

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Una actualización acerca de la enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4

An update on immunoglobulin G4 - related disease

Roine Alberto Pena-Olivera^{1*}, Ana Laura Navarro-Baldellot¹, Samuel Sánchez-Sánchez², Leydiani Espin-Guerra³

¹Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Hospital Provincial Dr. Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos, Cuba.

³Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Policlínico docente "Reynaldo Naranjo Leyva", Cartagena, Rodas, Cienfuegos, Cuba.

*Autor para la correspondencia: roinepena98@gmail.com

Recibido: 27 de enero de 2022

Aprobado: 19 de junio de 2022

RESUMEN

Introducción: la enfermedad relacionada con la Inmunoglobulina G4 es una patología sistémica caracterizada por la infiltración policlonal de células plasmáticas portadoras de IgG4. **Objetivo:** actualizar las características clínicas y exámenes complementarios necesarios para realizar un adecuado diagnóstico de la Enfermedad relacionada con la Inmunoglobulina G4, así como las principales líneas de tratamiento disponibles en la actualidad. **Método:** se llevó a cabo una revisión bibliográfica sistemática en las bases de datos PubMed, SciElo, Medline, ScienceDirect, Medigraphic y Scopus. Las palabras claves empleadas fueron: Enfermedad Relacionada con Inmunoglobulina G4; Inmunoglobulina G4; Enfermedad de Mikulicz y sus traducciones al inglés. Fueron seleccionados los de mayor contenido científico, para un total de 28 referencias. **Desarrollo:** se disponen de pocos datos acerca de factores genéticos en esta enfermedad, la cual puede afectar

la mayor parte de los órganos; por ejemplo, el páncreas, el árbol biliar, las glándulas salivares, los tejidos periorbitarios, los riñones y los pulmones. En la cavidad oral los procesos patológicos asociados son la sialoadenitis y la enfermedad de Mikulicz. Para el diagnóstico es necesario la integración de datos clínicos, serológicos y de imagen, fundamentalmente. El tratamiento más utilizado y con mejor respuesta son los glucocorticoides. **Conclusiones:** la Enfermedad Relacionada con la IgG4 es una entidad sistémica que provoca pancreatitis autoinmune, fibrosis retroperitoneal y linfadenopatías. En la boca se produce sialoadenitis y enfermedad de Mikulicz. Se hace necesario realizar un diagnóstico correcto con el fin de aplicar un tratamiento adecuado, según las líneas disponibles en la actualidad.

Palabras clave: Enfermedad Relacionada con Inmunoglobulina G4; Inmunoglobina G; Enfermedad de Mikulicz.

ABSTRACT

Introduction: Immunoglobulin G4-related disease is a systemic pathology characterized by polyclonal infiltration of IgG4 - bearing plasma cells. **Objective:** updating the clinical characteristics and complementary tests necessary to make an adequate diagnosis of the Immunoglobulin G4 – related disease, as well as the main lines of currently available treatment. **Method:** a systematic bibliographic review was carried out in the PubMed, SciElo, Medline, Science Direct, Medigraphic and Scopus databases. The keywords used were: Immunoglobulin G4 - Related Disease; Immunoglobulin G4; Mikulicz Disease and their translations into English. Those with the highest scientific content were selected, for a total of 28 references. **Development:** few data are available about genetic factors in this

disease, which can affect most organs; for example, the pancreas, biliary tree, salivary glands, periorbital tissues, kidneys, and lungs. In the oral cavity the associated pathological processes are sialadenitis and Mikulicz Disease. For the diagnosis it is necessary the integration of clinical, serological and imaging data, fundamentally. The most used treatment and with the best response are glucocorticoids. **Conclusions:** IgG4 - Related Disease is a systemic entity that causes autoimmune pancreatitis, retroperitoneal fibrosis, and lymphadenopathy. Sialadenitis and Mikulicz disease occur in the mouth. It is necessary to make a correct diagnosis in order to apply an adequate treatment, according to the lines currently available.

Keywords: Immunoglobulin G4 Related Disease; Immunoglobulin G; Mikulicz Disease.

