



Gratu Amaierako Lana  
Medikuntzan Gradua

## Immunoglobulina G4-rekin erlazionaturiko gaixotasuna: epe luzerako pronostikoa.

Gaixoberritze eta gaiztotze arriskua.

Egilea:

ENERITZ IBARGUREN ESNAL

Zuzendaria:

JOSÉ JAVIER ZUBELDIA CAMINOS

© 2017, Eneritz Ibareguren Esnal



# AURKIBIDEA

## 0. LABURPENA / RESUMEN / ABSTRACT

<b>1. SARRERA</b> .....	1
1.1. PAZIENTEEN MANEIUA GAUR EGUN.....	2
1.1.1. Diagnostikoa.....	2
1.1.2. Tratamendua.....	3
1.1.3. Pronostikoa.....	3
1.1.4. Kasu klinikoa.....	4
<b>2. HELBURUAK</b> .....	5
<b>3. MATERIALA ETA METODOAK</b> .....	5
<b>4. EMAITZAK ETA EZTABAIDA</b> .....	7
4.1. BILAKETA BIBLIOGRAFIKOAREN EMAITZAK ETA ARTIKULUEN AUKERAKETA.....	7
4.2. HELBURUAREN GARAPENA.....	9
4.2.1 Gaixoberritzearen definizioa .....	9
4.2.2 Gaixoberritze arriskua.....	10
4.2.3 Gaiztotze arriskua .....	13
<b>5. ONDORIOAK</b> .....	15
<b>6. ESKERRAK</b> .....	15
<b>7. BIBLIOGRAFIA</b> .....	16

## LABURPENA

Immunoglobulina G4-rekin erlazionaturiko gaixotasuna (IgG4-EG) duela gutxi deskribatutako eritasuna da. IgG4-EGren bereizgarri dira serumeko IgG4 kontzentrazioaren igoera, infiltratu linfoplasmatikoa, fibrosi estoriformea eta flebitis obliteratzailea. Gaixotasun honek organo bat baino gehiago erasan ditzake, pankrea ohikoena izanik. Gero eta onespren gehiago duen arren, gaixotasun hau duten pazienteen kopurua ezezaguna da. Pazienteen gehiengoak glukokortikoideekiko erantzun ona du, gaixotasunaren ezaugarri dena.

62 urteko gizon baten kasua deskribatzen da, pankreatitis autoimmunea eta gibel masa dituen. Glukokortikoideekin tratatu zen eta erantzun ona izan zuen. Errebisio honen xedea IgG4-EGren pronostikoa argitzea da, gaixoberritze eta gaiztotzei lotuta.

## RESUMEN

La enfermedad relacionada con la IgG4 (ER-IgG4) es una entidad descrita hace pocos años caracterizada por aumento de la concentración plasmática de IgG4, infiltración linfocitaria de células plasmáticas, fibrosis estoriforme y flebitis obliterante. Esta enfermedad afecta a uno o varios órganos, siendo el páncreas el más frecuente. A pesar de que cada vez se reconoce más esta enfermedad, el número de pacientes con la ER-IgG4 es incierto. Normalmente el tratamiento es con glucocorticoides y en la mayoría de los casos la respuesta es muy buena, lo que es característico de la ER-IgG4.

Se describe el caso de un varón de 62 años con pancreatitis autoinmune y una masa hepática. Fue tratado con glucocorticoides obteniendo una buena respuesta. El pronóstico a largo plazo de esta enfermedad es incierto. El objetivo de esta revisión es aclarar el pronóstico de ER-IgG4 en relación a las recaídas y la malignidad.

## ABSTRACT

Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) is a recently described systemic inflammatory disease characterized by increased serum IgG4 concentrations, lymphoplasmacytic infiltrations, storiform fibrosis and obliterative phlebitis. This disease involves one or several organs, being the pancreas the most frequent. However, although IgG4-RD has become increasingly recognized, the number of patients with IgG4-RD remains unclear. Glucocorticoids are the most common treatment for IgG4-RD and generally, patients have a good response, which is a characteristic of IgG4-RD.

We report a 62-year-old man with autoimmune pancreatitis and a hepatic mass. He received glucocorticoid therapy with good response. The long-term outcome of this disease remains uncertain. The aim of this review is to clarify the prognosis of IgG4-RD in relation to relapses and malignancies.

## 1. SARRERA

Immunoglobulina G4-rekin erlazionaturiko gaixotasuna (IgG4-EG) etiologia ezezaguna duen bitartekaritza-immunologikoko eritasun bat da. Gehienbat adin ertaineko gizon eta gizon helduetan ematen den eta ezaugarri kliniko, serologiko eta patologiko zehatzak partekatzen dituen asaldura bilduma berezia da. Gero eta onespen gehiago duen gaixotasuna da. Duela gutxi arte, nahaste hauek heuren artean zerikusirik ez zutela pentsatzen zen, baina ikusi da gaixotasun honek hainbat organo erasan ohi dituela kasuen %60-90ean. Honakoak dira organo ezberdinetan ager daitezkeen asaldurak: 1 motako pankreatitis autoinmunea eta kolangitis esklerosatzailea; listu guruinen asaldurak, guruinen hazkuntza nahiz sialadenitis esklerosatzailea; parotida, barailazpiko eta malko guruinen hazkuntza bateratua (Mikulicz sindromea) edo barailazpiko guruinaren hazkuntza isolatua (Küttner's tumorea); orbitaren asaldurak zein proptosia, malko guruinaren hazkuntzagatik; retroperitoreoaren fibrosia, maiz periaortitis kronikoarekin batera gertatzen dena; giltzurruneko lesioak, hidronefrosia eta nefritis tubulointerstiziala bereziki; Riedelen tiroiditisa eta Hashimoto tiroiditisaren azpimota bat; IgG4ri lotutako pneumonitis interstiziala eta biriketako hanturazko pseudotumorra.

