



<https://doi.org/10.24245/mim.v40i6.8820>

# Colangitis relacionada con IgG4

## IgG4-related cholangitis.

Waldo García Ferrera,<sup>1</sup> Isis Villafuerte Tunaal,<sup>2</sup> Ana Laura Mexia Arellano,<sup>3</sup> David Prado Hernández<sup>3</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** La colangitis es una enfermedad fibroinflamatoria, casi siempre por ictericia obstructiva, difícil de diferenciar por imagen de la colangitis esclerosante primaria, su diagnóstico se basa en la elevación de las concentraciones séricas de IgG4 y datos histopatológicos.

**OBJETIVO:** Describir el concepto y clasificación actual de la colangitis esclerosante relacionada con la IgG4 según diferentes asociaciones, así como los aspectos patogénicos, epidemiológicos, clínicos y terapéuticos.

**METODOLOGÍA:** Búsqueda bibliográfica en las bases de datos GoogleScholar, PubMed, Medline, LILACS y Scopus; se incluyeron artículos en inglés y en español.

**RESULTADOS:** De la revisión bibliográfica se obtuvieron 60 artículos que cumplían con los criterios de inclusión, de estos se descartaron 13 por diversas razones (cartas al editor, reporte de casos y revisiones duplicadas). Hasta la fecha no existen criterios unificados en relación con el diagnóstico, clasificación y tratamiento de la colangitis asociada con IgG4. Se encontraron similitudes y diferencias en relación con los criterios diagnósticos declarados por la Sociedad de Endoscopia de Japón y las Sociedades de Gastroenterología de Europa y Estados Unidos. Una proporción importante de los casos de colangitis esclerosante asociada con IgG4 tiene concentraciones elevadas de esta inmunoglobulina y habitualmente responden satisfactoriamente a los corticosteroides.

**CONCLUSIONES:** La colangitis esclerosante relacionada con IgG4 es una manifestación biliar de la enfermedad relacionada con IgG4 de muy difícil diagnóstico que suele confundirse con el colangiocarcinoma y otros tipos de colangitis. La colangitis esclerosante relacionada con IgG4 tiene muy buen pronóstico y responde satisfactoriamente a los corticosteroides.

**PALABRAS CLAVE:** IgG4; colangitis esclerosante; colestasis; corticosteroides.

### Abstract

**BACKGROUND:** Cholangitis is a fibroinflammatory disease, almost always due to obstructive jaundice, which is difficult to differentiate from primary sclerosing cholangitis by imaging; its diagnosis is based on elevated serum IgG4 concentrations and histopathological data.

**OBJECTIVE:** To describe the concept and current classification of SC-IgG4 according to different associations, as well as the pathogenic, epidemiological, clinical and therapeutic aspects.

**METHODOLOGY:** Bibliographic search in the databases GoogleScholar, PubMed, Medline LILACS and Scopus, articles in English and Spanish were included.

**RESULTS:** From the bibliographic review, 60 articles were obtained that met the inclusion criteria, of which 13 were discarded due to several reasons (letters to the editor, case reports and duplicate reviews). To date there are no unified criteria in relation to the diagnosis, classification and management of SC-IgG4. Similarities and differences in relation to the diagnostic criteria of SC-IgG4 between the Endoscopy Society of Japan and the Gastroenterology Societies of Europe and the United States were found. A significant proportion of SC-IgG4 cases present high levels of IgG4 in the blood and usually respond satisfactorily to corticosteroids.

**CONCLUSIONS:** IgG4-related sclerosing cholangitis is a biliary manifestation of the disease related to IgG4, it is very difficult to diagnose and is often confused with cholangiocarcinoma and other types of cholangitis. IgG4-related sclerosing cholangitis has a very good prognosis and responds satisfactorily to corticosteroids.

**KEYWORDS:** IgG4; Sclerosing cholangitis; Cholestasis; Corticosteroids.

<sup>1</sup> Gastroenterólogo Asociado, Hospital Marina Mazatlán. Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de Durango, Campus Mazatlán, Sinaloa, México.

<sup>2</sup> Directora de la Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de Durango, Campus Mazatlán, Mazatlán, Sinaloa.

<sup>3</sup> Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de Durango, Mazatlán, Sinaloa.

**Recibido:** 28 de abril 2023

**Aceptado:** 18 de julio 2023

### Correspondencia

Waldo García Ferrera  
garciaferrera63@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:**

García-Ferrera W, Villafuerte-Tunaal I, Mexia-Arellano AL, Prado-Hernández D. Colangitis relacionada con IgG4. Med Int Méx 2024; 40 (5): 295-304.

## ANTECEDENTES

La colangitis esclerosante relacionada con la IgG4 (CE-IgG4) es una enfermedad poco frecuente, caracterizada por colestasis y anomalías colangiográficas difusas con engrosamiento circular de la pared del conducto biliar y concentraciones elevadas de IgG4 en suero.

