



<https://www.revclinesp.es>

## 1006 - ANÁLISIS MULTICÉNTRICO Y RETROSPECTIVO DE DAÑO CRÓNICO Y DIAGNÓSTICO TARDÍO EN ENFERMEDAD RELACIONADA CON IGG4. DATOS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE ENFERMEDAD RELACIONADA CON IGG4

*Juan Besteiro Suárez<sup>1</sup>, Olimpia Orozco Gálvez<sup>1</sup>, Adrián Antón Vicente<sup>1,2</sup>, Luis Sáez Come<sup>3</sup>, Borja de Miguel Campo<sup>4</sup>, Beatriz Gimena Reyes<sup>5</sup>, María Victoria Villalba García<sup>6</sup>, Carlos Feijoo Massó<sup>7</sup>, Juan Vallejo Grijalba<sup>8</sup>, Iago Carballo Fernández<sup>9</sup>, Marta Pérez Quintana<sup>10</sup>, David López Lucena<sup>11</sup>, Guillem Policarpo Torres<sup>12</sup> y Fernando Martínez Valle<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>2</sup>Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España. <sup>3</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>5</sup>Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España. <sup>6</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>7</sup>Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, España. <sup>8</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España. <sup>9</sup>Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, España. <sup>10</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>11</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>12</sup>Hospital Universitario Doctor Trueta, Gerona, España.

### Resumen

**Objetivos:** El objetivo es evaluar las características de los pacientes con enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD) que sufrieron daño crónico secundario a la enfermedad, incluidos en el registro nacional de la enfermedad.

**Métodos:** Para el análisis se dividieron los pacientes en dos grupos según presentaran insuficiencia orgánica secundaria a IgG4RD (n = 71) o no (n = 126). El análisis estadístico se realizó mediante programación en R. Para variables cuantitativas se utilizó media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIQ), en el caso de variables cualitativas la frecuencia relativa y porcentaje. En función de su distribución se aplicaron el test t de Student para variables normales y la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para no normales. Las variables cualitativas fueron comparadas con el test exacto de Fisher.

**Resultados:** De la cohorte de 197 pacientes, el 36% (n = 71) desarrolló algún tipo de daño irreversible secundario a IgG4-RD. El 75,7% de subconjunto de participantes estaba formado fundamentalmente por hombres (75,7%) y la edad al diagnóstico de 58,3. Las lesiones orgánicas más frecuentes fueron la insuficiencia pancreática exocrina (n = 18), insuficiencia renal crónica (n = 18), disminución de la agudeza visual (n = 5), hipotiroidismo (n = 4), hipopituitarismo (n = 3), cirrosis hepática (n = 1), hipertensión intracraneal (n = 1) y perforación septal (n = 1). Siete pacientes presentaron daño crónico en un solo órgano, el resto solo en uno. En cuanto al tratamiento, el 81,4% recibió glucocorticoides, otros tratamientos fueron rituximab en el 41,4%, azatioprina en el 22,9% y micofenolato en el 18,6%. El daño orgánico estaba presente en el momento del diagnóstico de la IgG4-RD (diferencia mediana de diagnóstico entre IgG4-RD y daño crónico es 0 años). Comparando este grupo con pacientes que no presentaron daño crónico, el índice de respuesta (IgG4-RI) fue mayor al diagnóstico y durante el seguimiento en el grupo de daño crónico. Al diagnóstico en grupo de daño la mediana fue de 1 (RIQ 3) y en grupo sin daño fue la misma pero con rango intercuartílico menor (1,3). Durante el seguimiento en el grupo de daño fue de 2 y en grupo sin daño fue 1 (2), siendo significativa la diferencia en ambos casos. El porcentaje de pacientes que presentó más de dos brotes fue significativamente superior en el grupo de daño crónico, siendo el 50,7% de los pacientes en grupo

daño con dos o más brotes y el 45,2% en grupo sin daño. El grupo de daño también presento un porcentaje de pacientes tratados con rituximab superior, el 41,4% en daño y el 25,8% no daño; en el caso del micofenolato también ocurrió lo mismo, con el 18,6% en daño y 12,9% en no daño.

