



CONSORCIO ARGENTINO DE ENFERMEDAD RELACIONADA A IGG4

(CONARER-IgG4)



OBJETIVO

El objetivo del Proyecto Consorcio Argentino de Enfermedad relacionada a IgG4 (CONARER-IgG4) es diagnosticar tempranamente a pacientes que padecen esta enfermedad, hoy poco conocida, pero seguramente más frecuente que lo descrito en la actualidad. Se ha demostrado que un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno permiten evitar cirugías innecesarias y mejorar su pronóstico a largo plazo.

CONARER-IgG4 está integrado por diferentes servicios de Reumatología y otras especialidades médicas de nuestro país, en los que participan médicos especialistas particularmente interesados en el conocimiento y diagnóstico de esta rara enfermedad cuyos objetivos son: Tratar de determinar la frecuencia e incidencia de la enfermedad relacionada a IgG4.

Descripción de datos demográficos, manifestaciones clínicas de presentación, compromiso orgánico y evolución, factores pronóstico, tratamiento y respuesta al mismo de manera prospectiva en una serie multicéntrica de pacientes con Enfermedad relacionada a IgG4.(ER-IgG4) Con tal motivo se propone la realización de una base central online con cuenta en el hosting para que los centros participantes carguen directamente los pacientes.

Desarrollo de una historia clínica común sobre esta patología para todos los centros Congreso Argentino Reumatología 2013: Primera Reunión Sociedad Argentina de Reumatología (SAR) del grupo de estudio de la Enfermedad relacionada a IgG4.

Proponer la reunión anual de este grupo el día previo al congreso argentino de Reumatología con los centros estables del mismo. Proponer en un futuro un congreso nacional bianual sobre ER-IgG4 (de todas las especialidades comprometidas en esta enfermedad).

Congreso Argentino de Reumatología 2014 a desarrollarse en la ciudad de Salta, se invitó al profesor DR. John H. Stone, Rheumatology Unit Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, para una conferencia central sobre ER-IgG4.

Concurrir al International symposium IgG4- RD associated conditions, en Honolulu, Hawaii, febrero 16-19 de 2014.

Centralizar el envío de muestras para el dosaje sérico de Inmunoglobulinas, el análisis inmunohistopatológico y tinción tisular con IgG4.

Realizar una seroteca (codificando cada muestra) a 70 °C. En ella se almacenará suero y sangre entera para futuro estudio de HLA.

Realizar un archivo de imágenes de esta enfermedad.

El proyecto CONARER-IgG4 cuenta con el auspicio de la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR) y laboratorios ROCHE.

ESTRATEGIAS PARA ALCANZAR LOS OBJETIVOS DE CONARER-IGG4

Creación de consultorios especiales:

1. Identificación temprana de la enfermedad.
2. Evitar procedimientos diagnósticos y terapéuticos innecesarios.
3. Reducir la variabilidad de su manejo en la práctica clínica.
4. Facilitar un control especializado de los pacientes.
5. Determinar factores pronósticos, es decir de buena o mala evolución.
6. Identificar posibles variaciones clínicas (fenotípicas) regionales.

Medios para alcanzar estos objetivos:

- 1 | Aumentar el reconocimiento de la Enfermedad relacionada a IgG4, tanto a nivel médico como en la población general. Lamentablemente hay poco conocimiento de esta enfermedad entre los profesionales, siendo un gran desafío para el médico general identificar precozmente estos pacientes.
- 2 | **DIFUSIÓN:**
 - Desarrollo de una página online sobre la enfermedad, sus características clínicas, diagnóstico y tratamiento, dirigida a la población e informe sobre los centros nacionales participantes que atienden esta enfermedad.
 - Folletería y posters para tal motivo y difusión en prensa oral y escrita.
- 3 | Implementar un registro de datos unificado (página online y hosting) para ser compartido entre estos centros participantes, lo que permitirá un evaluar los casos de manera uniforme y aumentar así la experiencia a analizar, pudiendo obtener información confiable y valedera de estas afecciones en nuestro país.

Los pacientes que ingresen en este estudio se atenderán sin cargo por consultorio externo de Reumatología en cualquiera de los hospitales que integran la red CONARER-IgG4. El único requisito es que padezcan esta enfermedad.