La CE-IgG4 es una manifestación biliar de la enfermedad relacionada con IgG4 que, a su vez, es un padecimiento fibroinflamatorio inmunomediado que afecta, frecuentemente, al páncreas, las glándulas salivales y los ganglios linfáticos, pero puede dañar otros órganos.

Esta enfermedad puede manifestarse como un proceso fibroinflamatorio difuso o mediante la formación de inflamatorios en los órganos afectados. Los hallazgos histopatológicos típicos de la enfermedad relacionada con IgG4 son: infiltrado linfoplasmocitario con abundante IgG4, flebitis obliterante, fibrosis estoriforme e infiltrado eosinofílico en los órganos afectados.<sup>1</sup> La CE-IgG4 puede asociarse con pancreatitis autoinmunitaria.<sup>2</sup> Una proporción importante de los casos de CE-IgG4 muestra concentraciones elevadas de IgG4 en sangre y, habitualmente, responden de manera satisfactoria a los corticosteroides.<sup>3</sup>

El objetivo de este artículo fue: describir el concepto y clasificación actual de la CE-IgG4 según diferentes asociaciones, así como los aspectos patogénicos, epidemiológicos, clínicos y terapéuticos.

## METODOLOGÍA

Búsqueda bibliográfica en las bases de datos GoogleScholar, PubMed, Medline, LILACS y Scopus; se incluyeron artículos en inglés y en español.

## RESULTADOS

De la revisión bibliográfica se obtuvieron 60 artículos que cumplían con los criterios de inclusión, se descartaron 13 por diversas razones.

### Epidemiología

Los estudios de prevalencia e incidencia de la CE-IgG4 son muy escasos y limitados, gran parte la evalúan de manera indirecta debido a que la enfermedad relacionada con IgG4 y la CE-IgG4 son afecciones recientemente reconocidas; además, hasta la fecha no existen criterios unificados para el diagnóstico de la CE-IgG4.<sup>4</sup>

Los criterios de HISORT<sup>5</sup> y los de la Asociación Biliar de Japón comparten varias similitudes, pero existen diferencias entre ellos.<sup>4</sup> En este sentido se mantiene la controversia de si la CE-IgG4 tipo 1 debe considerarse una CE-IgG4 verdadera o una pancreatitis autoinmunitaria con esclerosis biliar asociada.<sup>6</sup>

La CE-IgG4 tipo 1 se asocia de manera significativa con la pancreatitis autoinmunitaria, por lo que un grupo de expertos no acepta este tipo de colangitis al argumentar que la estenosis observada en la vía biliar podría ser causada por compresión externa de la porción intrapancreática del conducto biliar por el tejido pancreático inflamado y no por un proceso inflamatorio propio de la vía biliar.<sup>6</sup> Sin embargo, otro grupo de expertos argumenta que la CE-IgG4 tipo 1 puede ocurrir sin pancreatitis autoinmunitaria asociada, lo que está respaldado por varios reportes.<sup>7,8,9</sup> Se estima que más del 60% de todas las CE-IgG4 corresponden a CE-IgG4 tipo 1.<sup>9</sup>

Un estudio nacional realizado en Japón concluyó que la tasa de prevalencia general de la pancreatitis autoinmunitaria era de 4.6 casos



por cada 100,000 habitantes.<sup>10</sup> La CE-IgG4 se encuentra en el 40% de los casos de pancreatitis autoinmunitaria, por lo que se estima que la prevalencia de la CE-IgG4 es de, aproximadamente, 2 casos por cada 100,000 habitantes.<sup>11</sup> Un estudio reciente<sup>12</sup> mostró que la prevalencia de la CE-IgG4 fue de 2.18 por cada 100,000 habitantes, lo que supera la prevalencia conocida de la colangitis esclerosante primaria en la misma población.<sup>13</sup> Los estudios de CE-IgG4 efectuados en Europa y Norteamérica son limitados en cuanto al tamaño de muestra, lo que impide generar evidencia epidemiológica.