Cómo citar este artículo:

Pena-Olivera RA, Navarro-Baldellot AL, Sánchez-Sánchez S, Espin-Guerra L. Una actualización acerca de la enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4. Gac Med Est [Internet]. 2022 [citado día mes año]; 3(3):e204. Disponible en: <http://www.revgacetaestudiantil.sld.cu/index.php/gme/article/view/123>

INTRODUCCIÓN

La enfermedad relacionada con la Inmunoglobulina G4 (ER-IgG4) es una patología sistémica fibroinflamatoria crónica que se caracteriza por la infiltración policlonal de células plasmáticas portadoras de IgG4 ^(1, 2). Afecta frecuentemente a distintos órganos como glándulas salivales, anexos orbitarios, páncreas, riñón y retroperitoneo, aunque puede comprometer a cualquier órgano de la economía ^(1, 2, 3, 4, 5). Posee características histopatológicas distintivas: fibrosis estoriforme, flebitis obliterante, infiltrado linfoplasmocítico e infiltración eosinofílica de leve a moderada ^(1, 3, 6).

Las primeras descripciones compatibles con la enfermedad datan de 1892, cuando Johann von Mikulicz-Radecki describió un caso de un paciente con edema simétrico de las glándulas lacrimales, parótidas y submandibulares ^(1, 2, 7). En el año 2004 la documentación de niveles



elevado de IgG4 en pacientes con la enfermedad descrita por Mikulicz la establecerían definitivamente dentro del espectro de ER-IgG4 ⁽¹⁻³⁾. La nomenclatura actual se propuso en 2010 y fue aceptada en el 2011 durante el primer congreso internacional sobre la entidad, realizado en Boston ^(1, 2, 8, 9).

La entidad se presenta predominantemente en hombres, y los casos oscilan entre los 12 y 86 años de edad. Se reporta en algunos estudios que la relación hombre: mujer aproximada es 2,8:1 ^(1, 2, 3, 4).

Conocer la epidemiología es difícil ya que las primeras publicaciones datan de 2003, por lo que muchos galenos aún desconocen su existencia ^(1, 4, 5, 10). En la mayoría de los casos clínicos consultados el diagnóstico se realizó de manera accidental durante un chequeo médico de rutina ^(3, 9, 11). En Japón es donde más se ha estudiado la enfermedad y se estima que la prevalencia es de 2,63-10,2 casos por millón de habitantes, con una incidencia de 336 a 1300 casos nuevos por año ^(1, 2).

Un grupo de elementos estimularon la atención de los autores hacia el tema, debido a se trata de una enfermedad relativamente nueva, que afecta diferentes órganos de la economía. Además, produce daños en la cavidad bucal y en muchas ocasiones es infradiagnosticada por el desconocimiento de los profesionales. De este modo, surge el interés de los investigadores acerca de la misma, de sus características clínicas y líneas de tratamiento más actuales.

Se desarrolló la presente investigación con el objetivo de actualizar las características clínicas y exámenes complementarios necesarios para realizar un adecuado diagnóstico de la Enfermedad relacionada con la Inmunoglobulina G4, así como las principales líneas de tratamiento disponibles en la actualidad.

MÉTODO

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica para realizar un análisis crítico reflexivo del contenido de documentos, en las bases de datos PubMed, SciELO, ScienceDirect, Medigraphic y Scopus, en período de enero a febrero de 2021.

Se consultaron artículos originales, de revisión y presentaciones de casos en idiomas español e inglés, publicados en el período comprendido entre 2012 y 2021. Las palabras claves empleadas fueron: Enfermedad Relacionada con Inmunoglobulina G4; Inmunoglobulina G4 y Enfermedad de Mikulicz; así como sus traducciones al idioma inglés: "Inmunoglobulin G4-Related Disease"; "Inmunoglobulin" y "Mikulicz' Disease".

Luego de identificar los estudios preseleccionados, se comprobó la pertinencia de estos con el tema a abordar mediante la lectura de los títulos, resúmenes y palabras claves. Fueron seleccionados los de mayor contenido científico y los más actualizados, para un total de 28 fuentes bibliográficas.



DESARROLLO

La ER-IgG4 se caracteriza por lesiones pseudotumorales que involucran uno o más órganos, los cuales se pueden ver afectados al mismo tiempo o de forma sucesiva ^(1, 2, 3). Dentro de las características clínicas se incluyen pancreatitis autoinmune, periaortitis crónica, fibrosis retroperitoneal y enfermedad de Mikulicz ^(2, 3, 4, 5, 6). Esta última es el prototipo de afectación de órganos por esta entidad después del páncreas ^(12, 13, 14).

