

Antecedentes históricos de la enfermedad relacionada con IgG4

Historical history of IgG4-related disease

Tomás A. Saravia¹, Pablo Young²

RESUMEN

El concepto de enfermedad relacionada a IgG4 se introdujo en la literatura médica hace menos de dos décadas. Este surgió a raíz del registro creciente de manifestaciones extrapancreáticas asociadas a la pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria y a la detección concomitante de niveles séricos aumentados de IgG4 en estos pacientes. Por siglos, muchas manifestaciones de esta enfermedad fueron designadas por epónimos y consideradas idiopáticas. Ya hace más de setenta años, Norman Barrett unió dentro de un mismo grupo patológico algunas de las distintas manifestaciones de esta enfermedad al observar las similitudes macro- y microscópicas en ellas, aunque no se pudo corroborar una misma etiopatogenia hasta comienzos de este siglo. Se revisó aquí la evolución histórica de esta entidad.

Palabras clave: enfermedad relacionada con IgG4, historia de la medicina, pancreatitis autoinmune, enfermedad de Mikulicz, tumor de Küttner, tiroiditis de Riedel, enfermedad de Albarran-Ormond, enfermedad de Ormond, pseudotumor orbitario, síndrome de Tolosa-Hunt.

ABSTRACT

The concept of IgG4 related disease was introduced into medical literature less than two decades ago. It arose from the increasing recording of extrapancreatic manifestations associated with lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis and the concomitant detection of increased serum IgG4 levels in the same patients. For centuries, individual organ manifestations of this disease were given eponyms and thought to be idiopathic. Over seventeen years ago Norman Barrett first put together in a same pathological entity some of the manifestations of this disease in view of the macroscopic and microscopic similarities between them, although it was not possible to corroborate a common etiopathogenesis until the beginning of this century.

Keywords: IgG4-related disease, history of medicine, autoimmune pancreatitis, Mikulicz's disease, Küttner's tumor, Riedel's thyroiditis, Albarran-Ormond disease, Ormond's disease, orbital pseudotumor, Tolosa-Hunt syndrome.

Fronteras en Medicina 2019;14(3):137-146. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/201903/0137-0146>

INTRODUCCIÓN

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es un trastorno fibro-inflamatorio multiorgánico inmunomediado que mimetiza muchas enfermedades malignas, infecciosas y autoinmunes. Clínicamente se caracteriza por la tendencia a formar lesiones tumefactas con elevación frecuente de IgG4 sérica y una respuesta inicial satisfactoria a glucocorticoides. Histopatológicamente se caracteriza por un infiltrado denso linfoplasmocitario rico en plasmocitos IgG4+, fibrosis estoriforme y flebitis obliterante¹. La ER-IgG4 vincula muchas enfermedades y síndromes previamente considerados localizados². Aparece

en la literatura médica por primera vez en 2003y es reconocida como una entidad unificada en el 2004^{3,4}. La ER-IgG4 recibe este nombre, luego de muchas revisiones en la terminología a lo largo de los años, por las altas concentraciones séricas de IgG4 que suelen tener las personas que la padecen, así como también la presencia de plasmocitos IgG4+ en los tejidos/órganos afectados^{1,5-7}. Las condiciones que alguna vez fueron consideradas enfermedades individuales y ahora se reconoce que forman parte del espectro de ER-IgG4 son la enfermedad de Mikulicz, el tumor de Küttner, la tiroiditis de Riedel, la pancreatitis autoinmune, la enfermedad de Ormond, el pseudotumor inflamatorio (tanto orbitario como pulmonar, renal y de otros órganos), la periaortitis/periarteritis, aneurisma aórtico inflamatorio, mesenteritis esclerosante, mediastinitis fibrosante, nefritis tubulointerstitial idiopática, paquimeningitis hipertrófica idiopática, fibroesclerosis multifocal (orbitaria, tiroidea, retroperitoneal, mediastínica y de otros órganos/tejidos)^{1,2}. Los sitios más comúnmente afectados por la ER-IgG4 son el páncreas, las glándulas submandibular y parotídeas, el árbol biliar, la tiroides y los tejidos periaórticos².

1. Alumno de Medicina de la Pontificia Universidad Católica Argentina,
2. Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina, Profesor Titular de Historia de la Medicina de la Pontificia Universidad Católica Argentina y Miembro de la Sociedad Argentina de Historia de la Medicina.

Correspondencia: Dr. Pablo Young, Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico, Perdriel 74 C1280AEB CABA, Rep. Argentina. Tel 5411 43096400 Fax 5411 43043393. pabloyoung2003@yahoo.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 16/07/2019 | Aceptado: 21/08/2019

PANCREATITIS AUTOINMUNE Y PANCREATITIS RELACIONADA CON IGG4

El primer caso de pancreatitis autoinmune fue descrito por Sarles et al. en 1961. El concepto de pancreati-



Figura 1. Dr. Johann von Mikulicz-Radecki.



Figura 2. Dr. Hermann Küttner.

tis autoinmune (PAI) fue propuesto por Yoshida et al. en 1995⁸. Acorde a sus descripciones y otros reportes, principalmente provenientes de Japón, la PAI es común en ancianos, su principal manifestación consiste en dolor abdominal leve o ictericia obstructiva y está comúnmente asociada a diabetes mellitus, hipergammaglobulinemia y la presencia de varios autoanticuerpos. La IgG4 sérica está característicamente elevada hasta en el 60% de los pacientes. La terapia con corticosteroides es efectiva. Debido a ello, se ha implicado un mecanismo autoinmune en su génesis, lo que lleva al concepto de PAI⁹.

