



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Malaltia relacionada amb la IgG4

TESI DOCTORAL

Andreu Fernández Codina

2019

Co-directors: Ferran Martínez Valle, Inés María de Torres

Ramírez i Roser Solans Laqué

Tutor: Vicent Fonollosa Plà



Programa de doctorat en Medicina, Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Programa de doctorat en Medicina, Departament de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona

Malaltia relacionada amb la IgG4

Memòria presentada pel doctorand **Andreu Fernández Codina**, llicenciat en Medicina, per optar al grau de Doctor en Medicina.

Andreu Fernández Codina

Gener de 2019

Ferran Martínez Valle (Doctor en Medicina per la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), professor associat del Departament de Medicina de la UAB i cap clínic d'Hospitalització del Servei de Medicina Interna de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron), **Inés María de Torres Ramírez** (Doctora en Medicina per la UAB, professora titular al Departament de Ciències Morfològiques de la UAB i facultativa especialista al Servei d'Anatomia patològica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron) i **Roser Solans Laqué** (Doctora en Medicina per la UAB, professora agregada interina del Departament de Medicina de la UAB i facultativa especialista del Servei de Medicina Interna de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron).

CERTIFIQUEN:

Com a co-directors, que el treball titulat "Malaltia relacionada amb la IgG4", realitzat per Andreu Fernández Codina, ha estat realitzat al Departament de Medicina Interna de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron sota la seva direcció, i que reuneix tots els requisits científics i formals per a procedir a la seva lectura i defensa per a accedir al grau de Doctor en Medicina.

Per a que consti a tots els efectes oportuns, signen el present certificat a Barcelona a 18 de Gener de 2019:

Ferran Martínez Valle

Inés María de Torres Ramírez

Roser Solans Laqué

Vicent Fonollosa Plà (Doctor en Medicina per la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), catedràtic d'universitat numerari del Departament de Medicina de la UAB, Degà de la facultat de medicina de la UAB i facultatiu especialista del Servei de Medicina Interna de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron).

CERTIFICA:

Com a tutor, que el treball titulat "Malaltia relacionada amb la IgG4", realitzat per Andreu Fernández Codina, ha estat realitzat al Departament de Medicina Interna de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron sota la seva supervisió, i que reuneix tots els requisits científics i formals per a procedir a la seva lectura i defensa per a accedir al grau de Doctor en Medicina.

Per a que consti a tots els efectes oportuns, signen el present certificat a Barcelona a 18 de Gener de 2019:

Vicent Fonollosa Plà

I. Agraïments:

M'agradaria donar les gràcies als directors de tesi, tutor, companys i família pel suport durant els anys de preparació de la tesi.

De petit puc recordar els meus pares els caps de setmana fent equilibris un llarg temps per a que el meu pare pogués escriure la tesi. Hores i hores davant un ordinador a les golfes de Can Paituví en cap de setmana. Amb aquest vague record, però potent exemple, ara soc jo qui ha fet aquest procés, i m'he sentit plenament reforçat pel vostre interès i ajut. Altrament, el suport incondicional de la iaia no ha tingut preu. També la resta de família, germans, tiets, cosins, heu estat de gran ajut.

Ha estat un plaer assistir al naixement d'aquesta malaltia junt amb el Dr. Martínez Valle. És poc habitual tenir l'oportunitat de començar a treballar en una malaltia desconeguda en la que hem pogut participar en les primeres descripcions de les seves característiques i en la que, en un futur proper, ens disposem a millorar el seu diagnòstic i tractament. Ha estat un camí d'aprenentatge, de descobriment personal, on hem viatjat fins a llocs insospitats i que encara continuem plegats.

A la Dra. de Torres, qui m'ha descobert la patologia d'aquesta malaltia i el rudiments de l'Anatomia Patològica i amb la que he tingut extenses xerrades, sempre interessants.

Al Dr. Vilardell, qui va dir a la primera classe de Patologia General, a tercer de medicina, que "qui vulgui aprendre medicina de veritat, que baixi a l'hospital a fer pràctiques". A partir d'aquest punt, em vaig submergir en la Medicina Interna, vaig començar a veure pacients i va quedar marcat el meu futur com a especialista. De la mateixa manera, els Drs. Solans, Selva, Ordi, Buján, Fonollosa i Simeón han anat

modelant la meua carrera. Han estat innumerables hores a Vall d'Hebron, que he compartit amb la gent del Servei, amb la guàrdia i demés gent amb la que he tingut la sort de poder treballar. Dintre d'aquests companys, vull mostrar el meu afecte pel meu amic el Dr. Pinal, amb qui he compartit llargues hores a l'hospital, i qui ha tingut la paciència d'ensenyar-me els secrets de les bases de dades per a no iniciats.

A la Dra. Pope, qui tot i estar en la distància, m'ha estimulat per completar la tesi des del Canadà.

Als membres participants del Registre Espanyol de la Malaltia Relacionada amb la IgG4 de la Societat Espanyola de Medicina Interna, que han col·laborat amb els seus pacients en l'elaboració dels treballs que formen part d'aquesta tesi.

Finalment i de manera molt especial, no hauria pogut tenir l'empenta per completar-la sense els bons consells, la comprensió, l'estima i les cures de l'Esperanza.

Gracias Espe.

II. Abreviacions:

IgG4-RD: Malaltia relacionada amb la Immunoglobulina G4

PAI1: Pancreatitis autoimmune tipus 1

Fab: *Fragment antigen binding*

Fc: *Fragment crystallizable*

LTh2: Limfòcit T *helper* tipus 2

MHC: complex major d'histocompatibilitat

IL: Interleucina

LTfh: Limfòcits T *follicular helper*

CTL: Limfòcits T citotòxics

RTX: Rituximab

SLAMF7: *Signaling lymphocytic activation molecule F7*

INF γ : Interferó gamma

EUA: Estats Units d'Amèrica

TC: Tomografia computeritzada

PET/TC: tomografia per emissió de positrons/TC

JCC: *Japanese comprehensive criteria*

ICC: *International consensus criteria*

IgG4-RI: *IgG4-responder index*

GC: Glucocorticoides

FAMM: Fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia

MTX: Metotrexat

AZA: Azatioprina

MMF: Micofenolat de mofetil

AMF: Àcid micofenòlic

REERIGG4: *Registro Español de Enfermedad Relacionada con la IgG4*

SEMI: Societat Espanyola de Medicina Interna

IgG4-mRI: *IgG4-responder index* modificat

III. Índex

i.	Agraïments.....	3
ii.	Abreviacions.....	5
iii.	Índex.....	7
iv.	Resum.....	9
v.	Introducció.....	11
	i. Breu història.....	11
	ii. Epidemiologia.....	12
	iii. Patogènia.....	13
	iv. Manifestacions clíniques.....	21
	v. Nomenclatura.....	29
	vi. Laboratori.....	31
	vii. Imatge.....	36
	viii. Anatomia patològica.....	39
	ix. Diagnòstic.....	41
	x. Escales d'activitat de la malaltia.....	46
	xi. Tractament.....	46
	xii. Pronòstic.....	49
vi.	Hipòtesis i justificació dels estudis.....	51
vii.	Objectius.....	53
viii.	<i>IgG4-related disease: results from a multicenter Spanish registry</i> (Medicine Baltimore, factor d'impacte 2015: 2,133).....	55

ix.	<i>Treatment and outcomes in patients with IgG4-related disease using the IgG4 responder index (Joint Bone Spine, factor d'impacte 2016: 3,329)</i>	63
x.	Resultats globals.....	71
xi.	Discussió.....	75
xii.	Conclusions.....	87
xiii.	Línies de futur.....	89
xiv.	Bibliografia.....	91
xv.	Annexos.....	115
	i. <i>Fibrosis retroperitoneal idiopàtica recidivante (Medicina Clínica, factor d'impacte 2013 1,314)</i>	117
	ii. <i>Idiopathic retroperitoneal fibrosis: A clinicopathological study in 24 Spanish cases (Clinical rheumatology, factor d'impacte 2013 1,774)</i>	119
	iii. <i>Idiopathic retroperitoneal fibrosis: IgG4 infiltration in a cohort of Spanish patients (Rheumatology international, factor d'impacte 2014 1,516)</i>	125
	iv. <i>IgG4-related disease: Evidence from six recent cohorts (Autoimmunity reviews, factor d'impacte 2016 8,961)</i>	129
	v. <i>Update in etiopathogeny, diagnosis and treatment of the IgG4 related disease (Medicina Clínica, factor d'impacte 2016 1,125)</i>	135
	vi. <i>Formulari del IgG4-related disease responder index</i>	143
xvi.	Beques i premis.....	147
xvii.	Comunicacions a congressos científics.....	149

IV. Resum:

La malaltia relacionada amb la IgG4 (IgG4-RD) és una patologia fibroinflamatòria autoimmunitària sistèmica, caracteritzada pel desenvolupament de masses fibròtiques que poden portar a l'alteració de l'arquitectura dels teixits i a la disfunció orgànica. En aquesta tesi doctoral s'ha estudiat per primera vegada aquesta malaltia a Espanya, creant un registre nacional, basat en els criteris de consens internacional en patologia en IgG4-RD. El primer estudi ha mostrat que els pacients amb IgG4-RD han estat predominantment homes d'edat mitjana. La malaltia va afectar múltiples òrgans en un 47% dels casos. Les zones més freqüentment afectades van ser el retroperitoneu, l'òrbita, les glàndules salivals i el pàncrees. Després de completar un primer tractament, el 39% dels pacients van presentar una recidiva. El segon estudi va mostrar que només un 55% dels participants tenien valors en sèrum de IgG4 >135 mg/dL. Els tractaments més utilitzats (constituint un 73% dels realitzats) van ser glucocorticoides (GC), GC amb cirurgia, GC amb azatioprina, i cirurgia sola. Tots els tractaments utilitzats van tenir un elevat grau de resposta però amb freqüents recidives. L'IgG4 *responder index* (IgG4-RI) *modificat* va correspondre's amb l'activitat de la malaltia. Cap pacient va desenvolupar càncer en el primer any des del diagnòstic de la malaltia. En conclusió, les característiques de la IgG4-RD a Espanya s'ajusten a les descrites a la literatura. L'elevació sèrica de IgG4 va ser inferior que en poblacions asiàtiques. El tractament amb GC va ser el més utilitzat, però els fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia podrien ser d'utilitat. L'IgG4-RI modificat va ser útil per valorar la resposta. La incidència de neoplàsies va ser escassa.

Abstract:

IgG4-Related disease (IgG4-RD) is a rare systemic autoimmune fibroinflammatory condition, characterized by the development of fibrotic masses and organ dysfunction. In this doctoral thesis, IgG4-RD was studied in Spanish patients for the first time creating a nationwide registry, based on the international consensus criteria on IgG4-RD pathology. The first study showed that patients with IgG4-RD were predominantly middle-aged men. The disease involved multiple organs in 47% of the cases. The most frequently involved zones were retroperitoneum, orbit, salivary glands and pancreas. After completing the first treatment, 39% of the patients had flares. The second study found that only 55% of the participants had serum IgG4 levels over 135 mg/dL. The most commonly used treatments (73% of all) were glucocorticoids (GC), GC with surgery, GC with azathioprine, and surgery alone. They all had a high response rates, but relapses were frequent. The modified IgG4-responder index (IgG4-RI) corresponded to the disease's activity. No patients developed cancer in the first year after the disease's diagnosis. In conclusion, IgG4-RD characteristics in Spain were similar to the ones described in the literature. Serum IgG4 elevation was lower than in Asian populations. Treatment with GC was the most frequently used, but disease modifying antirheumatic drugs could be useful. Modified IgG4-RI was useful to monitor the outcomes. The incidence of malignancy was low.

V. Introducció

i. Breu història

La malaltia relacionada amb la Immunoglobulina G4 (IgG4-RD) és una entitat de recent descripció, tot i que agrupa a un grup de patologies conegudes des de fa molts anys. El que és considerat com a primer cas documentat (1) es tracta d'un granger de 42 anys, natural de la Prússia Oriental (actual Kaliningrad), que va desenvolupar de forma repetitiva hipertrofia de les glàndules submandibulars, submaxil·lars i lacrimals (Figura 1). Actualment coneixem que un ampli espectre d'entitats, com la fibrosi retroperitoneal idiopàtica o malaltia d'Ormond, descrita el 1948 (2), inicialment considerades com entitats diferents, estan englobades dintre d'aquesta malaltia.

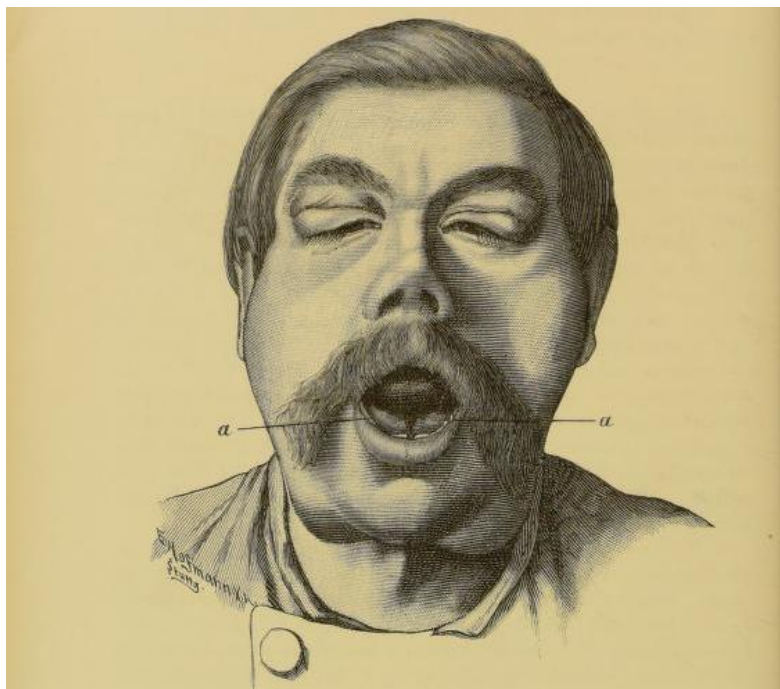


Figura 1. *Hipertrofia de glàndules submandibulars, submaxil·lars i lacrimals en la primera descripció de la malaltia de Mikulicz (1).*

Els primers indicis de que la IgG4 podria tenir un paper important en l'etiopatogènia d'una malaltia van aparèixer a l'any 2001 amb la documentació de valors incrementats d'aquesta immunoglobulina en sèrum en pacients amb pancreatitis autoimmune tipus 1 (PAI1) al Japó. Posteriorment, al 2003, Kamisawa va descriure la presència d'afectació sincrònica d'altres òrgans en pacients amb PAI1, creant per primera vegada el terme de malaltia sistèmica autoimmune relacionada amb la IgG4 (2).

ii. Epidemiologia

L'epidemiologia de la IgG4-RD segueix sent desconeguda. La recent descripció de la malaltia, l'heterogeneïtat dels criteris diagnòstics i les probables diferències geogràfiques, fan que l'estimació de la seva prevalença i incidència sigui difícil. A més, sembla que existeixen importants variacions en quant a la distribució mundial d'aquesta entitat, tal i com succeeix amb la PAI1, actualment englobada a dins de l'espectre de la IgG4-RD. La prevalença d'aquesta manifestació, que té uns criteris diagnòstics previs específics, va ser de 2,2 casos per 100.000 habitants al Japó al 2007 (3), molt superior a la d'altres països. Un dels estudis més valorables per conèixer la prevalença d'aquesta malaltia és un treball japonès que va incloure els diagnòstics al 2009 de PAI1, malaltia de Mikulicz, fibrosi retroperitoneal, malaltia renal, limfadenopaties i malaltia pulmonar relacionades amb la IgG4 recollits en diferents hospitals escollits de forma aleatoritzada (4). L'elecció dels centres va ser en funció del nombre de llits, de tal forma que els hospitals amb un nombre més gran de llits tenien més probabilitat de ser escollits. Finalment és van incloure més de 250 centres arreu del país.

Donada l'alta prevalença de la PAI1, es van analitzar de forma separada els departaments que tractaven pacients amb aquesta entitat de la resta de departaments. Tot i els biaixos de selecció, la prevalença reportada en aquest estudi va ser de 6 casos per 100.000 habitants.

Una revisió sistemàtica de casos en la literatura (5) va trobar 3366 casos publicats (si bé amb criteris d'inclusió heterogenis) com a malaltia relacionada amb la IgG4. El 74% eren casos japonesos i el 73% van resultar homes, amb una edat mitjana de 61,4 anys [rang 14-88].

iii. Patogènia

Immunoglobulina G4

Els anticossos de classe IgG4 són el subtipus d'immunoglobulina G més escàs en individus sans, representant menys d'un 5% de la quantitat total (6). Es tracta d'una immunoglobulina formada per dues cadenes lleugeres i dues cadenes pesades. Un cop secretades per les cèl·lules plasmàtiques, les cadenes pesades tenen la capacitat de dissociar-se, separant la molècula de IgG4 en dos parts. Cada una de les parts inclou una cadena lleugera unida covalentment a una de pesada (Figura 2). Aquest fet es produeix degut a la debilitat dels enllaços no covalents entre les cadenes pesades. Posteriorment, aquests hemi-anticossos, tendeixen a unir-se amb altres meitats que provenen d'altres molècules de IgG4, amb una regió d'unió a antigen (*Fragment antigen binding*, Fab) diferent. Aquest fet es coneix com a 'intercanvi de braç Fab' (*Fab arm exchange*) i és exclusiu de les IgG4 (7). Aquests anticossos biespecífics tenen escassa capacitat de resposta a

antígens (8) i, tanmateix, la regió cristal·litzada (*Fc*, *Fragment crystallizable*) té molt poca afinitat pel receptors Fc del complement, cosa que limita l'activació del mateix i la formació d'immunocomplexos (9).