Etiología

En la actualidad, se disponen de pocos datos acerca de posibles factores genéticos de riesgo en esta enfermedad ⁽¹⁵⁾. A pesar de esto, Ishikawa y col. ⁽¹⁶⁾ agrupan una serie de estudios donde se propone la asociación de la enfermedad con trastornos genéticos.

Los estudios genéticos han propuesto el antígeno leucocitario humano (HLA), serotipos DRB*0405 y DQB*0401, como factores de riesgo que incrementan la susceptibilidad para tener enfermedad relacionada con la IgG4 y se han descritos anticuerpos antinucleares (ANA) y autoanticuerpos contra lactoferrina y anhidrasa carbónica II, sobre todo en pacientes con daño pancreático ^(1, 2). A pesar de esto, se describen en la literatura consultada ^(3, 4, 5, 11), casos clínicos donde ha sido posible verificar este tipo de trastornos.

La IgG4 constituye en condiciones normales menos del 5 % de la IgG total del organismo, siendo el subtipo más infrecuente, pero elevando su cantidad relativa hasta el 80 % en alergias crónicas. Su papel como causante de fibrosis en la ER-IgG4 es poco conocido ^(1, 6, 8, 15). Martínez-Valle y col. ⁽²⁾ describen modelos patogénicos que plantean que la inmunoglobulina provoca un proceso que desencadena una respuesta inmunológica provocando una infiltración del órgano por linfocitos B que se diferencian en células plasmáticas.

En las literaturas ^(1, 2, 8, 9), se recoge que la patogénesis no se ha podido determinar de forma completa en nuestros días. Se cree que se involucran mecanismos inmunológicos y alérgicos. Pineda-Galindo y col. ⁽¹⁶⁾, describieron un caso clínico donde los niveles de IgG4 casi triplicaban los valores normales. De este modo, se demostró la participación de esta inmunoglobulina en la patogenia de la enfermedad y coincidieron con otras investigaciones consultadas ^(12, 13, 14, 17).

Manifestaciones clínicas

La presentación inicial puede ser inespecífica o sugerir otras enfermedades mucho más comunes ^(1, 2, 6). En muchos casos la IgG4 puede ir acompañada de otros procesos inflamatorios tales como enfermedades autoinmunes, vasculitis sistémicas o procesos neoplásicos ^(4, 6, 9, 18).



En el año 2020, Lanzillota y col. ⁽¹⁹⁾, describieron que la enfermedad puede afectar a la mayor parte de los órganos. Las mayores afectaciones se detectan en el páncreas, el árbol biliar, las glándulas salivares, los tejidos periorbitarios, los riñones y los pulmones, elementos que son coincidentes con otras investigaciones consultadas ^(1, 2, 8, 9, 10). Asimismo, se describen afectaciones en otros órganos como las meninges, la aorta, la mama, la próstata, el tiroides, el pericardio y la piel ^(3, 4, 5, 12).

En muchos de los casos clínicos disponibles ^(11, 12, 13, 14), se plantea la formación de lesiones pseudotumorales, por lo que con frecuencia se debe realizar el diagnóstico diferencial con procesos neoplásicos. Además, se ha descrito que la enfermedad puede provocar la aparición de una insuficiencia funcional del órgano afecto, por ejemplo, insuficiencia pancreática y destrucción del paladar o de la mandíbula ^(2, 20, 21).

La pancreatitis autoinmunitaria es el prototipo de la enfermedad y aparece en pacientes de edad avanzada. Se dice que representa el 2 % de las pancreatitis crónicas. Uno de los mayores síntomas clínicos es la ictericia obstructiva ^(1, 2, 6, 11). Vargas-Rocha y col. ⁽¹³⁾, describieron un caso clínico con este tipo de alteraciones, y coincidieron con los datos consultados en otros artículos similares ^(1, 2, 6, 11).

Los pacientes suelen tener compromiso de otros órganos, al presentar otras lesiones asociadas como colangitis esclerosante, linfadenopatía o alteraciones de las glándulas lacrimales o salivales ^(8, 9, 13).