Las características histológicas de la PAI son patológicamente tan peculiares entre las condiciones inflamatorias, que incluso antes de que se propusiera el concepto de PAI, ya existían artículos esporádicos tratando el tema, llamándose por los patólogos bajo el nombre de pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria (PELP). El concepto de PAI fue cada vez más aceptado por los médicos clínicos, y al ya haberse reconocido que la PELP era la característica histopatológica de la PAI, este último término reemplazó al primero⁹.

Después del 2000, algunos grupos propusieron que lo que clínicamente se diagnosticaba como PAI no era una sola entidad patológica, sino que formaba parte de al menos dos. Un grupo de la Mayo Clinic condujo un estudio retrospectivo con páncreas resecados con el diagnóstico de pancreatitis autoinmune, y concluyó que, además de páncreas con características de la PELP, había otros con características particulares, que deno-

minaron pancreatitis crónica idiopática centrada en el conducto principal (PICC). Resultados similares fueron obtenidos por el Massachusetts General Hospital⁹. En la PELP, descrita por Kawaguchi et al. en 1991, se halla un infiltrado linfoplasmocitario difuso con marcada fibrosis intersticial y atrofia acinar, flebitis obliterante de las venas pancreáticas, y afección de la vena porta¹⁰. El epitelio del conducto pancreático principal no se ve afectado, pero se ve engrosado por la inflamación. Numerosos plasmocitos IgG4+ se pueden identificar en la PELP. Las características clínicas que en esta se observan corresponden a las de la PAI clásicamente encontrada en pacientes japoneses, lo que incluye su asociación con diversidad de manifestaciones extrapancreáticas, hoy comprendidas dentro de la ER-IgG4⁹. En contraposición, en la PICC se ve un infiltrado inflamatorio neutrofilico centrado en el epitelio del conducto principal y su lumen, como lo indica su nombre. Debido a la inflamación, el conducto principal se halla estenosado y tortuoso. La flebitis obliterante es rara y no se identifican plasmocitos IgG4+. No se asocia con las manifestaciones extrapancreáticas clásicas de la PELP, pero sí con enfermedades inflamatorias intestinales. Difiere también epidemiológicamente, ya que raramente se ve en Japón⁹.

Considerando las diferencias clínicas y demográficas, así como las diferencias en la inmunorreactividad frente a IgG4, la idea de que la PELP y la PICC son enfermedades distintas fue gradualmente ganando acep-



Figura 3. Dr. Bernhard Riedel.

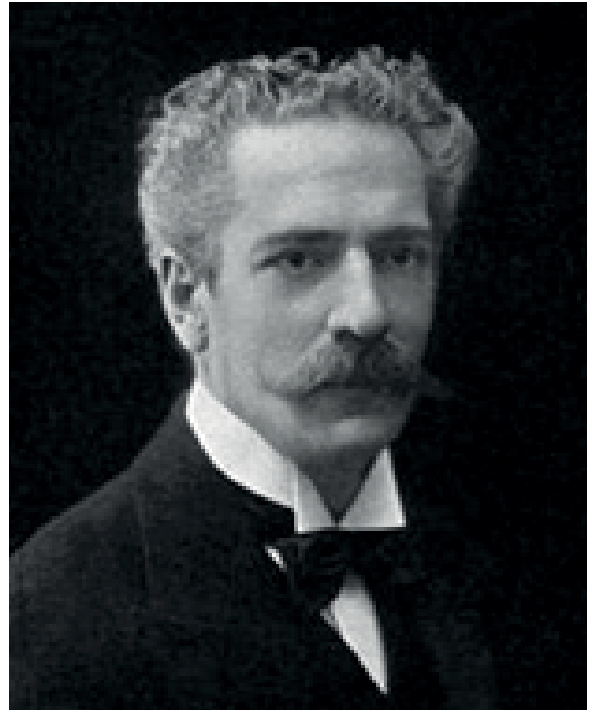


Figura 4. Dr. Joaquín Albarrán.

tación en la última década. En el 2011, surgen los términos de PAI tipo 1 y PAI tipo 2, que se corresponden con PELP y PICC, respectivamente¹¹. Cabe decir que es la PAI tipo 1 a la que hoy se considera como manifestación pancreática de la ER-IgG4.

Desde que la PAI fue reconocida como una entidad, se registró su asociación con lesiones extrapancreáticas. Hamano et al., en 2001, identificaron un infiltrado de plasmocitos IgG4+ abundante en biopsias de fibrosis retroperitoneal vista en pacientes con PAI. El año siguiente, Kamisawa et al. expandieron la observación y documentaron que plasmocitos IgG4+ también estaban incrementados en muestras de lesiones extrapancreáticas de pacientes con PAI. Estos concluyeron que los pacientes con PAI tenían una enfermedad sistémica y propusieron una entidad llamada enfermedad esclerosante relacionada con IgG4^{5-7,9}. A partir de esto, muchas enfermedades esclerosantes, descritas décadas e incluso siglos atrás, se empezaron a reconocer como expresión de esta condición, por lo que fue trascendental en la construcción del concepto actual de ER-IgG4.

