

Redefiniendo la evaluación de la actividad en la enfermedad relacionada con IgG4: el papel de biomarcadores clásicos y nuevos

Marta López-Gómez 1,2 , Patricia Moya Alvarado 2,3 , Laura Martinez Martinez 4 , Hye Sang Park 3 , Sara Calleja 4 , Helena Codes-Mendez 3 , Mar Concepción Martín 5 , Berta Magallares 2,3 , Ivan Castellví 3 , Ana Laiz 3 , Cesar Diaz 3 , Hèctor Corominas 2,3

1. Reumatología, Complex Hospitalari Universitari Moisès Broggi 2. Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), 08193 Barcelona, España. 3. Reumatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 08025 Barcelona, España 4. Inmunología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 08025 Barcelona, España 5. Digestivo, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 08025 Barcelona, España

Introducción

La enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD) es un trastorno fibroinflamatorio sistémico caracterizado por niveles elevados de IgG4 en sangre periferica e infiltración tisular por células plasmáticas positivas para IgG4. A pesar de los avances en el conocimiento de esta entidad, existe una falta de biomarcadores fiables que permitan evaluar la actividad de la enfermedad y mejorar el seguimiento de la misma.

Objetivos

Evaluar el papel de nuevos biomarcadores, incluidos los plasmablastos y las citocinas IL-1b, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-21 e IFN-gamma, así como sus respectivos ratios, en la monitorización de la actividad de la enfermedad. Además, de compararlos con los biomarcadores clásicos utilizados hasta la fecha.

Material y métodos

Se reclutaron de forma ambispectiva pacientes con enfermedad relacionada con IgG4-RD en un único hospital terciario. La inclusión requería cumplir al menos uno de los criterios diagnósticos establecidos: Umehara, Okazaki o los criterios ACR/EULAR de 2019. Se recopilaron variables clínicas, incluyendo datos demográficos y las manifestaciones iniciales de la enfermedad. La actividad de la enfermedad se evaluó mediante el índice de respuesta de la IgG4-RD (Responder Index), análisis de sangre y el criterio de actividad determinado por el médico, todos ellos valorados en el mismo punto de corte al momento de inclusión en el estudio. Además, en los pacientes que contaban con un PET-TAC disponible en ese momento, se incluyó esta información como variable adicional. Los biomarcadores para la evaluación de la actividad incluyeron parámetros clásicos como PCR, VSG, niveles séricos de IgG4 e IgG total (y su proporción), C3 y C4, hemoglobina y eosinófilos. Se analizaron nuevos biomarcadores, incluidos plasmablastos y las citocinas IL-1b (proinflamatoria), IL-10 (antiinflamatoria), IL-13 (profibrótica), IFN-g (fenotipo T helper 1), IL-5 (fenotipo T helper 2), IL-4 e IL-21 (fenotipo T helper folicular), así como sus ratios.

Conclusiones Este estudio muestra la utilidad de nuevos biomarcadores en la monitorización de la actividad de IgG4-RD. La correlación entre hallazgos PET y ratios (IL-13/IFN-g, IL-21/IFN-g e IFN-g/IL-4) evidencia su papel en la evaluación inflamatoria. IgG e IgG4 siguen siendo marcadores relevantes, relacionados con el responder index, mientras que PCR y VSG mostraron utilidad limitada. IL-5 destaca como clave, especialmente en los ratios IL-10 e IL-21, con correlaciones significativas al responder index. Estos resultados apoyan un enfoque integral que combine biomarcadores clásicos y nuevos (en especial los ratios) para mejorar el control de la actividad en IgG4-RD.

Tabla 1: Características basales.

