

Enfermedad relacionada con IgG4

IgG4-related disease.

Marysol Lendechy-Velázquez, Alejandra Hernández-Delgado

Resumen

Se describe el caso de dos pacientes de 67 y 68 años de edad, ambos tenían como antecedente de importancia tabaquismo e iniciaron su padecimiento con organomegalia y globulinas séricas elevadas. El primer paciente tuvo parotidomegalia, xerostomía, xeroftalmia, uveítis de repetición y neumonitis intersticial; mediante biopsia de glándula salival menor se estableció el diagnóstico de enfermedad sistémica relacionada con IgG4 (ER-IgG4). El segundo paciente tuvo crecimiento tiroideo generalizado y tiroides de consistencia pétrea, se realizó tiroidectomía y el resultado de biopsia fue tiroiditis de Riedel (enfermedad órgano-específica de tiroides relacionada con IgG4). La manifestación inicial de la ER-IgG4 puede ser muy inespecífica. Los casos que se comunican tenían manifestaciones que pudieran confundirse con síndrome de Sjögren o sarcoidosis (caso 1) y con cáncer tiroideo (caso 2).

PALABRAS CLAVE: IgG4; tiroiditis de Riedel; flebitis; esclerosis.

Abstract

This paper reports the case of two patients of 67 and 68 years old, both had a history of smoking and they started suffering with organomegaly and elevated serum globulins. The first patient presented parotidomegaly, xerostomia, xerophthalmia, recurrent uveitis and interstitial pneumonitis; a minor salivary gland biopsy was performed, which confirmed the diagnosis of systemic disease related to IgG4. The second patient presented a stony thyroid tumor, thyroidectomy was performed and the result of biopsy was Riedel's thyroiditis (organ-specific thyroid disease related to IgG4). The initial presentation of the disease by IgG4 can be very nonspecific. The manifestations presented by the patients can be confused with Sjögren's syndrome or sarcoidosis (case 1) and with malignancy (case 2).

KEYWORDS: IgG4; Riedel's thyroiditis; Phlebitis; Sclerosis.

¹ Internista y reumatóloga. Práctica privada en Xalapa, Veracruz, México.

² Estudiante de la Universidad Veracruzana Campus Xalapa, Veracruz, México.

Recibido: 13 de mayo 2018

Aceptado: 6 de julio 2018

Correspondencia

Marysol Lendechy Velázquez
lendechymarysol@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Lendechy-Velázquez M, Hernández-Delgado A. Enfermedad relacionada con IgG4. Med Int Méx. 2019 marzo-abril;35(2):313-320.

<https://doi.org/10.24245/mim.v35i2.2226>

ANTECEDENTES

La enfermedad sistémica relacionada con IgG4 es una condición fibroinflamatoria sistémica con afectación multiorgánica, caracterizada por concentraciones elevadas de IgG4 en suero, tumefacción e infiltración de tejido por células plasmáticas positivas para IgG4.¹ Afecta más comúnmente el páncreas, las glándulas lagrimales y salivales, aunque puede afectar casi cualquier órgano (**Cuadro 1**). Se considera una enfermedad poco frecuente, su prevalencia en Japón es de 2.63-10.2 casos por millón de habitantes, con incidencia de 336-1300 casos nuevos por año.¹ En México se desconoce la incidencia.

La enfermedad sistémica relacionada con IgG4 afecta predominantemente a hombres entre la sexta y séptima décadas de la vida, en proporción hombre:mujer de 3:1.²

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente masculino de 67 años de edad, con antecedente de tabaquismo (índice tabáquico

Cuadro 1. Enfermedades incluidas en el espectro de enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4)