ENFERMEDAD DE MIKULICZ, DACRIOADENITIS Y SIALADENITIS RELACIONADA CON IGG4

En 1888, el cirujano polaco Johann von Mikulicz-Radecki (1850-1905) (Figura 1) publicó un caso que exhibió tumefacción bilateral, indolora y simétrica de las glándulas lagrimales, parótidas y submandibulares. Luego, en Alemania se asoció este síndrome a pacientes con leucemia, linfoma, sarcoidosis, tuberculosis y sí-

filis¹². En 1927, Schaffer definió los casos en los que se detectaban enfermedades subyacentes a la tumefacción como “síndrome de Mikulicz” y aquellos casos idiopáticos como “enfermedad de Mikulicz”¹³. En 1933, Sjögren analizó 19 casos de queratoconjuntivitis seca, de los cuales dos presentaron tumefacción de las glándulas salivales mayores, estableciéndose luego de esto el concepto de síndrome de Sjögren. En 1953, Morgan y Castleman examinaron especímenes de 18 casos diagnosticados como enfermedad de Mikulicz, y anunciaron que la mayoría de los casos se podrían considerar como síndrome de Sjögren. Posterior a esto la enfermedad de Mikulicz se ha considerado un subtipo de síndrome de Sjögren¹⁴. En 2006, Yamamoto et al. reanalizaron el trabajo publicado por Morgan y Castleman e identificaron varios problemas en su realización, como la inclusión de casos que carecían de tumefacción de las glándulas lagrimales o solo mostraban tumefacción unilateral. El mismo grupo de investigadores realizó un estudio, diferenciando la enfermedad de Mikulicz del síndrome de Sjögren, al encontrar que, a pesar de que histológicamente son casi idénticos, datos clínicos, serológicos, inmunohistoquímicos difieren ampliamente entre ambas entidades (Tabla 1)¹². Sin embargo, en esta ocasión vincularon a la enfermedad de Mikulicz con la ER-IgG4, siendo esta última la principal causante de la primera^{12,15}.

En 2012, en el simposio internacional en ER-IgG4 hecho en Boston, Massachusetts, se establecieron las recomendaciones en cuanto a la nomenclatura de las ER-IgG4, llamándose a la enfermedad de Mikulicz causada por IgG4 dacrioadenitis y sialadenitis asociada a IgG4¹, así, se puede seguir denominando enfermedad de



Figura 5. Dr. John Ormond.



Figura 6. Dr. Eduardo Tolosa.

Mikulicz a aquellos casos idiopáticos, siempre y cuando se excluya a la ER-IgG4 como causa subyacente.

Tumor de Küttner o enfermedad glandular submandibular relacionada con IgG4

También conocida como sialoadenitis esclerosante crónica (SEC). Fue primeramente descrita por Hermann Küttner (1870-1932)(Figura 2) en 1896 como una tumefacción con dureza característica de una o ambas glándulas submandibulares. Es una enfermedad inflamatoria crónica idiopática que produce una tumefacción clínicamente indistinguible de una neoplasia¹⁶.

En 2005, Kitagaway col. examinaron los hallazgos clínico-patológicos de 13 SEC idiopática en comparación a tumefacciones de la glándula submandibular causada por SEC secundaria a sialolitiasis y a síndrome Sjögren. En todos los casos documentaron los hallazgos típicos de la ER-IgG4 que no observó en las sialadenitis secundarias a otras causas¹⁷. En 2010, Geyery col. realizaron un estudio similar, pero en una población occidental encontrándose con los mismos resultados¹⁸. De esta manera, hoy el tumor de Küttner es considerado una ER-IgG4 bajo el nombre de enfermedad glandular submandibular relacionada con IgG4¹.

Tiroiditis de Riedel o tiroiditis relacionada con IgG4

La tiroiditis de Riedel es un proceso inflamatorio de la tiroides que resulta en una tumefacción duro-pétreo, fija e indolora de la glándula. Pese a que fue descrita por primera vez en 1864 por Semple y luego en 1888 por Bolby, Bernhard Moritz Carl Ludwig Riedel (1846-1916) (Figura 3) fue el primero que hizo

una descripción completa del cuadro, en 1896, ante el Congreso Internacional de Cirugía¹⁹. Describió a dos pacientes con una envoltura fibrótica de la tiroides y las estructuras cervicales circundantes. Su rasgo característico no es el proceso fibrótico en sí, sino que este no estaba circunscrito a la tiroides, y compromete a otras estructuras cervicales, incluyendo los músculos aledaños, la tráquea, el nervio laríngeo recurrente, la vaina carotídea, la vena yugular y el esófago. A esto se debe que a veces la forma de presentación inicial sea la obstrucción traqueal o esofágica más que el compromiso tiroideo²⁰. La examinación histológica de las glándulas descritas por Riedel reveló un proceso inflamatorio crónico, con “una colección de células redondas esparcidas entre tejido tiroideo normal, donde este último (es)...destruido”²¹.

En el siglo veinte se asoció en repetidas oportunidades a la tiroiditis de Riedel con otras enfermedades esclerosantes²⁰.

En 2010, Dahlgren et al. detectaron los hallazgos típicos de ER-IgG4 en muestras histopatológicas de la glándula tiroides afectada por tiroiditis de Riedel y se confirmó su pertenencia al grupo de ER-IgG4²¹. En 2012 se recomendó la denominación de enfermedad tiroidea relacionada con IgG4¹.