| Variable   | Grupo daño crónico (n = 70) | Grupo sin daño crónico (n = 126) | p                   |
|--|-----------------------------|----------------------------------|---------------------|
| <b>Sexo</b>  |                             |                                  |                     |
| Hombre   | 53 (75,7%)                  | 85 (66,7%)                       | 0,24 <sup>(1)</sup> |
| Mujer  | 17 (24,3%)                  | 41 (33,3%)                       |                     |
| Edad de extracción de los datos (RIQ) <sup>2</sup> | 66 (20)                     | 64,5 (17)                        | 0,41 <sup>(3)</sup> |
| Edad de diagnóstico (RIQ) <sup>2</sup>             | 58 (20,8)                   | 56 (18,5)                        | 0,23 <sup>(3)</sup> |
| <b>Etnia</b>                                       |                             |                                  |                     |
| Caucásica  | 64 (91,4%)                  | 106 (84,1%)                      |                     |
| Hispana  | 5 (7,1%)                    | 15 (12,1%)                       | 0,49 <sup>(4)</sup> |
| Norte Africana/oriente medio                       | 1 (1,4%)                    | 4 (3%)                           |                     |
| India este (sur de ASIA)                           | 0                           | 1 (0,75%)                        |                     |
| <b>Órganos más afectados</b>                       |                             |                                  |                     |
| Ganglio linfático                                  | 25 (35,7%)                  | 36 (30,7%)                       |                     |
| Páncreas   | 24 (34,3%)                  | 28 (22%)                         |                     |
| Retroperitoneo                                     | 26 (37,1%)                  | 36 (28,3%)                       |                     |
| Ratio órganos por paciente (total)                 | 3,43 (214)                  | 2,56 (322)                       |                     |
| Índice de respuesta al diagnóstico <sup>2,5</sup>  | 1 (3)                       | 1 (1,3)                          | 0,01 <sup>(6)</sup> |
| Índice de respuesta al seguimiento <sup>2,5</sup>  | 2 (3)                       | 1 (2)                            | 0,01 <sup>(6)</sup> |

? 2 brotes en el seguimiento 36 (50,7%) 57 (45,2%) 0,03 (4,7)

### Criterios diagnósticos

**Consensus<sup>8</sup>** 54 (78,3%) 110 (84,6%) 0,33<sup>(4)</sup>

Altamente sugestivo 30 (50,8%) 43 (35,2%) 0,05<sup>(4)</sup>

**Comprehensive<sup>9</sup>** 62 (89,9%) 121 (93,8%) 0,4<sup>(4)</sup>

Definitivo 15 (22,4%) 21 (16,3%) 0,47<sup>(1)</sup>

Probable 23 (34,3%) 53 (41,1%)

Possible 29 (43,3%) 51 (39,5%)

ACR/EULAR<sup>10</sup> 70 (61,4%) 95 (72%)

IgG4 sérica > 135 mg/dL 44 (65,7%) 72 (55,8%)

**Hallazgos en la biopsia** (n = 63) (n = 138)

Infiltrado denso linfoplasmocitario 62 (98,4%) 126 (91,3%) 0,06<sup>(4)</sup>

Fibrosis estoriforme 39 (62,9%) 74 (55,2%) 0,31<sup>(4)</sup>

Flebitis obliterativa 21 (33,9%) 45 (33,6%) 1<sup>(4)</sup>

Eosinofilia 18 (30,5%) 43 (32,6%) 0,88<sup>(4)</sup>

Células plasmáticas IgG4 por CGA (IQR) 51 (53) 40 (49,2) 0,32<sup>(6)</sup>

Células plasmáticas IgG por CGA (IQR) 137 (114,3) 97 (110,9) 0,11<sup>(6)</sup>

Ratio de células plasmáticas IgG4/IgG (DE) 0,42 (0,16) 0,46 (0,19) 0,16<sup>(3)</sup>