La mayoría de los pacientes con CE-IgG4 son diagnosticados en la sexta década de la vida, a diferencia de los pacientes con colangitis esclerosante primaria, cuyo diagnóstico suele establecerse a la edad de 35 a 45 años.<sup>8</sup> La enfermedad no se ha descrito en niños y adolescentes.<sup>14,15</sup> La CE-IgG4 es una enfermedad predominante en hombres, el 80% de todos los casos corresponden a pacientes masculinos.<sup>9</sup> Cuando la CE-IgG4 afecta a mujeres suele no estar asociada con pancreatitis autoinmunitaria.<sup>8</sup>

### Aspectos patogénicos

La patogenia de la CE-IgG4 es de causa multifactorial. Algunos expertos plantean que la CE-IgG4 es una enfermedad autoinmunitaria debido a que una proporción de pacientes muestra anticuerpos antinucleares y responden, satisfactoriamente, al tratamiento con corticosteroides y rituximab.<sup>16,17</sup> Además, existen otros argumentos para respaldar la teoría autoinmunitaria, en la CE-IgG4 es frecuente detectar hipergammaglobulinemia policlonal, altas concentraciones de IgG4 en sangre y la existencia de varios autoantígenos.<sup>18</sup>

De manera diferente a lo que ocurre en la mayor parte de las enfermedades autoinmunitarias, la CE-IgG4 es más frecuente en hombres mayores de 60 años.<sup>8,19</sup> Se ha postulado que la producción excesiva de IgG4 ocurre de forma secundaria

como mecanismo para atenuar la respuesta inmunitaria extensa en la enfermedad relacionada con IgG4.<sup>20</sup> Los mecanismos patogénicos de la CE-IgG4 no son del todo conocidos, se necesitan más estudios para esclarecer la etiopatogenia de esta enfermedad.

### Clasificación

Existen varias clasificaciones de la CE-IgG4; los criterios simplificados del Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra el Reumatismo son:<sup>21</sup>

Según la asociación o no con pancreatitis autoinmunitaria:

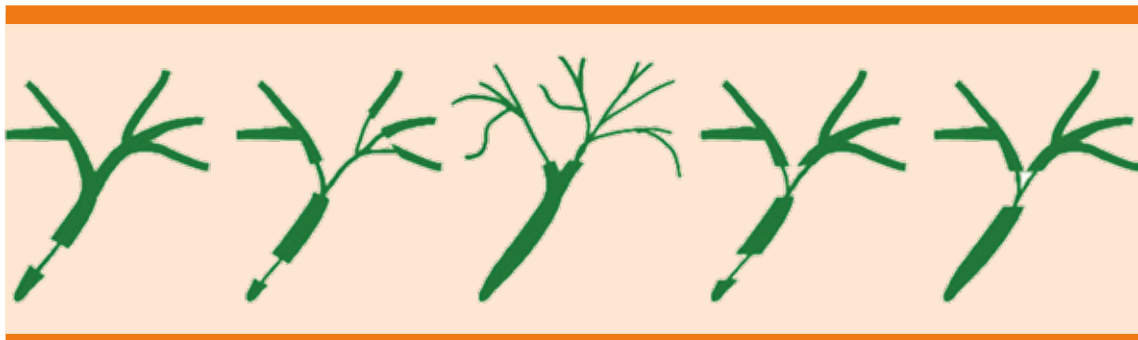
- a. CE-IgG4 con pancreatitis autoinmunitaria.
- b. CE-IgG4 sin pancreatitis autoinmunitaria.

Según la ubicación de la estenosis de la vía biliar por colangiografía: **Figura 1**

- a. Tipo 1: la estenosis se localiza en la parte distal de la vía biliar. Solo la estenosis de la vía biliar en su segmento intrapancreático se clasifica como tipo 1.
- b. Tipo 2: existen estenosis intrapancreáticas y extrapancreáticas difusas. Tiene dos subtipos: tipo 2a con dilataciones preestenóticas y tipo 2b sin dilataciones preestenóticas con ramas reducidas de los conductos biliares.
- c. Tipo 3: estenosis hiliar más estenosis del colédoco distal.
- d. Tipo 4: estenosis hiliar aislada.

### Aspectos clínicos

Los elementos clínicos más importantes de la CE-IgG4 son el dolor abdominal y la ictericia, aunque una proporción importante de los pacientes son asintomáticos al momento del



**Figura 1.** Representación esquemática de los tipos de CE-IgG4 según la colangiografía.

diagnóstico. Algunos enfermos aquejan prurito y fatiga.<sup>12</sup> El 40 % de los pacientes diagnosticados en Japón padece ictericia;<sup>12</sup> sin embargo, este signo es mucho más frecuente en Reino Unido y Norteamérica, donde se ha comprobado que el 75% de los casos muestra un cuadro icterico.<sup>22,23</sup> De manera significativa, la ictericia es más frecuente en pacientes con CE-IgG4 asociada con pancreatitis autoinmunitaria al compararse con pacientes diagnosticados con CE-IgG4 sin pancreatitis autoinmunitaria comcomitante.<sup>8</sup>

La pancreatitis autoinmunitaria se manifiesta como afección concomitante en 8 de cada 10 pacientes con CE-IgG4.<sup>12,14</sup> A su vez, estos pacientes tienen mayor prevalencia de diabetes mellitus al compararse con los casos de CE-IgG4 no asociada con pancreatitis autoinmunitaria.<sup>24</sup>