ENFERMEDAD/SÍNDROME DE ALBARRÁN-ORMOND, FIBROSIS RETROPERITONEAL Y PERIAORTITIS RELACIONADAS CON IGG4

La primera descripción de una fibrosis retroperitoneal idiopática correspondió al urólogo español Joaquín María Albarrán y Domínguez (1860-1912) (Figura



Figura 7. Dr. William Hunt.

4), quien en 1905 describió el tratamiento quirúrgico de una fibrosis retroperitoneal extensa que causó obstrucción ureteral. Esta anomalía no fue reconocida como enfermedad hasta 1948, cuando el urólogo estadounidense John Kelso Ormond (1886-1978) (Figura 5) describió detalladamente un cuadro similar en dos pacientes con anuria, precedida por un período de malestar general, anemia y lumbalgia²². La autopsia de estos pacientes demostró una tumefacción fibrótica retroperitoneal que rodeó la aorta abdominal y se extendió por los riñones hasta por debajo del promontorio sacro, encerrando y comprimiendo los uréteres, sin invadirlos. El análisis histológico demostró tejido conectivo fibroso típico que rodeó sin invadir los grandes vasos, ganglios linfáticos, nervios y uréteres. Las células del área fibrótica fueron pequeñas y no hubo evidencia de malignidad. En definitiva, el tejido no tuvo características de malignidad, siendo más bien “similar a un queloide”²³. Entre 1984 y 1990, estudios que se centraron en la patogénesis de esta enfermedad sugirieron que la fibrosis retroperitoneal idiopática podría ser incluida en el término de periaortitis crónica, junto con los aneurismas inflamatorios de la aorta abdominal y la fibrosis retroperitoneal perianeurismática. Estas tres entidades compartían características histopatológicas y se diferencian en cuanto la aorta esté dilatada o no, y en cuanto la fibrosis cause obstrucciones o no²².

Ya en el 2003, estudios centrados en las manifestaciones sistémicas de la enfermedad y sus asociaciones con otras enfermedades autoinmunes sugirieron la noción de un proceso sistémico autoinmune subyacente²². En 2009,



Figura 8. Dr. Jean-Martin Charcot.

Zen et al. describen que gran parte de los casos de fibrosis retroperitoneal idiopática que encontraron en Japón se correspondían con la ER-IgG4. El mismo año, Kasashima et al. describen resultados similares a los de Zen et al. pero en cuanto al aneurisma inflamatorio de aorta abdominal²⁴. En 2012 se propuso el nombre de fibrosis retroperitoneal asociada a IgG4, no adhiriéndose al concepto de periaortitis crónica ya que, pese a que puede haber cierto grado de superposición, muchas veces la capa media de la aorta también se ve inflamada, siendo el término descriptivo ideal aortitis relacionada con IgG4 cuando esta se ve afectada, y periaortitis cuando no¹. Pese a los intentos de separar estas entidades sigue sobreponiéndose la periaortitis con la fibrosis retroperitoneal relacionada a IgG4. Por último, en 2013 se reafirman los resultados encontrados por Zen et al. en pacientes occidentales²⁵.

PEUDOTUMOR ORBITARIO, SÍNDROME DE TOLOSA-HUNT Y ENFERMEDAD OFTÁLMICA RELACIONADA CON IGG4

El pseudotumor orbitario es el síndrome de inflamación orbitaria (edema periorbitario, eritema, proptosis, ptosis, diplopía y dolor con los movimientos oculares) de causa idiopática, también llamada inflamación orbitaria idiopática. Fue descrito por primera vez en 1903 por Gleason, Busse y Hochheim y ya con características clínico patológicas en 1905 por Birch-Hirschfeld. Luego de la oftalmopatía tiroidea de Graves-Basedow-Perry y de los trastornos linfoproliferativos, el pseudotumor orbitario es la tercera oftalmopatía orbitaria más común²⁶.



Figura 9. Dr. Alix Joffroy.

En 1954, el neurocirujano español Eduardo Tolosa Colomer (1900-1981) (Figura 6), describe el caso de un hombre de 47 años que se presenta con dolor violento y continuo de la región orbitaria izquierda y disminución de la agudeza visual ipsilateral. El paciente reportó haber notado ptosis del párpado superior ipsilateral desde la semana previa, que rápidamente devino en oftalmoplejía total (3er, 4to y 6to pares) ipsilateral. Tolosa sospechó un aneurisma carotídeo subclinoideo, un meningioma o un tumor maligno, descartando el primero con una angiografía carotídea. Decidió realizar una exploración quirúrgica de la silla turca, pero lo único que detectó fue un aumento de la presión intracraneana, lo que le sugirió la posible existencia de un tumor “profundo”. Sin embargo, terminó la exploración quirúrgica sin investigar más por motivos no aclarados en su publicación. El paciente falleció al tercer día posoperatorio. Se realizó una autopsia que determinó que la porción intracavernosa de la arteria carotídea izquierda estaba rodeada de un “tejido granulomatoso excesivamente grueso y rígido”, que obstruía el lumen del seno de forma subtotal, además de causar estenosis del mismo segmento carotídeo²⁷.

Siete años después, William Hunt (1921-1999) (Figura 7) et al. definieron una entidad idiopática en base a seis pacientes. Los autores pensaron que este síndrome de oftalmoplejía dolorosa era causado por una lesión inflamatoria en el seno cavernoso, como fue descrito por Tolosa. Además, describen la eficacia terapéutica con glucocorticoides²⁸.