Pancreatitis autoinmunitaria
Hipofisisis autoinmunitaria
Pseudotumor orbital
Enfermedad de Mikulicz
Tumor de Küttner
Tiroiditis de Riedel
Fibrosis cervical idiopática
Neumonitis intersticial
Colangitis esclerosante
Mesenteritis esclerosante
Nefritis túbulo-intersticial
Fibrosis eosinofílica angiocéntrica
Fibrosis retroperitoneal
Aortitis linfoplasmocitaria
Aneurisma aórtico inflamatorio

co de 6 paquetes/año). Inició en 2009 con uveítis anterior derecha, así como xerostomía y xeroftalmia, los episodios de uveítis se repitieron uno cada año hasta 2017. Fue enviado al servicio de Reumatología en 2017 por el de Oftalmología para búsqueda etiológica de la uveítis. A la exploración se documentó: xeroftalmia, prueba de Schirmer bilateral positiva, disminución de la poza salival y múltiples caries dentales. En los estudios de laboratorio destacaron globulinas elevadas en pruebas de funcionamiento hepático y VSG elevada. Los resultados de laboratorio fueron los siguientes: hemoglobina: 12 g/dL, leucocitos: 4740/mm³, plaquetas 207,000, globulinas séricas: 4.44 g/dL y VSG 36 mm/h.

En agosto de 2017 se realizó biopsia de glándula salival menor y mediante microscopía de luz se corroboró denso infiltrado inflamatorio con formación de folículos linfoides ricos en células plasmáticas; por la existencia de células plasmáticas abundantes en la microscopía de luz se realizó inmunohistoquímica para IgG y subclases por la sospecha de enfermedad sistémica relacionada con IgG4. La relación IgG4/IgG fue mayor a 40% y mediante este resultado se confirmó el diagnóstico de enfermedad sistémica relacionada con IgG4 (**Figura 1**). Recibió tratamiento con prednisona 10 mg/día y azatioprina 50 mg/día, con lo que tuvo alivio de la xeroftalmia y xerostomía. En diciembre de 2017 padeció tos productiva, disnea de medianos esfuerzos que evolucionó a pequeños esfuerzos y fiebre cuantificada de hasta 39°C, fue evaluado en enero de 2018 y se encontró neumonitis intersticial por tomografía axial computada de alta resolución (TACAR) (**Figura 2**). Recibió tres bolos de metilprednisolona de 1 g y posteriormente inducción a la remisión con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día y azatioprina 75 mg/día, con lo que tuvo remisión completa. En este caso no se tomaron anticuerpos antinucleares, anti-Ro, anti-La, medición de subclases de globulinas séricas ni

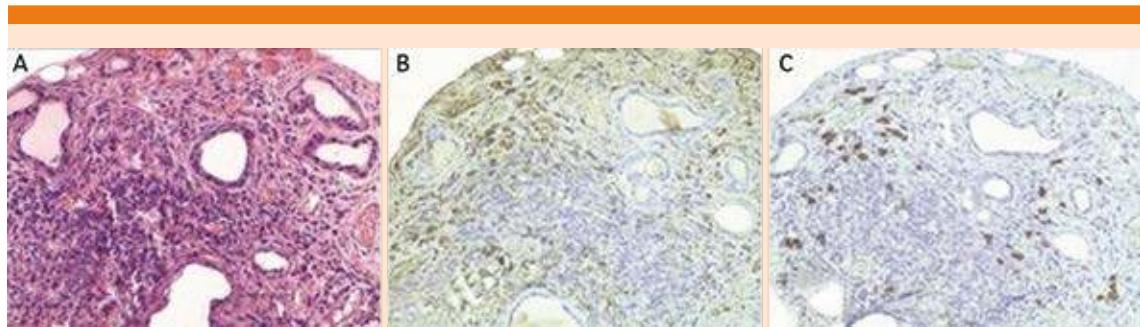


Figura 1. Glándulas salivales menores: con tinción HE y mediante microscopía de luz se observa denso infiltrado inflamatorio, con formación de folículos linfoides, rico en células plasmáticas y fibrosis que destruyen acinos (20X). Las reacciones de IHQ evidenciaron incremento en el número de células plasmáticas productoras de IgG4 con relación IgG4/IgG > 40% (B: IgG; C: IgG4, 20X).