Es infrecuente diagnosticar cirrosis hepática avanzada en pacientes con CE-IgG4.<sup>12</sup> De la misma manera, solo el 5% de los casos de CE-IgG4 se asocian con enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>12</sup>

Debe tenerse en cuenta que el 25% de los pacientes con CE-IgG4 tienen manifestaciones extrapancreáticas, sobre todo los que padecen pancreatitis autoinmunitaria.<sup>8,12</sup> Las manifestaciones extrapancreáticas más frecuentes son:

insuficiencia renal (26%), sialoadenitis (15%), fibrosis retroperitoneal (9%), enfermedad pulmonar (6%) y linfadenopatía mediastínica (4%). La enfermedad retroorbitaria, las manifestaciones neurológicas por encefalitis progresiva, las tumoraciones pituitarias y el hipopituitarismo son infrecuentes.<sup>8,12,14</sup>

El colangiocarcinoma no se asocia con la CE-IgG4, a diferencia de lo que sucede con la colangitis esclerosante primaria. Los individuos a quienes se les diagnostica colangitis esclerosante primaria tienen un riesgo 160 veces mayor de padecer colangiocarcinoma en relación con los individuos sanos.<sup>14,25</sup> Sin embargo, en la práctica clínica resulta muy difícil diferenciar una CE-IgG4 de una neoplasia maligna hepatobiliar en pacientes de edad avanzada con ictericia y pérdida de peso.

### Diagnóstico

Para el diagnóstico de CE-IgG4 se aplican cuatro criterios combinados: 1) colangiograma típico, 2) anticuerpos de tipo IgG4 elevados, 3) manifestaciones sistémicas y 4) examen histológico.

Para el diagnóstico de la CE-IgG4 se aceptan los criterios HISORT<sup>5</sup> y los de la Asociación Biliar de Japón.<sup>4</sup> Los criterios HISORT se tomaron de los criterios diagnósticos de pancreatitis autoin-



munitaria y se usan, principalmente, en Europa y Estados Unidos; en cambio, los criterios de la Asociación Biliar de Japón se aplica, sobre todo, en Japón y China. Ambos recurren a una combinación de los cuatro criterios diagnósticos mencionados. Los criterios de la Asociación Biliar de Japón resaltan el valor de la histología como elemento de mayor peso en el diagnóstico. Por su parte, los criterios de HISORt le otorgan a la colangiografía típica un peso determinante, ofreciéndole el mismo valor diagnóstico a los hallazgos histológicos y la elevación de las concentraciones de IgG4 en suero.

Criterios de la Asociación Biliar de Japón 2021:<sup>4</sup>

- I. Hallazgo típico de localización subepitelial que conduce a engrosamiento de la pared de la vía biliar, incluso en segmentos que parecen normales en el colangiograma.
- II. Casi el 90% de los pacientes con CE-IgG4 tienen pancreatitis autoinmunitaria, por lo que las CE-IgG4 deben clasificarse en CE-IgG4 asociadas o no con pancreatitis autoinmunitaria.
- III. Es necesario clasificar la CE-IgG4 según el colangiograma (tipos 1, 2, 3 y 4).
- IV. Las siguientes manifestaciones orgánicas son importantes para el diagnóstico: sialoadenitis-dacrioadenitis, fibrosis retroperitoneal y enfermedad renal relacionada con IgG4.
- V. Debe descartarse la malignidad hepatobiliar incluida "la no detección de células neoplásicas" en el criterio histológico.
- VI. La respuesta a los esteroides se ha convertido en un criterio diagnóstico. Debido a que algunas lesiones malignas también pueden responder a los esteroides, se recomienda un examen histológico o citológico antes de administrarlos.

La efectividad de los esteroides debe evaluarse con imágenes de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, colangiopancreatografía por resonancia magnética o ambas después de dos semanas de su administración.

- VII. Los nuevos métodos de imagen, como el ultrasonido endoscópico y el ultrasonido intraductal, son importantes para el diagnóstico diferencial.