IgG4-EGren bereizgarri da IgG4-positibodun infiltratu linfoplasmatikoa erasandako ehunetan. Sarritan, fibrosi, flebitis obliteratzaile eta eosinofiloen kopuru handiagotzearekin batera. Gaixotasun honetan agertzen den fibrosiak patroia estoriforme karakteristikoa azaltzen du. Horrez gain, pazienteen %60-70ak IgG4 maila altua azaltzen du serumean.

Pazienteen gehiengoak glukokortikoideei ondo erantzuten die gaixotasunaren lehen faseetan. Organo batzuen kasuan, glukokortikoideekiko erantzuna diagnostiko irizpide bat kontsideratzen da.

Immunoglobulina G4-rekin erlazionaturiko gaixotasunaren patogenia ez da ondo ulertzen oraindik. Azken ikerketetan autoinmunitatearen nahaste eta nahaste alergikoek zerikusia dutela ikusi da. Erantzun alergikoak, erasandako ehunetako Th2 zitokinaren igoera eta serumeko IgE igoera dakartza. Beraz, paziente hauek rinitis alergiko eta asma bronkiala izateko joera izaten dute. Oraingoz ez da autoantigeno

espezifikorik identifikatu eta ez dago argi IgG4 antigorputzak patogenikoak diren. Serumeko eta ehunetako IgG4 kontzentrazioaren igoera ez dira gaixotasun honen patognomonikoak. Autoimmunitatearen nahastea dagoen paziente gehienetan 1 motako pankreatitis autoimmunea (PAI) adierazten da, IgG4-EGren prototipikoa dena.

Esan bezala, immunoglobulina G4-rekin erlazionaturiko gaixotasunean organo bat edo gehiago kaltetu daitezke, asaldura ohikoena 1 motako pankreatitis autoimmunea izanik. PAIren prebalentzia Japonian 0.8koa da 100.000 pertsonako eta pankreatitis kronikoa duten pazienteen %2 osatzen dutela kalkulatu da. Askotan, masa pankreatiko bat adierazten dute eta minik gabeko ikterizia buxatzailea, minbiziarekin nahastu daitekeena. Ohikoa da PAI duten pazienteek diabetes mellitus izatea. Gainera, IgG4-EGren beste hainbat manifestazio izan ditzakete, kolangitis esklerosatzailea, linfadenopatiak edo listu edo malko guruinen asaldurak, esaterako.

PAI eta pankreako minbizia bereiztea zaila izan daiteke batzuetan, agerpen klinikoaren arabera. Minik gabeko ikterizia ohikoa da bietan. IgG4-positibodun zelula plasmaticoak ere agertu daitezke pankreako minbizian, baina askoz kopuru txikiagoan eta ez da oso ohikoa. Serumeko IgG4 kontzentrazioa ere igota egon daiteke pankreako minbizia duten paziente batzuetan, baina maila normala bikoiztera iritsi gabe. Beraz, serumeko IgG4-ren kontzentrazio igoerak ez du pankreako gaiztotzea baztertzen.

## **1.1. PAZIENTEEN MANEIOA GAUR EGUN**

### **1.1.1. Diagnostikoa**

Diagnostikoa biopsian oinarritzen da eta bertan aurkitutako ezaugarri histopatologiko bereizgarrietan eta immunohistokimika tintzioetan. Bertan, IgG4-positibodun infiltratu linfoplasmatikoa; fibrosia, patroï estoriforme karakteristikoarekin; flebitis obliteratzailea eta eosinofiloen kopuru handiagotzea nabarmentzen dira.

Serumeko IgG4 maila altua ere datu esanguratsua da, baina ez da diagnostikoa. IgG4-EGren diagnostikoa planteatu beharko litzateke ondorengoetako bat agertuz gero: jatorri ezezaguneko pankreatitisa, kolangitis esklerosatzailea, bi aldetako listu

guruinen edo malko guruinen hazkuntza, fibrosi retroperioneala edo orbitako pseudotumor edo proptosia.

Behin diagnostikoa izanik, beste inplikaturako organoren bat identifikatzeko oso garrantzitsua da historia kliniko zabala, azterketa fisikoa, analitikak eta irudi frogak burutzea.

### **1.1.2. Tratamendua**

Gaur egun, Immunoglobulina G4-rekin erlazionaturiko gaixotasunerako ez dago tratamendu optimorik ezarrita. Zenbait punturekiko adostasuna dago hobetsita <sup>1</sup>:

- IgG4-EG sintomatikoa duen paziente orok tratamendua behar du, batzuek premiazkoa.
- Glukokortikoideak lehen lerroko tratamendua dira erremisio indukziorako IgG4-EG duten paziente guztientzat, beti ere kontraindikaziorik izan ezean.
- Erremisio fase arrakastatsu baten ostean, mantenerako terapia onuragarria da paziente batzuentzat.
- Glukokortikoideekin berriz tratatzea indikatuta dago gaixoberritutako pazienteetan, indukzio fase arrakastatsu bat izan eta gero. Hurrengo gaixoberritzean mantenu faserako immunosupresore baten erabilera kontsideratu beharko litzateke.

Hala ere, eztabaida dago aipaturako terapeutikan. Zenbaiten ustez, paziente batzuetan, tratamenduaren hasieratik glukokortikoideak eta immunosupresoreak konbinatzea beharrezkoa da.

### **1.1.3. Pronostikoa**

Immunoglobulina G4-rekin erlazionaturiko gaixotasunaren bilakaera naturala eta pronostikoa ez dira ondo deskribatuak izan. Berezko hobekuntza gertatu daiteke, baina eritasuna berriz agertu ohi da tratatu gabeko pazienteetan. Nahiz eta paziente gehienek glukokortikoideekiko erantzun ona izan hasieran, gaixoberritzeak arruntak dira terapia eten ostean. Horrela, gaixotasuna kronifikatu daiteke eta aurrera egiten du gehienetan. Tratatu gabeko gaixoen erikortasun eta hilkortasun kausa nagusiak ondorengoak dira;

zirrosia eta hipertentsio portala, fibrosi retroperitoneala, aorta aneurismagatiko konplikazioak, buxada biliarra eta diabetesa.