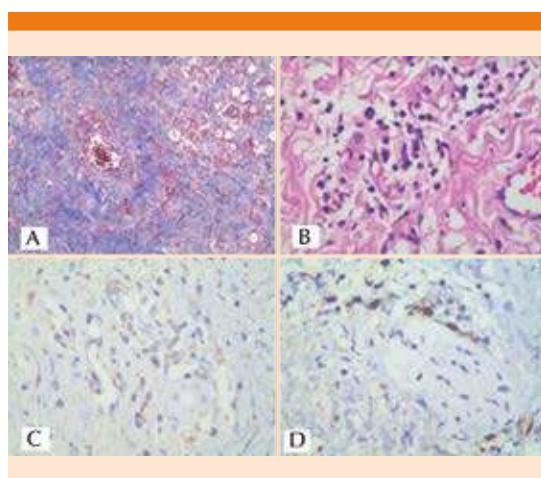


Figura 2. Aspecto histológico de la glándula tiroidea, extensa fibrosis, evidente con la tinción tricrómica de Masson, se observa fleboesclerosis con obliteración de la luz y fibrosis esteriforme que rodea a la vena y acinos glandulares (A: Masson 10X). El infiltrado inflamatorio es linfoplasmocitario (B: HE 40X), con escasos folículos linfoides. Las reacciones de IHQ dirigidas contra IgG y IgG4 evidenciaron incremento de la proporción de células IgG4 (C: IgG; D: IgG4 40X).

Caso 2

Paciente masculino de 68 años de edad con antecedente familiar de cáncer laríngeo y gástrico por rama materna, tabaquismo (índice tabáquico de 3 paquetes/año) y antecedente personal de diabetes mellitus 2 controlada. Inició su padecimiento actual en noviembre de 2016 con crecimiento rápido de la glándula tiroidea y dolor local, odinofagia y faringodinia. Fue valorado por el endocrinólogo y en la exploración se observó glándula tiroidea aumentada de forma generalizada y de consistencia pétrea. Se realizaron estudios de laboratorio en los que destacaron globulinas séricas elevadas en pruebas de funcionamiento hepático y VSG elevada. Los resultados de laboratorio fueron los siguientes: hemoglobina: 14.1 g/dL, leucocitos: 9000/mm³, plaquetas: 296,000, globulinas séricas 4.0 g/dL, VSG 30 mm/anticuerpos antitiroideos negativos. El ultrasonido tiroideo mostró un nódulo sólido de 3 x 4 cm en el lóbulo tiroideo derecho y 2 nódulos sólidos < 1 cm en el lóbulo tiroideo izquierdo. Por la exploración física (glándula tiroidea pétrea), el rápido crecimiento y los síntomas relacionados se realizó tiroidectomía total ante la sospecha de cáncer de tiroides. El

IgG4 sérica, porque se estableció el diagnóstico definitivo por biopsia.

resultado histopatológico de la pieza quirúrgica fue tiroiditis de Riedel (**Figura 3**) debido a que en la microscopia de luz se encontró extensa fibrosis, con la tinción tricrómica de Masson se observó fleboesclerosis con obliteración de la luz y fibrosis esteriforme que rodeaba la vena y acinos glandulares. El infiltrado inflamatorio era linfoplasmocitario con escasos folículos linfoides. Por la existencia de infiltrado plasmocitario y de la fibrosis esteriforme se realizó medición de IgG y subclases mediante inmunohistoquímica. En inmunohistoquímica la relación IgG4/IgG fue mayor a 40%. En este caso no se efectuó medición de subclases de globulinas porque el diagnóstico se confirmó por la biopsia.