En 1966, Smith y Taxdal son los primeros en utilizar el epónimo “síndrome de Tolosa-Hunt” para la entidad consistente en oftalmoplejía dolorosa. Estos reafirman la “dramática” respuesta a glucocorticoides²⁸.

El síndrome de Tolosa-Hunt, ya en el 2001, fue considerado por Kline et al. como un subtipo de pseudotumor orbitario ubicado más posteriormente, así involu-



Figura 10. Dr. John Hunter.

crando el seno cavernoso/fisura orbitaria superior y justificando el síndrome²⁸. Esta noción se ve reafirmada en 2002 por Wasmeier et al.²⁶.

El pseudotumor orbitario es considerado desde hace décadas la causa individual más común de exoftalmos unilateral, histológicamente caracterizado por una tumefacción fibrótica inflamatoria benigna y asociado desde hace más de 50 años con otras enfermedades sistémicas fibroesclerosantes²⁰. En 1993, Levine y col. describen el caso de un hombre de 57 años con tumefacciones retrobulbares bilaterales y fibrosis retroperitoneal que invadía la aorta, uréteres y vena cava inferior²⁶. En 2008, Sato et al. reanalizaron 78 casos de orbitopatías diagnosticadas entre 1990 y 2006 con algún trastorno linfoproliferativo y encontraron que 21 eran casos de ER-IgG4²⁹. En 2012 se propone el nombre de enfermedad oftálmica relacionada con IgG4, dado que además de afectar la órbita puede también afectar los nervios que discurren por el seno cavernoso y otras estructuras aledañas. Aun así, siempre es preferible referir a la ER-IgG4 según la zona oftálmica específicamente involucrada, sea celulitis, miositis, etc¹.

Así, hoy en día se considera que la ER-IgG4 representa un amplio grupo de pacientes antes diagnosticados con inflamación orbitaria idiopática (pseudotumor orbitario) y para determinar este último, se debe también descartar la ER-IgG4³⁰.

PAQUIMENINGITIS HIPERTRÓFICA IDIOPÁTICA Y PAQUIMENINGITIS RELACIONADA CON IGG4

La paquimeningitis hipertrófica es el engrosamiento localizado o difuso de la duramadre, puede estar ubicado en la duramadre espinal (descrito por Charcot y Joffroy), cerebral (descrita por Naffziger) o ambas³¹.



Figura 11. Sir William Osler.

En 1869, Jean-Martin Charcot (1825-1893) (Figura 8) y Alix Joffroy (1844-1908) (Figura 9) realizaron una descripción detallada de dos casos muy similares entre sí. Ambos se presentaron con atrofia muscular progresiva de miembros y síntomas paralíticos, precedidos por temblores repetitivos que desembocaron en dolores fulgurantes paroxísticos que les impedían conciliar el sueño. En ambas autopsias encuentra la región cervical protuberancial de las meninges envuelta en una suerte de *manchón o manguito* fibroso fusiforme cuya textura examinada en cortes transversales les recordó el aspecto y la consistencia del tejido de la córnea. Reconocieron en cortes transversales que este *manchón* se encontraba constituido por la duramadre y la piamadre, considerablemente engrosadas, e íntimamente unidas entre sí. Histológicamente reconocieron una proliferación conjunta con marcada turgencia de los vasos sanguíneos, multiplicación de mielocitos y la existencia de tejido fibroso. Charcot discutió que la condición podría corresponder a alguna inflamación neoplásica³².

En 1949, Naffziger y Stern describieron una paquimeningitis crónica que involucró la duramadre de la fosa posterior y región cervical superior, simulando un tumor intracraneal y, además, hicieron una revisión de toda la información disponible sobre paquimeningitis hasta esa época. Propusieron que los casos idiopáticos podrían corresponder a inflamación estéril como reacción a una infección en un área cercana (osteítis, osteomielitis), aunque no pudieron demostrarlo patológicamente³³.

En 2009, Chan et al. realizaron un reporte de caso de paquimeningitis hipertrófica que cumplió con los criterios de ER-IgG4. Los mismos investigadores propusieron que esta etiología puede ser responsable de gran cantidad de casos de paquimeningitis hipertrófica, previamente considerados idiopáticos, noción reafirmada por Lindstrom

et al. en 2010^{34,35}. En 2012, esta entidad adopta el nombre de paquimeningitis relacionada con IgG4 y se separa de las paquimeningitis hipertróficas idiopáticas¹.

CERVICITIS ESCLEROSANTE, FIBROESCLEROSIS CERVICAL O FIBROSIS CERVICAL IDIOPÁTICA

En 1974, Rice et al. presentan a la comunidad científica el primer caso de fibroesclerosis invasiva de tejidos blandos profundos del cuello. Lo primero que hacen es relacionarlo con otros reportes de mediastinitis y retroperitonitis esclerosante, sugiriendo una homologación con las demás enfermedades esclerosantes³⁶. En 2010, Cheuk et al. revisan los archivos clínico-quirúrgicos y patológicos de cuatro hombres (dos de los cuales padecían simultáneamente una ER-IgG4) diagnosticados con fibrosis cervical idiopática, y descubren que todos estos son compatibles con la ER-IgG4³⁷.