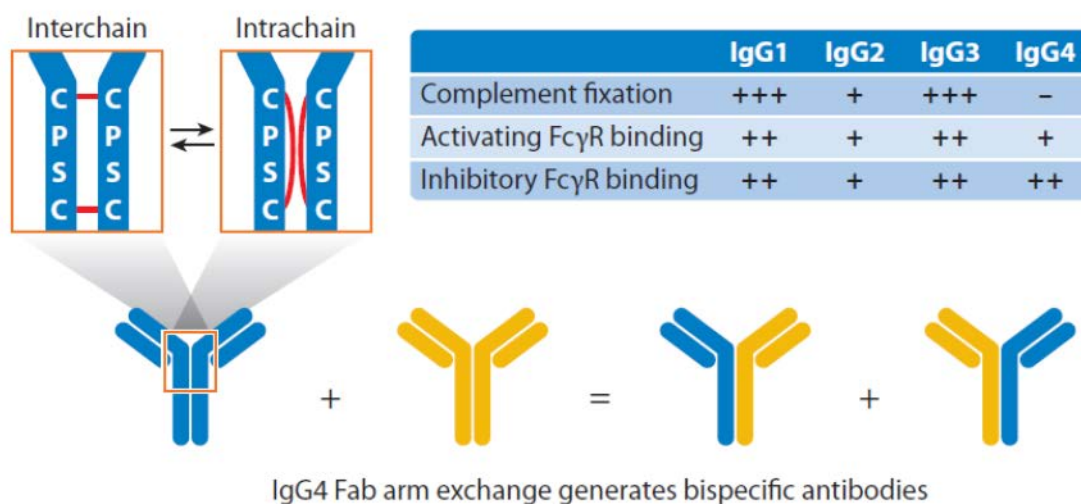


Figura 2. Característiques de la IgG4: disposició dels enllaços, intercanvi de braços Fab i capacitat immunògena (10).

Per aquests motius s'ha considerat clàssicament que la IgG4 seria una immunoglobulina no inflamatòria que podria atenuar algunes respostes immunitàries. Tot i això, recentment s'ha demostrat certa capacitat patogènica, aconseguint que s'indueixin lesions pancreàtiques en ratolins després d'haver estat injectats amb IgG4 de pacients amb IgG4-RD (11).

La IgG4 pot elevar-se com a resposta a processos d'al·lèrgia amb exposicions repetides o teràpies de dessensibilització, on hi ha una resposta dels limfòcits T *helper* 2 (LTh2) que dirigeix la producció d'IgG4. Aquesta IgG4 competiria amb la IgE específica, atenuant la resposta al·lèrgica (12). Actualment segueix sense quedar clar el paper de la IgG4 en la patogènia

d'aquesta malaltia, no sabent si es tracta d'un actor principal o d'un epifenòmen.

Antigens

Actualment no se sap quin antigen és el que desencadena la cascada inflamatòria associada a la IgG4-RD. S'ha documentat l'existència de diversos autoantigens en teixits glandulars de pacients amb PAI1 que podrien ser l'objectiu de la resposta immune de la IgG4-RD, tot i que es poden trobar en diverses malalties (13). També s'ha postulat sobre la possibilitat que certes similituds estructurals de l'*Helicobacter pylorii* amb antigens propis puguin induir PAI1 (14). Recentment, un estudi britànic no ha trobat diferències entre malalts amb IgG4-RD i controls respecte la prevalença d'úlceres gàstrica, exposició a *H. pylorii* i resposta immunològica a aquest germen, fet que no dona suport a la teoria de que pèptids d'aquest microorganisme desencadenin una resposta en forma de IgG4-RD (15).

Genètica

S'han descrit algunes alteracions genètiques del complex major d'histocompatibilitat (MHC) de tipus II associades tant a la predisposició per desenvolupar PAI1 (en població japonesa: HLA-DRB1*0405 i DQB1*0401) (16) com a patir recidives (en població coreana: DQBeta1-57) (17). Un estudi d'associació del genoma complet o GWAS (*genome wide assessment study*) en població japonesa amb PAI1 amb i sense lesions associades en glàndules salivals/lacrimals, va mostrar polimorfismes de nucleòtids simples en 4 gens (KLF7, FRMD4B, NOX3 i MPPED2) que estarien relacionats amb el desenvolupament de lesions extrapancreàtiques (18).

Mecanismes de la malaltia

Tot i ser una malaltia descrita recentment, el paper de les diferents poblacions cel·lulars en la seva patogènia ha anat canviant amb l'aparició de noves tècniques de laboratori.

Inicialment, es va suggerir que els LTh2 i limfòcits T reguladors podrien iniciar la resposta inflamatòria al ser activats per cèl·lules dendrítiques que els presentarien un antigen desconegut (19). Aquesta interacció es produiria en estructures limfàtiques terciàries (centres germinals ectòpics en els teixits perifèrics afectats per la malaltia) i conduiria a la secreció de factor de creixement de transformació beta (TGF β) i interleucines (IL) 4 i 13, que provocarien en els teixits la deposició de matriu extracel·lular i l'aparició de fibrosi. Les cèl·lules dendrítiques i els limfòcits T interaccionarien amb els limfòcits B immadurs o *naïve* que s'activarien, migrant cap als centres germinals. En els centres germinals situats en els òrgans limfàtics secundaris (melsa i ganglis), i possiblement amb la col·laboració de limfòcits T fol·liculars *helper* (LTfh) (20), patirien el canvi de classe i un procés d'hipermutació somàtica que acabaria amb la producció de IgG4. La hipermutació somàtica consisteix en l'aparició de mutacions aleatòries en el segment V o variable de la immunoglobulina, que li confereixen diferents graus d'afinitat envers l'antigen contra el que van dirigits, per tal d'intentar donar una resposta immune més específica. Aquesta capacitat de resposta s'ha descrit en múltiples malalties autoimmunes, basades en respostes mitjançades per antigens (21). Aquesta proposta inicial, en la que les cèl·lules Th2 jugaven un paper fonamental, no s'ha vist confirmada, ja que els estudis inicials estaven fets, bàsicament, amb malalts atòpics. Estudis posteriors han comprovat que

només s'ha trobat un increment en LTh2 circulants en un 30% dels pacients amb IgG4-RD, que coincideixen amb aquells que presenten una història prèvia d'al·lèrgia (22).

Un altre mecanisme patogènic que s'ha estudiat és el que desencadenarien els LTfh, que estimulen les cèl·lules B en respostes immunes T-dependents, i contribueixen a processos de canvi d'isotip, hipermutació somàtica, formació de centres germinals i selecció de centres germinals B d'alta afinitat. Aquests limfòcits es troben en òrgans limfoides secundaris i terciaris principalment, motiu pel qual és difícil el seu estudi a partir de mostres de sang perifèrica. Els LTfh2 han demostrat in vitro la producció de IL-4, però no de IL-10, necessàries ambdues per al canvi de classe a IgG4 de les cèl·lules plasmàtiques (23). És interessant la troballa d'un increment de LTfh2 circulants en malalts amb IgG-RD, directament relacionat amb la presència de poblacions de plasmablasts i amb la quantitat de IgG4 circulant (24). Estudis posteriors han documentat una expansió específica de poblacions LTfh2 CD4⁺CXCR5⁺CD45RA⁻PD1⁺ en sang en pacients amb IgG4-RD, que s'han correlacionat positivament de manera estadísticament significativa amb els valors de IgG4 sèrica, IL-4 i IL-10 (25).

Mitjançant tècniques de citometria de flux i seqüenciació de nova generació, s'han demostrat poblacions de cèl·lules B oligoclonals que corresponen a plasmablasts IgG4 que presenten hipermutacions somàtiques tant en biòpsies com en sang de pacients amb IgG4-RD (26). Aquests precursors de limfòcits B (Figura 3), identificats com a CD19⁺CD20⁻CD27⁺CD38^{hi}, apareixen als centres germinals i un cop al torrent sanguini es diferencien en limfòcits B efectors i de memòria. Els plasmablasts i els limfòcits B activats participarien

en la secreció d'anticossos i en l'activació de processos que condueixen a fibrosi mitjançant IL-6 i TGF β . Altrament, actuarien com a estimuladors de limfòcits T, retroalimentant així la cascada inflamatòria. Finalment, les cèl·lules B de memòria podrien tenir un paper en les recidives (27). El tractament amb rituximab (RTX), un anticòs monoclonal murí anti-CD20, ha demostrat reduir el nombre de plasmablasts, els valors de IgG4 en sang i l'activitat de la malaltia (28). Els pacients que han presentat noves recaigudes, han mostrat consistentment un increment dels valors de plasmablasts en sang.

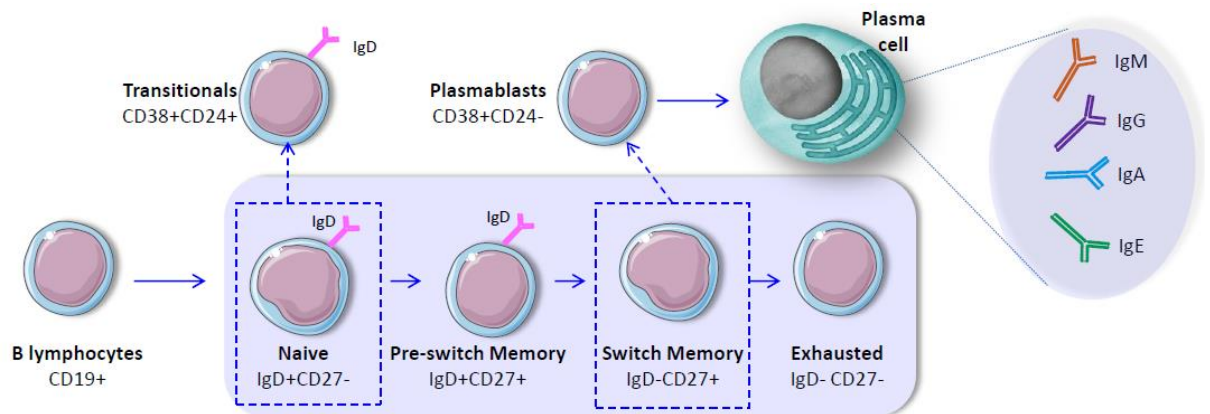


Figura 3. Estadis de diferenciació dels limfòcits B (Cortesia de la Dra. Mònica Martínez Gallo, Immunologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron).

Recentment s'han trobat poblacions circulants de limfòcits T citotòxics (CTL) CD4⁺ que presenten expansions clonals (29). La metodologia utilitzada han estat noves tècniques de citometria de flux amb nous anticossos, que consisteix en la tinció de components cel·lulars mitjançant anticossos específics units a partícules fluorescents i el recompte de les cèl·lules que resulten positives o negatives mitjançant identificació per làser a través d'un

processament informàtic. Aquests CTLs tenen com a proteïnes de superfície la granzima A i SLAMF7 (*signaling lymphocytic activation molecule F7*). A més, tenen la capacitat de secretar IL-1 β , TGF β i interferó gamma (INF γ). En pacients tractats amb RTX, s'ha observat que les poblacions de CD4⁺ SLAMF7⁺ CTLs disminueixen significativament. Amb tècniques similars, s'han pogut aïllar en teixits de pacients amb IgG4-RD escassos LTh2 i abundants CD4⁺ SLAMF7⁺ CTLs, amb capacitat de secreció d'IL-1 β , TGF β i INF γ (30). Aquestes citocines, junt amb d'altres com IL-4, IL-10, IL-13, poden induir la diferenciació de macròfags i l'activació d'eosinòfils. Tota aquesta cascada inflamatòria podria activar els fibroblasts i generar miofibroblasts que poden provocar la deposició de matriu extracel·lular (23), que acabaria donant la típica fibrosi estoriforme amb infiltrat limfoplasmocitari.

Si bé en l'actualitat (Figura 4), el mecanisme patogènic complet de la IgG4-RD no es coneix completament i el rol de la IgG4 segueix sent controvertit, en els models actuals de la malaltia sembla clar que unes clones específiques de CD4⁺ CTLs s'expandirien en resposta a un antigen, que per ara és desconegut. No està demostrat com interaccionarien els CD4⁺ CTLs amb els LTfh, especialment de tipus 2, però els primers semblen clarament incrementats en pacients amb IgG4-RD activa. Es creu que els CD4⁺ CTLs migrarien després cap als teixits afectats on serien estimulats de nou pels limfòcits B i plasmablasts, que els presentarien novament antigens i secretarien citocines proinflamatòries. D'aquí en resultarien les lesions fibròtiques, la producció de IgG4, l'aparició de nous autoantigens i una resposta immune sistèmica. Aquesta interacció dels CD4⁺ CTLs amb les cèl·lules B permetria perpetuar la resposta T efectora i de memòria (27).

Actualment les investigacions estan centrades en identificar el o els antigens responsables de l'inici de la malaltia. S'ha identificat mitjançant la seqüenciació de gens que codifiquen la fabricació d'immunoglobulines en poblacions de plasmablasts de pacients amb IgG4-RD, la presència d'anticossos contra galectina-3 (31). Aquests anticossos eren principalment del tipus IgG4 i s'han trobat en un 28% dels individus d'una cohort de 121 pacients amb IgG4-RD. La galectina-3 es troba implicada en la patogènia de múltiples patologies fibroinflamatòries, i podria ser la responsable de la IgG4-RD en una porció dels malalts.

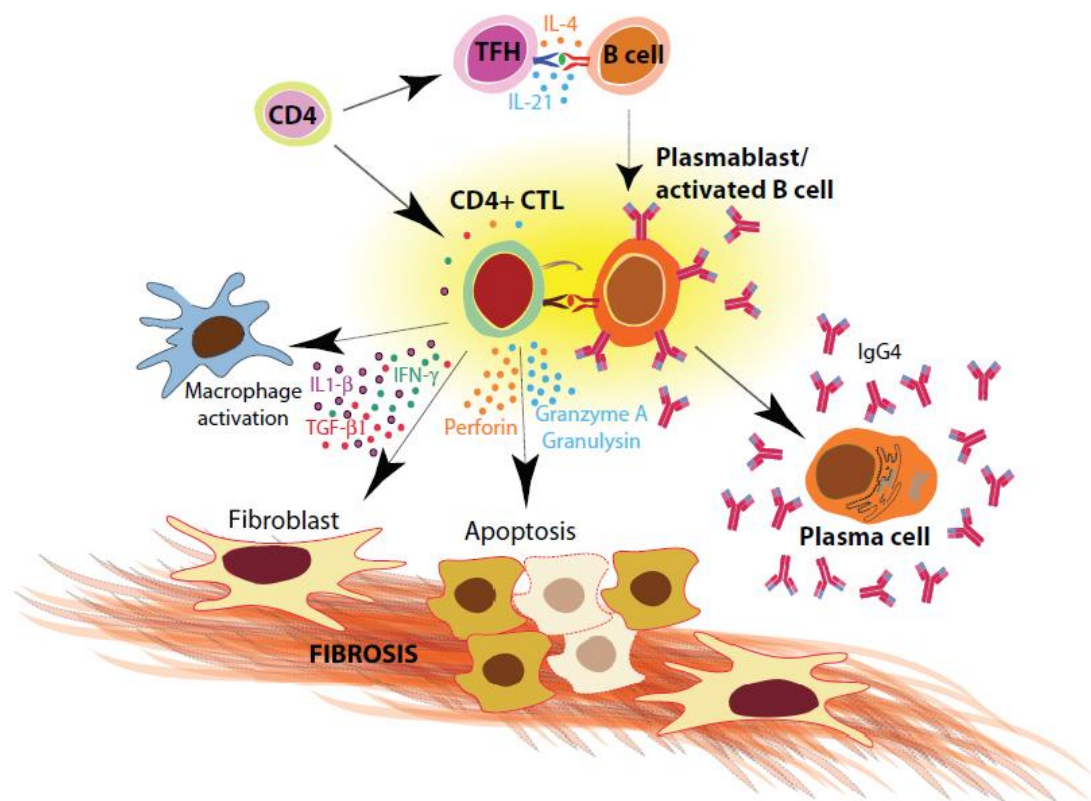


Figura 4. Patogènesi de la IgG4-RD (27).

iv. Manifestacions clíniques

La IgG4-RD pot afectar múltiples òrgans. Generalment, la disfunció dels teixits afectats es produeix per destrucció tissular, inflamació i compressió d'estructures per les masses fibròtiques, que es comporten com a tumors benignes. A més a més, no són infreqüents les manifestacions al·lèrgiques com atòpia, asma o èczema (32) fins en un 30% dels pacients. Des de la descripció inicial de la malaltia sistèmica per Kamisawa (2), s'han anat incorporant descripcions de nous òrgans que poden veure's afectats:

Glàndules salivals

La sialoadenitis és una manifestació freqüent. Es produeix afectació de les glàndules paròtides, sublinguals i/o submaxil·lars. Quan hi ha afectació de glàndules lacrimals sobreafegida, es coneix com a malaltia de Mikulicz (33), i quan les afectades són les glàndules submandibulars, pseudotumor de Kuttner (34). En ocasions, pot condicionar una síndrome seca associada, tot i que amb baixa freqüència, pel que s'ha de fer un diagnòstic diferencial amb la Síndrome de Sjögren (diferents manifestacions clíniques, alteracions analítiques i serològiques, així com anatomopatològiques).

Glàndules lacrimals

La dacriadenitis aïllada sol ser bilateral en la majoria de casos. Els pacients poden desenvolupar xeroftàlmia, retracció de les parpelles o alteracions visuals per compressió (35).

Orbita ocular i ull

L'afectació orbitària es pot manifestar en forma de pseudotumor orbitari que pot comportar proptosi ocular o exoftàlmia (Figura 5), alteracions visuals, fonamentalment en forma de diplopia, cefalea, xeroftàlmia (35), i fins i tot la pèrdua d'agudesesa visual per compressió del nervi òptic. S'han descrit casos aïllats d'escleritis (36) i uveïtis (37).