DISCUSIÓN

Debido a la baja incidencia de la enfermedad sistémica relacionada con IgG4 no existe un criterio internacionalmente aceptado para su diagnóstico. Debido a que Japón tiene las cohortes más grandes del mundo, los investigadores de este país en 2011 (Umeshara y colaboradores) propusieron criterios diagnósticos simplificados (**Cuadro 2**).¹ De acuerdo con los criterios de Umehara y colaboradores, la suma de manifestaciones clínicas, la histopa-

Cuadro 2. Criterios diagnósticos Umehara 2011 para ER-IgG4

- | |
|--|
| 1) Afección a órgano |
| 2) IgG4 sérica > 143 mg/dL |
| 3) Infiltrado linfoplasmocitario denso con > 10 células plasmáticas IgG4/HPF, proporción de células IgG4/IgG total > 40% o ambas situaciones |

Definitivo Pacientes que cumplen con los tres criterios

Probable Pacientes que cumplen los criterios 1 y 2

Possible Pacientes que cumplen los criterios 1 y 3

HPF: campo de alto poder.

tología y la serología definen la probabilidad de padecer enfermedad sistémica relacionada con IgG4. De tal forma que un paciente tendrá diagnóstico definitivo si cumple los tres criterios y diagnóstico probable/possible si cumple dos.¹

Los criterios intentan facilitar el diagnóstico de esta enfermedad; sin embargo, en el caso de una biopsia positiva para enfermedad sistémica relacionada con IgG4 y concentraciones séricas negativas de IgG4 el diagnóstico sería probable; éste es uno de los puntos débiles de los criterios, porque la biopsia es la herramienta clave en el diagnóstico confirmatorio de la enfermedad sistémica relacionada con IgG4. En definitiva, si la biopsia cumple con los criterios por inmunohistoquímica, la enfermedad sistémica relacionada con IgG4 queda confirmada.

Respecto a las concentraciones séricas de IgG4, no siempre se encuentran elevadas en los pacientes en los que se llega a un diagnóstico por biopsia.² La sensibilidad de la IgG4 sérica varía entre 50 y 90%, con especificidad altamente variable y tan baja como 60%.³ Lo anterior explica por qué algunos pacientes con biopsia positiva para enfermedad sistémica relacionada con IgG4 tienen concentraciones séricas normales de IgG4. Existen ventajas indudables de esta prueba, porque sólo se requiere una muestra en suero y la mayor ventaja se encuentra en

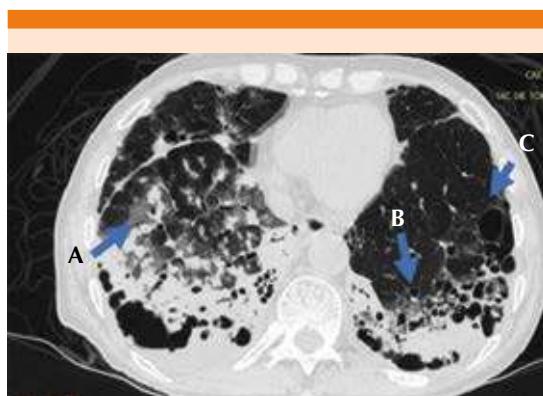


Figura 3. Tomografía axial computada de alta resolución. **A.** Vidrio deslustrado. **B.** Panal de abeja. **C.** Bulas.



la pancreatitis autoinmunitaria (reconocida como enfermedad específica de órgano dentro del espectro de IgG4) porque la especificidad alcanza 85% y, además, éste es un órgano en el que la biopsia es técnicamente complicada por encontrarse en el retroperitoneo. La mayor desventaja de esta herramienta es que se requieren estudios de laboratorios especializados para obtener un resultado confiable y que las concentraciones elevadas de IgG4 sérica puede encontrarse en otros padecimientos, como neoplasias, infecciones y otras enfermedades autoinmunitarias.

Por lo anteriormente expuesto, debe considerarse siempre la toma de biopsia (si el órgano es de fácil acceso para tal procedimiento) con medición de inmunohistoquímica de IgG y subclases, con el objetivo de confirmar el diagnóstico y para excluir otros diagnósticos, como síndrome de Sjögren, sarcoidosis y neoplasias.

