

En profundidad...

# Colangiopatía IgG4. Características clínicas y diagnóstico diferencial

ALBERT PARÉS

Unidad de Hepatología. Hospital Clínic. IDIBAPS. CIBERehd. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

## Puntos clave

● La colangiopatía IgG4 es una enfermedad biliar de etiología desconocida, con características muy semejantes a la colangitis esclerosante primaria.

● Afecta a las vías biliares extrahepáticas y suele asociarse a pancreatitis autoinmunitaria. Hay un aumento sérico de IgG4 e infiltrado de células plasmáticas IgG4-positivas en los conductos biliares y el tejido hepático.

● Se presenta generalmente en varones (80%) con una media de edad de 60 años. Hay una intensa colestasis con ictericia (77%), que se debe a la estenosis del colédoco intrapancreático.

● El diagnóstico se basa en colestasis, aumento de IgG4 y colangiografía similar a la colangitis esclerosante primaria, así como buena respuesta a corticoides.

● El tratamiento consiste en la administración de corticoides.



Ilustración: Roger Ballbrera

La colangiopatía asociada a aumento de inmunoglobulina G4 (IgG4) es una enfermedad biliar de etiología desconocida, descrita recientemente, con características bioquímicas y colangiográficas muy semejantes a la colangitis esclerosante primaria (CEP). Se caracteriza porque frecuentemente afecta a las vías biliares extrahepáticas, suele asociarse a pancreatitis autoinmunitaria y otras enfermedades fibrosantes y hay un aumento sérico de IgG4 e infiltrado de células plasmáticas IgG4-positivas en los conductos biliares y el tejido hepático<sup>1-6</sup>. Asimismo, responde a la terapia con corticoides, no se asocia a enfermedad inflamatoria intestinal y predomina claramente en varones. Los datos actuales indican que la patogenia difiere claramente de las otras enfermedades colestásicas como la CEP y la cirrosis biliar primaria, ya que en la colangiopatía con aumento de IgG4 hay una sobreexpresión de linfocitos T cooperadores y reguladores<sup>4</sup>. La enfermedad biliar es la manifestación de una alteración sistémica caracterizada por un aumento de IgG4 que se presenta generalmente como pancreatitis autoinmunitaria, pero también puede afectar a otros órganos del tracto gastrointestinal, así como a las glándulas salivales, los pulmones o los riñones. Asimismo puede ocasionar fibrosis retroperitoneal. La enfermedad se describió originalmente en Japón y Extremo Oriente<sup>7,8</sup>, pero en los últimos años se han observado casos en países occidentales, con series publicadas procedentes de Reino Unido<sup>9</sup> y Estados Unidos<sup>5,10</sup>, generalmente asociadas a pancreatitis autoinmunitaria. Un hecho relevante es que algunos casos que se habían publicado como colangitis esclerosante y pancreatitis crónica o con respuesta excelente a los corticoides probablemente eran pacientes en quienes esta enfermedad con afección colangiolar pasó inadvertida.

## Manifestaciones clínicas y analíticas

La enfermedad se presenta generalmente en varones (80%) con una media de edad de 60 años. Se ha descrito en todas las razas. Es característico un cuadro de intensa colestasis con ictericia (77%), que en la mayoría de los casos se debe a la estenosis de la porción intrapancreática del colédoco, porque hay afección del páncreas, en ocasiones por una masa que semeja un tumor. También son frecuentes pérdida de peso (51%), dolor abdominal moderado (26%), esteatorrea (15%) y diabetes de inicio (8%), si bien estas manifestaciones probablemente son consecuencia de la afección pancreática y, algunas, de la intensa colestasis<sup>5</sup>.