Se recibirán tanto a aquellos pacientes de consulta espontánea como los derivados por médicos generales, clínicos, ginecólogos, cirujanos, gastroenterólogos, otorrinolaringólogos, neumonólogos, endocrinólogos, neurólogos, oftalmólogos, etc. Todos estos profesionales estarían implicados, en el diagnóstico de esta enfermedad, ya que la misma puede simular afecciones de diversa índole.

Se incorporarán al estudio sólo aquellos pacientes que cumplan con criterios de inclusión, a los que se les efectuará una visita de evaluación inicial y serán controlados posteriormente en un plan de seguimiento.



¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD RELACIONADA A IGG4?

La enfermedad esclerosante asociada a IgG4 es una novedosa condición clinicopatológica en la que impera un estado inflamatorio sistémico profuso. Se caracteriza por la infiltración de los tejidos por células plasmáticas, de las que una gran proporción es productora de una inmunoglobulina llamada IgG4 que también se puede encontrar en suero.

Inicialmente reconocida en el páncreas y conocida actualmente como pancreatitis autoinmune. A partir del año 2003, se reconoció como una enfermedad sistémica, con similares hallazgos en casi todos los órganos, con compromiso de un solo órgano o varios al mismo tiempo de: árbol biliar, glándulas parotídeas, salivales, páncreas, tejido periorbitario, riñones, pulmón, meninges, aorta, mama, próstata, tiroides, pericardio, retroperitoneo y piel.

SÍNTOMAS

Esta enfermedad simula procesos neoplásicos, pudiendo confundirse con un adenocarcinoma de páncrea, o bien un linfoma cuando existe compromiso glandular o linfático.

Puede manifestarse en un solo órgano por mucho tiempo y luego sumar otros síntomas o signos de compromiso multisistémico o comenzar de forma multiorgánica. Habitualmente el comienzo es subagudo y el paciente puede tener antecedentes de alergias, asma, eccema o aumento de los eosinófilos en el hemograma.

Habitualmente se observan tumoraciones inflamatorias en cualquier órgano; puede comenzar con "bultos" en el cuello (debido a un aumento de las glándulas parótidas, submaxilares y ganglios simulando otras enfermedades como Linfoma, Sarcoidosis o síndrome Sjögren o cuadros abdominales. Los riñones también pueden afectarse y en las mujeres es importante conocer que puede simular un cáncer de mama.

Las características histopatológicas son iguales en todos los órganos. (1-6)



CRITERIOS DE INCLUSIÓN

(adaptados de Khosroshahi et al)

Los pacientes serán elegidos para participar en este estudio si tienen sospecha clínica de Enfermedad relacionada a IgG4 como compromiso en por lo menos alguno de los siguientes órganos: páncreas (pancreatitis autoinmune), glándulas salivales (sialoadenitis crónica), glándulas lagrimales (dacrioadenitis), pseudotumor orbitario, riñón, pulmón, ganglios linfáticos, meninges, aorta (periaortitis, y/o fibrosis retroperitoneal) y tiroiditis de Riedel y tiroiditis de Hashimoto fibrosante; y las siguientes manifestaciones histopatológicas altamente sugestivas de esta enfermedad: Infiltrados linfoplasmocitarios, fibroesclerosis. Flebitis obliterante, leve a moderada eosinofilia pueden observarse pero no son requeridos para el diagnóstico.

Recuento por inmunohistoquímica de células plasmáticas con IgG4 ≥ 10 por campo de gran aumento (400X) y/o ratio IgG4/IgG ≥ 50 %. (7)

Criterios de exclusión: tumores malignos, o enfermedades similares (Siögren, colangitis esclerosante primaria), Enfermedad de Castelman, enfermedades linfoproliferativas.

EVALUACIÓN CLÍNICA

Evaluación clínica (examen físico, interrogatorio) donde se completará ficha de seguimiento por lo menos cada seis meses.

Variables a estudiar

Datos demográficos, especialidad de derivación, tiempo de demora al diagnóstico desde el primer síntoma que relata el paciente (en meses) atribuible a la enfermedad hasta el diagnóstico de certeza, síntomas y signos de comienzo, órgano/s comprometidos de comienzo, formas de comienzo (focal o multiorgánica, sincrónica o metacrónica) en las formas focales se evaluará el tiempo de compromiso del órgano posteriormente afectado; respuesta al tratamiento, tiempo de respuesta al tratamiento, factores pronósticos de evolución, factores de mala respuesta al tratamiento, frecuencia de recaídas, factores pronósticos de recaída, tiempo de recaída (desde última consulta sin manifestaciones clínicas de la enfermedad, hasta la aparición de síntomas y/o signos atribuibles a la enfermedad expresado en meses).