Figura 5. Pacient amb IgG4-RD en forma de pseudotumor orbitari, afectant la òrbita esquerra amb proptosi de l'ull.

Hipòfisi

L'afectació de la hipòfisi és una manifestació rara que es presenta en forma d'hipofisitis (38), que pot dur al desenvolupament de manifestacions endocrinològiques tals com diabetis insípida o hipopituitarisme, així com problemes compressius locals a nivell de la sella turca per l'aparició de una tumoració de tipus inflamatòria (39).

Sistema nerviós central

L'afectació del sistema nerviós central es produeix fonamentalment a nivell de les meninges, produint un engruiximent total o segmentari de les mateixes (paquimeningitis hipertròfica) que pot provocar hipertensió cranial, cefalees, marejos i hipoacúsia entre d'altres (40). En ocasions poden aparèixer paràlisis de parells cranials per compressió. Si bé és excepcional, s'ha descrit l'afectació del parènquima cerebral en forma de pseudotumor inflamatori (41).

Sistema nerviós perifèric

S'ha descrit la presència de masses perineurals inflamatòries sense arribar a desenvolupar simptomatologia neurològica. En cas d'aparèixer símptomes, aquests solen estar relacionats a compressió per les masses fibroinflamatòries (42).

Tiroides

Aquest tipus de manifestació és el típic exemple de com una malaltia coneguda des de fa molts anys ha estat reclassificada com a IgG4-RD. La tiroïditis fibrosant de Riedel o algunes variants fibrosants de la tiroïditis de

Hashimoto (43) són, en realitat, degudes a l'afectació de la glàndula tiroides per aquesta malaltia. Alguns autors han suggerit que l'hipotiroïdisme és més freqüent en pacients amb IgG4-RD i que les formes clàssiques de la malaltia de Hashimoto podrien tenir relació amb la IgG4, fet que roman controvertit (44). L'efecte massa pot provocar compressió de les estructures respiratòries i digestives, apareixent dispnea, disfàgia i lesió del nervi laringi recurrent, així com disfunció endocrina.

Ganglis limfàtics

L'afectació ganglionar aïllada per aquesta malaltia és controvertida, donat que moltes vegades no compleixen tots els criteris anatomopatològics pel diagnòstic. En el context de una IgG4-RD amb afectació de múltiples òrgans, poden aparèixer limfadenopaties amb criteris histològics parcials que poden ser presents a múltiples territoris, apareixent de vegades simptomatologia compressiva local derivada del seu creixement (45).

Mama

S'ha descrit l'afectació mamària en forma de tumoracions solitàries mamàries o mastitis esclerosant (46).

Pulmons i via aèria

L'afectació del parènquima pulmonar pot provocar diversos tipus de manifestacions clíniques, des de tos i dispnea fins a malaltia intersticial pulmonar, havent estat descrits diversos patrons d'afectació (47). L'afectació pleural pot generar trastorns ventilatoris, embassament pleural o dolor pleurític (48).

Mediastí

S'ha descrit, la presència a nivell de mediastí d'un component fibròtic que dona lloc a una mediastinitis fibrosant que pot generar dispnea, dolor toràcic o produir compressió d'estructures vasculars, apareixent clínica compatible amb una síndrome de vena cava superior (49).

Cor

A nivell cardíac s'ha descrit la presència d'estenosis d'arteries coronaries que poden produir manifestacions isquèmiques (50,51), en ocasions en el context d'afectació de l'arrel aòrtica. També es poden donar casos d'afectació de pericardi que clínicament es comporta com una pericarditis (52).

Aorta i grans vasos

L'afectació vascular es una de les que poden produir manifestacions més greus, ja que habitualment és asimptomàtica fins l'aparició de complicacions. La inflamació persistent de l'aorta en forma d'aortitis ascendent o descendent, es pot complicar amb l'aparició d'aneurismes o disseccions (53–55). És possible també l'afectació d'arteries de calibre mitjà. Pot manifestar-se com a dolor abdominal o lumbar o toràcic, claudicació intermitent per l'aparició d'aneurismes a diferents nivells.

Via biliar

Les manifestacions biliars són unes de les més prevalents i greus d'aquesta malaltia, podent arribar a produir una cirrosi biliar secundària. L'afectació de

l'arbre biliar produeix estenosis, que apareixen a diferents nivells. Existeixen diversos tipus d'afectació biliar. La diferenciació amb la colangitis esclerosant primària és molt important per la seva semblança clínica i radiològica i es basa en la presència d'infiltrats IgG4⁺ o IgG4 elevada en sèrum, i en la bona resposta a glucocorticoids (GC). És possible la presència d'una colecistitis crònica alitiàsica que es diagnostica quan es fa l'examen histològic de la peça quirúrgica (56,57) i que obliga a descartar afectació biliar a altres nivells. No és infreqüent l'associació de manifestacions biliars amb PAI1. Clínicament, pot presentar-se en forma de dolor en hipocondri dret i icterícia.

Fetge

L'afectació es similar a la hepatitis autoimmune amb elevació de transaminases i la presència a nivell anatomopatològic d'hepatitis crònica activa (58). A diferència de la hepatitis autoimmune, sembla que la resposta a GC seria més ràpida i amb menys recidives en els pacients amb hepatitis autoimmune relacionada amb la IgG4. Finalment, s'ha descrit també la presència de pseudotumors intrahepàtics (59).

Pàncrees

L'afectació pancreàtica en forma de PAI1 pot cursar clínicament amb icterícia, dolor abdominal, diabetis pancreatopriva, diarrees i quadres malabsortius, símptomes produïts per la destrucció del parènquima pancreàtic. En aquests casos és característica l'elevació de la IgG4 sèrica i certes troballes en les proves d'imatge, com l'engruiximent difús del pàncrees amb l'aspecte d'estar encapsulat o pàncrees en salsitxa i la presència d'un estretament irregular del conducte pancreàtic principal (60,61).

Retroperitoneu

La presència de la malaltia a nivell retroperitoneal és una manifestació clàssica. En la fibrosi retroperitoneal idiopàtica o malaltia d'Ormond es produeix una proliferació retroperitoneal d'una massa fibròtica que provoca dolor lumbar crònic, edemes, trombosis venoses i nefropatia obstructiva per la compressió ureteral extrínseca. Habitualment s'acompanya d'una afectació de l'aorta (periaortitis) que en alguns casos poden provocar clínica de claudicació intermitent o signes d'isquèmia (62,63).

Mesenteri

L'afectació del mesenteri, amb fibrosi i inflamació del greix omental, clínicament es manifesta com a dolor abdominal, presència de masses abdominals, i en ocasió quadres pseudoobstructius (64).

Tracte gastrointestinal

L'afectació intestinal és molt poc freqüent, havent-hi pocs casos descrits a la literatura. Pot cursar en forma d'un engruiximent de la mucosa que, en ocasions, es manifesta en forma d'úlceres. Principalment es tracta de lesions esofàgiques o gàstriques que poden provocar disfàgia o dolor. Excepcionalment es poden presentar com a lesions polipoides (65).

Ronyó

L'afectació renal es pot manifestar en forma de nefritis intersticial o bé amb la presència de masses a nivell cortical. El quadre de nefritis intersticial pot cursar en forma de síndrome nefròtica o nefrítica amb alteració de la funció

renal i alteracions hidroelectrolítiques (66). N'és característica la hipocomplementèmia i la presència d'alteracions radiològiques específiques, que permeten diferenciar-la d'altres patologies intersticials renals. Ocasionalment, s'han documentat masses inflamatòries perirenals que cal diferenciar de tumors malignes (67).

Pròstata i testicles

Aquest tipus de manifestacions són poc freqüents. L'afectació prostàtica es en forma de masses, amb clínica de prostatisme cursant amb disúria i polaquiúria (68) i és important fer el diagnòstic diferencial amb una neoplàsia de pròstata. Es poden donar casos de masses escrotals amb increment de tamany testicular i dolor (69).

Pell

L'afectació cutània dona lloc a lesions per infiltració de la malaltia. S'han descrit múltiples tipus de presentacions incloent: plasmocitosi cutània i pseudolinfoma (plaques eritematoses o nòduls subcutanis), psoriasiforme (plaques amb descamacions), i lesions maculopapulars exsudatives (70).

Os

Aquesta és també una manifestació molt poc freqüent. Pot cursar amb dolor, incapacitat funcional arran de la presència de masses òssies erosives, que poden arribar a comprometre estructures veïnes, havent-se de fer diagnòstic diferencial amb tumors ossis. S'han descrit casos d'afectació de la base del crani o a nivell de pterigoides, podent afectar-se per contigüitat l'aparell vestibular o els nervis oculars (71).

v. Nomenclatura

La IgG4-RD ha passat per diverses denominacions abans de l'existència del consens actual. Aquestes inclouen malaltia associada a la IgG4, malaltia sistèmica relacionada amb la IgG4, malaltia esclerosant relacionada amb la IgG4, malaltia sistèmica esclerosant relacionada amb la IgG4, malaltia autoimmune relacionada amb la IgG4, malaltia híper-IgG4, síndrome limfoproliferativa multiorgànica IgG4 positiva, síndrome plasmocític sistèmic relacionat amb la IgG4 i síndrome IgG4. Des del 2012 es disposa d'un consens per al nom, malaltia relacionada amb la IgG4 (*IgG4-related disease*) (72). Donats els múltiples epònims i malalties clàssiques que actualment es consideren part de la IgG4-RD, es va revisar també la denominació de cada afectació per tal d'homogeneïtzar la nomenclatura (Taula 1)

Taula 1: Nomenclatura de consens per a cada manifestació orgànica de la IgG4-RD (72)

Òrgan afectat; entitats clàssiques	Nomenclatura de consens
Glàndules salivals; malaltia de Mikulicz; tumor de Küttner	Sialoadenitis relacionada amb la IgG4
Glàndules lacrimals; dacriadenitis esclerosant crònica	Dacriadenitis relacionada amb la IgG4
Òrbita ocular i ull; pseudotumor orbitari; miositis orbitària esclerosant	Malaltia orbitària relacionada amb la IgG4
Hipòfisi; hipofisitis limfocitària	Hipofisitis relacionada amb la IgG4
Sistema nerviós central; paquimeningitis hipertròfica	Paquimeningitis relacionada amb la IgG4
Sistema nerviós perifèric	Neuropatia relacionada amb la IgG4
Tiroides; tiroïditis de Riedel; variant fibrosant de la Tiroiditis de Hashimoto	Malaltia tiroïdal relacionada amb la IgG4
Ganglis limfàtics	Limfadenopaties relacionades amb la IgG4
Mama	Mastitis relacionada amb la IgG4
Pulmons i via aèria; pleura; sinus	Malaltia pulmonar, pleural o sinusitis relacionada amb la IgG4
Mediastí; mediastinitis fibrosant	Mediastinitis relacionada amb la IgG4
Cor	Malaltia cardíaca relacionada amb la IgG4
Aorta; aortitis; periaortitis crònica; aneurisma inflamatori aòrtica	Aortitis o periaortitis relacionada amb la IgG4
Via biliar; colangitis esclerosant	Colangitis esclerosant relacionada amb la IgG4
Fetge; hepatitis autoimmune; pseudotumor inflamatori hepàtic	Hepatopatia relacionada amb la IgG4
Pàncrees; pancreatitis autoimmune tipus 1	Pancreatitis autoimmune relacionada amb la IgG4
Retroperitoneu; fibrosi retroperitoneal idiopàtica o malaltia d'Ormond	Fibrosi retroperitoneal relacionada amb la IgG4
Mesenteri; mesenteritis esclerosant	Mesenteritis esclerosant relacionada amb la IgG4
Ronyó	Nefritis tubulointersticial, glomerulonefritis membranosa o pielitis relacionada amb la IgG4
Pròstata i testicles	Prostatitis o orquidoepididimitis relacionada amb la IgG4
Pell	Malaltia cutània relacionada amb la IgG4
Os	Malaltia òssia relacionada amb la IgG4

vi. Laboratori

Generalitats

La IgG4-RD no presenta alteracions específiques al laboratori, si bé alguns paràmetres es mostren alterats amb més freqüència. Segons els òrgans involucrats, es poden trobar alteracions diferents com elevació de bilirubina i transaminases en el context d'una pancreatitis o hepatopatia relacionada amb la IgG4 o increment de creatinina en pacients amb fibrosi retroperitoneal relacionada amb la IgG4. Es pot produir una elevació dels reactants de fase aguda com la proteïna C reactiva o la velocitat d'eritrosedimentació però no de forma significativa. Tanmateix, una part dels pacients desenvoluparan hipergammaglobulinèmia policlonal, increment del recompte d'eosinòfils, augment de IgE i hipocomplementèmia (C3 i/o C4) (73).

Immunoglobulina G4

Els primers malalts descrits amb aquesta malaltia eren pacients japonesos afectes de síndrome de Mikulicz, així com malalts amb PAI1 que presentaven nivells elevats de IgG4 a nivell de sèrum. Per aquest motiu es pensava que aquesta fracció de la immunoglobulina G era un marcador amb alta sensibilitat i especificitat per a aquesta malaltia, però en sèries més recents s'ha comprovat que no tots els pacients presenten nivells elevats d'IgG4. D'altra banda, s'ha pogut comprovar que moltes altres malalties poden presentar-se amb un increment dels valors sèrics d'IgG4 (Taula 2).

La determinació de IgG4 en sèrum es realitza per immunonefelometria. A nivell tècnic, s'ha detectat un efecte prozona en casos amb nivells molt elevats d'IgG4 en sang perifèrica i amb biòpsia confirmatòria de IgG4-RD, fet que pot donar lloc a falsos negatius de la tècnica (74). En situacions normals, l'anticòs anti-IgG4,

després d'unir-se a la IgG4, emet llum a una determinada longitud d'ona, obtenint el valor quantitatiu del test. L'efecte prozona consisteix en que en aquells pacients que presenten títols molt alts d'IgG4 sèrica, la unió antígen-anticòs queda inhibida, donant un resultat falsament negatiu. Posteriorment, al diluir la mostra, es produeix la unió anticòs-immunoglobulina, i la quantificació d'IgG4 en sang s'incrementa significativament. A causa d'aquest efecte prozona, actualment es recomana fer servir kits comercials amb tecnologia que detecta aquest efecte. Fins a un 26% dels pacients en aquest estudi van presentar efecte prozona (74).

En les descripcions inicials de la malaltia, un dels òrgans més estudiants va ser el pàncrees, que s'afecta en forma de PAI1. En aquesta entitat, les sèries japoneses en reporten una elevació de IgG4 en pràcticament tots el malalts, donat que els grups japonesos fan servir el nivell de la IgG4 com a criteri diagnòstic, ja que no acostumen a realitzar biòpsies pancreàtiques. *Hamano* et al. van comparar la PAI1 amb altres patologies (Sjögren, càncer de pàncrees...) i va mostrar valors elevats (superior a 135 mg/dL) en 19 de 20 individus amb PAI1, amb una concentració mitjana de 663 mg/dL, significativament més alta que en la resta de comparadors (60). Estudis més amplis en població del Regne Unit afectes de PAI1 reforcen aquesta idea (75). Posteriorment, una sèrie de pacients amb IgG4-RD dels Estats Units d'Amèrica (EUA), on només el 19,2% dels participants estaven diagnosticats de PAI1, va mostrar en una població no asiàtica que els valors sèrics de IgG4 només estaven elevats en un 51.4% dels pacients (73). El mateix grup va determinar la utilitat de la determinació dels nivells sèrics de IgG4 en el diagnòstic de la malaltia (76), mostrant una sensibilitat pel diagnòstic de la IgG4-RD del 90%, un valor predictiu negatiu del 96% amb el punt de tall per diagnosticar IgG4-RD en > 135 mg/dL. L'especificitat va resultar només del 60%, i el valor predictiu positiu va

ser només del 36%, no permetent per tant diagnosticar aquesta entitat únicament en base a un nivell elevat d'aquest marcador. La utilització d'un punt de tall més elevat va empitjorar significativament la sensibilitat, i la utilització d'un quocient IgG4/IgG en sèrum no va millorar els paràmetres estadístics. Un altre estudi dels EUA fet per Ngwa et al. va trobar un valor predictiu positiu de només el 10% (77).

La utilitat de la determinació de IgG4 en sèrum és encara controvertida, donat que és part significativa dels criteris diagnòstics japonesos, però només és una dada més a favor en els criteris internacionals (78).

Plasmablasts

Els plasmablasts són precursors de cèl·lules B que progressivament maduren (sota els estímuls de cèl·lules presentadores d'antigens, limfòcits T i citocines) a limfòcits B CD20⁺ *naive* als centres germinals i, posteriorment, es diferencien als teixits inflamats o al moll d'os en cèl·lules plasmàtiques productores d'anticossos o en cèl·lules plasmàtiques de memòria. La quantificació es realitza per citometria de flux. Hi ha dues poblacions principals de plasmablasts descrites, la CD19⁺CD20⁻CD27⁺CD38^{hi} (26) i la CD19⁺CD24⁻CD38^{hi} (79). La població CD19⁺CD20⁻CD27⁺CD38^{hi} va ser descrita inicialment pel grup de Wallace et. al (EUA), trobant-se present en tots els pacients pretractament independentment de l'elevació de IgG4 sèrica i es correlaciona de forma positiva amb el nombre d'òrgans afectats, constatant-se a més una disminució dels valors absoluts al rebre tractament anti-CD20, un increment de forma significativa al presentar recaigudes i una correlació del seu valor amb el nivell d'activitat de la IgG4-RD (28). La població CD19⁺CD24⁻CD38^{hi} és la reportada per un grup xinès en pacients amb IgG4-RD i IgG4 elevada, trobant-se una correlació del seus valors amb el nombre d'òrgans afectats, i una

disminució després de rebre tractament amb glucocorticoides (GC), no existint una correlació de la variació del recompte de plasmablasts i la de l'escala d'activitat de la malaltia. La primera clona estaria inclosa en la segona, representant-ne un 76.5% de la mateixa (80). S'han proposat els plasmablasts, especialment els CD19⁺CD20⁻CD27⁺CD38^{hi}, com a biomarcadors diagnòstics i de seguiment de resposta al tractament de la IgG4-RD (28), tot i que no són una tècnica estandarditzada ni disponible a gaires centres.