	Total (N=35)	Naive tratamiento (N=11)	previo No naive (N=24)	P-valor
Sexo (hombre)	27 (77,14%)	8 (72,73%)	19 (79,17%)	0,6855 ⁽¹⁾
HTA	17 (48,57%)	5 (45,45%)	12 (50,00%)	1,0000
DLP	20 (57,14%)	5 (45,45%)	15 (62,50%)	0,4674
Cardiopatía isquémica	7 (20,00%)	3 (27,27%)	4 (16,67%)	0,6524
Cáncer	1 (2,86%)	0 (0,00%)	1 (4,17%)	1,0000
Criterios de Okazaki	23 (65,71%)	7 (63,64%)	16 (66,67%)	1,0000
Criterios de Umehara				
No	3 (8,57%)	1 (9,09%)	2 (8,33%)	0,7108 ⁽¹⁾
Posible	20 (57,14%)	6 (54,55%)	14 (58,33%)	
Probable	2 (5,71%)	0 (0,00%)	2 (8,33%)	
Definitivo	10 (28,57%)	4 (36,36%)	6 (25,00%)	
Criterios ACR/EULAR	23 (65,71%)	3 (27,27%)	20 (83,33%)	0,0022 ⁽²⁾
Afectación glandular				
Sin afectación	28 (82,35%)	11 (100,00%)	17 (73,91%)	0,0843 ⁽²⁾
1 conjunto	3 (8,82%)	0 (0,00%)	3 (13,04%)	
>= 2 Conjuntos	3 (8,82%)	0 (0,00%)	3 (13,04%)	
Afección en el Tórax				
Sin afectación	28 (80,00%)	9 (81,82%)	19 (79,17%)	0,7299 ⁽³⁾
Engrosamiento peribroncovascular y septal	5 (14,29%)	1 (9,09%)	4 (16,67%)	
Tejido blando similar a una banda paravertebral en el tórax	2 (5,71%)	1 (9,09%)	1 (4,17%)	
Afectación del Páncreas				
No evaluado	25 (71,43%)	10 (90,91%)	15 (62,50%)	0,3644 ⁽³⁾
Afectación del páncreas y de las vías biliares	7 (20,00%)	1 (9,09%)	6 (25,00%)	
Aumento difuso del páncreas y reborde en cápsula con baja densidad	2 (5,71%)	0 (0,00%)	2 (8,33%)	
Aumento difuso del páncreas (pérdida de lobulación)	1 (2,86%)	0 (0,00%)	1 (4,17%)	
Afectación Renal				
Sin afectación	18 (51,43%)	7 (63,64%)	11 (45,83%)	0,0597 ⁽³⁾
Áreas bilaterales de baja densidad en la corteza renal	10 (28,57%)	0 (0,00%)	10 (41,67%)	
Hipocomplementemia	4 (11,43%)	2 (18,18%)	2 (8,33%)	
Engrosamiento de las pelvis renales/el tejido blando	3 (8,57%)	2 (18,18%)	1 (4,17%)	
Afección del Retroperitoneo				
Sin afectación	15 (42,86%)	4 (36,36%)	11 (45,83%)	0,0062 ⁽³⁾
Tejido blando periférico o anterolateral alrededor de la aorta infrarrenal o las arterias ilíacas	12 (34,29%)	1 (9,09%)	11 (45,83%)	
Engrosamiento difuso de la pared de la aorta abdominal	8 (22,86%)	6 (54,55%)	2 (8,33%)	
Fiebre	5 (14,29%)	2 (18,18%)	3 (12,50%)	0,6399
Síndrome tóxico	7 (20,00%)	3 (27,27%)	4 (16,67%)	0,6524
Lumbalgia	8 (22,86%)	3 (27,27%)	5 (20,83%)	0,6855
Hidronefrosis	5 (14,29%)	3 (27,27%)	2 (8,33%)	0,2970
Aneurisma	13 (37,14%)	3 (27,27%)	10 (41,67%)	0,4776
Hipofisitis	1 (2,86%)	0 (0,00%)	1 (4,17%)	1,0000
Paquimeningitis	1 (2,86%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0,3143
Pseudotumor orbitario	0 (100,00%)	0 (100,00%)	0 (100,00%)	1,0000
Afectación úvea	0 (100,00%)	0 (100,00%)	0 (100,00%)	1,0000
Afectación esclera	1 (2,86%)	1 (9,09%)	0 (0,00%)	0,3143
Clasificación de Wallace Grupo de IgG4				
Grupo 1: Retroperitoneo y aorta	21 (60,00%)	7 (63,64%)	14 (58,33%)	0,2936 ⁽³⁾
Grupo 2: Pancreático-biliar	8 (22,86%)	1 (9,09%)	7 (29,17%)	
Grupo 3: Mikulicz sistémico	5 (14,29%)	2 (18,18%)	3 (12,50%)	
Grupo 4: Cabeza y cuello	1 (2,86%)	1 (9,09%)	0 (0,00%)	