Etnias

Amerindio: Es el indígena puro sin mestizaje. Fenotipo: tez cobriza, ojos y pelo oscuros. Ej: Ranqueles, Tobas, Mapuche.

Europeo: es el blanco. Fenotipo: tez blanca, pueden tener ojos claros u oscuros, pelos lacios u ondulado castaño o rubio.

Mestizo: conocido como morocho o criollo. Fenotipo: tez morocha, ojos y cabello oscuros. Mezcla de amerindio y europeo.



EVALUACIÓN INICIAL Y SEGUIMIENTO DE LABORATORIO

Laboratorio de inicio: Hemograma, glucemia, urea, creatinina, VSG, PCR cuantitativa, GOT, GPT, FAL, amilasa, sedimento urinario, proteinuria de 24 hs y clearance creatinina, Proteinograma por electroforesis, IgA, IgE, IgM, IgG, IgG subtipos (IgG4) (nefelometría + ≥ 135 mg/dl), Anti -Ro, anti La, Fan (hep 2), C3, C4, Anti ADNn (crithidea), IECA, Calcemia, Fosfatemia, Calciuria, Fosfaturia, Hemocultivos, coprocultivos, parasitológico seriado de materia fecal (5 muestras), urocultivo, serología para hepatitis B, C, CMV, HIV, micosis. Citometría de flujo en quien corresponda.

Laboratorio de seguimiento (cada 6 meses): Hemograma, glucemia, urea, creatinina, VSG, PCR cuantitativa, GOT, GPT, FAL, amilasa, sedimento urinario, proteinuria de 24 hs y clearance creatinina, Proteinograma por electroforesis. Se realizará dosaje sérico de IgG4 cada 6 meses y durante los brotes.

ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD Y DAÑO ORGÁNICO

Actividad:

Usamos el índice de actividad y brote para estudios clínicos. Ver apéndice online: <http://links.lww.com/MD/A9>. Aplicamos este instrumento a todos los pacientes en todas las visitas.

Medición de actividad:

0. Si el órgano o sistema es normal o si la actividad previa resolvió.
1. Si la actividad previa en el órgano afectado mejoró desde la última evaluación.
2. Actividad persistente (sin cambios desde la última evaluación).
3. Si hay nueva actividad en un órgano previamente sano.
4. Empeoramiento de actividad en un órgano o sistema comparado con la visita anterior. Si requiere tratamiento urgente duplica el puntaje por 2.

Sintomático:

Si la manifestación de la enfermedad es sintomática en algún órgano. Esta puntuación se aplica a cada sistema detallado en el apéndice online.

Se describen 3 respuestas al tratamiento:

1. **Respuesta al tratamiento:** mejoría de 2 o más en el score de actividad a los 6 meses de tratamiento, sin tratamiento entre 4 y 6 mes con glucocorticoides o DMARS.
2. **Remisión completa:** 6 meses de score 0 sin uso de glucocorticoides.
3. **Remisión sostenida:** igual pero 9 meses.

En la misma tabla online registraremos daño sumando el total de sistemas dañados. (7)



BIOPSIAS

Se realizará biopsia y envío a Anatomía patológica al inicio para el estudio anatomopatológico e inmunohistoquímica para IgG4 y también en la re-biopsia por recaída, si la recaída es en órgano diferente al biopsiado al inicio. Registrar método por el cual fue tomada la biopsia (resección total del órgano afectado, resección parcial, punción biopsia, etc).

Anatomía patológica:

Dos grupos de anatomopatólogos realizarán la inmunohistoquímica; el hospital Italiano de Buenos Aires a cargo de la Dra. Mercedes Liliana Dalurzo y el Hospital Británico de la misma ciudad a cargo del Dr. José Casas.

Se realizará inmunohistoquímica para IgG4 y el rango IgG4/IgG en tejido para el diagnóstico.

EVALUACIÓN IMAGENOLÓGICA

Radiología: Rx tórax frente y perfil al inicio y una vez por año. TAC (cabeza y cuello, tórax abdomen pelvis con contraste según corresponda) al inicio y a criterio médico luego.