Hantura progresibo eta kontrolaezinek aldaketa fibrotikoak eta beraz organoen disfuntzio esanguratsua eragin dezakete.

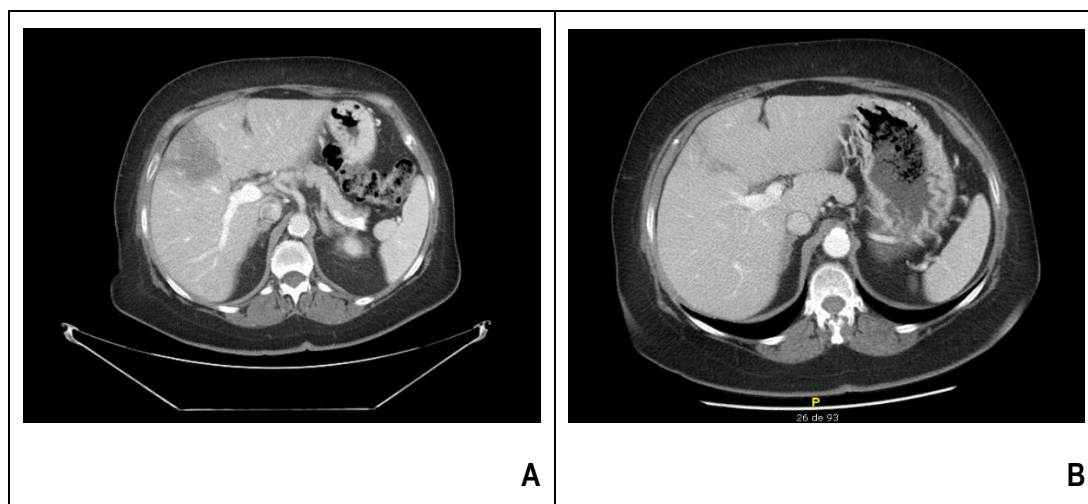
Zenbait ikerketek IgG4-EGren agerpena gaitzotze arrisku altuekin lotu dute. Arrisku hori ez da nabarmena beste lan batzuen ustez, ordea.

#### **1.1.4. Kasu klinikoa**

Gaixotasun hau errealitatean kokatzeko Donostia Ospitale Unibertsitarioko kasu bat aurkezten da. 62 urteko gizona, 2 hilabetetako astenia, anemia, ikterizia eta hantura parametroen igoerarekin debutatu zuena. Egoera honekin, OTA eta gastrokolonoskopia burutu zitzaizkion. OTAko emaitzak gibel abzesua eta pankreako minbizia iradoki zuen, masa irudi bat agertzen zelako. Horrela, kirurgia orokorrera bideratu zen. Kirurgia orokorrean egindako analitikan ez zen infekzio daturik objektibatu, baina bai bilirrubinaren eta Ca 19.9-ren igoera, minbizia susmoa handiagotuz. Ondoren RMN, ekografia abdominala eta gibelko lesioaren biopsia egin ziren. Biopsian, gibel- parenkima hanturazko infiltratu linfoplasmatikoz ordezkaturiko ehuna antzeman zen. Hantura infiltratuaz gain, gibel-parenkimaren fibrosia nabarmendu zen. Aztertutako zelula plasmatiko gehienak IgG positiboak ziren eta IgG4 positiboko 30 zelula baino gehiago kontatu ziren kanpoko.

Ondoren errepikatutako analitikan IgG4 mailaren igoera ikusi zen: 459mg/Dl (N: 14-126)

Horrela, IgG4-EG diagnostikatu zitzaion, 1 motako pankreatitis autoinmune, kolangitis esklerosatzailea eta gibel masaren agerpenarekin. Glukokortikoideekin tratatu zen eta berehala hobekuntza klinikoa, zein irudi frogatakoa eman ziren **(1.irudia)**



1.irudia. Pazientearen eboluzioa tratamenduaren ostean. A irudian gibel masa ikus daiteke IVA-IVB segmentuetan. B irudia hiru hilabete beranduagokoa da, glukokortikoide tratamenduaren ondoren masaren txikiagotzea nabarmentzen da.

## 2. HELBURUAK

Immunoglobulina G4-rekin erlazionaturiko gaixotasunaren bilakaera naturala eta pronostikoa ez dira ondo deskribatuak izan.

Lan honek Immunoglobulina G4-rekin erlazionaturiko gaixotasunaren epe luzerako pronostikoa aztertzea du helburu, pazienteen gaixoberritzeko arriskua hain zuzen ere.

Horrez gain, IgG4-EG duten pazienteen gaiztotze arriskua gainontzeko populazioarena baino handiagoa den ikertu nahi da.

## 3. MATERIALA ETA METODOAK

Ezarritako helburuei erantzuna eman ahal izateko, gaiaren inguruan idatzitako literatura zientifikoaren errebisio narratiboa egin da. Errebisio hau aurrera eramateko, bilaketa bibliografikoa egin da. Bilaketa hori bi fasetan banatu da. Lehen fasean, datu base desberdinetan bilaketa egin eta ondoren artikuluen aukeraketa egin da. Bigarren fasean, aldiz, aukeratutako horien ebaluazioa.



Lehen faseari hasiera emateko, lanaren helburu nagusia, PIO/PICO<sup>2</sup> estrukturaren bidez egituratu da. PIO egitura hau bilaketak modu argiengan eta egokiengan egiteko lagungarria da. Horrez gain, gure helburuari erantzuten dion informazioa lortzen da, alferrikako bilaketak alde batera utziz. Modu honetan, informazio zientifiko ona lortu da. PIO estruktura honek galdera bat egitera eramaten gaitu eta, hain zuzen ere, lana galdera honen inguruan izango da.

