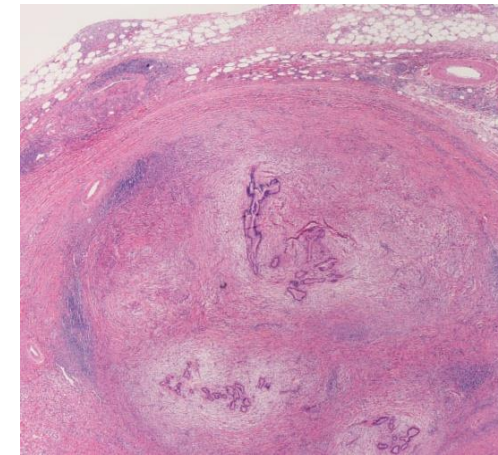
Table 1
Contrasting IgG4-related sclerosing cholangitis and primary sclerosing cholangitis

	IgG4-related Sclerosing Cholangitis	Primary Sclerosing Cholangitis
Age	50–70 years old	30–50 years old
Gender	M > F	M > F
Cholangiographic appearance	Thickening of bile duct walls; long strictures with upstream dilatation	Bile duct with short segment strictures and interspersed normal caliber or dilated segments (beads-on-a-string appearance)
Other organ involvement	IgG4-RD frequently involves pancreas, salivary glands, kidneys, periorbital tissues, aorta, lymph nodes, lungs, meninges, etc.	Inflammatory bowel disease
Serum IgG4 >140 mg/dL	90%	15%
Histology	Dense lymphoplasmacytic infiltrate; storiform fibrosis; obliterative phlebitis; onion skin-type periductal fibrosis (rare)	Loss of bile ducts; onion skin-type periductal fibrosis
Immunohistochemistry: > 10 IgG4 ⁺ cells/HPF or IgG4:IgG ratio >0.4	Usually	Occasionally
Response to immunosuppressive therapy	Swift	Minimal

COLANGITIS ESCLEROSANTE IgG 4 RELACIONADA



RNM previa y tras tratamiento con esteroides



CPRE pre y post tratamiento

ENFERMEDADES IgG 4 RELACIONADAS AFECTACIÓN HEPÁTICA

- Puede debutar como un pseudotumor inflamatorio o con una sutil infiltración de células linfoplasmocitarias IgG4.
- Son lesiones benignas
- Tipos de afectación :
 - Pseudotumor
 - Fibrohistiocitario
 - Linfoplasmocitario
 - Hepatitis Autoinmune

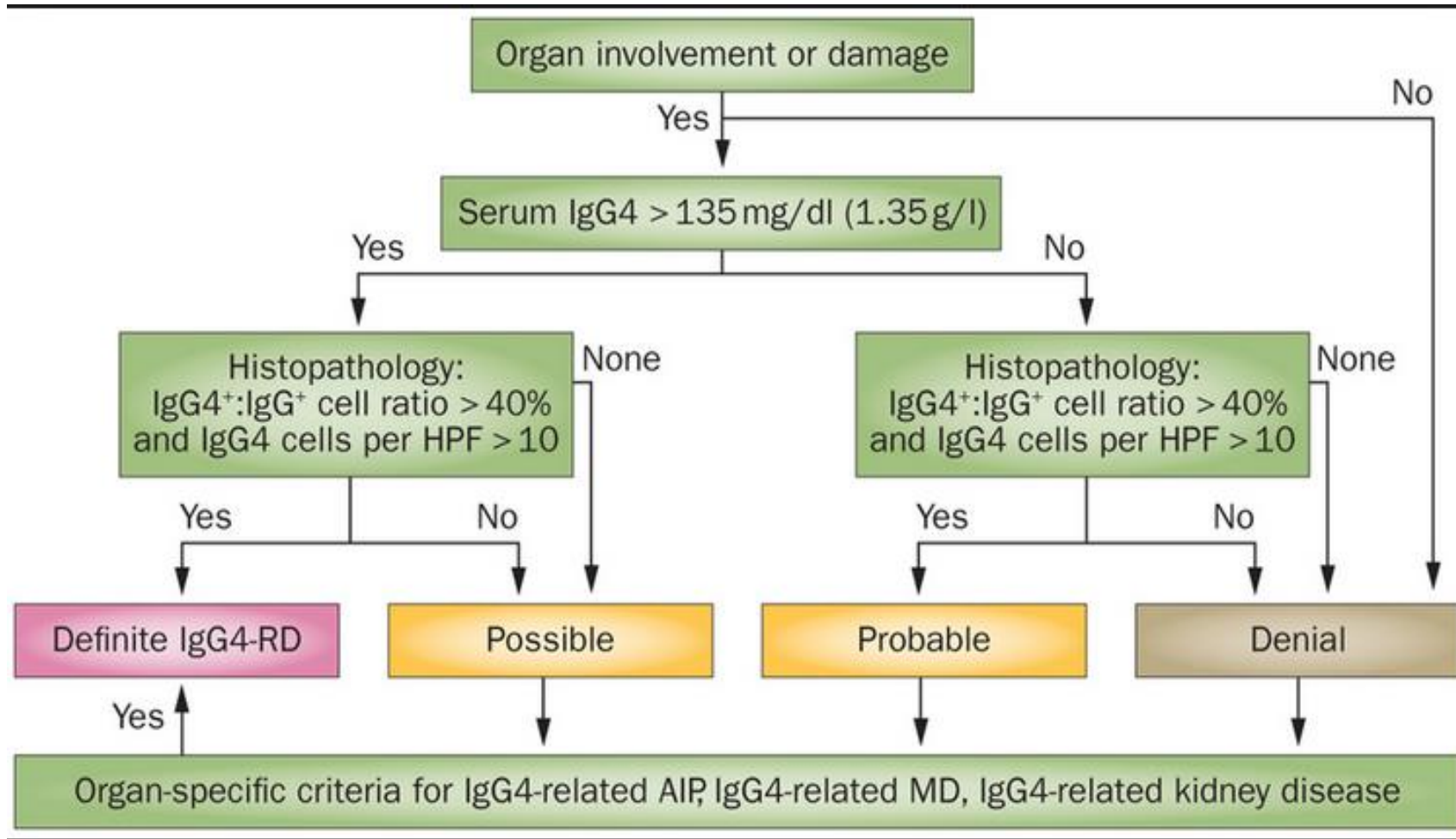
ENFERMEDADES IgG 4 RELACIONADAS AFECTACION HEPÁTICA