Por lo menos Tomografía por Emisión de Positrones(PET) corporal total de inicio y luego del tratamiento de acuerdo a la presentación clínica. (opcional)

TRATAMIENTO

Meprednisona 1 mg/kg/día por lo menos 1 mes con disminución posterior de la dosis de manera escalonada (disminución 10 mg cada 10 días hasta 30 mg/día, luego 2 mg cada semana) o a criterio médico (2-5).

En pacientes refractarios a por lo menos 2 meses de tratamiento con glucocorticoides o casos con gravedad de inicio (aortitis, compromiso renal, etc) comienza tratamiento con Rituximab 2 infusiones de 1 gr ev cada 15 días (premedicación: Difenhidramina 25 mg, paracetamol 650 mg, metilprednisolona 100 mg ev) (2-5,7-8).

Se deja a consideración de los especialistas el uso de MTX, Micofenolato Mofetil, azatioprima. (3).

SE ESTUDIARÁN NUEVOS ÓRGANOS O SISTEMAS QUE PUDIERAN COMPROMETERSE POR ESTA ENFERMEDAD

Como el espectro de esta enfermedad aumenta, el consenso de Deshpande et al (2012) propone el uso de criterios más estrictos para aceptar que otros sitios o entidades o enfermedades sean un componente del espectro de la enfermedad que nos compete.

Dichos criterios son:

1. Características típicas histológicas de esta enfermedad con infiltrado linfoplasmocitario con marcación positiva para IgG4 y un radio elevado.
2. Concentración elevada sérica de IgG4.
3. Respuesta efectiva a glucocorticoides.
4. Compromiso de otro/s órganos.

ACERCA DE LAS AUTORÍAS Y PARTICIPACIONES

El Grupo Coordinador (SAR) (GC) estará integrado por un total de 3 miembros:

Dr. Alberto Ortiz, Dra. Jesica Gallo, Dr. Sergio Paira.

Grupo coordinador consorcio Argentino ER-IgG4 a determinar.

Las funciones del GC serán las de:

- a)** Reglamentar, coordinar y controlar el crecimiento del grupo IgG4.
- b)** Evaluar a los centros participantes (esto incluye: excluir centros que no cumplan con las obligaciones de proyecto, así como permitir el ingreso de nuevos centros).
- c)** Evaluar protocolos de investigación adicionales presentados por sus miembros.
- d)** Promover la búsqueda de fondos o subsidios para el mantenimiento del proyecto.
- e)** Convocar a expertos para el desarrollo de nuevos proyectos o programas, cuando se considere conveniente.

Centros Participantes

Formaran parte del grupo IgG4 todos aquellos centros que dispongan de casos con los criterios de inclusión antes mencionados para enfermedad relacionada a IgG4 y que deseen ingresarlos en una base de datos centralizada online para su estudio.

Centros estables

Son aquellos que cumplen con las exigencias de los reglamentos y protocolos del grupo IgG4, tanto en relación a su función como a la cantidad y calidad de la información incorporada a la base de datos.

Los centros estables tienen derecho a incorporar su información a la base de datos general del grupo.

Los investigadores e instituciones de los centros estables participaran en todas las publicaciones formales que realice el grupo. (ver Acerca de las Autorías).

Centros excluidos

El Grupo IgG4 se reserva el derecho de excluir aquellos centros que en un tiempo máximo de 1 año no cumplan con las exigencias de los reglamentos y protocolos .

Centros provisionales

En el caso de considerarlo necesario (ej. modificaciones al protocolo o la existencia de centros excluidos), es función del GC incorporar nuevos centros al grupo. Estos centros ingresarán en calidad de centros provisionales. Los mismos deberán presentar un genuino y real interés en participar en el proyecto.

Su ingreso será en carácter de condicional por el término de entre 6 meses y 1 año desde la fecha de aceptación de su solicitud por el GC. Pasado este periodo de restricción, el GC evaluará el desempeño del mismo y resolverá sobre su cambio de categoría al de Centro Estable.

También serán considerados como “Provisionales” aquellos Centros Estables que olviden su compromiso con el grupo y pierdan en consecuencia el derecho de incorporar sus datos a la base general.

Para evitar posibles conflictos de autoría, los Centros Provisionales no formarán parte de las presentaciones y/o publicaciones que se originen de en este grupo.

Las autorías de cada artículo estarán constituidas por 3 grupos:

1

Autores principales

Son aquellos investigadores que habiendo presentado un proyecto adicional al grupo coordinador y habiendo este sido aprobado, se le otorga el derecho para su desarrollo y publicación de los resultados.