PIO/PICO egitura erabiliz galdera hau sortu da:

Zein da IgG4-rekin erlazionaturiko gaixotasuna duen paziente baten pronostikoa?

PIO egitura:

- Patient (pazientea edo taldea): IgG4-rekin erlazionaturiko gaixotasuna
- Intervention (esku-hartzea): pronostikoa
- Outcomes (emaitzak): gaixoberritzea

Era honetan, bilaketa estrategia diseinatu ahal izan da. Hauek dira aukeratutako deskriptoreak: IgG4-related disease, prognosis, Immunoglobulin G4, relapse rate, AIP, inflammatory pseudotumor, malignancies.

Bilaketa egiteko osasun zientzietan oinarritutako hainbat datu-base erabili dira: UpToDate, DynaMed, Trip, Embase, PubMed, eta Google Scholar besteak beste. Cochrane eta Clinical Evidence baztertzuz tratamenduari buruzko informazioa soilik eskaintzen dutelako. Guztietan deskriptoreak AND operatzaile boolearraren bitartez lotuak izan dira.

Datu-base bakoitzean bilaketa eginda lortu den emaitzari iragazkiak eta barneratze eta baztertze irizpideak aplikatu zaizkio (**1. taula**), proposatutako helburuak betetzeko artikuluko egokienak aurkitu ahal izateko. Horien artean, azken 10 urteetan argitaratutako testuak izatea, hizkuntza aldetik, ingelesez idatziak izatea, kortikoideekin tratatutako pazienteen gaixoberritze ikerketa izatea eta testu osoak eskuragarri izatea. Zenbait ikerlan baztertuak izan dira oso lagin txikiarekin burutuak izateagatik (5-10 paziente) eta beraz emaitzak ez direlako oso esanguratsuak. Beste ikerketa batzuk ere alde batera utzi dira gaixoberritzeak tratatu gabeko pazienteetan soilik aztertzeagatik.

**1. taula. Bilaketa estrategiako erabilitako barneratze eta baztertze irizpideak.**

<b>Barneratze irizpideak</b>	<b>Baztertze irizpideak</b>
Kortikoideekin tratatutako pazienteen gaixoberritze ikerketak	Tratatu gabeko pazienteen gaixoberritze ikerketak
	Immunosupresoreekin soilik tratatutako pazienteen gaixoberritze ikerketak
Lagin egokiko ikerketak	Lagin oso txikiko ikerketak
Testu osoa dohainik eskuragarri duten ikerketak	Testu osoa dohainik eskuragarri ez duten ikerketak
2007-2017 bitartean argitaratutako ikerketak	2007 aurreko ikerketak

Ondoren, aipatutako irizpide horiek betetzen zituzten artikuluen balorazio sakonago bat egin da. Horretarako, artikuluko bakoitzaren laburpena irakurri da eta lanaren gaiarekin lotura zuzena zutenak aztertu dira.

Horrez gain, artikuluko aipagarrienen bibliografia berrikusi da ikerketa potentzialki garrantzitsuak identifikatzeko xedearekin.

## **4. EMAITZAK ETA EZTABAIDA**

### **4.1. BILAKETA BIBLIOGRAFIKOAREN EMAITZAK ETA ARTIKULUEN AUKERAKETA**

Metodologian azaldutako pausoak jarraituz, datu-baseetan bilaketa bibliografikoa egin da. Aipagarria da hizkuntza ezagutzek nahiko mugatu dituztela emaitzak; izan ere, argitarapen batzuk japonieraz daude. Horrez gain, IgG4-EGren pronostikoaren inguruko ikerketa asko ez daudela antzeman da.

Datu-baseetan egindako bilaketan aukeratu diren argitarapen guztiak landu egin dira eta horien arteko harremanak ezarri dira. Lanak banan-banan aztertu dira, bakoitzaren fidagarritasun-maila eta lehentasuna ezagutzeko. Horretarako, argitalpen-data, ebidentzia-mailaren arabera gomendio-gradua eta jarraian aipatutako diren CASPe-ko irizpideak<sup>3</sup> kontuan izan dira.

Azkenean, aipatutako ezaugarri horiek guztiak kontuan hartuz, bilaketa bibliografikoaren bitartez bildutako 10 atzera begirako ikerketa hartu dira aztergai.

2007-2017 urteen artean argitaratutako ikerketa lanak dira, Japonian burututakoak guztiak (**2. taula**).

**2. taula. Datu-baseetan egindako bilaketatik lanerako hautatutako artikulua.**

Egilea	Artikulua
Gaixoberritzeen ikerketa	
<b>Kubota et al</b> <sup>4</sup>	Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients.
<b>Inoue et al</b> <sup>5</sup>	IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients.
<b>Kamisawa et al</b> <sup>6</sup>	Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis.
<b>Nishimori et al</b> <sup>7</sup>	Study about steroid therapy for autoimmune pancreatitis. Annual reports of Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases
<b>Hirano et al</b> <sup>8</sup>	Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment.
<b>Ito et al</b> <sup>9</sup>	Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan.
Gaiztotzeen ikerketa	
<b>Yamamoto et al</b> <sup>10</sup>	Risk of malignancies in IgG4-related disease.
<b>Shiokawa et al</b> <sup>11</sup>	Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis.
<b>Asano et al</b> <sup>12</sup>	Association Between Immunoglobulin G4-related Disease and Malignancy within 12 Years after Diagnosis: An Analysis after Longterm Followup.
<b>Hirano et al</b> <sup>13</sup>	Incidence of malignancies in patients with IgG4-related disease.

Artikuluen kalitatea aztertzen laguntzeko CASPe-ko kohorte ikerketentzako irizpideak<sup>3</sup> jarraitu dira. Sei puntu hartzen dira kontutan batez ere, artikulua ongi egina dagoen ala ez desberdintzeko.