Hepatitis Autoinmune IgG4

- Mismas características clínicas, bioquímicas e histológicas que la HAI clásica
- Misma historia natural
- Misma respuesta a esteroides que la HAI clásica

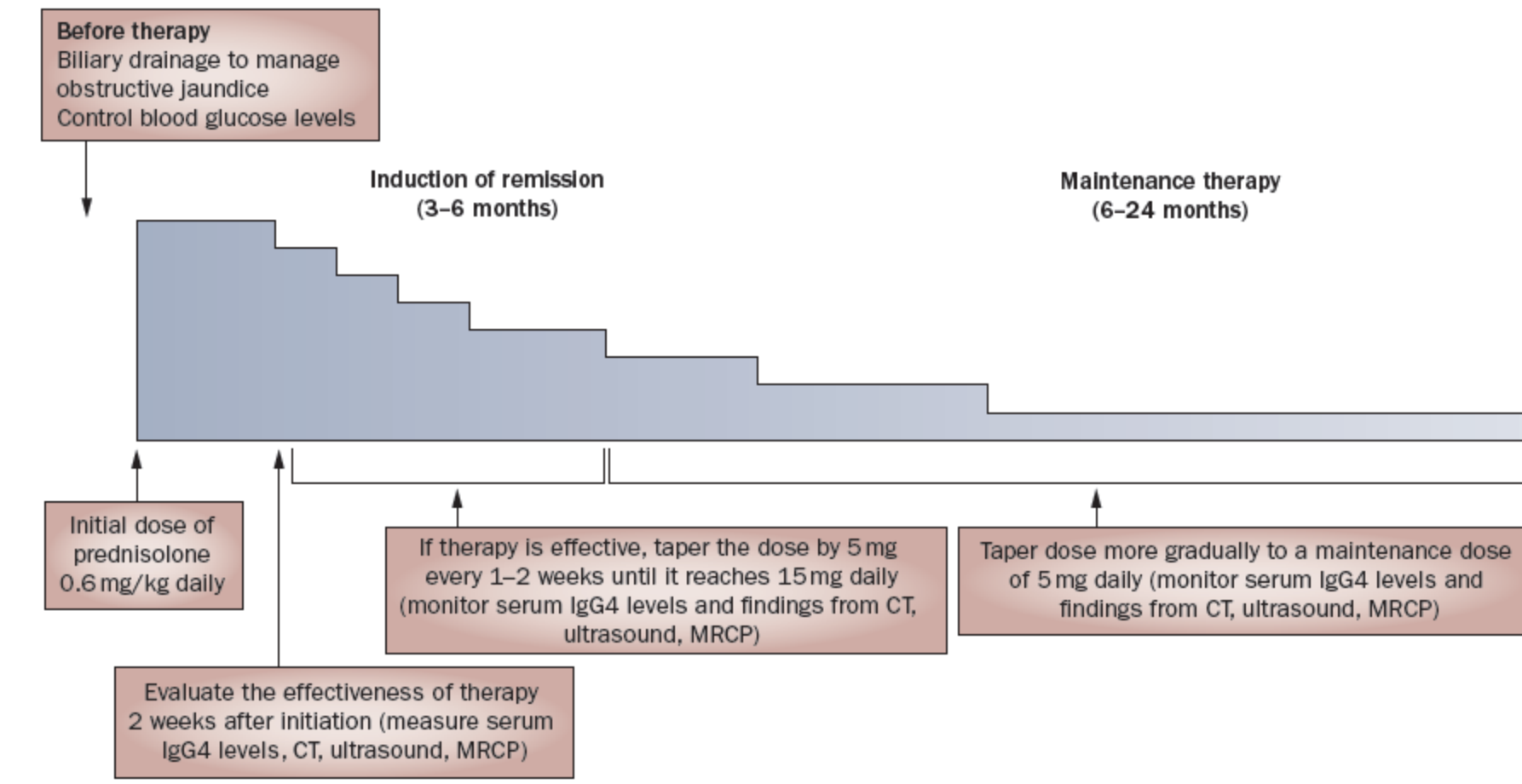
ENFERMEDADES IgG 4 RELACIONADAS



ENFERMEDADES IgG 4 RELACIONADAS

- Conceptos generales
- Patogenia
- Criterios Diagnosticos
- Tratamiento

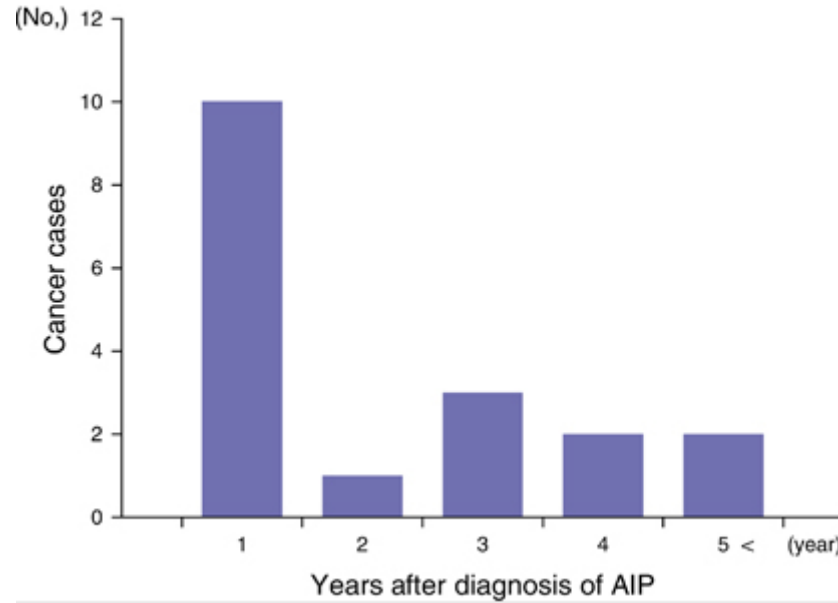
ENFERMEDADES IgG 4 RELACIONADAS PANCREATITIS AUTOINMUNE



ENFERMEDADES IgG 4 RELACIONADAS TRATAMIENTO

- En caso de no respuesta a tratamiento con esteroides:
- Azatioprina: 2-2.5 mgs/kg/día
- Micofenolato Mofetil 750 mgs/12 horas. Dosis máxima 2,5 grs/día
- Rituximab 1gr cada 15 días /IV, dos dosis. (depleción de linfocitos B)
- Bortezomib (aprobado para su utilización en mieloma múltiple)

ENFERMEDADES IgG 4 RIESGO DE MALIGNIZACIÓN



Aumento en la incidencia de linfomas no Hodgkin : 3 casos en una serie de 111 pacientes.

N=108 Pancreatitis autoinmune. 18 cánceres en 15 pacientes:13,9%
OR de cáncer en la PAI: 4,9(95 % IC:1,7-14,9)

WHAT IS CURRENT KNOWLEDGE

- ✓ Recent reports indicate that patients with autoimmune pancreatitis (AIP) occasionally have various cancers.
- ✓ It was also reported that patients with IgG4-related disease are at high risk for cancer.

WHAT IS NEW HERE

- ✓ Increased cancer risk was observed in patients with AIP during the first year after AIP diagnosis.
- ✓ Successful treatment for cancers with abundant IgG4-positive plasma cell infiltration may be associated with remission of AIP.
- ✓ These findings suggest that AIP may develop as a paraneoplastic syndrome in some patients.

CONCLUSIONES

- La CAI IgG4 es una de las principales manifestaciones de la afectación multiorgánica IgG4 RD y se caracteriza por una alta respuesta de las células B
- La exposición profesional puede explicar la distribución por sexos y la edad de aparición
- La respuesta al tratamiento inmunosupresor es buena y puede ayudar al diagnóstico



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



Universidad Autónoma
de Madrid



Universidad
de Alcalá