Su número corresponderá hasta el 50 % del total de los autores del manuscrito, no superando el número de 6.

En todos los casos sus miembros figurarán en los primeros lugares, con la excepción del tercer o último lugar que corresponderá al representante autorizado del grupo IgG4.

2

Representante/s autorizado del grupo IgG4

El número total de personas del grupo 2 que han de figurar en las autorías no han de ser menores de 2 ni mayores a 3.

Es el miembro del Consejo Ejecutivo con funciones de Vocero oficial del grupo IgG4, siendo en este momento el Dr Sergio Paira y el Dr. Ortiz Alberto, Dra. Jesica Gallo, siendo ellos quien en forma alternada o conjunta tendrán la responsabilidad de la revisión final del manuscrito, antes de ser enviado a la revista en la que se realizará la publicación. Podría ser que en circunstancias especiales a petición de los Voceros o del Consejo Ejecutivo se designe a otra persona para esta función.

El nombre de este miembro figurará en tercer o último lugar en el orden de las autorías.

3

Investigadores adjuntos o participantes

Es el objeto del grupo IgG4 incluir como coautores en cada manuscrito, al mayor número posible de investigadores principales/adjuntos. Sin embargo, este aspecto estará directamente relacionado con el número total de autores aceptado por la revista seleccionada para la publicación del artículo.

Cuando mayor sea el número de autores aceptado por la revista, mayor será el número de investigadores de este grupo incluidos en la publicación.

Acerca del Protocolo Original y Adicionales

Se ha desarrollado un “Protocolo Original” (Protocolo Base) que ha sido consensuado por todo el GC.

Los investigadores principales y adjuntos de cada centro deberán revisar en detalle el “Protocolo Original” y cumplir con todos los requerimientos por este solicitado (Ver protocolo adjunto) y eventualmente sugerir cambios.

Los centros estables tienen derecho a presentar “Protocolos Adicionales” ante el GC de quien realizará su evaluación. Estos protocolos adicionales serán conducidos por el/los investigador/es responsable/s del proyecto. El/los investigadores responsables serán los autores principales de la/s publicaciones que de ella se originaran. Estos protocolos adicionales igualmente estarán sujetos al control por el grupo coordinador. El análisis de los datos exclusivamente para ese proyecto podrá ser hecho por el centro responsable o bien los mismos pueden optar que se realice por el coordinador de análisis general. El acceso a la base general del grupo por parte del centro que presentó el proyecto será para uso exclusivo en ese proyecto y deberá ser así aceptado por los investigadores intervinientes por escrito. Ningún análisis que no se encuentre dentro de los objetivos primarios del proyecto podrá ser realizado utilizando la base del grupo sin previa autorización por el GC.

Acerca de la Utilización de la Base de Datos General

Todos los datos obtenidos son de propiedad exclusiva de grupo IGg4.

Aquellos centros que desarrollen un Protocolo Adicional de investigación aceptado por el GC adquieren el derecho de conducir y/o analizar ese protocolo bajo el aval de este y el coordinador de análisis.



REFERENCIAS

- 1-María T. Boulon et al. Enfermedad linfoproliferativa multiorgánica asociada a inmunoglobulina G4. Gaceta Médica de Mexico. 2011;147:545-50
- 2-John H. Stone, MD. IgG4-related disease: nomenclature, clinical features, and treatment. Seminars in Diagnostic Pathology 2012;29:177-190
- 3-John H. Stone, MD et al. Mechanisms of disease. IgG4 Related Disease. N Engl J Med 2012;366:539-51.
- 4-Raul Carrillo Esper, Juan Antonio Echeverria Vargas. Enfermedad relacionada a IgG4. Med Int Mex 2013;29(1):53
- 5-Mollie N. Carruthers, John H Stone and Arezou Khosroshahi. The latest on IgG4-RD: a rapidly emerging disease. Curr Opin Rheumatol 2012;24:60-69.
- 6-Vikram Deshpande, John Stone et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. Modern Pathology 2012;25:1181-1192
- 7-Arezou Khosroshahi, John H Stone et al. Rituximab for the treatment of IgG4-Related Disease. Lessons from 10 Consecutive Patients. Medicine 2012;91:57-66
- 8-Rituximab Therapy Leads to Rapid Decline of Serum IgG4 Levels and Prompt Clinical Improvement in IgG4-Related Systemic Disease. Arthritis Rheum 2010;62(6):1755-1762.