Aunque la colangiopatía IgG4 suele asociarse a pancreatitis autoinmunitaria (PAI), también puede aparecer sin lesión pancreática. Los cambios pueden ser súbitos, con desarrollo de afección ductular en semanas o meses y alteración no sólo de las vías biliares extrahepáticas, sino también de las intrahepáticas. De hecho, la afección de vías biliares intrahepáticas se ha descrito en pacientes a los que se había tratado mediante duodenopancreatectomía por un supuesto tumor hepático, que correspondió a una PAI<sup>11</sup>. La enfermedad puede mejorar espontáneamente, pero esta situación es la menos frecuente y, por lo general, si no se resuelve con corticoides, puede progresar hacia la cirrosis y requerir un trasplante.

En la analítica hay un patrón de colestasis, con aumento importante de fosfatasa alcalina y gammaglutamil transferasa y elevación, generalmente moderada, de las transaminasas. Suele haber hiperbilirrubinemia de predominio directo, ya que la colestasis es muy clara y habitualmente se acompaña de ictericia. El aumento de la concentración sérica de IgG4 es característico de la enfermedad, aunque puede ser normal, particularmente si ha habido respuesta terapéutica o en los casos "quemados". Inicialmente se describió que cifras de IgG4 > 135 mg/dl tenían una sensibilidad del 97% para el diagnóstico de PAI<sup>7</sup>, pero los estudios posteriores mostraron unas sensibilidades de alrededor del 70%<sup>3,5,9,12</sup>. Por otra parte, los valores de IgG4 pueden fluctuar y, en consecuencia, la sensibilidad de esta determinación aumenta cuando se repite. En un estudio más reciente se ha comunicado una especificidad del 93% con cifras de 140 mg/dl, que aumentó hasta el 99% a los 280 mg/dl, y con un valor predictivo positivo del 75%<sup>5</sup>. A pesar de estas elevadas sensibilidad y especificidad, la determinación de IgG4 no es definitiva para el diagnóstico de la afección colangiolar y de la PAI, ya que se han descrito aumentos en pacientes con cáncer de páncreas y con pancreatitis aguda o crónica.

Se puede observar un aumento del marcador CA19.9, si bien no es útil para distinguir entre PAI y cáncer de páncreas. Los anticuerpos antinucleares pueden ser positivos hasta en el 80% de casos. Se ha comunicado la presencia de factor reumatoide en hasta el 30% de los pacientes<sup>3,13</sup> y, ocasionalmente, anticuerpos anti-músculo liso.

## Anatomía patológica

La biopsia hepática se caracteriza por un infiltrado linfoplasmocitario en y alrededor de los conductos biliares con flebitis obliterativa

### Lectura rápida



La colangiopatía asociada a aumento de IgG4 es una enfermedad biliar de etiología desconocida semejante a la colangitis esclerosante primaria.

Afecta a las vías biliares extrahepáticas, suele asociarse a pancreatitis autoinmunitaria y otras enfermedades fibrosantes.

La enfermedad biliar es la manifestación de una alteración sistémica caracterizada por un aumento de IgG4.

Hay un aumento sérico de IgG4 e infiltrado de células plasmáticas IgG4-positivas en los conductos biliares y el tejido hepático.

Se presenta generalmente en varones con una media de edad de 60 años y no se asocia a enfermedad inflamatoria intestinal.

Se manifiesta por una intensa colestasis con ictericia que suele deberse a la estenosis de la porción intrapancreática del colédoco porque hay afección del páncreas, en ocasiones por una masa que semeja un tumor.

En la analítica hay un patrón de colestasis, con aumento importante de fosfatasa alcalina y gammaglutamil transferasa y elevación, generalmente moderada, de las transaminasas.

El aumento de la concentración sérica de IgG4 es característico de la enfermedad con valores > 140 mg/dl.



## Lectura rápida



La determinación de IgG4 no es definitiva para el diagnóstico de la afección colangiolar y la pancreatitis autoinmunitaria, ya que se han descrito aumentos en pacientes con cáncer de páncreas y con pancreatitis aguda o crónica.

La biopsia hepática se caracteriza por un infiltrado linfoplasmocitario en y alrededor de los conductos biliares, con flebitis obliterativa y fibrosis que produce una esclerosis de los conductos biliares.