Los criterios de diagnóstico clínico de la CE-IgG4 que utiliza la Asociación Biliar de Japón son extremadamente complejos, esto limita su comprensión y uso en la práctica diaria, incluso para los médicos dedicados a las enfermedades del páncreas y las vías biliares. Debido a que la CE-IgG4 y la colangitis esclerosante primaria son enfermedades a veces difíciles de diferenciar, los autores de este artículo prefieren usar el sistema de puntuación desarrollado por el grupo de Moon, que es sencillo y práctico.<sup>26</sup> **Cuadro 1**

### Colangiografía

#### *Estrechamiento de la vía biliar*

La colangiografía transhepática percutánea es útil para evaluar lesiones en la vía biliar en pacientes con CE-IgG4, pero hoy día la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y la colangiopancreatografía por resonancia magnética se usan más. Ambos métodos con eficacia similar para evaluar las estenosis de las vías biliares, aunque la colangiopancreatografía por resonancia magnética permite obtener información adicional del conducto pancreático sin la posibilidad de que se produzcan episodios de pancreatitis, como sucede en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.<sup>27,28</sup>

En la CE-IgG4 predominan hallazgos imagenológicos característicos: estenosis segmentarias y

**Cuadro 1.** Sistema de puntuación para diferenciar CE-IgG4 y colangitis esclerosante primaria<sup>26</sup>

Variable	Categoría	Puntos
Afectación a otros órganos	Sí	3
	No	0
Apariencia en collar de perlas	Sí	0
	No	2
Edad	Menos de 30 años	0
	30-39 años	1
	40-49 años	2
	50-59 años	3
	Más de 60 años	4
Puntaje total	Diagnóstico	
0-4	Probable colangitis esclerosante primaria	
5-6	Respuesta a los esteroides	
7-9	Probable CE-IgG4	

largas con dilatación preestenótica, más engrosamiento difuso de la pared del conducto biliar que excede la extensión de la estenosis.<sup>8,27</sup> Contrariamente, en la cirrosis biliar primaria (CBP) las estenosis son cortas (1-2 mm) y afectan las vías biliares intra y extrahepáticas. Las estenosis en la CBP se alternan con segmentos normales cortos que dan lugar a la imagen típica de collar de cuentas o collar de perlas. La apariencia de árbol podado más la evaginación en forma de divertículo constituyen rasgos característicos de la cirrosis biliar primaria.<sup>26,27</sup>

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y la colangiopancreatografía por resonancia magnética tienen sensibilidad similar para visualizar estenosis en banda, estenosis segmentarias, estenosis largas, apariencia de collar de cuentas y de árbol podado en pacientes con CE-IgG4.<sup>8</sup> Las estenosis biliares intrapancreáticas son la característica más común observada en la CE-IgG4.<sup>8</sup>

### Engrosamiento de la pared del conducto biliar

En la CE-IgG4 el engrosamiento de la pared del conducto biliar es circular, generalmente se extiende más allá de la estenosis y tiene un borde interno y externo liso. Este engrosamiento puede observarse en la tomografía computada y en la colangiopancreatografía por resonancia magnética, aunque el ultrasonido intraductal y el endoscópico ofrecen más detalles y permiten diferenciar las imágenes de un colangiocarcinoma.<sup>28</sup> En el ultrasonido intraductal se observa, además, eco interno homogéneo en el área estenótica.<sup>29</sup>

En cambio, en la colangitis esclerosante primaria los estudios por ultrasonido intraductal pueden mostrar engrosamiento circular y asimétrico de la pared, margen interno irregular, margen externo poco definido, evaginación similar a un divertículo, eco interno heterogéneo y desaparición de tres capas.<sup>30</sup>

Hoy día, el ultrasonido intraductal se ha convertido en un método de diagnóstico de excelencia para diferenciar la CE-IgG4 de la colangitis esclerosante primaria y el colangiocarcinoma.<sup>30</sup> Lo observado por el ultrasonido intraductal en el sitio sin estenosis resulta útil para diferenciar la CE-IgG4 del colangiocarcinoma debido a que a que el engrosamiento de la pared del conducto biliar en el sitio sin estenosis no se observa en este último.<sup>31</sup>

### IgG4 en suero

El 80% de los pacientes con CE-IgG4 tienen concentraciones séricas de IgG4 elevadas (mayor a 1.35 g/L).<sup>3,8,14,32</sup> Sin embargo, también se ha comprobado elevación de las concentraciones séricas de IgG4 en otras afecciones: colangiocarcinoma, colangitis esclerosante primaria, cáncer de páncreas, asma, pénfigo y dermatitis atópica, lo que dificulta el diagnóstico diferencial en algunos enfermos.<sup>28</sup>



Alrededor del 17% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria muestra elevación de las concentraciones séricas de IgG4,<sup>26,33,34,35</sup> mientras que en el colangiocarcinoma esta elevación alcanza el 10%.<sup>28,33,34,35</sup> Además, debe tenerse en cuenta que el 10% de los pacientes con el diagnóstico confirmado de CE-IgG4 cursa con concentraciones séricas normales de IgG4.<sup>36,37</sup>

En una proporción pequeña de pacientes en los que el diagnóstico diferencial entre la CE-IgG4 y otras afecciones se hace difícil, deben determinarse las concentraciones de IgG4 en la bilis. En la CE-IgG4 se encuentran concentraciones altas de IgG4 en bilis, no así en la colangitis esclerosante primaria y el colangiocarcinoma. La sensibilidad y especificidad de esta prueba alcanza un 100% para diagnosticar CE-IgG4 cuando es mayor de 113 mg/dL.<sup>38</sup>