La fibrosis retroperitoneal relacionada con la IgG4 es una de las manifestaciones más frecuentes de esta enfermedad y se describe en una gran cantidad de casos clínicos ^(2, 8, 9, 13). Sin embargo, en los casos clínicos descritos por Jordán-Alonso y col. ⁽¹²⁾, la enfermedad se manifestó de una manera poco específica, con malestar general, fatiga, fiebre y pérdida de peso, lo cual se observó, además, en otros casos descritos ^(2, 6, 14). Varios autores ^(2, 6, 8, 12, 13, 14) explican que la presentación más habitual es como tejido inflamatorio que rodea la aorta y sus ramas entendiéndose al retroperitoneo, englobando los uréteres y provocando hidronefrosis.

Por lo anterior, los autores consideran que no basta con conocer las características específicas de la enfermedad antes mencionadas, ya que en ocasiones solo se presentan manifestaciones generales.

Por otra parte, se plantea que las linfadenopatías se asocian con la ER-IgG4 y son generalmente asintomática, y son en muchas ocasiones una de las primeras manifestaciones de la enfermedad. Cuando causa síntomas se dice que es debido al efecto de masa que producen los nódulos aumentados de tamaño, lo que puede ser variable y en promedio es menor de 2 cm, pero en algunos casos se ha visto que son mayores de 5 cm ^(3, 4, 5, 6, 22).

Dentro de las manifestaciones bucales de la enfermedad se encuentra la sialoadenitis. Esta es una de las afectaciones frecuentes, la cual es conocida como tumor de Küttner y puede manifestarse como un aumento de tamaño de la glándula salival ^(20, 21). Wang y col. ⁽²³⁾, en su estudio, obtuvieron que la sialoadenitis ocurre con mayor frecuencia en las glándulas submandibulares y parótidas, aunque otros autores ^(2, 6, 8, 20, 21) plantean que puede afectar cualquier glándula.

La demostración fundamental de la presencia de sialoadenitis es el aumento de volumen de la glándula afectada, que adquiere una consistencia inicial blanda, como de goma ^(21, 24). Por su parte, Contreras y col. ⁽²⁰⁾, coincidieron con el estudio anterior y describieron la salida de pus por las carúnculas de la desembocadura de los conductos de las glándulas, sobre todo por las parótidas.

Según Contreras y col. ⁽²⁰⁾, Reyes-Hernández ⁽²¹⁾, Baltaxe y col. ⁽²²⁾ y Wang y col. ⁽²³⁾ puede estar presente el dolor, sobre todo al inicio de la infección. Asimismo, plantean que después de un tiempo el proceso se hace crónico y el aumento de volumen de la glándula se estabiliza con la consiguiente fibrosis del parénquima glandular. También, piensan que esta expresión de sialoadenitis crónica es más común en la glándula submandibular y no se manifiesta cuando el proceso inflamatorio es yugulado a tiempo.

Otra de las manifestaciones bucales es la enfermedad de Mikulicz, la cual consiste en un aumento de tamaño bilateral, no doloroso y simétrico, de las glándulas lacrimales, parótidas y submandibulares, constituye el prototipo del espectro clínico de la enfermedad seguida de las manifestaciones pancreáticas ^(1, 2, 9).

Reyes-Hernández ⁽²¹⁾, coincidió con lo anterior y expresa que estos padecimientos, en los que hay manifestaciones bucales como la xerostomía y sus consecuencias orales, se consideran parte del espectro clínico de la enfermedad.

Teniendo en cuenta todas las manifestaciones clínicas, los autores consideran que, al afectar a múltiples órganos de la economía y causar afectaciones graves, resulta de vital importancia profundizar en el estudio de la ER-IgG4. A partir del estudio de esta entidad, se podrá con mejorar la calidad de vida de los pacientes que la padecen y disminuir las muertes ocasionadas por la misma.

Exámenes complementarios útiles para el diagnóstico

Para el diagnóstico de esta enfermedad es necesario la integración de datos clínicos, serológicos, de imagen, histopatológicos e inmunohistoquímicos ^(1, 2, 5, 6).