La histopatología es indispensable para el diagnóstico de enfermedad sistémica relacionada con IgG4. El diagnóstico se basa en los hallazgos histopatológicos: infiltración linfoplasmocítica rica en células plasmáticas positivas para IgG4 combinadas con fibrosis estoriforme y flebitis obliterante. Para que la biopsia sea positiva debe cumplir los siguientes criterios: > 10 células IgG4+/HPF(campo de alto poder) y una relación IgG4/IgG > 40%. Mediante microscopia de luz los hallazgos clave para la sospecha diagnóstica son: fibrosis estoriforme, flebitis obliterante y eosinofilia moderada.

El médico debe orientarse a partir de las manifestaciones clínicas descritas, los hallazgos radiológicos de fibrosis, organomegalia o adenopatías, la elevación de las concentraciones séricas de IgG4 en ausencia de otra explicación y los hallazgos patológicos, pero siempre debe realizar biopsia para excluir diagnósticos diferenciales.^{4,5}

Diagnósticos diferenciales

El primer caso con las manifestaciones iniciales nos llevó a pensar como primera posibilidad diagnóstica enfermedad sistémica relacionada con IgG4; lo anterior debido a que era un hombre anciano con xerostomía, xeroftalmia, uveítis de repetición y neumonitis intersticial. Los diagnósticos diferenciales en este paciente, además de la enfermedad sistémica relacionada con IgG4 fueron: enfermedad de Mikulicz (MD), síndrome de Sjögren⁶ y síndrome de Heerfordt-Waldenström (afectación uveoparotídea asociada con sarcoidosis).

La enfermedad de Mikulicz se ha incluido en el espectro de enfermedad relacionada con IgG4, pero representa una condición única que implica aumento de volumen de glándulas salivales y lagrimales. Los hallazgos de laboratorio en la enfermedad sistémica relacionada con IgG4 a menudo son poco contundentes, los marcadores de inflamación, como velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR), pueden estar elevados o ser normales a pesar de la enfermedad activa en una proporción alta de pacientes. Los anticuerpos antinucleares, los anticuerpos anti-Ro y anti-La son negativos en la mayoría de los pacientes, las concentraciones bajas de complemento C3 y C4 son frecuentes y se encuentran concentraciones elevadas de IgG4 sérica en 40% de los pacientes. En la histopatología destacan la inflamación linfoplasmocelular, la fibrosis y la flebitis obliterante y el predominio de IgG4 en la inmunohistoquímica.⁶

El síndrome de Sjögren afecta predominantemente a mujeres jóvenes, con xerostomía y xeroftalmia, ANA (90%) y anti-Ro (50%).⁷ Las diferencias histopatológicas son útiles para distinguir ambas enfermedades. La infiltración de células plasmáticas IgG4 positivas en el tejido es frecuente en pacientes con enfermedad sistémica relacionada con IgG4, pero no en el síndrome

de Sjögren.⁷ La expansión de las células plasmáticas IgG4 positivas con fibrosis o esclerosis es un hallazgo histopatológico importante en enfermedad sistémica relacionada con IgG4, pero inusual en el síndrome de Sjögren.⁸

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa que comúnmente se manifiesta con tos, disnea, fiebre, pérdida de peso, artralgias y eritema nodoso.⁹ El síndrome de Heerfordt-Waldenström, o fiebre uveoparotídea, se caracteriza por parotidomegalia, parálisis del nervio facial, uveítis anterior y fiebre.^{10,11} A diferencia de las dos enfermedades anteriores, el síndrome de Heerfordt-Waldenström se manifiesta más comúnmente en mujeres jóvenes¹¹ y el dato más importante es la parálisis del nervio facial.⁹ El diagnóstico se apoya con una concentración sérica elevada de enzima convertidora de angiotensina y biopsia de ganglio linfático que demuestre granulomas no caseificantes.¹¹

En el segundo caso fue más complicado pensar de primera intención en tiroiditis de Riedel, debido a la carga familiar importante para la aparición de neoplasias y porque la causa más frecuente de crecimiento pétreo de la glándula tiroidea es la neoplasia maligna; sin embargo, los hallazgos histopatológicos confirmaron el diagnóstico de enfermedad sistémica relacionada con IgG4. En este caso se trataba de un hombre de 68 años de edad con antecedente familiar de cáncer laríngeo que tuvo rápido crecimiento de la glándula tiroidea y de consistencia pétrea concomitante con síntomas compresivos (dolor local y odinofagia); lo anterior sugirió fuertemente el diagnóstico de neoplasia tiroidea maligna. La biopsia, sin embargo, reveló tejidos fibrosos densos sugerentes de tiroiditis de Riedel.