Taula 2: Malalties que poden presentar IgG4 sèrica elevada o cèl·lules plasmàtiques IgG4 positives en teixits (81)

Malalties amb elevació de IgG4 sèrica	Malalties amb cèl·lules plasmàtiques IgG4 positives en estudis anatomopatològics
Granulomatosi amb poliangeitis i eosinofília	Artritis reumatoide
Malaltia de Castleman	Quists radiculars
Pneumònia intersticial	Èpulis de cèl·lules plasmàtiques
Artritis reumatoide	Liquen oral plà
Asma	Malaltia de Castleman
Neuropatia idiopàtica	Hepatitis autoimmune relacionada amb empelt
Sarcoïdosi i similars	Carcinomes escamosos
Síndrome hipereosinofílica	Amigdalitis crònica
Poliangeitis microscòpica	Plasmocitosis
Càncer de pàncrees	Granulomatosi amb poliangeitis
Pancreatitis crònica	Diverticulitis
Cirrosi	Sinovitis inespecífica
Lupus sistèmic eritematós	Càncer de pàncrees
Pancreatitis aguda	Pancreatitis crònica
Hepatitis autoimmune	Colitis ulcerosa
Colangiocarcinoma	Hiperplàsia fol·licular
Esclerodèrmia	Rebuig d'empelt renal
Neoplàsia papil·lar intraductal mucinosa	Sinusitis crònica
Colitis ulcerosa	Adenocarcinomes
Síndrome de Sjögren	Hepatitis autoimmune
Hepatitis crònica	Calazi
Tumoració pancreàtica benigna	Malaltia de Crohn
Altres alteracions pancreàtiques	Síndrome del còlon irritable
Controls sans	Colitis isquèmica
	Sialoadenitis
	Síndrome de Sjögren

vii. Imatge

Múltiples tècniques d'imatge poden ser útils per a avaluar l'afectació orgànica de la IgG4-RD, completar el diagnòstic diferencial i pel maneig de les complicacions. Depenent de l'òrgan afectat, algunes proves més específiques tenen millor rendiment (82).

Ultrasons

Tot i que no és una tècnica diagnòstica de la malaltia com a tal, pot servir per monitoritzar-ne les complicacions. Les seves principals aplicacions serien la monitorització dels urèters i la detecció d'hidronefrosi en l'afectació retroperitoneal, l'avaluació del pàncrees i de la via biliar en PAI1 i malaltia de via biliar/bufeta de la fel, i l'estudi inicial de complicacions vasculars arterials (aneurismes, disseccions) o venoses (trombosis, disminució de retorn venós).

Tomografia computeritzada

La tomografia computeritzada (TC) permet obtenir imatges a nivell de tot el cos. Es poden trobar masses de parts toves amb engruiximent de les estructures (des de glàndules paròtides al pàncrees o el retroperitoneu). En ocasions es pot apreciar l'afectació òssia en forma d'osteòlisi o masses paravertebrals. La TC amb contrast permet avaluar estructures vasculars o bé trobar lesions característiques especials com les lesions corticals perifèriques hipodenses de la nefritis tubulointersticial relacionada amb la IgG4 (66). En els pulmons, s'han descrit diversos patrons d'afectació radiològica per TAC associats a la IgG4-RD (engruiximent broncovascular i de lòbuls interseptals, nòduls sòlids, afectació intersticial i opacitats en vidre desllustrat) (47). El TAC vascular pot trobar engruiximent mural, captació de contrast o dilatacions aneurismàtiques al llarg de tota l'arteria aorta (53). A nivell

abdominal, amb l'ajuda de contrast, es poden posar de manifest alteracions retroperitoneals com la presència d'un rodet periaòrtic que es pot estendre fins a l'arteria mesentèrica o les artèries ilíiaques. És important per a l'estudi de lesions pancreàtiques per diferenciar la IgG4-RD de lesions malignes (83).

Ressonància magnètica nuclear

Aquesta tècnica permet estudiar amb més definició l'afectació de meninges, que es presenta en forma de paquimeningitis, apreciand-se realçament de les meninges o de la hipòfisi amb la utilització de contrast. També permet una millor visualització de masses periorbitàries (84). En els rars casos d'afectació cardíaca pot ser d'utilitat (85). A nivell abdominal, l'estudi de la via biliar i del pàncrees pot mostrar les típiques dilatacions de via biliar extrahepàtica de la colangitis esclerosant primària. És coneguda la seva utilitat en la caracterització de masses retroperitoneals, on ajuda a completar el diagnòstic diferencial (86).

Colangiografia

La colangiopancreatografia retrògrada endoscòpica es una tècnica invasiva freqüentment utilitzada en la valoració de patologia biliar, i de gran ajuda en colangitis esclerosant relacionada amb la IgG4 (87), havent estat descrits uns patrons específics d'estenosis (88). Aquestes estenosis estan localitzades (Figura 5) a nivell distal al conducte biliar comú (tipus 1), afectant conductes intrahepàtics (tipus 2), afectant a nivell de l'hil i a nivell distal dels conductes biliars comuns simultàniament (tipus 3), o només afectant els conductes biliars de l'hil hepàtic (tipus 4).

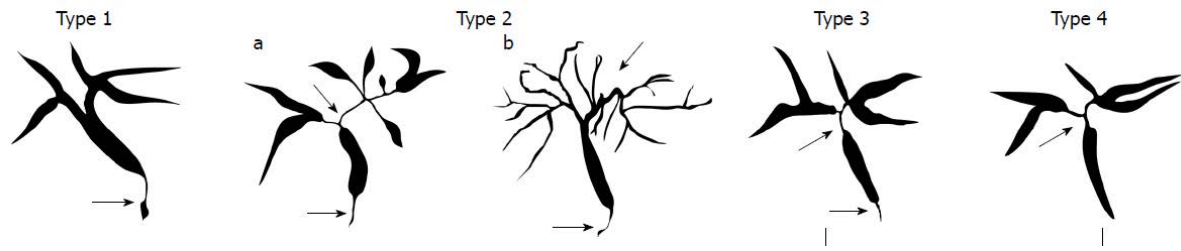


Figura 5. Classificació colangiogràfica de la colangitis relacionada amb la IgG4 (89).

Tomografia per emissió de positrons/TC

És la tècnica aplicada de forma més recent a la IgG4-RD. La tomografia per emissió de positrons/TC (PET/TC) amb utilització de 18-fluorodeoxiglucosa com a contrast permet avaluar la imatge de TC junt amb les imatges de fusió amb l'emissió de positrons, que permeten mesurar l'activitat metabòlica del teixits afectats. Estudis retrospectius (90) han demostrat que el PET/TC és capaç de detectar malaltia per IgG4 activa en l'òrgan problema i, en una significativa proporció dels pacients (84%), malaltia en òrgans distants que havia passat desapercebuda. El PET/TC és poc específic però molt sensible, de manera que podria tenir un paper per completar el diagnòstic diferencial i trobar un teixit adequat per realitzar una biòpsia. Tanmateix, *Zhang* et al., en un estudi prospectiu ha mostrat que la utilització del PET/TC és capaç de detectar nous teixits afectats en un 71,4% dels pacients, avaluats prèviament amb TC, ultrasons i exploració física (91). Amb el propòsit de monitoritzar la resposta al tractament, els mateixos autors han mostrat una disminució de la captació al PET/TC en el 81,9% dels pacients al fer un estudi d'evolució després de rebre un tractament adequat. Aquesta tècnica no està disponible àmpliament, però sembla que pot tenir un futur prometedori per a l'avaluació d'aquests malalts.

viii. Anatomia patològica

Histopatologia bàsica

La IgG4-RD està caracteritzada per 4 troballes bàsiques a nivell histopatològic: infiltrat limfoplasmocitari, fibrosi estoriforme, flebitis obliterativa i eosinofília/presència de macròfags (92).

L'infiltrat limfoplasmocitari, que seria una de les alteracions que apareixerien de forma precoç, està format predominantment per limfòcits T CD4+ que infiltrin de forma difusa el teixit afectat. També hi ha presents, en menor quantitat, limfòcits B i cèl·lules plasmàtiques, que tendeixen a agrupar-se en agregats limfocitaris o centres germinals (92). Aquests limfòcits són policlonals, tot i que també s'han descrit expansions oligoclonals de cèl·lules B IgG4+ (93).

La fibrosi estoriforme o arrosariada, es defineix com una distribució de fibres de col·lagen que recordaria als radis d'una roda de carro. Aquesta distribució respon a la forma dels fibroblasts o miofibroblasts, que un cop queden coberts pel col·lagen, donen l'esmentada aparença de roda de carro. És una característica que pot aparèixer des del principi però s'associa a estadis més tardans de la malaltia. No hi ha una definició estàndard entre patòlegs (94). Aquesta fibrosi té una distribució clapejada, i pot escapar a biòpsies per punció amb agulla fina. La fibrosi queiloide o la fibrosi acel·lular no serien típiques de la IgG4-RD. En algunes manifestacions com la PAI1 o la fibrosi retroperitoneal, la fibrosi estoriforme pot ser intensa, mentre que en altres contextos clínics, com en la dacriadenitis o les adenopaties pot ser més atenuada o absent (92).

La flebitis obliterativa és la obliteració parcial o total de venes de tamany mig causada per un infiltrat inflamatori intens. A vegades, la única manera de diferenciar-

Malaltia relacionada amb la IgG4

les és la tinció amb elastina. La presència de necrosi de la paret del vas amb infiltrats neutrofílics és suggestiva de vasculitis, i no de IgG4-RD.

Finalment, hi ha altres troballes menys freqüents. La infiltració per eosinòfils pot ser variable però en algunes manifestacions com la fibrosi retroperitoneal (62) ó la fibrosi angiocèntrica eosinofílica és habitual (95). També es poden trobar macròfags del tipus M2 o arteritis, característicament sense necrosi de la paret cel·lular, similar a la flebitis obliterativa (10).

Per altra banda, hi ha tot un seguit de troballes anatomopatològiques que no són típiques de la IgG4-RD i que haurien d'orientar cap a diagnòstics alternatius. La presència d'infiltrats neutrofílics, amb cèl·lules gegants o la formació de granulomes anirien en contra del diagnòstic de IgG4-RD.

Immunohistoquímica

La presència d'abundants cèl·lules plasmàtiques IgG4⁺ dins els teixits afectats és una de les troballes característiques de la IgG4-RD (92). Altres malalties riques en cèl·lules plasmàtiques poden tenir infiltració per cèl·lules IgG4⁺ (Taula 2) (96). Per això els criteris diagnòstics de consens no recomanen basar el diagnòstic únicament en aquests recomptes en teixit. S'han proposat uns recomptes mínims de cèl·lules plasmàtiques IgG4⁺ amb un rati IgG4/IgG en cada teixit determinat, alhora que és imprescindible la correlació amb les troballes anatomopatològiques generals i la clínica (97).

Teixits amb característiques diferenciades

En el cas de l'afectació de ganglis limfàtics, la fibrosi estoriforme i la flebitis obliterativa solen ser absents. Es poden discernir 5 variants histològiques dintre de l'afectació adenopàtica (98): morfologia tipus malaltia de Castleman (tipus I),

Malaltia relacionada amb la IgG4

hiperplàsia fol·licular reactiva (tipus II), expansió interfol·licular (tipus III), transformació progressiva de malaltia tipus centre germinal (tipus IV), i malaltia inflamàtoria tipus pseudotumoral (tipus V). Donada la variabilitat de les presentacions i les múltiples malalties que poden imitar aquests patrons, no es recomana basar el diagnòstic únicament en l'anatomopatologia de ganglis limfàtics (94).

Pel que fa a la sialoadenitis i la dacriadenitis, habitualment presenten una fibrosi no estoriforme, i poques vegades s'aprecia flebitis obliterativa (94).

ix. Diagnòstic

Al plantejar el diagnòstic de la IgG4-RD, cal tenir en compte tot un seguit de malalties que poden actuar com a imitadores i que han d'estar incloses en el diagnòstic diferencial de la mateixa. Actualment existeixen dos conjunts de criteris diagnòstics per a la malaltia relacionada amb la IgG4 que engloben la majoria de manifestacions. Per altra banda, alguns òrgans amb afectacions molt característiques disposen dels seus propis criteris. Existeix certa controvèrsia sobre quins criteris seguir.

Diagnòstic diferencial

A nivell patològic i serològic, hi ha múltiples malalties que poden presentar infiltració per cèl·lules plasmàtiques IgG4⁺ o elevació de la IgG4 sèrica (Taula 2). A més, a nivell clínic, tot un seguit de condicions mèdiques poden presentar-se amb afectació orgànica o manifestacions clíniques que poden imitar la IgG4-RD i que s'han de tenir en compte depenent de cada cas. Aquestes es troben detallades a la Taula 3.

Taula 3: Diagnòstic diferencial de la IgG4-RD

Malalties imitadores de la IgG4-RD
Neoplàsies hematològiques:
Limfoma extranodal de zona marginal (99)
Limfoma limfoplasmacitari (100)
Limfoma fol·licular (100)
Limfoma del teixit limfoide associat a la mucosa (101)
Limfoma del mantell (102)
Limfoma anaplàsic de cèl·lules B (103)
Neoplàsies sòlides:
Adenocarcinoma de pàncrees (104)
Adenocarcinoma de pulmó (105)
Tumor miofibroblàstic (106)
Sarcoma (107)
Carcinoma renal (108)
Neoplàsia metastàtica
Infeccions:
Tuberculosi (109)
Abscessos (110)
Sífilis (111)
Virus d'Epstein-Barr (112)
Virus de la immunodeficiència humana adquirida (113)
Malalties Autoimmunes:
Granulomatosi amb poliangeitis (114)
Granulomatosi amb poliangeitis i eosinofília (114)
Artritis reumatoide (115)
Lupus eritematós sistèmic (116)
Síndrome de Sjögren (117)
Sarcoïdosi (118)
Malaltia inflamatòria intestinal (119)
Altres:
Malaltia de Rosai-Dorfman (120)
Malaltia de Castleman (121)
Malaltia d'Erdheim Chester (122)

Criteris japonesos:

Els criteris japonesos (*Comprehensive clinical diagnostic criteria, CCD*), van ser publicats el 2012 (123) pel grup liderat per Umehara i Okazaki (Taula 4) i es van crear amb la idea d'obtenir un diagnòstic de certesa de la malaltia. Es tracta d'un consens de múltiples experts japonesos de diferents especialitats. Aquests criteris es basen en l'afectació orgànica típica, elevació de IgG4 en sèrum (>135 mg/dL) i en les troballes histopatològiques en la immunohistoquímica (>10 cèl·lules plasmàtiques IgG4⁺ per camp de gran augment en microscopi òptic i rati de recompte cel·lular IgG4⁺/IgG >0,4). En quant al grau de certesa del diagnòstic, es divideix en IgG4-RD definida, probable i possible. Donat que l'afectació de determinats òrgans té característiques particulars, alguns pacients podrien no complir els criteris generals del CCD. Per això s'accepta un diagnòstic 'definitiu' si compleixen els criteris òrgan-específics definits per a PA11 (pancreatitis relacionada amb la IgG4) (124), malaltia de Mikulicz ó dacriadenitis/sialoadenitis relacionada amb la IgG4 (125) ó malaltia renal associada amb la IgG4 (126). En una recent actualització (78), els principals autors dels criteris CCD proposen que donat que la majoria dels pacients amb dacriadenitis/sialoadenitis ja compleixen els criteris CCD, ja no caldria revisar-ne els criteris específics. Tanmateix, incorporarien als criteris òrgan-específics complementaris, que portarien a un diagnòstic 'definitiu', els dissenyats (també a Japó) per a la colangitis esclerosant relacionada amb la IgG4 (127), l'afectació respiratòria relacionada amb la IgG4 (128) i l'afectació oftàlmica relacionada amb la IgG4 (129). Significativament, fent servir aquests criteris, es pot arribar a diagnosticar un pacient de IgG4-RD sense una biòpsia. Es recomana realitzar un diagnòstic diferencial extens amb la resta de malalties incloses que poden cursar de forma similar.

Criteris de consens internacional

Els criteris de consens internacional (*International consensus criteria*, ICC) van sorgir també al 2012 (97), fruit d'una col·laboració internacional entre científics bàsics i especialistes mèdics de múltiples països, incloent europeus i nord-americans a més d'asiàtics. Aquests criteris estan basats en la correlació entre una presentació clínica típica de la malaltia amb les troballes anatomopatòlogues (Taula 4). Per tant en aquests criteris, el diagnòstic histològic és imprescindible, cosa que permet completar el diagnòstic diferencial clínic. Partint de la presència d'una o varies de les característiques anatomopatològiques bàsiques (infiltrat limfoplasmocitari, fibrosi estoriforme i flebitis obliterativa) i de les troballes a la immunohistoquímica [Infiltració per cèl·lules plasmàtiques IgG4⁺ complint recomptes mínims depenent de l'òrgan (10-200 cèl·lules per camp de gran augment) i rati del recompte cel·lular IgG4+/IgG >0,4)], es classifica el grau de certesa del diagnòstic en altament suggestiu, probable i insuficient. L'elevació de la IgG4 sèrica >135 mg/dL o l'afectació d'un altre òrgan (radiològica o demostrada per biòpsia) serien útils per suportar un diagnòstic probable.