Se ha visto un retraso en el diagnóstico de unos 3,8 años desde el inicio de los síntomas ^(1, 2, 9, 25), por los autores de la presente investigación consideran que se hace necesario un diagnóstico precoz con el fin de disminuir las cirugías innecesarias. De este modo se podrá obtener una mejor respuesta terapéutica de la afección.



En la mayoría de los casos las características histológicas observadas son un denso infiltrado linfoplasmocítico, fibrosis con patrón estoriforme y flebitis obliterativa. En ocasiones se acompaña de un discreto o moderado infiltrado eosinofílico y de flebitis no obliterativa (2, 7, 8). El infiltrado inflamatorio está compuesto fundamentalmente por linfocitos T, aunque también hay presencia de linfocitos B, ocasionalmente organizados en centros germinales. La presencia de células plasmáticas es característica y en ocasiones puede predominar (7, 8, 9, 10).

En las pruebas de laboratorio, obtenidas en la gran mayoría de los casos clínicos (3, 4, 5, 11), se puede observar elevación de la velocidad de sedimentación globular, elevación de la proteína C reactiva, anemia, eosinofilia, positividad de antinucleares, positividad del factor reumatoide y elevación de las cifras de IgG total o de IgE. En estos casos clínicos los exámenes de laboratorio fueron similares; sin embargo, Erlij y col.⁽¹¹⁾, obtuvieron resultados que difieren de los anteriores pues los valores globales de IgG registrados en el caso clínico descrito por estos autores se encontraron dentro de los parámetros normales. Por su parte, Díaz-Ramírez y col.⁽²⁶⁾ no coincidieron con lo planteado anteriormente ya que describieron un caso clínico de un paciente diagnosticado con ER-IgG4 en el cual los valores séricos de la IgG4 específica, se encontraban dentro de los valores normales. Con respecto a esto, algunos autores^(2, 9, 11) señalan que la elevación de la IgG4 sérica no es necesaria ni definitiva para el diagnóstico, ya que un tercio de los casos suelen cursar con niveles normales, mientras que en un 5 % de pacientes sanos se han visto niveles de IgG4 sérica elevados.

Al analizar este tipo de discrepancias, lo autores de esta revisión consideran que, resulta vital conocer detalladamente las características clínicas y epidemiológicas de la entidad en estudio, pues en ocasiones los complementarios pueden encontrarse dentro de parámetros normales. Conocer estas especificidades, permitirá sospechar la presencia de la enfermedad, solo con los datos obtenidos mediante el método clínico.

Las pruebas de imagen son útiles para completar el diagnóstico diferencial, localizar posibles tejidos susceptibles de ser biopsados y controlar la evolución. Se han utilizado tomografías axiales computarizadas, ultrasonidos y resonancia magnética. En algunos países se emplea la tomografía por emisión de positrones (25, 27).

En las pruebas imagenológicas, se pueden encontrar características que distinguen a esta patología, se puede detectar un páncreas típicamente aumentado de tamaño y que globalmente se ha descrito como “páncreas en salchicha”, acompañado con una pérdida de la lobulación normal. Las lesiones pseudotumorales pancreáticas suelen confundirse con adenocarcinomas del órgano (1, 2, 25).

En el caso de las manifestaciones glandulares, Cárdenas-Vargas y col.⁽²⁵⁾ plantean que en la Tomografía computarizada o en la Resonancia Magnética, las parótidas, glándulas salivales y submandibulares pueden mostrar agrandamiento difuso. Las imágenes contrastadas, por lo general, presentan un realce homogéneo, lo que indica una

característica de benignidad. Las glándulas también pueden verse afectadas, por lo general aparecen con agrandamiento difuso ^(23, 24, 25, 28).

Pilares de tratamiento disponibles en la actualidad

Debido a la heterogeneidad de la enfermedad el tratamiento debe de ajustarse de acuerdo con las características de cada paciente. Si la enfermedad está afectando a un órgano principal el tratamiento debe ser más agresivo y rápido que si el paciente presenta manifestaciones más leves ^(1, 2, 7, 11).

En algunos casos clínicos publicados recientemente ^(3, 4, 5, 6, 11, 12, 13, 14), el tratamiento más utilizado y con mejor respuesta inicial fueron los glucocorticoides a dosis altas (30-60 mg/día de prednisona durante 2 a 4 semanas) con descenso paulatino de la dosis hasta alcanzar dosis diaria de 2,5-5 mg en el plazo de 36 meses.