A pesar de una importante inflamación periluminal, el epitelio biliar suele mantenerse inalterado.

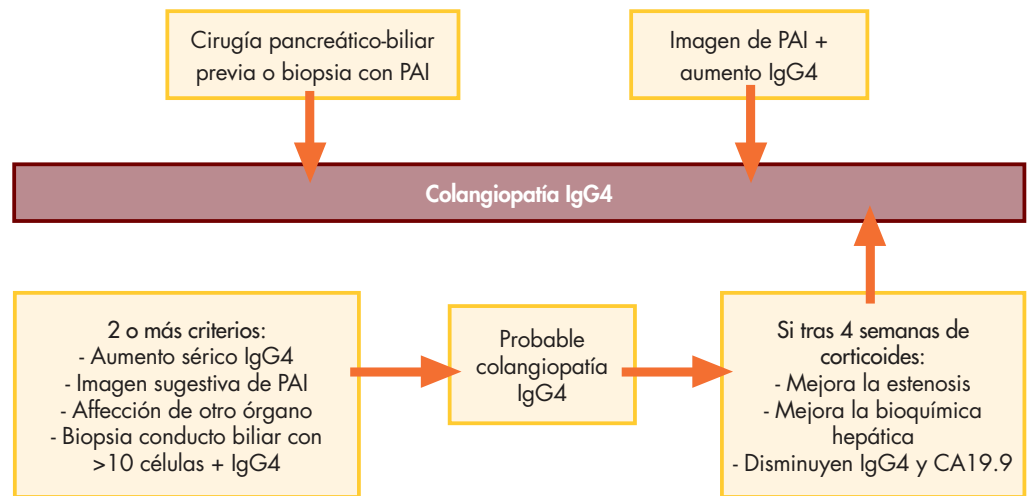
El diagnóstico se realiza por la clínica de colestasis, la asociación con pancreatitis autoinmunitaria y generalmente una colangiorresonancia.

El diagnóstico se ve reforzado si tras el tratamiento de 4 semanas con corticoides hay una mejoría.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con la colangitis esclerosante primaria, ya que el tratamiento y el pronóstico son claramente distintos.

El tratamiento de elección en esta enfermedad se basa en la administración de corticoides.

La colocación de una prótesis biliar es una opción terapéutica en los casos de ictericia obstructiva muy intensa.



**Figura 1.** Diagnóstico de la colangiopatía IgG4 en pacientes con estenosis segmentarias de las vías biliares. PAI: pancreatitis autoinmunitaria. (Modificado de Ghazale et al.).

y fibrosis que produce una esclerosis de los conductos biliares y, finalmente, inflamación portal y cirrosis<sup>5,14</sup>. A pesar de esta importante inflamación periluminal, el epitelio biliar suele mantenerse inalterado, lo cual contrasta con lo que se observa en la CEP. El infiltrado plasmocitario es positivo para IgG4 (más de 10 células positivas por campo), pero esta positividad disminuye tras tratamiento con corticoides. Este mismo infiltrado inflamatorio se halla en las biopsias del endotelio biliar obtenido por endoscopia, y en consecuencia esta prueba es muy útil para el diagnóstico diferencial con un tumor pancreático o con un colangiocarcinoma.

## Diagnóstico

Se basa en la existencia del cuadro clínico anteriormente descrito, el aumento de la IgG4 y unas características de imagen similares a la CEP, tanto mediante colangiorresonancia como por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Sin embargo, en un estudio en el que se comparó a 24 pacientes con colangiopatía IgG4 y otros 24 con CEP, se observaron diferencias colangiográficas, ya que las estenosis de los pacientes con colangiopatía IgG4 eran más segmentarias y en forma de bandas, en comparación con las de la CEP, que tenían el aspecto arrosariado típico<sup>15</sup>. Asimismo pueden observarse lesiones pancreáticas indicadoras de la PAI, que en ocasiones remedan un tumor de la cabeza del páncreas con importante afección del colédoco intrapancreático.