FIBROSIS MEDIASTINAL IDIOPÁTICA, MEDIASTINITIS FIBROSANTE Y MEDIASTINITIS RELACIONADA CON IGG-4

La primera descripción sobre fibrosis mediastínica (FM) se adscribe al cirujano escocés John Hunter (1728-1793) (Figura 10), en el año 1757, aunque algunos prefieren la descripción hecha en 1848 por Hallett de Edinburgo. Aun así, se han publicado casos idiopáticos de obstrucción de vena cava superior por tejido fibroso de forma intermitente por más de un siglo³⁸.

El primer artículo de revisión importante sobre fibrosis mediastínica fue hecho por Sir William Osler (1849-1919) (Figura 11) en 1903, el cual encuentra que la gran mayoría de los casos eran de etiología inflamatoria (seguidos de la infecciosa y aneurismática, y por último la neoplásica)³⁹.

El segundo artículo de importancia (primero en enfocarse en los casos idiopáticos) es publicado por el cirujano torácico australiano Norman Barrett en 1958. Realizó una comparación entre la fibrosis mediastínica idiopática y “las demás enfermedades del tejido fibroso”, esquematizándolas en tres categorías. En la primera incluye a las enfermedades del colágeno diferenciándolas de la FM idiopática ya que estas se presentan con eritrosedimentación elevada y una tendencia a manifestarse en articulaciones. La segunda categoría incluye las enfermedades de Dupuytren, de la Peyronie, los queloides, etc. También los diferencia por el hecho de que las características del tejido fibroso presentes en estas son distintas: “menos dureza, no se palpa como un carcinoma y no infiltran estructuras circundantes”. Por último, en la tercera categoría, ubica a las fibrosis idiopáticas indistinguibles de la mediastinal en cuestión, incluyendo a la fibrosis periureteral (fibrosis retroperitoneal idiopática), al pseudotumor orbitario y a la tiroidi-

Tabla 1: Características clínicas de la enfermedad de Mikulicz y el síndrome de Sjögren

Características	Mikulicz	Síndrome de Sjögren
Edad de comienzo	50-70	40-60
Sexo	Levemente mayor en hombres	20:1 a favor de las mujeres
Tumefacción	Persistente	Recurrente
Queratoconjuntivitis seca	Nula o poca	Leve a severa
Disfunción de glándulas salivales	Nula o poca	Leve a severa
Respuesta a glucocorticoides	Muy buena	Nula, a veces buena
IgG sérico	Normal a muy alto	Normal a alto
Anticuerpos antinucleares	Dominancia de casos negativos	Dominancia de casos positivos
Anticuerpos anti-SS-A/SS-B	Negativos	Positivos (70%/30%)
IgG4/IgG total	Muy alto	Normal (4%)
Biopsia de glándulas	Infiltración con abundantes plasmocitos IgG4+	Sin plasmocitos IgG4+

tis de Riedel.Barret; termina la revisión sugiriendo que los cambios patológicos observados en este último grupo son muy similares entre sí, sin otra aclaración³⁸.

En 2012 ya se concibe que un porcentaje considerable de los casos de fibrosis mediastínica idiopática corresponde a la ER-IgG4¹.

FIBROSIS EOSINOFÍLICA ANGIOCÉNTRICA

En 1985, Roberts y McCann publican una serie de casos donde se destacan lesiones estenosantes que afectan la mucosa del septum nasal, las paredes nasales laterales y la mucosa de la región laríngea subglótica. Esta lesión lleva a un aumento del espesor mucoso y a su adhesión a estructuras subyacentes. Histológicamente se caracteriza por comenzar como un exudado focal perivascular de eosinófilos acompañado por plasmocitos y linfocitos sin necrosis fibrinoide, seguido de la formación de extensas áreas de fibrosis perivascular de características angiocéntricas, “como catáfila de cebolla”. El nombre es adoptado en virtud de las características cardinales de la enfermedad⁴⁰. En 2011, Deshpande et al. encuentran casualmente en un paciente con fibrosis eosinofílica angiocéntrica niveles extremadamente altos de IgG4 sérico, lo que los lleva a plantearse si esta era una de las tantas otras entidades que se estaban catalogando como ER-IgG4 en esos años. El resultado del estudio que llevaron a cabo fue categórico al demostrar que 5/5 casos diagnosticados con esta enfermedad tan rara cumplían con todos los criterios para considerarse una ER-IgG4⁴¹.

MEENTERITIS ESCLEROSANTE, MEENTERITIS RETRÁCTIL O PANICULITIS MESENTÉRICA

En 1924, Jura et al. describen 34 casos de inflamación inespecífica, fibrosis y retracción del tejido adiposo mesentérico, a la que adoptan como mesenteritis retráctil o esclerosis mesentérica⁴². Posteriormente se adoptan como variantes histológicas a la lipodistrofia mesentérica (con necrosis y degeneración grasa), paniculitis mesentérica (inflamación crónica marcada), y fibrosis mesentérica o simplemente mesenteritis retráctil (con fibrosis predominante). En 1996, Emory et al. concluyen

que todas las variantes histológicas son partes del espectro de una misma enfermedad, y que el nombre de esclerosis mesentérica es un término apropiado para describirla. En 2007, Akram et al. sugieren que un subgrupo de casos puede deberse a la ER-IgG4 al ver que 4/9 casos mostraban positividad para IgG4 con técnicas inmunohistoquímicas⁴³. En 2008, Chen et al. obtienen resultados similares encontrando lo mismo en 6/9 de sus casos y, en 2013, Kerdsirichairat et al. describen que hasta el 61% de los casos muestran cambios histopatológicos compatibles con la ER-IgG4^{44,45}.