1. Ikerketaren gai edo helburuaren zehaztasuna. Hautatutako lanetan gaia ondo zehaztuta dago. Lehenengo sei artikuluek gaixoberritzeak aztertzea dute helburu eta beste lauek berriz, gaiztotzeak.

2. Kohortea jasotzeko egokitasuna. Baztertze eta barneratze irizpide zehatzak erabili dira, ez guztiz berdinak ikerlan guztietan. Prebalentzia baxuko gaixotasuna denez, laginak txikiak dira estudio batzuetan.

3. Emaitzak neurtzearen egokitasuna. Emaitzak modu objektiboan bildu dira. Gaixoberritzea zer den definitu da datu zehatzekin eta horiek neurtzeko proba objektiboak erabili dira (irudi frogak, analitikak, biopsiak... etab.)
4. Konfusio edo nahaste faktoreak kontuan hartzea. Kontuan izan dira tratamendu ezberdinak izan dituzten pazienteak eta gaixotasunaz gain beste zenbait arrisku faktore (diabetes mellitus, erretzea, adin nagusia) zituztenak.
5. Gaixoen jarraipenaren egokitasuna. Jarraipena laburra izan da lan gehienetan, baina ez da jarraipen luzeagoko lanik aurkitu. Aipatu behar da duela gutxi onesten hasi den gaixotasuna dela.
6. Emaitzen baliozkotasuna gure ingurunean. Ikerketa guztiak Japonian burutuak dira. Bertako elikadura eta bizi-azturak nahiko ezberdinak dira gurekiko. Ez da beste herrialdeetako artikulua fidagarri lortu.

## **4.2. HELBURUAREN GARAPENA**

Immunoglobulina G4-rekin erlazionaturiko gaixotasunaren bilakaera naturala eta pronostikoa ez dira ondo deskribatuak izan. Dirudenez gaixotasunaren pronostikoa ona da epe motzera. Epe luzerako pronostikoa ordea, ezezaguna da, hainbat faktorek baldintzatzen baitute: gaixoberritzeak, kaltetutako organoen disfuntzioek edo gaiztotze arriskuak.

### **4.2.1 Gaixoberritzearen definizioa**

Gaixoberritze bezala definitzen da erabateko sendatze edo sendatze ez-oso baten ostean, IgG4-EGren ezaugarriko nahaste serologiko, erradiologiko, histologiko edota sintomatikoak agertzen direnean. Lau kategoria hauetako nahasteak ez dira beti aldi berean ematen. Hala eta guztiz ere, gaixoberritze sintomatikoa aldaketa erradiologiko eta serologikoekin batera eman ohi da. Serumeko IgG4 kontzentrazioaren igoera soila ez da gaixoberritze kontsideratzen.

Kokapenaren arabera gaixoberritzeak pankreako edo pankrea kanpoko bezala sailkatzen dira. Gaixoberritzeak kortikoideak erretiratzeko momentuan, mantenu fasean, zein tratamendua amaitu ondoren agertu daitezke.

Aztertu diren ikerketa guztietan pazienteen kontrola egin da erremisioaren ondoren. 3-6 hilabetero irudi frogak (OTA edo RMN), azterketa fisikoa eta odol analisiak burutzen dira. Odol analisisian, IgG4 eta perfil hepatico eta pankreatikoa aztertzen dira.

#### 4.2.2 Gaixoberritze arriskua

IgG4-rekin erlazionatutako gaixotasunaren pronostikoari buruzko ikerketa gehienak azken hamarkadan egin dira. Hautatutako 6 ikerketak, 2007-2017 bitartean argitaratutako ikerketa lanak dira, Japonian burututakoak guztiak. Paziente helduekin egindako atzera-begirako behaketa ikerketak dira denak. Lagin kopurua ezberdina da, batzuetan paziente kopurua oso mugatua izanik. Lan hauetan parte hartutako paziente guztiak glukokortikoideekin tratatuak izan dira. Hala ere, administratutako dosia eta tratamenduaren iraupena ez dira berdinak izan ikerketa guztietan. Banan bana aztertuko dira aipatutako ikerketak. Guztien datu aipagarrienak taula batean bildu dira **(3. taula)**.

2017an argitaratu berri den Kubota et al.<sup>4</sup>-ek egin zuten ikerketan Japoniako 22 zentrotako IgG4-EG zuten 510 paziente behatu ziren. Hau da aurkitu den lagin handieneko ikerketa. Batezbeste  $61,1 \pm 40,8$  hilabetetan zehar egin zen paziente hauen jarraipena. Paziente gehienek PAIz gain beste agerpen batzuk zituzten: kolangitis esklerosatzailea %17,3 (88/510), dakrioadenitia edota sialadenitia %20,4 (104/510) eta peritoneo-atzeko fibrosia %11,2 (57/510). IgG4-ren serumeko batezbesteko maila 401 mg/dl-koa izan zen. Guztietatik, 158 pazienteek (%30,9) izan zuten gaixoberritzeren bat. Horietatik 12 pazienteek bigarren gaixoberritze bat nozitu zuten eta seik, hirugarren gaixotze bat. Lan honen arabera gaixoberritzeen %10 lehenengo urtean eman zen, %11 bi urtetara, %25,8 hiru urtetara, %30,9 lau urtetara eta %35,1 bost urtetara.

Ildo beretik, Inoue et al.<sup>5</sup>-en 2015eko lanean aztertutako 235 pazienteetatik, 183 izan ziren kortikoideekin tratatuak. Batezbeste 37 hilabeteko jarraipena egin zen eta 183 paziente horietatik, %24ak gaixoberritzeren bat izan zuela ikusi zen. Bederatzi pazienteek, bi gaixoberritze edo gehiago izan zituzten. Kasuen %32an gaixoberritzea pankrean izan zen, %41ean pankreatik kanpo eta %27an bietan.