### Tratamiento

|                 |            |             |                     |
|-----------------|------------|-------------|---------------------|
| Glucocorticoide | 57 (81,4%) | 102 (77,8%) | 1 <sup>(4)</sup>    |
| Rituximab       | 29 (41,4%) | 34 (25,8%)  | 0,05 <sup>(4)</sup> |
| Azatioprina     | 16 (22,9%) | 21 (16,7%)  | 0,34 <sup>(4)</sup> |
| Micofenolato    | 13 (18,6%) | 17 (12,9%)  | 0,01 <sup>(4)</sup> |

### Respuesta al tratamiento

|                            |           |            |                     |
|----------------------------|-----------|------------|---------------------|
| Ausencia                   | 4 (8%)    | 6 (6,2%)   | 0,75 <sup>(4)</sup> |
| Parcial                    | 18 (36%)  | 54 (55,7%) | 0,02 <sup>(4)</sup> |
| Completa                   | 28 (56%)  | 37 (38,1%) | 0,15 <sup>(4)</sup> |
| <i>Exitus</i>              | 9 (12,9%) | 13 (10,3%) |                     |
| Sepsis                     | 3 (33,3%) | 9 (69,2%)  |                     |
| Insuficiencia cardíaca     | 2 (22,2%) | 1 (7,7%)   |                     |
| Cáncer                     | 2 (22,2%) | 1 (7,7%)   | 0,46 <sup>(4)</sup> |
| Infarto agudo de miocardio | 1 (11,1%) | 0          |                     |
| Insuficiencia hepática     | 1 (11,1%) | 0          |                     |
| Ictus                      | 0         | 1 (7,7%)   |                     |
| Desconocido                | 0         | 1 (7,7%)   |                     |

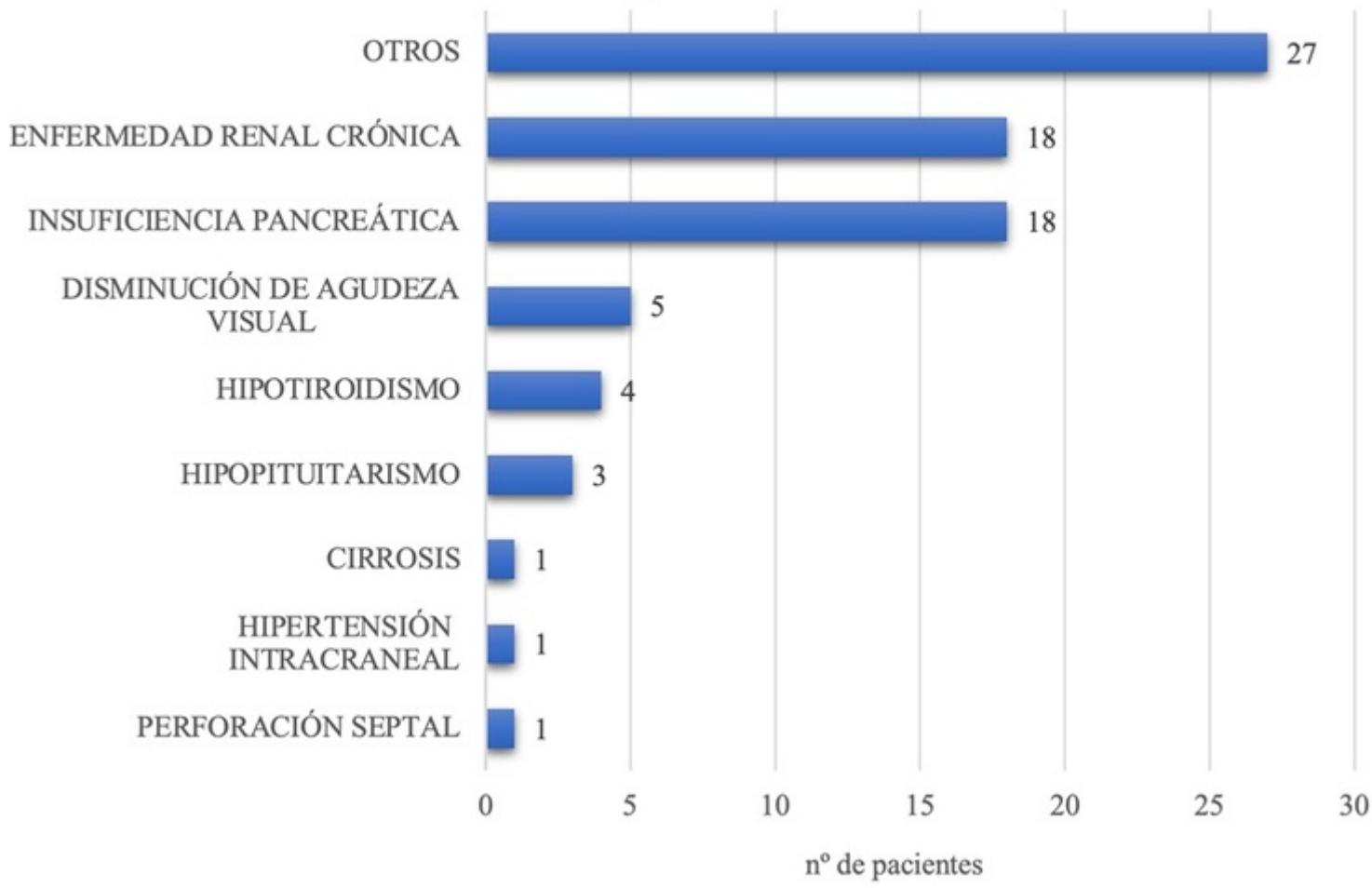
### Órganos afectados (n = 214)