La afección de la vía biliar principal puede remedar un colangiocarcinoma. De hecho, en un estudio retrospectivo sobre 185 pacientes a

los que se había tratado quirúrgicamente por un supuesto colangiocarcinoma, se observó que 32 de ellos (17%) tenían una lesión benigna, con rasgos de colangiopatía IgG4 en 15 pacientes<sup>16</sup>. Este aspecto también se pone de manifiesto porque se ha postulado que otras lesiones, como el tumor inflamatorio de las vías biliares, en realidad correspondería a una colangiopatía IgG4.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con la CEP, ya que el tratamiento y el pronóstico son claramente distintos. También hay algunas características clínicas que ayudan a distinguir las dos enfermedades (tabla 1). Básicamente, además de la asociación con una PAI y otras manifestaciones de una inflamación sistémica con depósito de IgG4, la colangiopatía IgG4 se presenta en varones, sin enfermedad inflamatoria intestinal y con buena respuesta al tratamiento con corticoides. El diagnóstico definitivo se basa en el algoritmo diagnóstico de la figura 1. Es muy probable cuando hay afección pancreática previa o una biopsia que muestra cambios específicos o en los casos con pruebas de imagen típicas de PAI con aumento de la concentración sérica de IgG4. También cuando se cumplen dos o más de estos criterios: a) aumento de IgG4; b) cambios pancreáticos en las pruebas de imagen que lo indiquen; c) afección de otro órgano, y d) biopsia ductular con más de 10 células IgG4-positivas. El diagnóstico se ve reforzado si tras el tratamiento de 4 semanas con corticoides hay una mejoría que permite retirar una prótesis biliar que se colocó para tratar la estenosis, una disminución de las alteraciones bioquímicas hepáticas (menos de 2 veces el límite alto de normalidad) y disminución de IgG4 o CA19.9.

**Tabla 1.** Diferencias entre la colangiopatía IgG4 y la colangitis esclerosante primaria

|   | Colangiopatía IgG4     | Colangitis esclerosante primaria                 |
|---|------------------------|--|
| Edad (años)                                   | 65                     | 25-45  |
| Varones, %                                    | 80                     | 65   |
| Asociación enfermedad inflamatoria intestinal | Escasa o nula          | 70%  |
| Afección de otros órganos                     | Sí                     | No   |
| Histología                                    | Células IgG4-positivas | Colangitis obliterativa                          |
| Características colangiográficas              | Estenosis segmentarias | Estenosis y dilataciones con aspecto arrosariado |
| Aumento de IgG4, %                            | 70                     | 7-9  |

Modificado de Björnsson et al<sup>2</sup>, Zen et al<sup>4</sup>, Ghazale et al<sup>5</sup> y Kamisawa et al<sup>6</sup>.

## Tratamiento

El tratamiento de elección para esta enfermedad se basa en la administración de corticoides<sup>5,17</sup>. Se puede asociar azatioprina (hasta 2 mg/kg/día) en los casos con estenosis proximal e intra-hepática, y tras una recaída durante y después del tratamiento con corticoides. En algunos pacientes puede ser suficiente 3 meses de tratamiento, pero otros casos requieren tratamiento a largo plazo con dosis bajas de corticoides si no hay remisión completa o hay recidivas. La mejoría colangiográfica es muy llamativa, pero se desconocen los factores asociados con la buena respuesta terapéutica que suele asociarse a una disminución de la concentración de IgG4.