Cap dels dos conjunts de criteris diagnòstics ha estat validat, i se'n realitza un ús molt variable a la literatura (5).

Taula 4. Criteris diagnòstics de la IgG4-RD (129):

Criteri	Grau de certesa	Requisits	Excepcions
Criteris Japonesos (CCD) (123)			
A. Increment de tamany d'òrgans característics, presència de masses o lesions nodulars o disfunció orgànica B. IgG4 en sèrum >135 mg/dL C. >10 cèl·lules plasmàtiques IgG4 ⁺ per camp de gran augment en microscopi òptic i rati de recompte cel·lular IgG4 ⁺ /IgG >0,4	Definitiu	A+B+C	Pacients que compleixin els criteris òrgan-específics de IgG4-RD (pancreatitis autoimmune, malaltia de Mikulicz i malaltia renal relacionada amb la IgG4) es consideraran diagnòstics "Definitius"
	Probable	A+C	Cap
	Possible	A+B	Cap
Criteris internacionals (ICC) (97)			
Requereix de sospita clínica inicial a correlacionar amb les troballes anatomopatòlogues: A. Presència en biòpsia d'un infiltrat limfoplasmocitari i/o fibrosi estoriforme i/o flebitis obliterativa B. Presència en biòpsia d'infiltració per cèl·lules plasmàtiques IgG4 ⁺ complint recomptes mínims establerts per òrgan (10-200 cèl·lules per camp de gran augment) i rati del recompte cel·lular IgG4 ⁺ /IgG >0,4	Altament suggestiu	Presència de 2 o més ítems del criteri A + B	Per a les glàndules lacrimals, serà suficient la presència d'infiltrat limfoplasmocitari, doncs solen estar absents la fibrosi i la flebitis obliterativa
	Probable	Presència com a mínim d'un ítem del criteri A + presència de cèl·lules plasmàtiques IgG4 ⁺ que no compleixen B	La confirmació del diagnòstic en la categoria "Probable" requereix la presència d'elevació de IgG4 en sèrum >135mg/dL i/o afectació d'altres òrgans típics de la IgG4-RD demostrada per prova d'imatge o per biòpsia B
	Insuficient	No inclosos en "Altament suggestiu" ni en "Probable"	No exclou IgG4-RD. Pot deure's a errors en el processat o obtenció de mostres, efectes del tractament o estadis fibròtics avançats

x. Escales d'activitat de la malaltia

La quantificació del nivell d'activitat de la malaltia és indispensable per valorar l'afectació de forma evolutiva, la resposta al tractament i de cara a poder realitzar assajos clínics. Actualment hi ha una única escala, desenvolupada al 2012 amb finalitat de recerca (136), que rep el nom de IgG4-RI. Es tracta d'una escala basada en la *Birmingham vasculitis activity score* (137). Inclou múltiples dominis segons els potencials òrgans/teixits afectats i la quantificació sèrica d'IgG4. Valora entre 0 (resolt) a 4 (empitjorament tot i tractament) l'activitat en els últims 28 dies (Formulari inclòs a la documentació annexa). En cas de presentar una afectació urgent greu o que comprometés la vida (icterícia, símptomes neurològics per afectació intracranial, insuficiència renal aguda...) la puntuació del domini en qüestió es multiplica per dos. També es pot recollir el dany orgànic i la utilització de GC. Tot i que ajuda en la pràctica clínica diària, és una escala que encara no ha estat validada. Així mateix, presenta algunes mancances, com el fet que una lesió que hagi millorat (1 punt), si s'estabilitza en el temps i no desapareix (persistència), comptabilitzaria 2 punts en avaluacions posteriors, sense haver augmentat realment l'activitat de la malaltia.

xi. Tractament

Generalitats

El tractament de la IgG4-RD està basat en una evidència científica molt limitada. S'utilitzen teràpies immunosupressores per tal de frenar la cascada inflamatòria i intentar reduir les lesions pseudotumorals, si bé en ocasions queden masses residuals fibròtiques, on el predomini del col·làgen fa que els tractaments siguin inefectius. Durant el tractament, en algunes situacions emergents, poden ser

necessaris procediments invasius per tal d'obrir el pas de conductes com la via biliar o els urèters. Només existeix un únic document de consens internacional sobre el tractament i maneig de la malaltia (130), que data de 2012. Aquest consens proposa en primer lloc confirmar per biòpsia el diagnòstic per evitar que altres malalties siguin etiquetades com IgG4-RD, bàsicament pel risc de tractar processos malignes amb immunosupressors. Així mateix, s'accepta que els pacients amb malaltia simptomàtica i una part dels que tinguin IgG4-RD asimptomàtica requeriran tractament. En aquest consens es defineixen una sèrie de situacions clíniques que justificarien un inici urgent del tractament, bàsicament en context d'afectació orgànica greu: aortitis (risc de dissecció), fibrosi retroperitoneal (insuficiència renal crònica, dolor crònic), estenosis biliars proximals a la porció extrahepàtica del conducte biliar comú (colangitis i cirrosi), nefritis tubulointerstitial (insuficiència renal crònica), paquimeningitis (convulsions o dèficits neurològics), pàncrees (insuficiència pancreàtica exocrina o endocrina), pericarditis (taponament o pericarditis constrictiva).

Es considera el tractament amb GC com la primera línia de tractament. L'addició d'agents estalviadors de GC pot ser necessària en alguns pacients, tant en inducció com en manteniment, especialment en els que presentin recidives.

Glucocorticoides

L'ús de GC es basa en els estudis realitzats en pacients amb pancreatitis autoimmune. Les recomanacions internacionals i japoneses suggereixen la utilització de 0.6 mg/Kg/dia de prednisolona, administrada durant 2 a 4 setmanes (124,131). Posteriorment, si el tractament és efectiu, es reduiria progressivament segons la evolució del pacient en uns 5 mg cada 1-2 setmanes, fins una dosi de

manteniment de 2.5 a 5 mg/dia. En una cohort francesa de pacients amb IgG4-RD es descriu una resposta inicial al tractament amb GC del 90% (132). Finalment, es podria considerar retirar els GC després de 3 anys de tractament.

Fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia

Els fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia (FAMM) es fan servir en altres malalties autoimmunes com a agents estalviadors de GC. El seu ús en IgG4-RD no està ben establert. En PAI1, la utilització d'azatioprina (AZA) en dosis de 2-2,5 mg/Kg/dia ha mostrat ser efectiva per mantenir la remissió, especialment en casos resistents o que recidiven amb prednisona (56,131). En una revisió sistemàtica de la literatura, 149 de 346 casos publicats que havien presentat recidives van rebre FAMMs, dels quals el 84,5% van rebre AZA (133). El metotrexat (MTX) podria ser un altre FAMM útil, havent-se publicat una sèrie de 10 casos en IgG4-RD, on tots els pacients que van rebre 20 mg/setmana de MTX van respondre al tractament, amb una reducció de les dosis de GC (134). S'ha descrit també l'ús de micofenolat de mofetil (MMF) o àcid micofenòlic (AMF), 6-mercaptopurina, ciclofosfamida i tacròlimus en la PAI1 (130).

Rituximab

RTX és un anticòs monoclonal quimèric anti-CD20 que basa el seu efecte en la depleció de limfòcits B. En estudis inicials amb RTX s'ha demostrat la disminució de les poblacions de plasmablasts post-tractament (28). A un assaig clínic obert (135) amb 30 pacients, la majoria dels quals sense tractament concomitant amb GC, es van aconseguir disminucions del *IgG4-responder index* (IgG4-RI) en 2 o més punts en el 77% dels pacients un any després de rebre el tractament (amb un esquema de dues infusions d'1 g de RTX i 100 mg de metilprednisolona). El 60% dels pacients

van assolir un IgG4-RI de 0 (remissió completa). En algunes circumstàncies s' ha proposat l'ús de RTX en pauta fixa, amb infusions semestrals, en el context de malaltia greu, si bé encara no s'ha descrit una pauta de manteniment clara (136).

Mètodes Intervencionistes

En PAI1, l'obstrucció de la via biliar amb icterícia pot millorar inicialment amb la col·locació d'implants intraluminals o *stents*. En una gran sèrie col·laborativa internacional, el 71% de 429 pacients amb PAI1 i icterícia van ser tractats amb *stents*, majoritàriament en combinació amb GC (137). En casos amb fibrosi retroperitoneal, és freqüent la utilització de *stents* ureterals (catèters en doble J) en cas de nefropatia obstructiva amb fracàs renal agut o subagut (138). En algunes ocasions es poden realitzar procediments quirúrgics, com en el cas de la intraperitonealització d'urèters, pancreatectomia o resecció de masses pulmonars o glàndules salivals.

xii. Pronòstic

La IgG4-RD és una malaltia caracteritzada per la bona resposta a GC però amb una gran tendència a la recidiva. Estudis previs en PAI1 van mostrar fins a un 31% de pacients amb recidives (137). En estudis nord-americans amb IgG4-RD, un 77% dels pacients van ser incapaços de mantenir una remissió estable de la malaltia (73). Una sèrie japonesa de pacients amb dacriadentis o sialoadentis relacionades amb la IgG4, tractats majoritàriament amb GC, va mostrar un 12% de recidives anuals, percentatge que arriba fins a un 50% dels pacients als 7 anys de seguiment (139). En pacients amb IgG4-RD tractats amb RTX, es van identificar com a factors

de risc independents per presentar recidives l'elevació de IgG4, IgE i eosinofília (140).

Les conseqüències de l'activitat mantinguda de la IgG4-RD estan relacionades majoritàriament amb el desenvolupament de disfunció orgànica pel dany acumulat en els teixits. Aquest dany es pot trobar fins en un 58% dels pacients (73). S'han documentat casos d'important afectació vascular que han requerit cirurgia pel risc de ruptura de vasos (113). En alguns casos excepcionals es poden produir disseccions arterials (141) o afectació coronària fulminant (50). La presència d'uropatia obstructiva amb insuficiència renal i de cirrosi poden empitjorar el pronòstic.

Finalment, no queda clara la hipotètica relació entre la IgG4-RD i el càncer. És controvertit el diagnòstic sincrònic de IgG4-RD i càncer en algunes series japoneses, que elevarien el recompte de malignitat al 7,4%. Per a alguns autors, el càncer sincrònic invalidaria el diagnòstic de IgG4-RD. S'ha establert una major incidència de càncer en pacients japonesos amb IgG4-RD amb una rati estandarditzada d'incidència de 2 respecte a la població general, amb especial significació en el primer any de seguiment (3,5) (142). Els tipus de tumors que amb més freqüència s'han relacionat han estat els de pàncrees, pròstata i colon.

VI. Hipòtesis i justificació dels estudis

La IgG4-RD és una malaltia descrita recentment, que engloba tot un espectre de manifestacions i entitats clíniques, algunes d'elles incloses com entitats separades en el passat. A nivell internacional, existeixen escassos estudis observacionals extensos i amb criteris d'inclusió estandarditzats previs a 2015, que reflecteixin les característiques dels pacients, manifestacions, evolució i pronòstic de la IgG4-RD (73,143). A nivell Europeu, en el moment en que es planteja l'estudi, només es disposa d'una única sèrie de 12 pacients a França (132). Per tots aquests motius, existeix la necessitat de millorar el coneixement sobre aquesta malaltia i el seu maneig clínic. Davant la seva raresa, especialment en el nostre medi en comparació amb països asiàtics i la possibilitat de diferències geogràfiques, estaria justificada la realització d'un estudi nacional, que descriu la malaltia en una població Europea.

VII. Objectius

i. Principal:

- Crear el primer registre observacional multicèntric de pacients amb malaltia relacionada amb la IgG4 a nivell d'Espanya.

ii. Secundaris:

- Descriure les característiques epidemiològiques i clíniques del pacients i comparar-les amb altres sèries internacionals en busca de diferències geogràfiques i patrons d'afectació.
- Explorar els tractaments emprats i la resposta als mateixos.
- Comprovar la variació del IgG4-RI en una cohort de pacients segons el tractament, i la possibilitat d'utilitzar una versió simplificada sense la IgG4 sèrica.
- Avaluar l'evolució dels pacients i el desenvolupament de neoplàsies.

Malaltia relacionada amb la IgG4

VIII. IgG4-related disease: results from a multicenter Spanish registry

Revista: Medicine (Baltimore)

Any: 2015

Factor d'impacte 2015: 2,133

IgG4-Related Disease: Results From a Multicenter Spanish Registry

Andreu Fernández-Codina, MD, Fernando Martínez-Valle, PhD, Blanca Pinilla, PhD, Cristina López, MD, Inés DeTorres, PhD, Roser Solans-Laqué, PhD, Guadalupe Fraile-Rodríguez, PhD, Arnau Casanovas-Martínez, MD, Miguel López-Dupla, PhD, Ángel Robles-Marhuenda, PhD, María Jesús Barragán-González, MD, María Cinta Cid, PhD, Sergio Prieto-González, PhD, Pilar Brito-Zerón, PhD, María Teresa Cruces-Moreno, MD, Eva Fonseca-Aizpuru, MD, Manuel López-Torres, MD, Judith Gil, MD, Manuel Jesús Núñez-Fernández, MD, José Pardos-Gea, MD, and Gonzalo Salvador-Cervelló, MD

Abstract: IgG4-related disease (IgG4-RD) is a rare entity consisting of inflammation and fibrosis that has been described in multiple organs. Concrete diagnostic criteria have been established recently and there is a lack of large series of patients.

To describe the clinical presentation, histopathological characteristics, treatment and evolution of a series of IgG4-RD Spanish patients.

A retrospective multicenter study was performed. Twelve hospitals across Spain included patients meeting the current 2012 consensus criteria on IgG4-RD diagnosis.

Fifty-five patients were included in the study, 38 of whom (69.1%) were male. Median age at diagnosis was 53 years. Thirty (54.5%) patients were included in the Histologically Highly Suggestive IgG4-RD group and 25 (45.5%) in the probable IgG4-RD group. Twenty-six (47.3%) patients had more than 1 organ affected at presentation. The most frequently affected organs were: retroperitoneum, orbital pseudotumor, pancreas, salivary and lachrymal glands, and maxillary sinuses.

Corticosteroids were the mainstay of treatment (46 patients, 83.6%). Eighteen patients (32.7%) required additional immunosuppressive agents. Twenty-four (43.6%) patients achieved a complete response and 26 (43.7%) presented a partial response (<50% of regression) after 22 months of follow-up. No deaths were attributed directly to IgG4-RD and malignancy was infrequent.

This is the largest IgG4-RD series reported in Europe. Patients were middle-aged males, with histologically probable IgG4-RD. The systemic form of the disease was frequent, involving mainly sites of the head and abdomen. Corticosteroids were an effective first line treatment, sometimes combined with immunosuppressive agents. Neither fatalities nor malignancies were attributed to IgG4-RD.

(*Medicine* 94(32):e1275)

Abbreviations: DMARDs = disease modifying antirheumatic drugs, GEAS = Group of Autoimmune Diseases, IgG4-RD = IgG4-related disease, IQR = interquartile range, REEIGG4 = Spanish Register of IgG4-related disease, SEMI = Spanish Society of Internal Medicine.

INTRODUCTION

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a fibro-inflammatory disorder that is often characterized by the presence of a pseudotumor(s) with locally expansive behavior. Such patients are often misdiagnosed initially as having a malignancy. Other patients present with systemic symptoms including fever, malaise, and weight loss.¹ These different presentations, which recapitulate only some of the ways in which IgG4-RD can present, are not mutually exclusive.

IgG4-RD includes many previously recognized conditions that affected single organs such as Mikulicz's disease or Ormond's disease. Since 2001, when high levels of IgG4 were described in some patients with autoimmune pancreatitis,² the knowledge on this entity has increased dramatically. In the following years, several authors described series of patients with multiple organs involved³ and the name "IgG4-related sclerosing disease" was adopted. The first diagnostic consensus was established in 2009 by Japanese experts.⁴ They also established the current name of the disease: IgG4-RD. Many case reports and short series, with a myriad of inclusion criteria can be found in the literature. Approximately three-quarters of the patients reported in the literature to date were Japanese.⁵ Because of those methodological biases, it is difficult to extract solid evidence. In 2012, an international consensus determined the current IgG4-RD diagnostic criteria,⁶ based on pathologic characteristics, leaving IgG4 serum elevation as a complementary finding. The organ-specific involvement has also been defined, withdrawing eponyms and old terms.⁷ The largest work available is a Japanese multicenter study published in 2014, which included 122 patients, but only 76 of them met the current diagnostic consensus.⁸ The only European multicenter

Editor: Carlos Guillen Astete.

Received: March 23, 2015; revised: July 3, 2015; accepted: July 6, 2015. From the Internal Medicine Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain (AF-C, FM-V, RS-L, JP-G); Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain (BP, CL); Pathology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain (IDT); Hospital Ramón y Cajá, Madrid, Spain (GF-R); Consorci Sanitari Parc Taulí, Spain (AC-M); Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, Spain (ML-D); Hospital La Paz, Madrid, Spain (AR-M); Hospital Valle del Nalón, Langreo, Spain (MJB-G); Hospital Clínic i Provincial, Barcelona, Spain (MCC, SP-G, PB-Z); Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Spain (MTC-M); Hospital de Cabueñes, Gijón, Spain (EF-A); Hospital Universitario La Princesa, Madrid, Spain (ML-T); Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, Spain (JG); Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, Spain (MJN-F); and Hospital de Manises, Manises, Spain (GS-C).

Correspondence: Fernando Martínez-Valle, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain (e-mail: ferranmartinezvalle@gmail.com).

Authors state that they had no help from a professional medical writer.

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License 4.0, where it is permissible to download, share and reproduce the work in any medium, provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially.