Bestalde, Kamisawa et al.<sup>6</sup>-ek 2009an egin zuten lanean, gaixoberritzeak kortikoideekin tratatuak izan zirenen %24ean eman zirela ikusi zen. 451 paziente

tratatu ziren kortikoideekin eta batezbeste 36 hilabetez jarraituak izan ziren. Gaixoberritzea izan zuten 110 pazienteen artean, %32 tratamendu osteko lehen 6 hilabeteetan izan zen, %56 lehen urtean eta %92 lehen hiru urteetan zehar.

Pankrea Gaixotasun Tratagaitz Batzordearen ikerketaren<sup>7</sup> arabera, PAI zutenen 96 pazienteetatik, hogeita hemezortzik (%40) gaixoberritzea izan zuten kortikoide mantenu terapia jaso izan arren. Gaixoberritzea 19 (%50) kasuetan pankrean soilik eman zen, 11(%29) kasuetan pankrea kanpoko lesioak agertu ziren eta 8 pazienteek bi motatako eritasunak pairatu zituzten. Horrez gain, ikerketa honetan >5mgko mantenu tratamendua jaso zuten pazienteek, nabarmenki gaixoberritze gutxiago izan zituzten jaso ez zutenek baino, %26 eta %54 hurrenez hurren.

Honekin lotuta, Hirano et al.<sup>8</sup>-en 2007ko ikerketan tratatu gabeko 23 paziente eta kortikoideekin tratatutako 19 paziente jarraitu ziren. Kortikoideekin tratatutako 19 pazienteak 23 hilabetez jarraituak izan ziren. Horietatik seik (%31,6), gaixoberritzea izan zuten. Erdiak, ikterizia izan zuten behazun hodiaren urruneko estenosiagatik. Gaixoberritze hauen %5,1 lehenengo urtean zehar izan zirela adierazi zen eta %19,5a bigarren urtean. Tratatu gabekoen artean gaixoberritzeak kasuen %70ean ikusi ziren.

Azkenik, Ito et al.<sup>9</sup>-en 2007ko lana ere analizatu da. Bertan pazienteen %28,6ak gaixoberritzea izan zutela ikusi zen. Kontuan izan behar da lan hau dela lagin txikiena duena, 14 paziente soilik, eta beraz ez dela oso esanguratsua.

Aztertutako ikerketa guztietan gaixoberritzeak erregistratu dira. Gaixoberritze gehien Nishimori et al.<sup>7</sup>-en ikerketan deskribatzen dira, %40 eta gutxien Inoue et al.<sup>5</sup> eta Kamisawa et al.<sup>6</sup>-en lanean ikusi dira, gaixoen %24. Aipatzekoa da emaitzetan alde handiegirik ez dagoela. Hala ere, kontuan izan behar da bai Inoue et al.<sup>5</sup> zein Kamisawa et al.<sup>6</sup>-en ikerketek esangura handiagoa dutela lagin handiagoarekin eginak baitira, 183 eta 451 hurrez hurren. Aldiz, Nishimori et al.<sup>7</sup>-en lanean 96 paziente soilik aztertu dira.

Aitzitik esan bezala, zenbait ikerketetan<sup>5,6</sup> paziente batzuk gaixoberritze bat baino gehiago izan dituztela ikusi da.

Horrez gain, hauetariko artikulu batzuetan kortikoideekin tratatutako pazienteen gaixoberritze kopurua aztertzeaz gain, tratatu gabekoena ere behatu da<sup>5,6,8,9</sup>. Guztietan tratatu gabeko pazienteetan gaixoberritze gehiago antzeman dira.

3.taula. Gaixoberritzea kortikoterapia ondoren.

Egilea	Ikerketa mota	Argitalpen urtea	Herrialdea	Paziente kopurua	Kortikoideen hasierako dosia (2-4 astez)	Gaixoberritzeak n (%)	Kokapena			Jarraipenaren iraupena
							Pankrea n (%)	Pankreatik kanpo n (%)	Bietan n(%)	
Kubota et al <sup>4</sup>	Atzera begirakoa	2017	Japonia	510	0,5-0,7mg/kg/e	158 (30,9)	94 (54)	64 (40,5)		Batezbestekoa 61,1 ± 40,8 hilabete
Inoue et al <sup>5</sup>	Atzera begirakoa	2015	Japonia	183	20-60mg/e	44 (24)	14 (32)	18 (41)	12 (27)	Mediana 37 hilabete
Kamisawa et al <sup>6</sup>	Atzera begirakoa	2009	Japonia	451	20-60mg/e	110 (24)	57(51,8)	53 (48,1)	—	Mediana 36 hilabete
Nishimori et al <sup>7</sup>	Atzera begirakoa	2008	Japonia	96	30-40mg/e	38 (40)	19 (50)	11 (29)	8 (21)	—
Hirano et al <sup>8</sup>	Atzera begirakoa	2007	Japonia	19	25-50mg/e	6 (31,6)	3 (50)	3 (50)	—	Mediana 23 hilabete (4-45 hilabete)
Ito et al <sup>9</sup>	Atzera begirakoa	2007	Japonia	14	30-40mg/e	4 (28,6)	—	—	—	—

Aitzitik aipatu bezala Immunoglobulina G4-rekin erlazionaturiko gaixotasunaren bilakaera naturala eta pronostikoa ez dira ondo deskribatuak izan. Epe luzearako pronostikoa, ezezaguna da.

Gaixoberritze arrisku zehatza ez da guztiz argitu. Izan ere, burutu diren ikerketen lagina nahiko mugatua da eta guztiak atzera-begirako behaketa lanak dira. Horrez gain, ikerketa batzuetatik besteetara gaixoen barneratze irizpide desberdinak erabili dira. Gainera, gaixoberritzearen definizioa ez da hertsiki berdina izan lan guztietan, oso antzekoa izan den arren. Kortikoterapiaren dosi eta iraupena ere ez da berdina izan paziente guztietan. Jarraipena denboran zehar ere ez da berdina izan, baina orokorrean jarraipen motzeko ikerlanak dira. Bestalde, esan behar da ikerketa guzti hauek paziente asiaticoen soilik egin direla.