Varios autores ^(1, 7, 12), plantean que en la ER-IgG4 después de 3 meses puede mantenerse la dosis baja de glucocorticoides o se puede intentar su suspensión. Además, se ha visto la recurrencia de la enfermedad hasta en un 30-60 % de los casos tratados con glucocorticoides.

El uso de glucocorticoides a largo plazo se ha asociado con diabetes mellitus, infecciones y fracturas osteoporóticas ^(2, 9). En este sentido, se han utilizado numerosos inmunosupresores, bien como ahorradores de esteroides o indicados en casos de falta de respuesta terapéutica a glucocorticoides; entre ellos, destacan los inmunosupresores convencionales como la azatioprina, la ciclofosfamida, el metrotrexato, o el micofenolato, ciclosporina o agentes biológicos como infliximab, tocilizumab o rituximab ^(1, 2, 9).

Recientemente se está empleando el Bortezomib, el cual es un excelente inhibidor del proteasoma y ha sido un nuevo fármaco que actualmente está aprobado y utilizado en el tratamiento de leucemias recidivantes y mielomas múltiples en el contexto posterior al trasplante⁽¹⁸⁾. Varios ensayos preclínicos mostraron efectos antimieloma del bortezomib, incluida la alteración del ciclo celular y la inducción de la apoptosis, la alteración del microambiente de la médula ósea y la inhibición del factor nuclear kappa B. Debido a su mecanismo de acción único, se ha demostrado que bortezomib induce respuestas en pacientes con citogenética pobre y en pacientes refractarios previamente. Aunque aún no se han establecido ensayos clínicos para el uso de este fármaco en el tratamiento de esta entidad ^(10, 18).

Todos los casos de enfermedad relacionada con IgG4 sintomática justifican el tratamiento, aunque algunos casos, en el que esta patología se presenta de forma asintomática, pueden requerir un tratamiento temprano para evitar complicaciones graves como la aortitis, la pericarditis y la paquimeningitis ^(3, 5, 6, 9, 10, 12).

A pesar de la importancia del tratamiento, Baltaxe y col. ⁽²²⁾ describieron tres casos clínicos de pacientes que no recibieron esta terapéutica y tuvieron un resultado benigno. Estos autores concluyeron que cada paciente debe ser evaluado de manera independiente y que es necesario realizar estudios genéticos que aclaren la posible susceptibilidad a desarrollar una enfermedad más agresiva.

Los autores de este artículo consideran de vital importancia el conocimiento de los pilares de tratamiento disponibles en la actualidad para la ER-IgG4, con el fin de permitir una evolución favorable. Sin embargo, se pueden consultar discrepancias, entre los estudiosos del tema. Por todo lo anterior, se considera necesario contar con más estudios que demuestren las ventajas y desventajas del uso de la farmacología explicada en el presente artículo para poder obtener conclusiones más concretas.

CONCLUSIONES

La Enfermedad Relacionada con la IgG4 es una enfermedad sistémica cuyas manifestaciones clínicas más frecuentes son la pancreatitis autoinmune, la fibrosis retroperitoneal y las linfadenopatías. Los exámenes complementarios juegan un papel importante en el diagnóstico dentro de los cuales se encuentra la determinación de la concentración sérica de IgG4. La principal línea de tratamiento utilizada, actualmente, es el uso de glucocorticoides a dosis altas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ardilla Suárez O, Abril A, Gómez Puerta J. Enfermedad relacionada con la IgG4: revisión concisa de la literatura. ReumatolClin [Internet]. 2016 [citado 2021/2/18]; 13(3):160-166. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-enfermedad-relacionada-con-igg4-revision-articulo-S1699258X16300535>
2. Martínez Valle F, Orozco Gálvez O, Fernández Codina A. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad relacionada con la IgG4. MedClin (Barc) [Internet]. 2017 [citado 2021/3/5]; 151(1):1-8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-avance-resumen-etiotopogenia-diagnostico-tratamiento-enfermedad-relacionada-S0025775317308424>
3. Carrillo Córdova LD, Carrillo Córdova CA, Vitar Sandoval J, Jaspersen Álvarez J, Villena López EL, et al. Manifestaciones urológicas de la enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4. CirCir [Internet]. 2018 [citado 2021/3/2]; 86(1):63-70. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=82340>
4. Minaga K, Watanabe T, Chung H, Kudo M. Autoimmune hepatitis and IgG4-related disease. World J Gastroenterol [Internet]. 2019 [citado 2021/2/18]; 25(19):2308-2314. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6529891/>