La colocación de una prótesis biliar es una opción terapéutica en los casos de ictericia obstructiva muy intensa, si bien generalmente puede retirarse al poco tiempo cuando hay buena respuesta terapéutica a los corticoides<sup>5</sup>.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. Erkelens GW, Vleggaar FP, Lesterhuis W, Van Buuren HR, Van der Werf SD. Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to steroid therapy. *Lancet*. 1999;354:43-4.
2. ●● Björnsson E, Chari S, Silveira M, Gossard A, Takahashi N, Smyrk T, et al. Primary sclerosing cholangitis associated with elevated immunoglobulin G4: clinical characteristics and response to therapy. *Am J Ther*. 2011;18:198-205.
3. Umemura T, Zen Y, Hamano H, Kawa S, Nakanuma Y, Kiyosawa K. Immunoglobulin G4-hepatopathy: association of

- immunoglobulin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis. *Hepatology*. 2007;46:463-71.
4. Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, Takahira M, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology*. 2007;45:1538-46.
  5. ● Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology*. 2008;134:706-15.
  6. Kamisawa T, Takuma K, Anjiki H, Egawa N, Kurata M, Honda G, et al. Sclerosing cholangitis associated with autoimmune pancreatitis differs from primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2009;15:2357-60.
  7. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001;344:732-8.
  8. Hirano K, Komatsu Y, Yamamoto N, Nakai Y, Sasahira N, Toda N, et al. Pancreatic mass lesions associated with raised concentration of IgG4. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:2038-40.
  9. ●● Webster GJ, Pereira SP, Chapman RW. Autoimmune pancreatitis/IgG4-associated cholangitis and primary sclerosing cholangitis—overlapping or separate diseases? *J Hepatol*. 2009;51:398-402.
  10. Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, Katzmann JA, Smyrk T, Donlinger J, et al. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2070-5.
  11. Weber SM, Cubukcu-Dimopulo O, Palesty JA, Suriawinata A, Klimstra D, Brennan MF, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2003;7:129-37.
  12. Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14:3948-55.
  13. Kamisawa T, Tu Y, Nakajima H, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A, et al. Sclerosing cholecystitis associated with autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2006;12:3736-9.
  14. Zen Y, Quaglia A, Portmann B. Immunoglobulin G4-positive plasma cell infiltration in explanted livers for primary sclerosing cholangitis. *Histopathology*. 2011;58:414-22.
  15. Nishino T, Oyama H, Hashimoto E, Toki F, Oi I, Kobayashi M, et al. Clinicopathological differentiation between sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol*. 2007;42:550-9.
  16. ● Erdogan D, Kloek JJ, Ten Kate FJ, Rauws EA, Busch OR, Gouma DJ, et al. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis in patients resected for presumed malignant bile duct strictures. *Br J Surg*. 2008;95:727-34.
  17. Church NI, Pereira SP, Deheragoda MG, Sandanayake N, Amin Z, Lees WR, et al. Autoimmune pancreatitis: clinical and radiological features and objective response to steroid therapy in a UK series. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2417-25.

## Bibliografía recomendada

Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology*. 2008;134:706-15.

*Características clínicas, serológicas, colangiográficas y respuesta terapéutica de pacientes con colangiopatía IgG4.*

Erdogan D, Kloek JJ, Ten Kate FJ, Rauws EA, Busch OR, Gouma DJ, et al. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis in patients resected for presumed malignant bile duct strictures. *Br J Surg*. 2008;95:727-34.

*Las lesiones benignas del tracto biliar pueden corresponder a una colangiopatía IgG4.*

Webster GJ, Pereira SP, Chapman RW. Autoimmune pancreatitis/IgG4-associated cholangitis and primary sclerosing cholangitis—overlapping or separate diseases? *J Hepatol*. 2009;51:398-402.

*Semejanzas y diferencias entre la colangiopatía IgG4 y la colangitis esclerosante primaria, y potenciales mecanismos patogénicos.*

Björnsson E, Chari S, Silveira M, Gossard A, Takahashi N, Smyrk T, et al. Primary sclerosing cholangitis associated with elevated immunoglobulin G4: clinical characteristics and response to therapy. *Am J Ther*. 2011;18:198-205.

*Buena respuesta terapéutica a los corticoides en pacientes diagnosticados previamente de colangitis esclerosante en quienes se detectaron elevadas concentraciones de IgG4.*