Resultados

El estudio incluyó a 35 pacientes con IgG4-RD, predominantemente varones (77,14%), con un responder index de 6,09 (IC 4,63-7,55) (Tabla 1). La evaluación PET mostró correlaciones estadísticamente significativas con los niveles de eosinófilos (p=0,03) y con los ratios de IL-13/IFN-g (p=0,04), IL-21/IFN-g (p=0,02) e IFN-g/IL-4 (p=0,00), destacando el papel de estas interleucinas en los procesos inflamatorios. Los criterios de evaluación médica mostraron una relación estadísticamente significativa exclusivamente con los niveles de IgG (p=0,01). El responder index mostró correlaciones significativas con los niveles de IgG (p=0,02), IgG4 (p=0,01) e IL-5 (p=0,03), así como con las proporciones de IL-10/IL-5 (p=0,05) e IL-21/IL-5 (p=0,05). Ni la PCR ni la VSG mostraron relaciones estadísticamente significativas (Tabla 2).

Tabla 2: Evaluación de la actividad en el total de los pacientes.

	Criterio (p-valor)	médico PET valor)	(p- RI (p-valor)	PCR (p-valor)	VSG (p-valor)
Plasmoblastos	0,7	0,22	0,14	0,35	0,92
INF-gamma	0,63	0,19	0,45	0,24	0,6
IL-10	0,43	0,27	0,98	0,33	0,5
IL13	0,87	0,16	0,2	0,83	0,96
IL-1 beta	0,51	0,51	0,33	0,49	0,75
IL-21	1	0,97	0,57	0,98	0,79
IL-4	0,88	0,16	0,54	0,64	0,54
IL-5	0,15	1	0,03	0,62	0,41
C3	0,12	0,71	0,41	0,11	0,11
C4	0,37	0,88	0,58	0,4	0,40
Eosinófilos	0,4	0,03	0,17	0,94	0,44
PCR	0,7	0,77	0,8	0,00	0,3
VSG	0,64	0,59	0,84	0,1	0,0
IgG	0,01	0,3	0,02	0,46	0,25
IgG4	0,2	0,74	0,01	0,28	0,89
INF-gamma/IL-10	0,26	0,13	0,46	0,43	0,4
IL-13/INF-gamma	0,82	0,04	0,44	0,67	0,95
INF-gamma/IL-1 beta	0,52	0,81	0,71	0,67	0,73
IL-21/INF-gamma	0,47	0,02	0,45	0,15	0,49
INF-gamma/IL-4	0,66	0,00	0,78	0,87	0,77
INF-gamma/IL-5	0,66	0,38	0,16	1	0,98
IL-13/IL-10	0,79	0,39	0,22	0,2	0,27
IL-10/IL-1beta	0,21	0,24	0,44	0,15	0,42
IL-21/IL-10	0,48	0,94	0,93	0,3	0,71
IL-10/IL-4	0,58	0,50	0,45	0,66	0,09
IL-10/IL-5	0,08	0,38	0,05	0,43	0,25
IL-13/IL-1beta	0,64	0,14	0,54	0,61	0,98
IL-13/IL-21	1	0,17	0,17	0,68	0,72
IL-13/IL-4	0,79	0,42	0,32	0,38	0,43
IL-13/IL-5	0,62	0,07	0,79	0,64	0,7
IL-21/IL-1beta	0,2	0,26	0,14	0,51	0,53
IL-1beta/IL-4	0,38	0,06	1	0,62	0,65
IL-1beta/IL-5	0,66	0,74	0,29	0,75	0,65
IL-21/IL-4	0,78	0,55	0,66	0,49	0,44
IL-21/IL-5	0,24	0,43	0,05	0,33	0,34
IL-4/IL-5	0,3	0,07	0,24	0,78	0,71
Plasmoblastos/IgG4	0,63	0,31	0,07	0,33	0,95
IgG4/IgG	0,74	0,5	0,21	0,22	0,86