CONSTRUCCIÓN DEL CONCEPTO DE ER-IGG4

Pese a que el término ER-IgG4 fue introducido en el siglo XXI, la concepción de una enfermedad fibrosante sistémica con múltiples presentaciones posibles se remonta al año 1958, cuando Barrett agrupa según su similitud patológica diversas enfermedades fibrosantes idiopáticas, dentro de las cuales incluye a la fibrosis mediastinal, tiroidea, orbitaria y retroperitoneal³⁸. Al año siguiente, Hawk y Hazard describen la similitud histológica entre la fibrosis retroperitoneal idiopática, la fibrosis mediastinal idiopática y la tiroiditis de Riedel, y destacan que en las áreas de actividad fibroblástica se observaba la tendencia a un patrón arremolinado, lo que hoy conforma un criterio histológico para el diagnóstico de la ER-IgG4 bajo el nombre de fibrosis estoriforme^{2,46}. Más adelante, en 1961, Cameron, Boyle y Mathews, teniendo como base lo descrito por Barrett, Hawk y Hazard, sugieren que tanto la fibrosis mediastinal idiopática, como la fibrosis retroperitoneal idiopática son variantes de una misma enfermedad⁴⁷.

Por otro lado, en el año 1963, Bartholomew et al. sugieren, en base a la coexistencia de colangitis esclerosante con tiroiditis de Riedel y fibrosis retroperitoneal, una posible relación etiológica. Sugieren también que la afección fibrótica idiopática de órganos individuales (por ejemplo, tiroiditis de Riedel) podría representar una forma atípica o abortiva de una enfermedad sistémica. Además, describen la buena respuesta a los glucocorticoides⁴⁸. En similitud con el trabajo de Bartholomew et

al., en 1965 Wenger, Gingrich y Mendeloff describieron un caso donde coexistían obstrucción biliar, exoftalmos bilateral y adenopatía cervical en un paciente con hiper-gammaglobulinemia. Al tomar muestras de tejido orbitario y del colédoco determinaron que los cambios patológicos eran histológicamente idénticos. También describieron que al administrar glucocorticoides al paciente, el prurito y el exoftalmos se minimizaban⁴⁹. En 1967, Comings et al. describen a la fibroesclerosis multifocal familiar, sugiriendo que la fibrosis retroperitoneal, mediastinal, biliar, tiroidea y orbitaria podrían ser diferentes manifestaciones de una misma en-

fermedad. Detallan el caso de dos hermanos, cuyos padres son primos, afectados por fibroesclerosis de más de dos órganos a la vez. Sugieren que podría ser una enfermedad con herencia autosómica recesiva o poligénica²⁰. Ya más cerca de la actualidad, y como ya ha sido comentado anteriormente, en el año 2001, Hamano et al. identifican un infiltrado de plasmocitos IgG4+ en tejidos afectados por PAI y en el año 2002, Kamisawa et al. detectan el mismo infiltrado en lesiones extrapancreáticas de pacientes con PAI. Finalmente, en el año 2012 se compilan todas las manifestaciones que integran la ER-IgG4 y se acuerda su nomenclatura¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012;64(10):3061-7.
2. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet* 2015;385(9976):1460-71.
3. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003;38(10):982-4.
4. Zen Y, Harada K, Sasaki M, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor; and sclerosing pancreatitis, associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *Am J Surg-Pathol* 2004;28(9):1193-203.
5. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732-8.
6. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002;359:1403-4.
7. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2003;52:683-7.
8. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995;40(7):1561-8.
9. Sato Y, Notohara K, Kojima M, Takata K, Masaki Y, Yoshino T. IgG4-related disease: Historical overview and pathology of hematological disorders. *Pathol Int* 2010;60(4):247-58.
10. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving the pancreas. *Hum Pathol* 1991;22(4):387-95.
11. Deshpande V, Gupta R, Sainani N, et al. Subclassification of autoimmune pancreatitis: a histologic classification with clinical significance. *Am J Surg Pathol* 2011;35(1):26-35.
12. Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol* 2006;16(6):335-40.
13. Schaffer AJ, Jacobsen AW. Mikulicz's syndrome: a report of ten cases. *Am J Dis Child* 1927;34:327-46.
14. Morgan WS, Castleman B. A clinicopathologic study of Mikulicz's disease. *Am J Pathol* 1953;29(3):471-503.
15. Masaki Y, Kurose N, Umehara H. IgG4-related disease: a novel lymphoproliferative disorder discovered and established in Japan in the 21st century. *J Clin Exp Hematop* 2011;51(1):13-20.
16. Furukawa S, Moriyama M, Kawano S, et al. Clinical relevance of Kuttner tumor and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. *Oral Dis* 2014;21(2):257-62.
17. Kitagawa S, Zen Y, Harada K, et al. Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (Küttner's tumor). *Am J Surg Pathol* 2005;29(6):783-91.
18. Geyer JT, Ferry JA, Harris NL, et al. Chronic sclerosing sialadenitis (Küttner tumor) is an IgG4-associated disease. *Am J Surg-Pathol* 2010;34(2):202-10.
19. James V, Hennessey, Riedel's Thyroiditis: A Clinical Review, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011;96(10):3031-41.
20. Comings DE, Skubi KB, Van Eys J, Motulsky AG. Familial multifocal fibrosclerosis. Findings suggesting that retroperitoneal fibrosis, mediastinal fibrosis, sclerosing cholangitis, Riedel's thyroiditis, and pseudotumor of the orbit may be different manifestations of a single disease. *Ann Intern Med* 1967;66(5):884-92.
21. Dahlgren M, Khosroshahi A, Nielsen GP, Deshpande V, Stone JH. Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62(9):1312-8.
22. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2006;367(9506):241-51.
23. Ormond JK. Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory process. *J Urol* 1948;59:1072-9.
24. Kasashima S, Zen Y, Kawashima A, Endo M, Matsumoto Y, Kasashima F. A new clinicopathological entity of IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2009;49(5):1264-71.
25. Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, et al. Rethinking Ormond's disease: "idiopathic" retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)* 2013;92(2):82-91.
26. Chaudhry IA, Shamsi FA, Arat YO, Riley FC. Orbital pseudotumor: distinct diagnostic features and management. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2008;15(1):17-27.
27. Tolosa E. Periarteritic lesions of the carotid siphon with the clinical features of a carotid infraclinoid aneurysm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1954;17(4):300-2.
28. Kline LB, Hoyt WF. The Tolosa-Hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:577-82.
29. Sato Y, Ohshima K, Ichimura K, et al. Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology. *Pathology International* 2008;58:465-70.
30. Wallace ZS, Khosroshahi A, Jakobiec FA. IgG4-related systemic disease as a cause of "idiopathic" orbital inflammation, including orbital myositis, and trigeminal nerve involvement. *Surv Ophthalmol* 2012;57(1):26-33.
31. De Virgilio A, de Vincentiis M, Inghilleri M, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis: an autoimmune IgG4-related disease. *Immunol Res* 2017;65(1):386-394.
32. Charcot JM, Joffroy A. Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lésions de la substance grise et des faisceaux antero-latéraux.