Aztertutako estudio gehienek, pankreatitis autoinmuneak duten pazienteak soilik hartzen dituzte kontuan, pankreatik kanpokoko lesioak dituztenak aldera batera utziz. Pankreatik kanpoko manifestazioak soilik dituzten gaixoen ikerketa gutxi batzuk egin dira, baina lagin oso mugatuarekin eta jarraipen motzekoak.

Beraz, gaixoberritze arriskua guztiz zehaztu ez den arren, gaixoberritzeko arriskua dagoela esan daiteke, kortikoideen tratamendua jaso ez dutenetan, zein jaso dutenetan. Azken hauetan arriskua baxuagoa izanik.

#### **4.2.3 Gaiztotze arriskua**

Zenbait ikerlanetan IgG4-EGren eta gaiztotze arrisku areagotuaren arteko lotura egin da, gaiztotzea hainbat organo eta ehun ezberdinetan agertu daitekeelarik. Beste zenbait lanetan, ordea, populazio orokorrean eta IgG4-EG duten pazienteetan gaiztotze arriskua berdina dela azpimarratu da.

2012an argitaratutako Yamamoto et al<sup>10</sup>-ek egin zuten ikerketan IgG4-EG zuten 106 paziente behatu ziren. Batezbeste 3,1 urtetan zehar egin zen paziente hauen jarraipena, maximoa 14,3 urte izan zirelarik. Gaiztotzeak 11 pazienteetan (%10,4) agertu ziren. Hainbat motatako minbiziak adieraziz: biriketako minbizia, koloneko minbizia eta linfoma. Lortutako emaitzek IgG4-EG duten pazienteen gaiztotze intzidentzia Japoniako gainontzeko populazioan baino 3,5 aldiz handiagoa zela adierazi zuten.



Honekin lotuta, Shiokawa et al <sup>11</sup>-en 2013ko lanean 108 paziente ikertu ziren. Batazbesteko 3,3 urteko jarraipena egin zen. Horrela, 18 minbizi deskribatu ziren 15 pazienteetan. Gehien bat urdaileko minbizia eman zen, 7 kasu. Horrez gain, birika eta kolon minbizia eta linfoma ere agertu ziren. Gaiztotzeko arriskua, kontroleko taldearena baino altuagoa zela ondorioztatu zen. Intzidentzia estandarizatuaren proportzioa 2.07 (%95 konfiantza tartea 1.4-3.9) izan zen.

Ildo beretik, Asano et al <sup>12</sup>-en 2015eko lanean 158 paziente aztertu ziren. Horietatik pankrea kanpoko lesioak 103 kasutan deskribatu ziren. Jarraipena batezbestez  $5,95 \pm 4,48$  urtekoa izan zen. Guztira 36 gaiztotze eman ziren, 34 pazienteetan. Gehien agertu ziren minbiziak honakoak izan ziren: birika, kolon eta prostata minbizia, bost kasu bakoitzeko; pankrea eta urdail minbizia, lau kasu bakoitzeko; bi linfoma kasu eta gainontzekoak beste hainbat organotan. Lan honen arabera gaiztotze arriskua esanguratsuki altuagoa da populazio orokorrean baino. Intzidentzia estandarizatuaren proportzioa 2.01 (%95 konfiantza tartea 1.34-2.69) izan zen. Gainera, serumeko IgG4 kontzentrazio altuagoa zuten pazienteetan arriskua altuagoa zela behatu zen.

Hirano et al <sup>13</sup>-en 2014ko lanean, ordea, IgG4-EG zuten pazienteen gaiztotze arriskua populazio orokorraren antzekoa zela ondorioztatu zen. Lan honetan 113 paziente aztertu ziren. 95 pazienteek PAI zuten eta batezbeste 73 hilabetez jarraitu ziren. 15 gaiztotze agertu ziren 14 pazienteen artean. IgG4-EG zutenen kalkulaturako intzidentzia estandarizatuaren proportzioa ez zen esanguratsua izan 1.04 (%95 konfiantza tartea 0.57-1.75). Hau da, gaiztotzeen intzidentzia antzekoa izan zen IgG4-EG zutenen eta adin eta sexu berdineko kontroleko taldearen artean.

Aipaturako lehen hiru ikerketen <sup>10,11,12</sup> emaitzak eta Hirano et al <sup>13</sup>-en emaitzak ez datoz bat. Emaitza hauen arteko desadostasuna, estudioa egiterako garaian jarraitutako protokolo ezberdinengatik izan daiteke. Izan ere, Hirano et al <sup>13</sup>-en lanean IgG4-EG diagnostikatzerako garaian gaiztotzeren bat zuten pazienteak baztertu egin ziren. Beste lanetan aldiz, IgG4-EG diagnostikatzerako garaian minbizia zuten pazienteak kontuan hartu ziren.

Beraz, dirudienez, IgG4-EG duten gaixoei arrisku altuagoa dute gaiztotzeak izateko. Hala ere, paziente hauek hertsiki jarraitzen direnez eta irudi froga gehiago egiten

zaizkietenez populazio orokorrari baino, minbizi gehiago diagnostikatzen direla pentsatu daiteke.

## **5. ONDORIOAK**

IgG4-EGren organo ezberdinetako asalduren bilakaera ez dago ondo definituta. Asaldura guztiek kortikoideekiko berehalako erantzuna dute. Hala ere, tratamenduaren hasierako dosia eta mantenu tratamenduaren premia eztabaidan dago. Gaur egun tratamenduaren aukera kasuaren arabera egiten da, ez dago adostasun zehatzik. Dirudenez, mantenu tratamendua jaso ez duten pazienteen gaixoberritze arriskua handiagoa da. Kontran, kortikoideen gehiegizko erabilerak duen erikortasuna jakina da. Gai honen inguruan ikerketa gehiago behar dira. Bestalde, tratatu gabeko pazienteetan gaixoberritze arriskua handiagoa dela ikusi da.