ISSN: 0025-7974

DOI: 10.1097/MD.0000000000001275

study available included 25 patients from a French nationwide cohort and used the Japanese expert's criteria.⁹

In order to apply the new diagnostic criteria and to deepen in the understanding of the clinical course, treatment and evolution of IgG4-RD, a Spanish nationwide multicenter register was created. Here we report the results of the 55 patients included.

METHODS

Spanish Register of IgG4-Related Disease (REEIgG4)

In 2009, we reported the prevalence of IgG4 infiltration among patients affected with idiopathic retroperitoneal fibrosis (IRPF), and therefore of IgG4-related retroperitoneal fibrosis.¹⁰ In October 2013, after the publication in the previous year of the new IgG4-RD diagnostic criteria, the need of a nationwide register in order to unify the management of those patients emerged. The register was approved and created within the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and its Group of Autoimmune Diseases (GEAS).

Register Management

The respective institutional review boards from the different centers approved the study. A standardized form was given to every contributor. Once filled, the forms were returned and all personal data from the patients were removed. Each one was assigned a register number.

Inclusion Criteria

The recruitment period ranged from November 2013 to November 2014. Patients eligible for the study could be introduced retrospectively or prospectively. The basic inclusion criteria was to meet the 2012 international diagnostic consensus on IgG4-RD by Deshpande et al,⁶ based on pathology findings and clinical correlation. The technical procedures recommended were the same (IgG4 staining with monoclonal antibodies, preference for surgical biopsies, cell counts at 400× calculating the mean cell counts in at least 3 high power fields or hpf in 3 different hot spots). Pathologic evaluations were performed at every center separately. This classification included 3 categories as described elsewhere. Only patients with Histologically Highly Suggestive IgG4-RD or Probable Histological Features of IgG4-RD were included in this study.

Epidemiological Study

The following data were collected: the hospital center at which the patient was evaluated, sex, birth date, age at diagnosis, date of the first and last control and the presence of other autoimmune conditions.

IgG4-RD Study

The extent of the disease was defined as systemic if there were 2 or more organs affected. Otherwise it was considered localized. The specific organs included were those already cited previously in the literature. IgG4 serum determinations were made by nephelometry or by enzyme immunoassay, considering normal values 5 to 135 mg/dL.

Treatment and Evolution

The use of corticosteroids, with maximum doses, time under maximum doses, time of dosage decrease, and current

dose were noted. Other treatments like radical surgery, immunosuppressive agents, and biologic therapies were also recorded. Regarding evolution, resolution after treatment was divided into 3 subsets: complete (complete regression of the fibrotic mass/masses and systemic symptoms), partial (<50% of regression of the mass/masses and cease of the systemic symptoms) and none (no response). During follow-up, the appearance of malignancies or deaths and the cause of the decease were reported, as well as previous cancers.

Statistical Analysis

Descriptive statistics included median, quartile 25 and quartile 75. Comparisons between variables were performed using Chi-square tests. The statistical study was performed with SPSS (version 18.0; SPSS, Inc., Chicago, IL).

RESULTS

Patients

Fourteen medical centers across Spain sent eligible patients for the study. Sixty-four cases were referred for evaluation but only 55 were included. All 9 patients who did not meet the inclusion criteria had almost 2 IgG4-RD pathologic criteria but the immunohistochemical study including IgG4 cell count and/or IgG4⁺/IgG⁺ ratio was not available.

Regarding the patients included in the study, 38 (69.1%) were male, with an approximate male to female ratio 3:1. The median age at diagnosis was 53 years (interquartile range [IQR] 41–64). The diagnosis of previous autoimmune diseases was reported in 9 (16.4%) patients: 5 (5.7%) had been diagnosed of Hashimoto's thyroiditis, and 4 of rheumatoid arthritis, antineutrophil cytoplasmic antibodies-negative systemic vasculitis, ankylosing spondylitis and Graves' disease, once (1.8%) each.

Pathology and Distribution of Involvement by Organs

Samples of biopsies of IgG4-RD patients are exposed in Figure 1. Fifty patients (90.9%) had surgical biopsy specimens and 5 (9.1%) had needle aspiration samples. Thirty patients (54.5%) were included in the Histologically Highly Suggestive IgG4-RD histological group and 25 (45.5%) in the Probable Histological Features of IgG4-RD group. The histopathological characteristics and serum IgG4 levels are summarized in Table 1. Twenty-six patients (47.3%) had systemic IgG4-RD with more than 1 organ affected at presentation. The different tissues involved and the frequencies are described in Figure 2. There were no statistically significant differences between systemic and localized IgG4-RD regarding organ involvement, except for maxillary sinus involvement, more associated to the systemic form ($P = 0.001$).

Treatment

Forty-seven patients (85.5%) received corticosteroids. The median maximum dose was 55 mg/day (IQR 30–60) during 1 month (IQR 0.75–1.5). Corticosteroid tapering lasted a median of 8 months (IQR 4–11.25). Twelve patients (21.12%) were maintained on a mean dose prednisone of 7.5 mg/day (IQR 5–10).

Nineteen patients (34.5%) received immunosuppressive agents due to corticosteroid resistance (sustained disease activity, progression of clinical symptoms or flares when down-scaling steroids) or secondary effects. Mofetil mycophenolate/

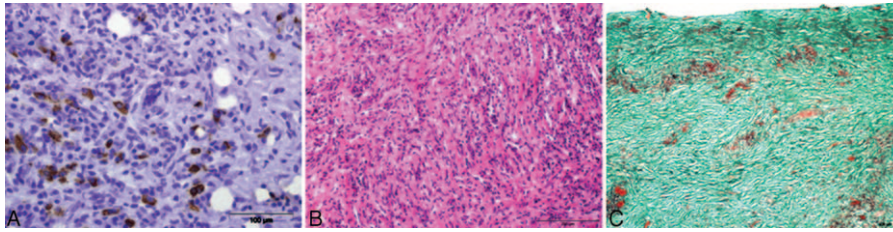


FIGURE 1. Microscopic samples of IgG4-related disease. Panel A shows immunostaining for IgG4-positive plasma cell infiltrate in a retroperitoneal mass, at 400×. Panel B illustrates an important lymphoplasmacytic infiltrate in a retroperitoneal mass sample, stained with hematoxylin and eosin at 200×. Finally, Panel C, stained with Masson's trichrome, depicts the storiform fibrosis at 100× in a sample of pleura.

mycophenolic acid was prescribed in 6 patients (10.9%), azathioprine in 9 (16.4%), azathioprine followed by methotrexate in 2 (3.6%), and azathioprine followed by cyclophosphamide in 2 patients each (2.9%). Three subjects (5.5%) received biologic treatment with rituximab. Finally, 16 individuals (29.1%) underwent radical surgery in the context of the diagnostic process and/or local compression. They were all performed before the IgG4-RD diagnosis was made.

In summary, 35 (63.6%) patients received medical treatment only, 4 (7.3%) underwent surgery alone, and 12 (21.8%) received a combination of medical and surgical interventions. In addition, 4 (7.3%) patients did not receive any treatment. One because she was asymptomatic, and the other 3 because they were diagnosed just near the inclusion period ending, and no therapeutic decision had been made at that moment. Patients with systemic IgG4-RD were more likely to receive immunosuppressive agents than those with localized disease ($P = 0.004$).

Evolution and Survival

The median follow-up was 23.03 months (IQR 8.08–55.06). Calculations were made with 52 patients at risk. Twenty-four individuals (46.2%) presented a complete response and 26 (50%) presented a partial response. One patient (1.9%) did not respond to the treatment and in another, the lesion was too small to evaluate the response. Within the 19 subjects who only took prednisone, 10 had a complete resolution and 14 were able to discontinue the medication. The comparison between systemic IgG4-RD and localized IgG4-RD, discarding the 2 nonresponders, showed that localized IgG4-RD significantly presented more complete responses than the first group (8 vs. 16, $P = 0.24$). Twenty subjects (38.5%) presented recurrences. Systemic forms of IgG4-RD had a

statistically significant tendency to flare when compared with localized IgG4-RD forms (15 cases vs. 5 cases, $P = 0.00$).

During the follow-up, 2 fatalities were reported (3.6%), 1 due to a car accident and another due to a sepsis secondary to an episode of pneumonia. No deaths were directly attributed to IgG4-RD. Appearance of malignancy or premalignant conditions were reported in 5 occasions, corresponding to 4 patients. The following conditions were reported: monoclonal gammopathy of unknown significance in twice, prostate cancer once, breast cancer once and 1 patient developed a cervix cancer previously to IgG4-RD.

DISCUSSION

We have presented a multicenter observational study including 55 Spanish patients with IgG4-RD. It is the first non-Japanese study using the current IgG4-RD diagnostic criteria, and the largest European series by the moment. Also, the fact that it comes from a single country adds homogeneity to the population and accuracy to the data recruitment. There was a male predominance, typical of what has been reported by other investigators. Middle-aged individuals were the most affected. The disease tended to affect multiple organs and it had an acceptable response to treatment with corticosteroids, immunosuppressive agents and biologics. Flares and incomplete response to the treatment were associated to the systemic form of IgG4-RD. No deaths were directly related with the disease and the malignancy rate was low.

There is limited data in the literature in order to compare our findings with other studies. We chose the 2 widest series published in the literature to do so, but limitations emerged rapidly. On one hand, the French National Society of Internal Medicine's register,⁹ involving 25 patients. This study described in 2012 a cohort of patients in the vicinity of our

TABLE 1. Histopathological Characteristics and Serum IgG4 Levels of Spanish Patients With IgG4-Related Disease

	Highly Suggestive IgG4-RD	Probable IgG4-RD
Lymphoplasmacytic infiltrate	100% (30)	100% (25)
Storiform fibrosis	93.3% (28)	100% (25)
Obliterative phlebitis	43.3% (13)	48% (12)
Median IgG4 cells*	56 (Q1 43.2, Q3 99.3)	26.4 (Q1 10.25, Q3 38.8)
Median IgG4/IgG ratio*	126.7 (Q1 80.2, Q3 180.5)	77.4 (Q1 22.2, Q3 350)
Median serum IgG4 mg/dL [†]	223 (Q1 123.5, Q3 1145.2)	93 (Q1 30.8, Q3 494.7)

IgG4-RD = IgG4-related disease.

* Per high power field at 400×.

[†] Thirty-eight serums available; serum IgG4 normal range 5 to 145 mg/dL.

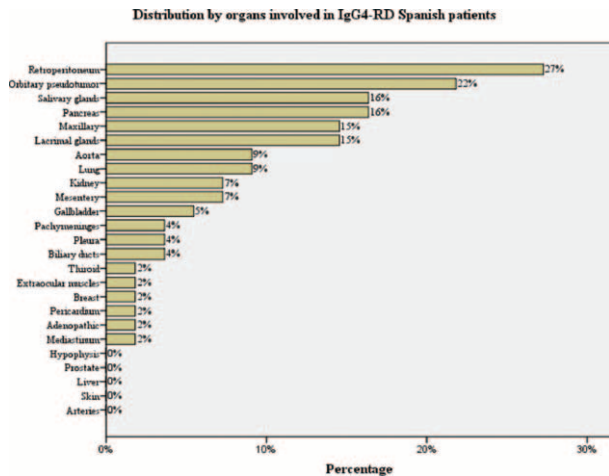


FIGURE 2. Distribution by organs involved in IgG4-related disease Spanish patients. Total recount by organs: retroperitoneum 15; orbital pseudotumor 12; pancreas and salivary glands 9; maxillary and lacrimal glands 8; aorta and lung, kidney and mesentery 4; gallbladder 3; pachymeninges, pleura and biliary ducts 2; thyroid, extraocular muscles, breast, pericardium, adenopathic and mediastinum 1; hypophysis, prostate, liver, skin, and arteries 0.

country. The main bias as a comparator was the use of comprehensive diagnostic criteria, what left patients outside the study. Otherwise, regional differences in the incidence and presentation of autoimmune pancreatitis type I,¹¹ the cornerstone from which studies on IgG4-RD started, may be a strong point of this paper. On the other hand, we chose the SMART⁸ database, a Japanese study, recently published, including 122 patients. This work included 76 patients fulfilling the 2012 international consensus,⁶ mixed with 66 patients diagnosed with the older comprehensive diagnostic criteria.¹² This issue constitutes another bias because the reliance of these criteria on IgG4 serum levels and the difficulty to make comparisons with mixed cohorts. The role of increased serum IgG4 levels in diagnosis has been heavily questioned.^{13,14}

The 3 reports agree that the age of presentation is between 60 and 53 years. There are differences between the sex ratio, where the Asian cohort showed a 1:1 ratio, while the French cohort showed a male predominance (2.6:1), as well as ours (3:1). A systematic review of the literature⁵ including 3366 cases, but with different sets of IgG4-RD diagnostic classifications, also suggested a trend toward increased male to female ratios, matching with our results. We found 9 patients over 55 with diverse associated inflammatory diseases. No rheumatologic condition has been solidly associated with the presence of IgG4-RD. Similarly, 4 patients over 25 in the French study also presented other immune disorders.

The pathological examination showed that all the subjects had almost 2 of the classical histological features. All patient reports included the IgG4 cell count and/or the IgG4/IgG ratio. Probably, in the next years, with the validation and introduction of new biomarkers like serum plasmablast determinations,¹⁵ diagnostic criteria will adapt more to the everyday clinicians reality with its material limitations.

Regarding the current international classification, nearby one-half of the patients presented Histologically Highly Suggestive IgG4-RD, while the rest presented Probable Histological Features of IgG4-RD. Patients with incomplete histological features (ie, disclosing fibrotic changes only) were excluded in

order to grant more cohesion. Twenty-six patients, nearby the half of our sample, had IgG4-RD with more than 1 organ affected at presentation. These data were close to the 61.4% of patients with organ involvement different from dacryoadenitis and/or sialadenitis reported by the SMART authors. The French group reported 22 over 25 patients with more than 1 organ involved. We think that a figure between the 2 first studies may be the right estimation due to the larger size of both samples. If we review the most frequently affected organs, all patients in the Japanese study had IgG4-related dacryoadenitis or sialadenitis because it was the main inclusion criteria. Among those patients, retroperitoneal fibrosis (20%) and type I autoimmune pancreatitis (15.7%) were the following in frequency order. Meanwhile, in the French report the most common tissues involved were lymph nodes (76%), pancreas (52%) salivary glands and kidney (44%), biliary duct and retroperitoneum (32%). Getting back to our results, retroperitoneum was the most commonly altered organ, probably overrepresented because the main recruiting center had conducted previous investigations on IRPF. Twenty-eight over 55 cases, representing more than the half of our sample, presented almost one infiltrated tissue located in the head (lacrimal and salivary glands, orbital pseudotumor, extraocular muscles, maxillary sinuses, and pachymeninges). This numbers are comparable to the other European study. Likewise, a compilation of the cases reported in the literature with unselected IgG4 organ involvement also showed lacrimal and salivary glands involved in 40% and 29% of the cases, respectively.⁵ The tropism of IgG4-RD for the head is currently unexplained. Active search for new lesions in this area must be conducted by clinicians at diagnosis and during follow-up because of the systemic nature of IgG4-RD.

In the field of the therapeutic management, although patients did not follow any defined treatment scheme, unlike in the SMART study, results were similar. In the same way, French cohort treatments were alike. Corticosteroids were the most commonly prescribed drug. All prescriptions are based on autoimmune pancreatitis experiences.¹⁶ There seems to be consensus on maintaining high doses of steroids for nearby a month. The differences appear in the long-term steroid treatment: complete withdrawal or maintenance dose? Most of the SMART patients received a maintenance dose, with a mean dose of 4.8 mg/day of prednisolone to control the disease. The French cohort reported a complete withdrawal rate of 30%. Only the 20% of our patients were put on a long-term low steroid maintenance regime. The use of rituximab was anecdotic in the 3 series (9 patients in total) but with positive results. In our study, surgical treatment accounted for nearly 30% of the patients. The initial management by other specialists, diagnostic aggressiveness and treatment of complications may justify the use of this procedure.

Immunosuppressive agents were more used in both European series (48% in the French and 32.7% in ours), opposite to the Japanese series (9%). Disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) have been reported to be useful in a few patients with IgG4-RD¹⁷ and in similar conditions like in IRPF^{18,19} or in autoimmune pancreatitis.²⁰ In our experience, DMARDs seem an effective treatment, although directed trials are needed to strengthen this limited evidence. Otherwise, they may be an option instead of rituximab. Rituximab has been described as a highly effective treatment in IgG4-RD combined or not with steroids in a study including 10 patients.²¹ Experience is still short but B-cell depletion seems the cornerstone of future therapeutic strategies against IgG4-RD. Our 3 patients

treated with rituximab had systemic involvement, with 2 or more target tissues affected. All of them had damaged tissues located in the head (maxillary, lachrymal and salivary glands, orbital pseudotumor, and pachymeninges) and only 1 had pleural involvement. In 2 patients, 2 courses of rituximab 1000 mg were administered separated by 14 days. The third one received 375 mg/m²/week for 4 weeks. One of the patients had just received the first dose when this proof was sent while the other 2 patients did not relapse during follow-up.

There is no outcome measurement tool validated for IgG4-RD at the moment, but a prototype of activity index was proposed in 2012.²² This item will be basic for any future trials. Different composite scores including symptoms, clinical and radiological items were used to define the outcomes of the 3 compared cohorts. In the Japanese cohort, there was an 11.5% annual relapse rate and symptoms were controlled initially in all patients. Half of the patients relapsed after 7 years. Our total rate of relapses was 38.5%. Patients with systemic IgG4-Rd received more DMARDs, responded worse and relapsed more than the ones with localized IgG4-RD. Patients with systemic IgG4-RD should be strictly monitored and treated more aggressively. Symptom control was almost a constant, but 47.3% of the patients kept with a residual inactive fibrotic mass. The available treatments still have limitations in order to eradicate all the remains of the disease, especially in the cases with a long period of evolution and more fibrosis. Mortality was anecdotic, and not linked to IgG4-RD, with only a dead patient in the French cohort and another 2 in ours (the SMART study did not mention mortality).