|                |            |
|----------------|------------|
| Retroperitoneo | 26 (37,1%) |
|----------------|------------|

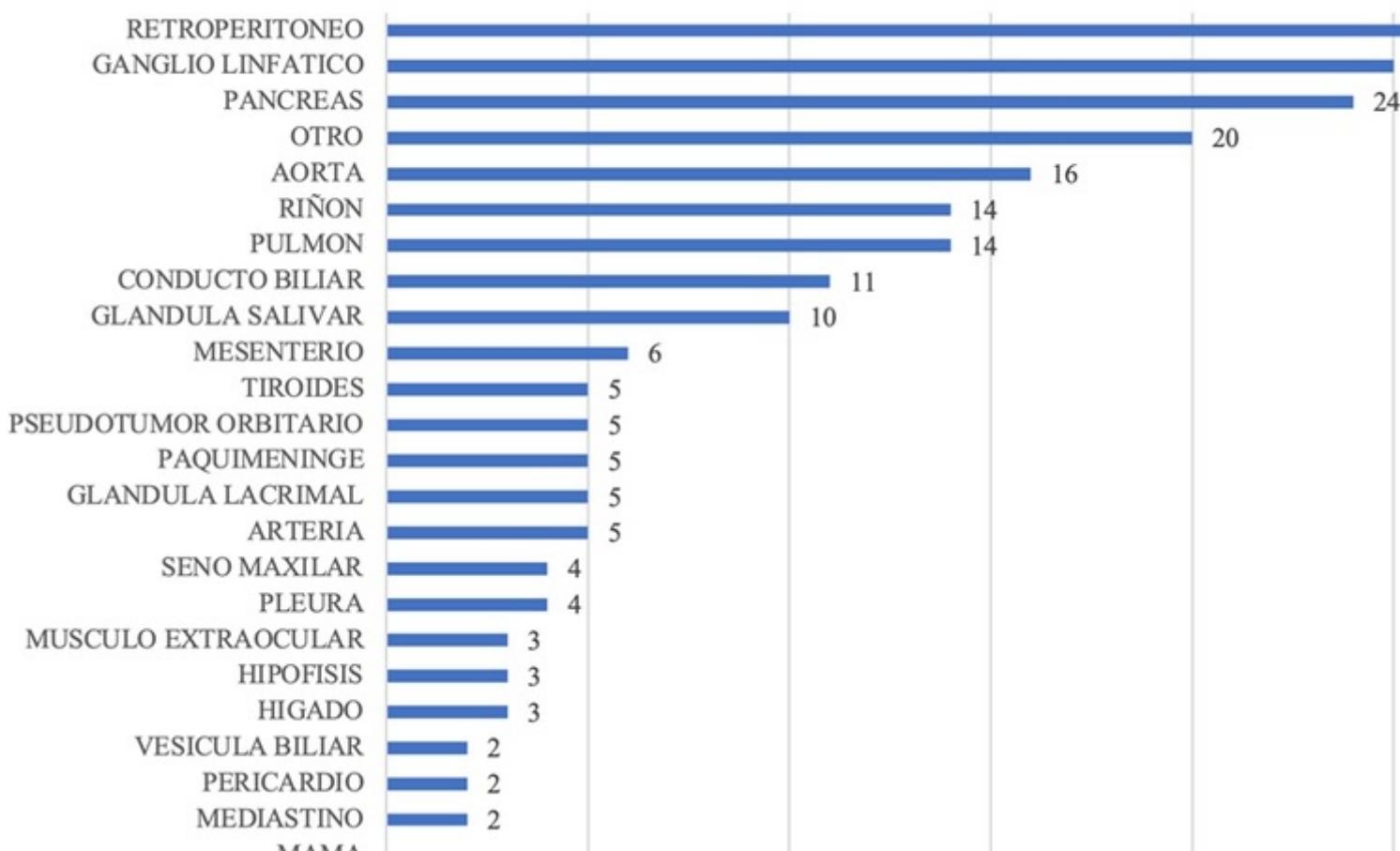
|                       |            |
|-----------------------|------------|
| Ganglio linfático     | 25 (35,7%) |
| Páncreas              | 24 (34,3%) |
| Otro                  | 20 (28,6%) |
| Aorta                 | 16 (22,9%) |
| Pulmón                | 14 (20%)   |
| Riñón                 | 14 (20%)   |
| Conducto biliar       | 11 (15,7%) |
| Glándula salivar      | 10 (14,3%) |
| Mesenterio            | 6 (8,6%)   |
| Arteria               | 5 (7,1%)   |
| Glándula lacrimal     | 5 (7,1%)   |
| Paquimeninge          | 5 (7,1%)   |
| Pseudotumor orbitario | 5 (7,1%)   |
| Tiroides              | 5 (7,1%)   |
| Pleura                | 4 (5,7%)   |
| Seno maxilar          | 4 (5,7%)   |
| Hígado                | 3 (4,3%)   |
| Hipófisis             | 3 (4,3%)   |
| Músculo extraocular   | 3 (4,3%)   |

|                 |          |
|-----------------|----------|
| Mediastino      | 2 (2,9%) |
| Pericardio      | 2 (2,9%) |
| Vesícula biliar | 2 (2,9%) |
| Mama            | 0        |
| Piel            | 0        |
| Próstata        | 0        |

## Daño orgánico crónico



## GRUPO DAÑO CRONICO



*Conclusiones:* La IgG4-RD es capaz de generar daño crónico. La mediana neutra entre la fecha de diagnóstico y aparición del daño crónico podría relacionarse con un diagnóstico tardío de la enfermedad. Además, los pacientes con más brotes, valores altos de RI y afectación multiorgánica parecen más propensos a la lesión orgánica crónica. Estos resultados subrayan la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoces.

(Otros autores: Xavier Solanich, Susana Mellor, Joaquín Bernardo y Belén Gutiérrez).