La tiroiditis de Riedel es una enfermedad benigna caracterizada por tejidos fibrosos densos que reemplazan a la glándula tiroides e invaden las estructuras adyacentes,¹² las manifestaciones clí-

nicas de tiroiditis de Riedel son inespecíficas y su importancia radica en su capacidad para imitar el carcinoma tiroideo invasivo.¹³ La mayoría de los pacientes tienen bocio no doloroso y no sensible que puede aparecer gradual o repentinamente y puede producir síntomas de presión, como disnea y disfagia, además de ronquera con parálisis de las cuerdas vocales; la linfadenopatía cervical no está presente.¹³ Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos, generalmente los marcadores de inflamación se encuentran elevados, los anticuerpos antitiroideos pueden o no ser positivos, se han encontrado anticuerpos antitiroideos en 67% de los pacientes.¹⁴ El diagnóstico definitivo se establece sólo por biopsia. No es posible llegar al diagnóstico con la aspiración con aguja fina porque la fibrosis densa impide la aspiración adecuada de la glándula, además, la reacción fibrótica puede ser difícil de distinguir de la que rodea a un carcinoma indiferenciado, por lo que en el caso de nuestro paciente fue necesario realizar tiroidectomía total ante la sospecha de cáncer de tiroides. La cirugía se efectúa para establecer el diagnóstico, excluir malignidad y aliviar la compresión traqueal.¹³

En ninguno de los dos casos se realizó toma de IgG4 sérica, porque la biopsia estableció el diagnóstico definitivo.

En el caso 1 se hizo biopsia de glándula salival menor en agosto de 2017 con resultado histopatológico de abundante infiltrado inflamatorio de predominio linfoplasmocitario, macrófagos epiteloides y células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño, así como una zona ulcerada con metaplasia escamosa, abundante tejido de granulación, en la periferia fibrosis del parénquima que rodeaba a la lesión. La reacción de inmunohistoquímica mostró positividad IgG4/IgG mayor a 40% y 44 células por campo de alto poder. El diagnóstico final fue enfermedad sistémica relacionada con IgG4 (A2: IgG; B3 IgG4, 20X). **Figura 1**



En el caso 2 el resultado de biopsia de tiroides fue extensa fibrosis con patrón esteriforme alrededor de vasos con atrofia de folículos tiroideos, acompañada de infiltrado inflamatorio moderado de predominio linfoplasmocitario; en los vasos de pequeño y mediano calibre se observó flebitis obliterante. Las reacciones de inmunohistoquímica mostraron positividad para IgG4 en una proporción mayor a 40% respecto a las células IgG, y 24 células IgG4 positivas por campo de alto poder. El diagnóstico final fue tirotiditis de Riedel (B3: IgG; A4: IgG4 40X). **Figura 3**

CONCLUSIÓN

La biopsia fue el estudio confirmatorio definitivo en ambos casos. En el primer caso el diagnóstico final fue enfermedad sistémica relacionada con IgG4 por afectación a las glándulas lagrimales, salivales, el ojo (uveítis de repetición) y enfermedad intersticial pulmonar. En las cohortes más grandes de enfermedad sistémica relacionada con IgG4, pocos fueron los casos documentados con enfermedad intersticial pulmonar.^{15,16} En este caso la biopsia de glándula salival menor mostró denso infiltrado inflamatorio, con formación de folículos linfoides, rico en células plasmáticas y fibrosis; las reacciones de inmunohistoquímica (IHQ) evidenciaron incremento en el número de células plasmáticas productoras de IgG4.