### Manifestaciones sistémicas

De forma general, la CE-IgG4 suele asociarse con manifestaciones sistémicas: fibrosis retroperitoneal o enfermedad de Ormond-Albarrán, linfadenopatía, pancreatitis, afección de las glándulas salivales mayores (parótidas y submaxilares), dacrioadenitis, enfermedad inflamatoria orbitaria, enfermedad renal, enfermedad respiratoria, aortitis, periaortitis, enfermedad tiroidea y padecimientos cutáneos.<sup>12,14,23</sup>

### Hallazgos histológicos

El estudio histológico no solo facilita el diagnóstico de CE-IgG4, también permite descartar causas malignas, para ello deben tomarse una biopsia del conducto biliar transampular y la citología por cepillado del conducto biliar.<sup>4</sup> En algunos casos, el examen histológico por sí mismo, no suele ser concluyente para el diagnóstico de la CE-IgG4, por lo que deben aplicarse, además, técnicas de inmunohistoquímica para IgG e IgG4.<sup>4</sup>

La biopsia de la pared del conducto biliar puede complementarse con un estudio histológico

del ampulla de Vater y del tejido hepático; sin embargo, la biopsia del ampulla de Vater de manera aislada es poco útil para el diagnóstico de CE-IgG4.

Las biopsias hepáticas de pacientes con CE-IgG4 pueden mostrar un aumento significativo de IgG4 en comparación con pacientes con colangiocarcinoma y colangitis esclerosante primaria.<sup>39</sup> En la CE-IgG4 suele haber mayores puntajes para la inflamación portal y lobulillar en relación con la colangitis esclerosante primaria;<sup>40</sup> además, pueden observarse eosinófilos en nódulos fibroinflamatorios en los espacios portales.<sup>40</sup> A pesar de esto, la biopsia hepática es poco útil para el diagnóstico de CE-IgG4.

- I. Hallazgos histológicos observados en la CE-IgG4:4
- II. Infiltración linfoplasmocítica marcada.
- III. Infiltración eosinofílica.
- IV. Biopsia con más de 10 células plasmáticas positivas para IgG4 por campo en microscopia de alta potencia.
- V. Alta proporción de células IgG4/IgG-positivas (más del 40%).
- VI. Fibrosis estoriforme que a menudo contiene linfocitos y células plasmáticas.
- VII. Flebitis obliterante.

### Consideraciones terapéuticas

Indicaciones de tratamiento:<sup>41</sup> a) pacientes asintomáticos sin colestasis, b) pacientes asintomáticos con colestasis, c) pacientes sintomáticos.

### Tratamiento de inducción

El objetivo del tratamiento es inducir y mantener la remisión, lo que se define por: a) remisión de los síntomas, b) respuesta bioquímica,

c) disminución de las concentraciones de IgG4,  
d) normalización de la colangiografía.

### **Corticosteroides**

*Prednisona*: se recomienda una dosis inicial de 0.6 a 0.8 mg/kg de peso corporal al día durante 4 semanas; luego, debe continuarse con 5 mg a la semana durante 3 meses.<sup>41</sup> La dosis habitual para iniciar la fase de inducción es de 30 a 40 mg al día por vía oral, con la que se logra la remisión hasta en el 98% de los casos.<sup>42</sup> Los corticosteroides pueden administrarse en forma de pulsos intravenosos.<sup>43</sup>

### **Tratamiento durante la remisión**

*Prednisona*: hasta la fecha la evidencia recomienda administrar entre 5 y 10 mg al día para mantener la remisión durante 3 años.<sup>11,22,44</sup> Sin embargo, las guías europeas recomiendan la terapia de mantenimiento solo en los casos de enfermedad multiorgánica o cuando existan antecedentes de recaída.<sup>41</sup>

### **Tratamiento de la recaída**

*Prednisona*: se administran las mismas dosis recomendadas durante el tratamiento de inducción. Pueden prescribirse combinaciones de corticosteroides y otros inmunosupresores.

### **Inmunosupresores no esteroides**

Son parte del tratamiento de segunda línea y tienen las siguientes indicaciones: a) tratamiento de la recaída, b) resistencia a los corticosteroides, c) reacciones adversas importantes por la administración de corticosteroides.

El metotrexato, la azatioprina, la 6-mercaptopurina y el micofenolato se han prescrito en la enfermedad relacionada con IgG4, pero sus resultados no son concluyentes.<sup>45</sup>

El rituximab se recomienda a dosis de 1 g por vía intravenosa cada 15 días durante 12 meses.<sup>46</sup> Representa una nueva opción en el tratamiento de las recaídas y en los pacientes difíciles de tratar con corticosteroides.