The link between IgG4-RD and neoplasm is still controversial.²³ We found that only 7.2% of the patients developed cancer (solid or hematological) or premalignant conditions after IgG4-RD diagnosis, all of them with a low level of aggressiveness, what matches with the SMART group results (7.4%).

The retrospective character of this study is a clear limitation for the interpretation of the data. Also, conclusions about treatment regimes and evolution should be taken in consideration but the design of the study was not directed to elucidate this questions. We expect to give a depiction of IgG4-RD in our environment with the strength of the latest diagnostic criteria and the participation of multiple centers.

In conclusion, we described a series of patients with IgG4-RD in Spain. The disease had preference for head structures, retroperitoneum and pancreas. There was a good response to treatment but systemic IgG4-RD is more difficult to treat and more relapsing. Rituximab introduction may start a new treatment era. Malignancy and mortality were infrequent. International collaborative studies and randomized clinical trials could help clarifying these areas of uncertainty.

ACKNOWLEDGMENTS

We want to thank Prof. John H. Stone (Harvard Medical School and Department of Medicine, Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, Massachusetts General Hospital, Boston, USA), Iago Pinal-Fernández PhD (Internal Medicine Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain), and Josep Ordi-Ros PhD (Internal Medicine Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain) for their substantial contributions in the elaboration of this manuscript. This article was carried out within the PhD programme in Medicine of the Autonomous University of Barcelona.

REFERENCES

1. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med.* 2012;366:539–551.

2. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med.* 2001;344:732–738.
3. Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14:3948–3955.
4. Masaki Y, Dong L, Kurose N, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1310–1315.
5. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bosch X, et al. The clinical spectrum of IgG4-related disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13:1203–1210.
6. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012;25:1181–1192.
7. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3061–3067.
8. Yamamoto M, Yajima H, Takahashi H, et al. Everyday clinical practice in IgG4-related dacryoadenitis and/or sialadenitis: results from the SMART database. *Mod Rheumatol.* 2014;27:1–6.
9. Ebbo M, Daniel L, Pavic M, et al. IgG4-related systemic disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. *Medicine (Baltimore).* 2012;91:49–56.
10. Fernández-Codina A, Martínez-Valle F, Castro-Marrero J, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: IgG4 infiltration in a cohort of Spanish patients. *Rheumatol Int.* 2014;34:1263–1265.
11. Chari ST, Kloepfel G, Zhang L, et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreatol.* 2010;10:664–672.
12. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol.* 2012;22:21–30.
13. Umehara H, Nakajima A, Nakamura T, et al. IgG4-related disease and its pathogenesis-cross-talk between innate and acquired immunity. *Int Immunol.* 2014;26:585–595.
14. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, et al. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:14–18.
15. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:190–195.
16. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, et al. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2014;49:961–970.
17. Bosco JJ, Suan D, Varikatt W, et al. Extra-pancreatic manifestations of IgG4-related systemic disease: a single-centre experience of treatment with combined immunosuppression. *Intern Med J.* 2013;43:417–423.
18. Scheel PJ Jr, Feeley N, Sozio SM. Combined prednisone and mycophenolate mofetil treatment for retroperitoneal fibrosis: a case series. *Ann Intern Med.* 2011;154:31–36.
19. Alberici F, Palmisano A, Urban ML, et al. Methotrexate plus prednisone in patients with relapsing idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1584–1586.
20. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut.* 2013;62:1607–1615.
21. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore).* 2012;91:57–66.
22. Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, et al. Development of an IgG4-RD Responder Index. *Int J Rheumatol.* 2012;2012:259408.
23. Hirano K, Tada M, Sasahira N, et al. Incidence of malignancies in patients with IgG4-related disease. *Intern Med.* 2014;53:171–176.

Malaltia relacionada amb la IgG4

IX. Treatment and outcomes in patients with IgG4-related disease using the IgG4 responder index

Revista: Joint Bone Spine

Any: 2018

Factor d'impacte 2016: 3,329



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en



Original article

Treatment and outcomes in patients with IgG4-related disease using the IgG4 responder index

Andreu Fernández-Codina^{a,b}, Blanca Pinilla^c, Iago Pinal-Fernández^{a,d}, Cristina López^c, Guadalupe Fraile-Rodríguez^e, Eva Fonseca-Aizpuru^f, Iago Carballo^g, Pilar Brito-Zerón^h, Carlos Feijóo-Massóⁱ, Miguel López-Dupla^j, Maria Cinta Cid^h, Fernando Martínez-Valle^{a,*}, Spanish Registry of IgG4 Related Disease (REERIGG4) investigators Autoimmune Diseases Group (GEAS), Spanish Internal Medicine Society (SEMI),



^a Internal medicine department hospital universitari Vall d'Hebron, 08035 Barcelona, Spain

^b Rheumatology division, department of medicine, university of Western Ontario, London, N6A 4V2 ON, Canada

^c Internal medicine department, hospital general universitario Gregorio Marañón, 28007 Madrid, Spain

^d Muscle disease unit, national institute of arthritis and musculoskeletal and skin diseases, Bethesda, 20892 Maryland, United States

^e Internal medicine department, hospital Ramón y Cajal, 28007 Madrid, Spain

^f Internal medicine department, hospital de Cabueñes, 33394 Gijón, Spain

^g Internal medicine department, hospital clínico universitario de Santiago, 15706 Santiago de Compostela, Spain

^h Internal medicine department, hospital Clínic i Provincial, 08036 Barcelona, Spain

ⁱ Internal medicine department, consorci sanitari Parc Taulí, 08208 Sabadell, Spain

^j Internal medicine department, hospital Joan XXXIII, 43005 Tarragona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 31 January 2018

Available online 13 February 2018

Keywords:

IgG4-related disease

Outcomes

Treatment

ABSTRACT

Background: IgG4-related disease (IgG4-RD) is an autoimmune disease triggering an inflammatory cascade that leads to fibrosis. Outcome measures are limited and treatment options remain underexplored. **Objectives:** To assess the variation of the IgG4 responder index (IgG4-RI) in a cohort of IgG4-RD patients and to explore their treatments and outcomes.

Methods: We studied the clinical phenotype, severity of the disease and response to treatment in an ambispective multicenter cohort study including 14 different hospitals in Spain. All patients met the 2012 international consensus on pathology criteria for diagnosis.

Results: Sixty-eight patients were included, with a mean age of 53.4 years and predominance of male sex. The most commonly involved tissues were: retroperitoneum (33%), orbital pseudotumor (28%) and maxillary and paranasal sinuses (24%). IgG4-RI values were higher in patients with multiorgan disease and before treatment. After being treated, IgG4-RI values were lower, in accordance with the high rates of treatment response. Most patients received: glucocorticoids (GC), surgery, azathioprine (AZA), mofetil mycophenolate or rituximab. GC alone, GC plus surgery and GC plus AZA were given in the most of the IgG4-RD disease activity episodes. All treatments had high response rates but relapses and flares were common.

Conclusions: IgG4-RI is a promising outcome measure in IgG4-RD, but still in development. Treatment algorithms are ill defined. GC and rituximab are the drugs with more evidence available. Disease modifying anti-rheumatic drugs may have a role in IgG4-RD and warrant more prospective studies.

© 2018 Société française de rhumatologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Corresponding author at: Systemic autoimmune diseases unit, internal medicine department, hospital Vall d'Hebron. Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain.

E-mail address: ferranmartinezvalle@gmail.com (F. Martínez-Valle).

1. Introduction

IgG4-related disease (IgG4-RD) is characterized by inflammation and fibrosis of multiple tissues. It was described for the first time as an entity in 2001 [1]. IgG4-RD pathophysiology involves a B cell response to an unknown antigen with tissue IgG4 infiltration and often, an increase of IgG4 levels in serum. Recently, CD4+ cytotoxic T lymphocytes have been identified as major player in the inflammatory cascade that ends up with fibrosis in IgG4-RD [2]. The antigens that drive these reactions and the real pathogenic mechanism are still under study. Two sets of diagnostic criteria have been proposed, the Japanese comprehensive criteria [3] and the international consensus criteria [4]. The disease spectrum involves many tissues (i.e. pancreas, retroperitoneum, submandibular and lacrimal glands, eye orbit. . .) and the main published series to the date seem to show a similar distribution. IgG4-RD is a systemic disease and between 41 and 88% of the cases have more than one organ involved [5].

IgG4-RD treatment remains as an area of uncertainty. Due to the lack of specific studies, most of the treatment regimens and recommendations have been based on previous experiences with type 1 autoimmune pancreatitis [6]. An expert based consensus on management and treatment of IgG4-RD was released in 2012 [7]. Multiple series have shown some retrospective evidence [8]. A successful treatment response has been reported in these patients with glucocorticoids (GC), rituximab (RTX) and disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), but high quality evidence is limited and new efforts to homogenize and improve the current treatments are still required [9]. Moreover, the IgG4-RD Responder Index (IgG4-RI), a disease activity score which may improve outcome reports, has been recently developed [10].

In this study, we aimed to assess changes after treatment in the original IgG4-RI and in a version without serum IgG4 in a multicenter cohort of Spanish patients. We also explored the different treatments and their efficacy, to identify possible combinations for future prospective trials.

2. Methods

2.1. Patients

The present study included a series of patients with IgG4-RD from the Spanish Registry of IgG4-related disease (REERIGG4) [11]. The study was approved by the Vall d'Hebron university hospital internal review board (PR[AG]19/2014). The registry started in November 2013 and the dataset was updated for the last time in January 2016. All patients had biopsy proven IgG4-RD and met the 2012 international diagnostic criteria. The cases that did not meet the two categories with the highest diagnostic certainty ("histologically highly suggestive IgG4-RD" or "probable histological features of IgG4-RD") were excluded.

2.2. Clinical study

The original dataset included the referring center, sex, birth date, age at diagnosis of IgG4-RD, date of the first and last control and the presence of other autoimmune conditions or previous malignant conditions.

2.3. IgG4-RD study

The disease was considered systemic if ≥ 2 organs were affected. Otherwise it was considered localized. The specific organs included were those already cited previously in the literature [12]. The pathology exams were performed following the recommendations of the international consensus on pathology [4]. IgG4/high

power field (hpf) plasma cell counts, IgG/hpf plasma cell counts, IgG4/IgG ratios and the presence of storiform fibrosis, lymphoplasmacytic infiltrates or obliterative phlebitis were assessed. IgG4 serum determinations were made by nephelometry or by enzyme immunoassay ($n = 5-135$ mg/dL).

2.4. Treatments and outcomes

All treatments and doses prescribed to patients due to their IgG4-RD were gathered from their clinical records. Given there was no consensus on the cutoff values of IgG4-RI to define relapses or treatment failures and providing that it had been only tested prospectively in one American cohort [13], we decided just to evaluate the correlation of the IgG4-RI values before and after receiving treatment. In some cases, follow-up serum IgG4 determinations were missing. Thus, we made a modified IgG4-RI without this item. Independently, we kept using a clinical scale to define outcomes as we had done previously [11]:

- total response: clinical/radiological disappearance of the pseudotumoral lesions and absence of symptoms;
- partial response: <50% clinical/radiological regression of the tumefactive lesions or persistence of inflammation without symptoms;
- no response: if no changes were noticed.

Patients were assessed for disease activity before starting and after finishing every treatment scheme. Every treating physician used directed explorations on a case-by-case basis. When assessing treatment efficacy, treatment failure was defined as an increase of the activity, mass size or reappearance of symptoms in patients under treatment. Finally, relapses were defined as an increase of the inflammation, mass size or reappearance of symptoms from the first month after completing treatment. During follow-up, the incidence of malignancies, mortality and the cause of death were reported.

2.5. Statistical analysis

Dichotomous variables were expressed as percentages and absolute frequencies and continuous features were reported as means and standard deviations (SD). Pairwise comparisons for categorical variables between groups were made using Chi² test or Fisher's exact test, as appropriate. Student's *t*-test was used to compare continuous variables among groups. Linear and logistic regressions were used to compare continuous and dichotomous variables among groups adjusting for gender and age at diagnosis. We used binomial multilevel mixed-effects generalized linear models to compare the rate of total response, relapse and failure of the 4 most commonly used treatments. Models were adjusted by age at diagnosis, gender and time from first symptoms and the multilevel structure took in consideration the different number of treatment trials of each patient. All statistical analyses were performed using Stata/MP 14.1. A 2-sided *P*-value < 0.05 was considered statistically significant with no adjustment for multiple comparisons.

2.6. Role of the funding source

There was no external funding source to disclose.

3. Results

Fourteen centers collaborated in the study (the exact contributions are available at [Appendix A, supplement 1; See the supplementary material associated with this article online](#)).

Sixty-eight patients with a median age of 54.4 years (Q1 42.5–Q3 68.5) were included. Twenty-six (28%) were women. Thirty-six patients (52.9%) had systemic IgG4-RD and the median follow-up was 3 years (Q1 1.4–Q3 5.4). Only 51 patients had serum IgG4 levels available at diagnosis (median serum IgG4 163 mg/dL, Q1 70–Q3 368). Twenty-eight of them (55%) had elevated levels > 135 mg/dL (54.9%). The distribution of the tissues involved is shown in Fig. 1. The most commonly involved tissues were: retroperitoneum (33%), orbital pseudotumor (28%), and maxillary and paranasal sinuses (24%). Moreover, maxillary and paranasal sinus involvement and lymph nodes were more frequent in patients with systemic disease (9 versus 0; $P < 0.01$ in both), but the multivariate analysis (adjusted by age and sex) did not show any significant difference. The features of the systemic IgG4-RD group and the localized IgG4-RD group were similar, except for the IgG4-RI (Table 1).

3.1. Responder index

The IgG4-RI was statistically significantly higher at baseline in the systemic group compared with the localized disease group (11.4 vs 7.6; $P < 0.01$) according to the multivariate analysis (Table 1). At the end of the treatment, the RI score also tended to be higher in the systemic group (2.7 vs 1.5; $P = 0.06$). In the same way, the modified IgG4-RI appeared to be higher in the systemic group, both pre and post-treatment (8.7 vs 4.5 and 2.8 vs 0.9) in the multivariate

analysis. The IgG4 RI and modified RI values distribution at the beginning and at the end of the follow-up are shown in Fig. 2.

3.2. Treatments and outcomes

Many combinations of different treatments were used in these patients. The most frequent ones were: GC, surgery, azathioprine (AZA), mofetil mycophenolate (MMF) and RTX (Table 2). Regarding the 6 patients receiving RTX, it was always prescribed as a second or third line rescue therapy. Five of them received 1 g of intravenous RTX followed by another one in 14 days. Only 1 patient failed the treatment due to severe chronic damage in the liver (cirrhosis) in the setting of IgG4-related cholangitis.

The following treatments were prescribed anecdotally: stenting (3 patients); cyclophosphamide (CYP), cyclosporine, methotrexate (MTX) and mycophenolic acid (2); autologous serum eye drops, radiotherapy and tamoxifen (1).

Taking every treatment cycle received by any patient as a single event, we used a binomial multilevel mixed-effects generalized linear model to analyze the 4 most frequently used schemes. These four treatments, accounted for 69 (73%) over 95 treatment cycles. Odds ratios, adjusted by age at diagnosis, sex and time since the first visit, were not statistically significant. Even though, patients treated with GC alone (31 treatment trials, OR 2.5 [0.3–21]), GC plus surgery (16 treatment trials, OR 3.4 [0.2–46]) and GC plus AZA (10 treatment trials, OR 3 [0.2–46]) were more likely to achieve partial or complete response compared with surgery alone (12 treatment trials).

4. Discussion

We have presented a cohort of Spanish patients with IgG-RD. IgG4-RI and its modified version correlated well with disease activity and diminished after successful treatment. GC, surgery and immunosuppressants were the most common treatments among these patients. Taking in consideration every episode of IgG4-RD treatment, surgery plus GC, GC and GC plus AZA had better odds to obtain complete or partial remission and less treatment failures than surgery alone. The combination GC plus AZA was mainly prescribed in patients with repeated flares. This therapeutic scheme may warrant further studies to establish its utility in IgG4-RD.

The male predominance and the preference for mid aged patients in our cohort were consistent with other series [12,13] using the international consensus statement on pathology [14] as diagnostic criteria. Choosing these criteria, strongly relying in

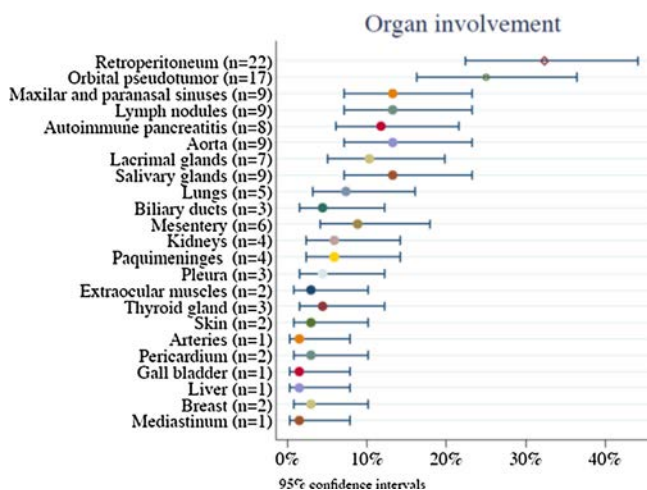


Fig. 1. Organ involvement in IgG4-related disease Spanish patients.

Table 1
Features of the Spanish IgG4-RD patients included in the Registry.