5. Flores Balverdi J, Baenas D, Riscanevo N, Sánchez A, Figueroa Rosales R, Alvarellos A. Enfermedad orbitaria relacionada con Ig-G4. ArchSocEspOftalmol [Internet]. 2018 [citado 2021/3/11]; 93(10):494-496. Disponible en: <https://oftalmologoaldia.com/blog/2019/01/22/enfermedad-orbitaria-asociada-a-igg4-la-insidiosa-enfermedad-multisistemica/>
6. Paola Navarro E, Suso JO, Chamorro M, Hormaza A, Echeverri A, et al. Espectro clínico de la enfermedad relacionada con la IgG4 en Colombia. RevColombReumatol [Internet]. 2018 [citado 2021/2/6]; 25(1):69-74. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-articulo-espectro-clinico-enfermedad-relacionada-con-S012181231730004X>
7. Chen L, Mattman A, Seidman M, Carruthers M. IgG4-related disease: what a hematologist needs to know. Haematologica [Internet]. 2019 [citado 2021/2/15]; 104(3):444-455. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30705099/>
8. Agazzoni M, Barrenechea M, Bolaños S, Brambilla D, Egozcue C, Kalmus M, et al. Enfermedad relacionada con la IgG4: un desafío diagnóstico. Hematología [Internet]. 2017 [citado 2021/2/10]; 21(1):71-76. Disponible en: <http://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/136>
9. Lendechy Velázquez M, Hernández Delgado A. Enfermedad relacionada con la IgG4. MedIntMéx [Internet]. 2019 [citado 2021/2/15]; 35(2):313-320. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662019000200313&lng=es.
10. Mariatati F, Peyronel F, Vaglio A. IgG4-related disease: a clinical perspective. Rheumatology [Internet]. 2020 [citado 2021/2/13]; 59(3):iii123-iii131. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32348524/>
11. Erlij D, Ramos D, Montaña J, Kusnir P, Correa G. Enfermedad relacionada a IgG4, el nuevo "gran simulador": caso clínico. RevMed Chile [Internet]. 2014 [citado 2021/2/16]; 142(5):646-650. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014000500014&lng=es.
12. Jordán Alonso AD, Ruiz Reyes R, Alfonso Moya O, Alejo Concepción O, Tirador Columbié A, Cruz Méndez D. Enfermedad relacionada con IgG4 a propósito de dos casos. Rev.Med.Electrón. [Internet]. 2018 [citado 2021/2/12]; 40(4):1197-1206. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000400026&lng=es.
13. Vargas-Rocha BE, Vargas-Rocha VE, Segales-Rojas P. Tumor retroperitoneal en el espectro de enfermedades asociadas a IgG4: Reporte de caso. RevCientCiencMed. 2020



[citado 2021/2/12]; 23(1):87-91. Disponible en: <https://rccm-umss.com/index.php/revistacientificacienciamedica/article/view/183/269>

14. Kawano M, Saeki T, Nahasgima H. IgG4-related kidney disease and retroperitoneal fibrosis: an update. *Modern Rheumatol* [Internet]. 2019 [citado 2021/2/19]; 29(2):231-239. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30499730/>

15. Ishikawa y, Terao C. Genetic analysis of IgG4-related disease. *Modern Rheumatology* [Internet]. 2019 [citado 2021/2/7]; 30(1):17-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31104539/>

16. Pineda Galido LF, Vera lastra O, Carrasco Ibarra L, Carrasco Gómez A, Becerril Ángeles M. Enfermedad relacionada con la IgG4: reporte de un caso. *RevMedInstMex Seguro* [Internet]. 2017 [citado 2021/2/23]; 55(6):760-800. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=76474>

17. McKinnon T, Randazzo W, Kim B, Biddinger P, Forrseen S. IgG4-Related Disease Presenting as a Solitary Neck Mass. *Radiol Case* [Internet]. 2015 [citado 2021/2/17]; 9(2):1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4391798/>