Dena den, gaixoberritzeko arriskua dagoela ikusirik interesgarria litzateke berriz gaixotzeko dauden arrisku faktoreen azterketa egitea. Horrela, gaixoberritzeen prediktoreak ezagutu eta gaixotasunari aurrea hartu ahal izateko, gaixoberritze batek sortu ditzakeen fibrosi eta kalteak saihestuz eta pronostikoa hobetuz. Izan ere, aurretik esan den bezala, serumeko IgG4 kontzentrazioaren igoera soila ez da gaixoberritze kontsideratzen, baina prediktorea izan liteke.

Gaiztotzeei dagokionez, IgG4-EG duten pazienteetan minbiziak konplikazio posibleak izan daitezkeela dirudi. Hori horrela izanik, komenigarria litzateke paziente hauen jarraipen estua egitea.

Beraz, jarraipen luzeko ikerketa prospektiboak behar dira, paziente kopuru handiagoarekin eta IgG4-EGren hainbat manifestazio dituzten pazienteekin. Kontziente izanik, orain dela gutxi onesten hasi den gaixotasuna dela eta prebalentzia baxukoa.

## **6. ESKERRAK**

Eskerrik beroenak Xabier Zubeldiari gradu amaierako lan hau aurrera eramaten laguntzeagatik eta aholku onak emateagatik.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, Chari ST, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart PA, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahashi H, Takahira M, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster GJ, Witzig TE, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Jul;67(7):1688-99.
2. Mámedio da Costa C, De Mattos CA, Cuce MR. Estrategia PICO para la construcción de la pregunta de investigación y la búsqueda de evidencias. *Rev Latinoam Enfermagem.* 2007; 15(3).
3. Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender Estudios de Cohortes. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno II. p.23-27.
4. Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Shiomi H, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Kanno A, Sakagami J, Itoi T, Ito T, Ueki T, Nishino T, Inui K, Mizuno N, Yoshida H, Sugiyama M, Iwasaki E, Irisawa A, Shimosegawa T, Takeyama Y, Chiba T. Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients. *J Gastroenterol.* 2017 Jan 6.
5. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K, Okumura K, Toshima F, Toyama J, Minami T, Matsui O, Gabata T, Zen Y. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore).* 2015 Apr;94(15):e680.
6. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, Okumura F, Nishikawa T, Kobayashi K, Ichiya T, Takatori H, Yamakita K, Kubota K, Hamano H, Okamura K, Hirano K, Ito T, Ko SB, Omata M. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2009 Nov;58(11):1504-7.

7. Nishimori I, Otsuki M. Study about steroid therapy for autoimmune pancreatitis. Annual reports of Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases supported by Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. 2008;137–44.
8. Hirano K, Tada M, Isayama H, Yagioka H, Sasaki T, Kogure H, Nakai Y, Sasahira N, Tsujino T, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut*. 2007 Dec;56(12):1719-24.
9. Ito T, Nishimori I, Inoue N, Kawabe K, Gibo J, Arita Y, Okazaki K, Takayanagi R, Otsuki M. Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol*. 2007 May;42 Suppl 18:50-8.
10. Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Ishigami K, Yajima H, Shimizu Y, Obara M, Yamamoto H, Himi T, Imai K, Shinomura Y. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*. 2012 Jun;22(3):414-8.
11. Shiokawa M, Kodama Y, Yoshimura K, Kawanami C, Mimura J, Yamashita Y, et al. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:610-7. 17.
12. Asano J, Watanabe T, Oguchi T, Kanai K, Maruyama M, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Matsumoto A, Kawa S. Association Between Immunoglobulin G4-related Disease and Malignancy within 12 Years after Diagnosis: An Analysis after Longterm Followup. *J Rheumatol*. 2015 Nov;42(11):2135-42.
13. Hirano K, Tada M, Sasahira N, Isayama H, Mizuno S, Takagi K, Watanabe T, Saito T, Kawahata S, Uchino R, Hamada T, Miyabayashi K, Mohri D, Sasaki T, Kogure H, Yamamoto N, Nakai Y, Yoshida H, Ito Y, Akiyama D, Toda N, Arizumi T, Yagioka H, Takahara N, Matsubara S, Yashima Y, Koike K. Incidence of malignancies in patients with IgG4-related disease. *Intern Med*. 2014;53(3):171-6.
14. Moutsopoulos HM, Fragoulis GE, Stone JH. Overview of IgG4-related disease. UpToDate. Erabilgarri: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-igg4-related-disease> . [Kontsulta 2017 urtarrila].
15. Vasaitis L. IgG4-related disease: A relatively new concept for clinicians. *Eur J Intern Med*. 2016 Jan;27:1-9.

16. Cheuk W, Chan JK. IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. *Adv Anat Pathol*. 2010 Sep;17(5):303-32.
17. Uchida K, Tanaka T, Gershwin ME, Okazaki K. The Geoepidemiology and Clinical Aspects of IgG4-Related Disease. *Semin Liver Dis*. 2016 Aug;36(3):187-99.
18. Yamamoto M, Nojima M, Takahashi H, Yokoyama Y, Ishigami K, Yajima H, Shimizu Y, Tabeya T, Matsui M, Suzuki C, Naishiro Y, Takano K, Himi T, Imai K, Shinomura Y. Identification of relapse predictors in IgG4-related disease using multivariate analysis of clinical data at the first visit and initial treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jan;54(1):45-9.
19. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Tanaka M; Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol*. 2010 May;45(5):471-7.