- teraux de la moelle épinière. *Arch Physiol Norm Pathol* 1869; 2: 354-67; 629-49; 744-69.
33. Naffziger HC, Stern WE. Chronic pachymeningitis; report of a case and review of the literature. *Arch Neurol Psychiatry* 1949;62(4):383-411.
 34. Chan SK, Cheuk W, Chan KT, Chan JK. IgG4-related sclerosing pachymeningitis: a previously unrecognized form of central nervous system involvement in IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1249-52.
 35. Lindstrom KM, Cousar JB, Lopes MB. IgG4-related meningeal disease: clinico-pathological features and proposal for diagnostic criteria. *Acta Neuropathol* 2010;120:765-76.
 36. Rice DH, Batsakis JG, Coulthard SW. Sclerosing Cervicitis: Homologue of Sclerosing Retroperitonitis and Mediastinitis. *Arch Surg* 1975;110(1):120-2.
 37. Cheuk W, Tam FK, Chan AN, et al. Idiopathic cervical fibrosis—a new member of IgG4-related sclerosing diseases: report of 4 cases, 1 complicated by composite lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2010;34(11):1678-85.
 38. Barrett NR. Idiopathic Mediastinal fibrosis. *Br J Surg* 1958;46(197):207-18.
 39. Osler WM. On obliteration of the superior vena cava. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1903;xiv:169-175.
 40. Roberts PF, McCann BG. Eosinophilic angiocentric fibrosis of the upper respiratory tract: a mucosal variant of granuloma faciale? A report of three cases. *Histopathology* 1985;9(11):1217-25.
 41. Deshpande V, Khosroshahi A, Nielsen G, Hamilos DL, Stone JH. Eosinophilic Angiocentric Fibrosis Is a Form of IgG4-related Systemic Disease. *Am J Surg Pathol* 2011;35:701-6.
 42. Jura V. Sullamesenteriter retratite esclerosante. *Policlinico (SezChir)* 1924;31:575.
 43. Akram S, Pardi DS, Schaffner JA, Smyrk TC. Sclerosing mesenteritis: clinical features, treatment, and outcome in ninety-two patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(5):589-96.
 44. Chen TS, Montgomery EA. Are tumefactive lesions classified as sclerosing mesenteritis a subset of IgG4-related sclerosing disorders? *J Clin Pathol* 2008;61(10):1093-7.
 45. Kerdsirichairat T, Mesa H, Abraham J, et al. Sclerosing mesenteritis and IgG4-related mesenteritis: case series and a systematic review of natural history and response to treatments. *Immuno Gastroenterology* 2013;2(2):119-128.
 46. Hawk WA, Hazard JB. Sclerosing Retroperitonitis and Sclerosing Mediastinitis. *Am J Clin Path* 1959;32(4):321-34.
 47. Cameron DG, Ing ST, Boyle M, Mathews WH. Idiopathic Mediastinal and Retroperitoneal Fibrosis. *Can Med Assoc J* 1961;85(5):227-32.
 48. Bartholomew LG, Cain JC, Woolner LB, Utz DC, Ferris DO. Sclerosing Cholangitis – Its Possible Association with Riedel's Struma and Fibrous Retroperitonitis – Report of Two Cases. *N Engl J Med* 1963;269:8-12.
 49. Wenger J, Gingrich GW, Mendeloff J. Sclerosing cholangitis – a manifestation of systemic disease. Increased serum gamma-globulin, follicular lymph node hyperplasia, and orbital pseudotumor. *Arch Intern Med* 1965;116(4):509-14.