### **Colocación de endoprótesis biliar**

Los médicos experimentados pueden tratar los casos de ictericia grave y colangitis administrando solamente corticosteroides sin necesidad de la colocación de endoprótesis en la vía biliar.<sup>47</sup>

## **CONCLUSIONES**

La CE-IgG4 es una manifestación biliar de la enfermedad relacionada con la IgG4 de muy difícil diagnóstico que suele confundirse con el colangiocarcinoma y otros tipos de colangitis. La CE-IgG4 tiene muy buen pronóstico y responde satisfactoriamente a los corticosteroides para inducir la remisión. Se necesitan estudios prospectivos para evaluar diferentes opciones de tratamiento en la inducción y en el mantenimiento. Los nuevos criterios diagnósticos de CE-IgG4 son de inestimable utilidad para médicos generales y especialistas.

## **REFERENCIAS**

1. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012; 22 (1): 21-30. doi: 10.1007/s10165-011-0571-z
2. Okazaki K, Uchida K, Ikeura T, Takaoka M. Current concept and diagnosis of IgG4-related disease in the hepato-bilio-pancreatic system. *J Gastroenterol* 2013; 48 (3): 303-14. doi: 10.1007/s00535-012-0744-3
3. Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19 (5): 536-542. doi:10.1007/s00534-012-0521-y
4. Nakazawa T, Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, et al. Clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2020: (Revision of the clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2012). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2021; 28 (3): 235-242. doi: 10.1002/jhbp.913



5. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134 (3): 706-15. doi: 10.1053/j.gastro.2007.12.009
6. Hirano K, Tada M, Isayama H, Yamamoto K, et al. Endoscopic evaluation of factors contributing to intrapancreatic biliary stricture in autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2010; 71 (1): 85-90. doi: 10.1016/j.gie.2009.08.008
7. 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): 1193-1203. doi: 10.1097/01.pas.0000136449.37936.6c
8. Naitoh I, Kamisawa T, Tanaka A, et al. Clinical characteristics of immunoglobulin IgG4-related sclerosing cholangitis: Comparison of cases with and without autoimmune pancreatitis in a large cohort. *Dig Liver Dis* 2021; 53 (10): 1308-1314. doi: 10.1016/j.dld.2021.02.009
9. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H. Nationwide survey for primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21 (1): 43-50. doi:10.1002/jhbp.50
10. Kanno A, Masamune A, Okazaki K, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas* 2015; 44 (4): 535-539. doi:10.1097/MPA.0000000000000325
11. Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, et al. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2019; 26 (1): 9-42. doi:10.1002/jhbp.596
12. Tanaka A, Mori M, Kubota K, et al. Epidemiological features of immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2020; 27 (9): 598-603. doi:10.1002/jhbp.793
13. Tanaka A, Mori M, Matsumoto K, Ohira H, Tazuma S, Takikawa H. Increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan. *Hepatol Res* 2019; 49 (8): 881-889. doi:10.1111/hepr.13342
14. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, et al. Clinical features, response to treatment, and outcomes of IgG4-related sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15 (6): 920-926.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.038
15. Manganis CD, Chapman RW, Culver EL. Review of primary sclerosing cholangitis with increased IgG4 levels. *World J Gastroenterol* 2020; 26 (23): 3126-3144. doi:10.3748/wjg.v26.i23.3126
16. Okazaki K, Uchida K, Ohana M, et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* 2000; 118 (3): 573-581. doi:10.1016/s0016-5085(00)70264-2
17. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, Unizony S, Bloch DB, Stone JH. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91 (1): 57-66. doi: 10.1097/MD.0b013e3182431ef6
18. Zhao EJ, Cheng CV, Mattman A, Chen LYC. Polyclonal hypergammaglobulinaemia: assessment, clinical interpretation, and management. *Lancet Haematol* 2021; 8 (5): e365-e375. doi:10.1016/S2352-3026(21)00056-9
19. Zen Y, Kawakami H, Kim JH. IgG4-related sclerosing cholangitis: all we need to know. *J Gastroenterol* 2016; 51 (4): 295-312. doi:10.1007/s00535-016-1163-7
20. Okazaki K, Uchida K, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M, Nishio A. Recent concepts of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 41 (2): 126-138. doi:10.1007/s12016-010-8214-2
21. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi HK, et al; Members of the ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Working Group. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2020; 79 (1): 77-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216561
22. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134 (3): 706-715. doi: 10.1053/j.gastro.2007.12.009
23. Huggett MT, Culver EL, Kumar M, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort. *Am J Gastroenterol* 2014; 109 (10): 1675-1683. doi:10.1038/ajg.2014.223
24. Lanzillotta M, Campochiaro C, Mancuso G, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease reflect different prognostic outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59 (9): 2435-2442. doi:10.1093/rheumatology/keaa221
25. Shiokawa M, Kodama Y, Yoshimura K, et al. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108 (4): 610-617. doi:10.1038/ajg.2012.465
26. Moon SH, Kim MH, Lee JK, et al. Development of a scoring system for differentiating IgG4-related sclerosing cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2017; 52 (4): 483-493. doi:10.1007/s00535-016-1246-5
27. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, et al. Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2004; 60 (6): 937-944. doi:10.1016/s0016-5107(04)02229-1
28. Drazilova S, Veseliny E, Lenartova PD, Drazilova D, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis: Rarely diagnosed, but not a rare disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2021; 2021: 1959832. doi: 10.1155/2021/1959832
29. Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, et al. Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2009; 44 (11): 1147-1155. doi:10.1007/s00535-009-0108-9

30. Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, et al. Comparison of intraductal ultrasonography findings between primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30(6):1104-1109. doi:10.1111/jgh.12894
31. Naitoh I, Nakazawa T. Classification and Diagnostic Criteria for IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *Gut Liver*.2022;2022;16(1): 28-36.doi:10.5009/gnl210116
32. Culver EL,Sadler Simpson D,et al.Elevated Serum IgG4 Levels in Diagnosis, Treatment Response,Organ Involvement,and Relapse in a Prospective IgG4-Related Disease UK Cohort. *Am J Gastroenterol*.2016;111(5)733-743.doi:10.1038/ajg.2016.40
33. Taghavi SA, Majd SK, Sianati M, Sepehrimanesh M. Prevalence of IgG-4-associated cholangiopathy based on serum IgG-4 levels in patients with primary sclerosing cholangitis and its relationship with inflammatory bowel disease. *Turk J Gastroenterol* 2016; 27 (6): 547-552. doi:10.5152/tjg.2016.16344
34. Tanaka A, Tazuma S, Nakazawa T, et al. No negative impact of serum IgG4 levels on clinical outcome in 435 patients with primary sclerosing cholangitis from Japan *Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017; 24 (4): 217-225. doi:10.1002/jhbp.432
35. Muir AJ,Levy C,Janssen HLA,et al.Simtuzumb for Primary Sclerosing Cholangitis:Phase 2 Study Results With Insights on the Nature History of the Disease.*Hepatology* 2019;69(2):684-698.doi:10.1002/hep.30237
36. Oseini AM, Chaiteerakij R, Shire AM, et al. Utility of serum immunoglobulin G4 in distinguishing immunoglobulin G4 associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 54 (3): 940-948. doi:10.1002/hep.24487
37. Ohara H, Nakazawa T, Kawa S, et al. Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis: a Japanese cohort. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 (7): 1247-1251. doi:10.1111/jgh.12248
38. Vosskuhl K, Negm AA, Frame T, et al. Measurement of IgG4 in bile: A new approach for the diagnosis of IgG4-associated cholangiopathy. *Endoscopy* 2012; 44 (1): 48-52. doi:10.1055/s-0030-1256872
39. Nishino T, Oyama H, Hashimoto E, et al. Clinicopathological differentiation between sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2007; 42 (7): 550-559. doi:10.1007/s00535-007-2038-8
40. Deshpande V, Sainani NI, Chung RT, et al. IgG4-associated cholangitis: a comparative histological and immunophenotypic study with primary sclerosing cholangitis on liver biopsy material. *Mod Pathol* 2009; 22 (10): 1287-1295. doi:10.1038/modpathol.2009.94
41. Löhner JM, Beuers U, Vujasinovic M, et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J* 2020; 8 (6): 637-666. doi:10.1177/2050540620934911
42. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009; 58 (11): 1504-1507.doi10.1136/gut.2008.172908
43. Matsubachachi H, Ishiwatari H, Imai K, et al. Steroid therapy and steroid response in autoimmune pancreatitis. *Int J Mol Sci* 2019; 21 (1): 257. doi:10.3390/ijms21010257
44. Masaki Y, Shimizu H, Sato Nakamura T, et al. IgG4-related disease: diagnostic methods and therapeutic strategies in Japan. *J Clin Exp Hematop* 2014; 54 (2): 95-101. doi:10.3960/jslirt.54.95
45. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut* 2013; 62 (11): 1607-1615. doi:10.1136/gutjnl-2012-302886
46. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (6): 1171-1177. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206605
47. Bi Y, Hart PA, Law R, et al. Obstructive jaundice in autoimmune pancreatitis can be safely treated with corticosteroids alone without biliary stenting. *Pancreatology* 2016; 16 (3): 391-396. doi: 10.1016/j.pan.2016.03.017