18. Torres Morales A, Guerrero Cignarella A, SafayethJabeen I, Barkin J, Mirsaeidi M. An ipdate on IgG4-related lung disease. *Eur J InternMed* [Internet]. 2019 [citado 2021/2/21]; 66:18-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31227290/>

19. Lanzillotta M, Campochiaro C, Mancuso G, Alvisè Ramirez G, Capurso G, Falconi M. Clinical Pphenotypes of IgG4-related disease reflect different prognostic outcomes. *Rheumatology* [Internet]. 2020 [citado 2021/1/28]; 59(9):2435-3442. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32591828/>

20. Contreras A, Takahashi C, Aguirre D, Serna M, Gutiérrez E. Sialoadenitis bacteriana recurrente asociada a sialolitiasis: informe de un caos clínico. *E-Gnosis* [Internet]. 2019 [citado 2021/2/8]; 17(1). Disponible en: <http://www.e-gnosis.udg.mx/index.php/e-gnosis/article/view/494>

21. Reyes Hernández DL. Manifestaciones orales de las enfermedades sistémicas. Reflexión médica y revisión bibliográfica. *Acta Méd Centro* [Internet]. 2016 [citado 2021/1/13]; 10(1):68-74. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/340>

22. Baltaxe E, Shulimzon T, Lieberman S, Rozenman J, Perelman M, et al. Enfermedad pulmonar relacionada con la IgG4- Tres casos no tratados con resultado benigno. *ArchBronconeumol* [Internet]. 2016 [citado 2021/2/12]; 52(1):e1-e3. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300289615003257>



23. Wang M, Zhang P, Lin W, Fei Y, Chen H, Li J, et al. Differences and similarities between IgG4-related disease with and without dacryoadenitis and sialoadenitis: clinical manifestations and treatment efficacy. *Arthritis Research & Therapy* [Internet]. 2019 [citado 2021/2/25]; 21:44-53. Disponible en: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-019-1828-8>
24. Maehara T, Pillai S, Stone J, Nakamura S. Clinical features and mechanistic insights regarding IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis: a review. *Int J oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2019 [citado 2021/2/18]; 48(7):908-916. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30686634/>
25. Cárdenas Vargas M, Ortiz M. Enfermedad relacionada con la Inmunoglobulina G4: Hallazgos Imagenológicos. *Anales de RadiolMéx* [Internet]. 2019 [citado 2021/1/2]; 18(1):36-45. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=87204>
26. Díaz Ramírez GS, Medina Quintero LF, Salinas César A, Zea Vera F. Dacrioadenitis por enfermedad relacionada con la IgG4 en una adolescente afrodescendiente de Colombia. *ReumatolClin* [Internet]. 2016 [citado 2021/2/16]; 14(3):164-167. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-dacrioadenitis-por-enfermedad-relacionada-con-articulo-S1699258X16301577>
27. Fujita A, Sakai O, Chapman M, Sugimoto H. IgG4-related disease of the Head and Neck: Ct Imaging Manifestations. *Radiographics* [Internet]. 2012 [citado 2021/2/16]; 32(7):1945-1958. Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/rg.327125032>
28. Sánchez-Oro Raquel, Torres-Nuez Julio, Martínez-Sanz Gloria, Fatahi-Bandpey María Luiza, BleilaMohamedfadel. Sialoadenitis aguda secundaria al medio de contraste yodado. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* [Internet]. 2020 [citado 2021/3/8]; 80(4):509-512. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162020000400509&lng=es..

Declaración de conflictos de intereses:

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores:

RAPO: Conceptualización, Investigación, Metodología, Validación, Visualización, Redacción - borrador original, Redacción - revisión y edición

ALNB: Curación de datos, Análisis formal, Investigación, Recursos, Validación, Visualización, Redacción - borrador original, Redacción - revisión y edición

SSS: Conceptualización, Metodología, Supervisión, Redacción - revisión y edición



LEG: Curación de datos, Análisis formal, Investigación, Supervisión, Validación, Visualización, Redacción - revisión y edición

RMC, LDP y KVD: participaron en el diseño metodológico del estudio, la recolección de datos y su procesamiento, en la elaboración del informe y su aprobación.

Financiación:

No se recibió financiación para el desarrollo del presente artículo.