En el caso 2, la biopsia fue compatible con tiroiditis de Riedel. Las reacciones de IHQ dirigidas contra IgG y IgG4 evidenciaron incremento de la proporción de células IgG4.

Recomendaciones para el médico internista

Al ser la xerostomía/xeroftalmia, parotidomegalia y aumento de volumen de las glándulas lagrimales una de las formas más comunes de manifestación de la enfermedad sistémica relacionada con IgG4, debe ser parte del diagnóstico diferencial del médico internista al evaluar a

todo paciente con estas manifestaciones, sobre todo si no se encuentra en el grupo etario y género del síndrome de Sjögren. Deberá también considerarse esta enfermedad en pacientes con glándula tiroidea pétrea, pancreatitis de causa indeterminada, fibrosis retroperitoneal y aneurisma aórtico inflamatorio. Si la sospecha es fuerte para esta enfermedad, de ser posible deberá obtenerse biopsia del órgano afectado y enviar para análisis por inmunohistoquímica; de no ser posible la biopsia, puede utilizarse la medición sérica de IgG4 que deberá ser > 143 mg/dL para confirmación diagnóstica.

REFERENCIAS

1. Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawano M, et al. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease—Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. *Modern Rheumatology* 2017;27(3):381-391.
2. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 2006;41(7):613-625.
3. Xu W. Value of serum IgG4 in differential diagnosis of IgG4-related disease from other autoimmune diseases. *World Chin J Digestology* 2014;22(31):4884.
4. Ebbo M, Daniel L, Pavic M, Sèvre P, Hamidou M, Andres E. IgG4-related systemic disease: Features and treatment response in a French cohort: Results of a multicenter registry *Medicine (Baltimore)* 2012;91:49-56.
5. Chen H, Lin W, Wang Q, Wu Q, Wang L, Fei Y et al. IgG4-related disease in a Chinese cohort: a prospective study. *Scand J Rheumatol* 2013;43(1):70-74.
6. Masaki Y, Dong L, Kurose N, Kitagawa K, Morikawa Y, Yamamoto M et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 2008;68(8):1310-1315.
7. Kornitzer J, Kimura Y, Janow G. Primary Sjögren syndrome in a child with a neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Rheumatol* 2016;43(6):1260-1261.
8. Yamamoto M, Harada S, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2004;44(2):227-234.
9. Gvozdenovic B, Mihailovic-Vucinic V, Ilic-Dudvarska A, Zugic V, Judson M. Differences in symptom severity and health status impairment between patients with pulmonary and pulmonary plus extrapulmonary sarcoidosis. *Resp Med* 2008;102(11):1636-1642.

10. Denny M, Fotino A. The Heerfordt-Waldenström Syndrome as an Initial Presentation of Sarcoidosis. Baylor University Medical Center Proceed 2013;26(4):390-392.
11. Fakih H, Hussain J, Daouk S, Jantz M. The great masquerader: Heerfordt syndrome as an initial manifestation of sarcoidosis. Chest 2016;150(4):1052A.
12. Fahey T. Invasive fibrous thyroiditis (Riedel thyroiditis): The Mayo Clinic Experience, 1976-2008. Yearbook of Surgery 2012;2012:175-177.
13. Shahi N, Abdelhamid M, Jindall M, Awad R. Riedel's thyroiditis masquerading as anaplastic thyroid carcinoma: a case report. J Med Case Rep 2010;4(1).
14. Moulik P, Al-Jafari M, Khaleeli A. Steroid responsiveness in a case of Riedel's thyroiditis and retroperitoneal fibrosis. Int J Clin Pract 2004;58(3):312-315.
15. Frulloni L, Scattolini C, Falconi M, Zamboni G, Capelli P, Manfredi R et al. Autoimmune Pancreatitis: Differences Between the Focal and Diffuse Forms in 87 Patients. Am J Gastroenterol 2009;104(9):2288-2294.
16. Khosroshahi A, Stone J. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. Curr Opin Rheumatol 2011;23(1):57-66.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.