	Systemic (n = 36)	Localized (n = 32)	Univariate	Multivariate	Total (n = 68)
	Mean (SD)	Mean (SD)	P-value	P-value	
Age at diagnosis (years)	53.3 (13.5)	53.5 (16.3)	NS	NS	53.4 (14.8)
Women	44% (16)	31% (10)	NS	NS	38% (26)
IgG4-RD pathology "highly suggestive"	47% (17)	44% (14)	NS	NS	46% (31)
Follow-up (years)	3.2 (2.6)	5.4 (6.9)	NS	NS	4.2 (5.2)
RI before treatment	11.4 (4.7)	7.6 (5.1)	< 0.05	< 0.01	10.2 (5.1)
RI after treatment	2.7 (2.9)	1.5 (1.4)	NS	NS	2.4 (2.6)
Modified RI before treatment	8.7 (4.6)	4.5 (3.4)	< 0.001	< 0.001	6.7 (4.6)
Modified RI after treatment	2.8 (3.0)	0.9 (1.4)	< 0.01	< 0.001	1.9 (2.6)
Glucocorticoids	89% (32)	78% (25)	NS	NS	84% (57)
Glucocorticoids maximum dose (mg/day)	49.0 (21.6)	86.7 (124.1)	NS	NS	65.9 (85.8)
Glucocorticoids maximum dose time (months)	1.5 (1.1)	1.2 (1.0)	NS	NS	1.4 (1.0)
Glucocorticoids tapering time (months)	10.6 (7.2)	14.6 (13.4)	NS	NS	12.2 (10.2)
Glucocorticoids maintenance dose (mg/day)	4.4 (1.8)	5.2 (0.4)	NS	NS	4.7 (1.4)
Death	3% (1)	3% (1)	NS	NS	3% (2)
Malignancy	14% (5)	3% (1)	NS	NS	9% (6)

IgG4-RD: IgG4-related disease; RI: responder index; SD: standard deviation; NS: no signification. Univariate analysis was performed using Fisher's exact test or Chi² test. Multivariate analysis was adjusted for age and sex using simple or logistic regression for continuous and dichotomous dependent variables respectively.

Table 2
Outcomes of the most frequently used treatments in IgG4-RD Spanish patients.

Treatment	Systemic disease	Non-systemic disease	Univariate	Multivariate	Total
Glucocorticoids % (n)	94 (34 patients)	84 (26 patients)	NS	NS	90 (60 patients)
Total response % (SD)	51.5 ± 47.6	34.0 ± 42.6	NS	NS	44 ± 46
Partial + total response	100 ± 0	90.0 ± 25*	0.02	0.02	95.7 ± 17
Relapse	11.6 ± 30.2	16.0 ± 27.8	NS	NS	13.5 ± 29
Failure	25.8 ± 38	12.0 ± 29.9	NS	NS	19.8 ± 35.1
Surgery	36 (13 patients)	55 (17 patients)	NS	NS	45 (30 patients)
Total response	50 ± 50	31.2 ± 47.9	NS	NS	39.7 ± 48.9
Partial + total response	100 ± 0	100 ± 0	NS	NS	100 ± 0
Relapse	15.4 ± 37.6	15.6 ± 35.2	NS	NS	15.5 ± 35.6
Failure	34.6 ± 47.4	12.5 ± 34.2	NS	NS	22.4 ± 41.4
Azathioprine	25 (9 patients)	13 (4 patients)	NS	NS	19 (13 patients)
Total response	57.1 ± 53.5	25 ± 50	NS	NS	45.5 ± 52.2
Partial + total response	100 ± 0	100 ± 0	NS	NS	100 ± 0
Relapse	12.5 ± 35.4	25 ± 50	NS	NS	16.7 ± 38.9
Failure	25 ± 46.3	0 ± 0	NS	NS	16.7 ± 38.9
Mofetil mycophenolate	11 (4 patients)	6 (2 patients)	NS	NS	9 (6 patients)
Total response	100 ± 0	50 ± 70.7	NS	NS	80.0 ± 44.7
Partial + total response	100 ± 0	100 ± 0	NS	NS	100 ± 0
Relapse	0 ± 0	0 ± 0	NS	NS	0 ± 0
Failure	0 ± 0	0 ± 0	NS	NS	0 ± 0
Rituximab	14 (5 patients)	3 (1 patients)	NS	NS	9 (6 patients)
Total response	60 ± 54.8	100 ± 0	NS	NS	66.7 ± 51.6
Partial + total response	100 ± 0	100 ± 0	NS	NS	100 ± 0
Relapse	0 ± 0	0 ± 0	NS	NS	0 ± 0
Failure	20 ± 44.7	0 ± 0	NS	NS	16.7 ± 40.8

* $P < 0.05$ in univariate and multivariate analysis. Univariate analysis was performed using Fisher's exact test or Chi² test. Multivariate analysis was adjusted for age and sex using simple or logistic regression for continuous and dichotomous dependent variables respectively.

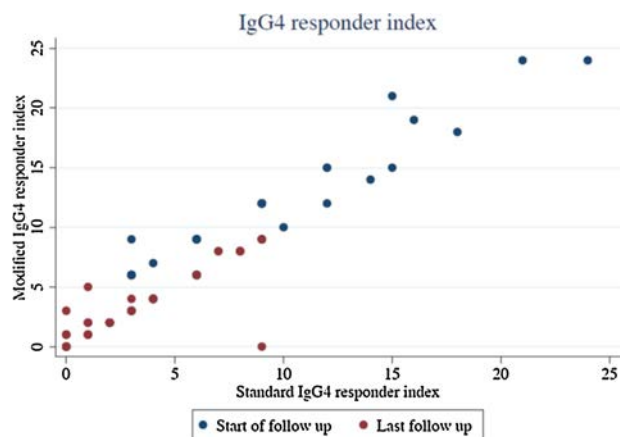


Fig. 2. Distribution of the IgG4 Responder Index and modified Responder Index at the beginning and by the end of the follow-up.

pathology exams, may have limited patient selection. Otherwise, in an environment where elevation of serum IgG4 has a low prevalence among IgG4-RD, the use of these criteria has provided us with more robust diagnosis. This way, we have tried to avoid including incomplete diagnosis and IgG4-RD mimickers, which may bias outcomes after treatment. The disease predominantly appeared in the head (orbital pseudotumor, salivary glands and sinuses) as well as in the retroperitoneum, lymph nodes and aorta. Predominance of retroperitoneal fibrosis may be overrepresented oppositely to pancreatic involvement, like in our previous report [11], due to the nature of our Internal Medicine clinics, not including certain areas of gastroenterology. Regarding series using the comprehensive criteria, sex, age and presentation were similar, except for a higher prevalence of pancreatic involvement in the all the series [13,15,16]. An elevated number of patients with systemic disease were present in the Chinese [15] and French [16] registries (78 and 88% vs 53% in ours).

IgG4-RI is a disease activity score, which was created in 2012, inspired in the Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's

Granulomatosis [17]. Some limitations seem to arise in non-research settings:

- the subjective scoring of disease activity (normal, improved, persistent, new/recurrence, worsened) according to the clinicians' impression after each visit, may influence the final scores;
- monitoring all the changes in a single patient from one visit to another may difficult its' applicability in real life clinics;
- once the treatment is started, in some inner organs (i.e. IgG4-related retroperitoneal fibrosis), close monitoring of activity may be difficult unless repeated and frequent explorations with radiation and contrast as well as renal function controls are performed;
- the IgG4 domain, counting as an extra organ, may create spurious differences between patients who do (54.9% in our environment, as low as 51.4% in other series [12]) and do not have elevated serum IgG4.

Besides all these limitations and that the original design was made for research purposes, IgG4-RI is the only tool currently available to standardize outcome measures in IgG4-RD. Some emergent clinical situations with vital organ compromise score higher, indicating the need for prompt treatment. Higher values of the IgG4-RI have been described before receiving treatment. Those values diminished after treatment [12,18]. In our study, we observed the same correlation. Obviously, patients with a systemic disease had higher scores than those who did not. Higher IgG4-RI values were seen after treatment (not statistically significant), probably because of residual disease in several organs. Both ways of calculating the IgG4-RI, the original and the modified one (omitting the serum IgG4 item) obtained comparable results. IgG4-RI scores have been correlated with IgG4 serum levels, response to rituximab treatment [19] and flow cytometry CD19lowCD38+CD20–CD27+ plasmablast counts [20]. In the future, a revised IgG4-RI, likely excluding controversial items as serum IgG4 and including plasmablast counts or image tests like positron emission tomography, may improve the current one. After the 3rd International Symposium on

IgG4-Related Diseases & Fibrosis held in February 2017, an international taskforce is working on this issue.

Regarding treatment and outcomes, GC were the most commonly prescribed treatment, alone or in combination with DMARDs. Like in other series, mean doses of 65 mg/day were prescribed initially and progressively tapered down over almost a year [13]. The finding in our series of a high variability of GC doses among patients with localized IgG4-RD is mostly explained due to the administration of systemic or local pulses of GC in the setting of orbital involvement. Recently, an open label study has evaluated prospectively for the first time the use of GC (prednisone 0.6 mg/Kg/day) in IgG4-RD [21]. GC were effective in nearly 90% of the patients, with no flares after 1 year, at the cost of maintaining GC at up to 7 mg/day in all 58 patients. We had equivalent results summoning the total response rate (partial+total), but only 19% of the patients kept maintenance doses over a longer follow-up. We had a 13.5% of relapses and treatment failure was more common in patients with systemic disease. Liu et al. [22] suggested that patients with multiorgan disease had a worse response to GC and that adjuvant corticoid-sparing agents might be warranted.

The use of DMARDs in our study was similar to other series [5]. The use of DMARDs was quantitatively higher in patients with systemic disease, probably due to a more severe presentation, but did not reach significance. Oral CYP plus GC have been recently found superior (less relapses and flares) to GC alone in a 1 year unblinded prospective Chinese trial [23]. MTX has been reported to be useful for maintenance of remission and as a corticoid-sparing agent in a series of cases [24]. Likewise, AZA has been widely prescribed in type 1 autoimmune pancreatitis and it is the DMARD of choice in this disease [6]. Our study shows a broad use of AZA, mainly used as a second line therapy in combination with GC for relapsing patients with systemic disease. Due to the design of this registry, we may have selected a more severe cohort of patients and for this reason, the remission, relapse and failure rates of this treatment may be higher. Still, AZA in combination with GC had a higher odds ratio than GC alone for complete response.

Surgery was mainly an ancillary treatment for patients receiving GC, generally to diminish effects of local compression. Surgery alone does not seem to be a viable treatment for IgG4-RD.

Rituximab seemed to be effective in our cohort. This is the only biologic DMARD with a positive open label clinical trial for IgG4-RD [19]. RTX lead to rapid satisfactory clinical responses among patients (96%), but many of them relapsed (37%) [25]. Recently, a French multicenter registry has found similar results. Scheduled RTX retreatment therapy could be more effective to increase the relapse-free survival [26].

Treatment of IgG4-RD is challenging due to the relapsing character of the disease and the limited evidence of the different treatment options. Moreover, economic restrictions may limit the availability of some drugs. Based on our results and the existent literature, providing there is a considerable number of patients responsive to GC courses, generally with a more benign disease (milder multiorgan or single organ, without urgent treatment criteria [7]), it would be acceptable to treat them only with GC courses. For those who relapse or have a systemic disease and relapse predictors, DMARDs like CYP, MTX or AZA plus GC might be more efficient approaches, although RTX could also be indicated. Finally, in subjects with persistent relapses or in patients with urgent manifestations, RTX should be the first choice combined with GC to get the fastest immunosuppressant effect. The use of a long-term maintenance treatment seems reasonable, but again evidence is scarce.

The ambispective design of our registry prevented us to gather more extensive data regarding the dates of the treatments and the evolution over time. Also, the small number of patients treated with

some drugs underpowered our statistical analysis. As this was an observational study, it was not intended to establish definite treatment schemes, but to show new possible therapeutic paths to be confirmed in further studies.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

Acknowledgements

We want to thank the rest of the REERIGG4 investigators for their contributions: Inés deTorres-Ramírez, Roser Solans-Laqué, José Pardos-Gea (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain); José María Cameselle-Teijeiro, Núria Escudero-García (Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, Spain); Sergi Prieto-González, Manel Ramos-Casals (Hospital Clínic i Provincial, Barcelona, Spain); Xavier Ustrell-Roig, Juan José Sirvent-Cladera (Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona); Maria José Barragán-González (Hospital Valle Nalón, Langreo, Spain); Judith Gil (Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid); Tomeu Rossiñol (Hospital de Manacor, Manacor, Spain); Manuel Jesús Núñez-Fernández (Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, Spain) and Gonzalo Salvador-Cervelló (Hospital la Fe, Valencia, Spain).

We also want to thank the Autoimmune Diseases Group (GEAS) of the Spanish Internal Medicine Society (SEMI) for their support to elaborate this study. This article was made within the Medicine PhD program of the Autonomous University of Barcelona.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.01.014>.

References

- [1] Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732–8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200103083441005>.
- [2] Mattoo H, Stone JH, Pillai S. Clonally expanded cytotoxic CD4(+) T cells and the pathogenesis of IgG4-related disease. *Autoimmunity* 2017;50:19–24. <http://dx.doi.org/10.1080/08916934.2017.1280029>.
- [3] Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD). *Mod Rheumatol* 2012;22:21–30. <http://dx.doi.org/10.1007/s10165-011-0571-z>.
- [4] Pleande V, Y. Zen C, J.K. Chan, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25:1181–92. <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2012.72>.
- [5] Martínez-Valle F, Fernández-Codina A, Pinal-Fernández I, et al. IgG4-related disease: evidence from six recent cohorts. *Autoimmun Rev* 2017;16:168–72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.12.008>.
- [6] Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2014;49:961–70. <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-014-0945-z>.
- [7] Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheum* 2012;67:1–30. <http://dx.doi.org/10.1002/art>.
- [8] Brito-Zerón P, Kostov B, Bosch X, et al. Therapeutic approach to IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4002. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000004002>.
- [9] Stone JH. PlasmablgG4-related disease: pathophysiologic insights drive emerging treatment approaches. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:168–72.
- [10] Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, et al. Development of an IgG4-RD responder index. *Int J Rheumatol* 2012;2012:259408. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/259408>.
- [11] Fernández-Codina A, Martínez-Valle F, Pinilla B, et al. IgG4-Related disease: results from a multicenter Spanish registry. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1275. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000001275>.
- [12] Wallace ZS. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in 125 patients. *Arthritis Rheum (Hoboken, NJ)* 2015;67:1–30. <http://dx.doi.org/10.1002/art>.

- [13] Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e680, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000000680>.
- [14] Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25:1181–92.
- [15] Lin W, Lu S, Chen H, et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients. *Rheumatology* 2015;54:1982–90, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kev203>.
- [16] Ebbo M, Daniel L, Pavic M, et al. IgG4-related systemic disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:49–56, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e3182433d77>.
- [17] Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA, et al. A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham vasculitis activity score. *Arthritis Rheum* 2001;44:912–20, [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200104\)44:4<912::AID-ANR148>3.0.CO;2-5](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200104)44:4<912::AID-ANR148>3.0.CO;2-5)].
- [18] Campochiaro C, Ramirez G, Bozzolo E, et al. IgG4-related disease in Italy: clinical features and outcomes of a large cohort of patients. *Scand J Rheumatol* 2016;45:135–45, <http://dx.doi.org/10.3109/03009742.2015.1055796>.
- [19] Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1171–7, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206605>.
- [20] Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis* 2015;74:190–5, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205233>.
- [21] Masaki Y, Matsui S, Saeki T, et al. A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 2016;27:849–54, <http://dx.doi.org/10.1080/14397595.2016.1259602>.
- [22] Liu W, Chen W, He X, et al. Poor response of initial steroid therapy for IgG4-related sclerosing cholangitis with multiple organs affected. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6400, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000006400>.
- [23] Yunyun F, Yu C, Panpan Z, et al. Efficacy of Cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. *Sci Rep* 2017;7:6195, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-06520-5>.
- [24] Della-torre E, Campochiaro C, Bozzolo EP, et al. Methotrexate for maintenance of remission in igg4-related disease. *Rheumatology (United Kingdom)* 2015;54:1934–6, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kev244>.
- [25] Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS, et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. *Rheumatology* 2016;55:kev438, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kev438>.
- [26] Ebbo M, Grados A, Samson M, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One* 2017;12:e0183844, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0183844>.

X. Resultats globals

Aquesta tesi està constituïda per dos articles científics publicats en revistes internacionals. El primer article es titula “*IgG4-related disease: results from a multicenter Spanish registry*” (144) i el segon “*Treatment and outcomes in patients with IgG4-related disease using the IgG4 responder index*” (145).

En el primer article (144) es parteix de la creació del “*Registro Español de la Enfermedad Relacionada con la IgG4*” (REERIGG4). Davant de la probablement escassa prevalença de la IgG4-RD en el nostre medi, vam dissenyar un estudi multicèntric, on els membres del Grup de Malalties Autoimmunes Sistèmiques (GEAS), de la Societat Espanyola de Medicina Interna (SEMI) van col·laborar amb l’aportació de casos. Es van aconseguir incloure 55 pacients amb IgG4-RD confirmada per diagnòstic histològic seguint els criteris ICC, procedents de 14 centres o unitats participants distribuïdes per tota la geografia espanyola. Els pacients espanyols afectes de IgG4-RD en aquesta sèrie eren homes en una proporció 3:1, amb una edat mediana al diagnòstic de 53 anys. Un 16% tenien altres patologies autoimmunes de base. L’estudi anatomopatològic es va dur a terme en peces quirúrgiques principalment (91%). El 55% dels pacients van ser classificats en la categoria altament suggestiva i el 46% en la probable. El 47% dels pacients tenien afectació de 2 o més òrgans al diagnòstic (malaltia sistèmica), estant l’afectació dels sinus maxil·lars més present en aquests últims. Els òrgans més freqüentment afectats van ser retroperitoneu, òrbita, glàndules salivals i pàncrees. La majoria dels pacients van rebre tractament amb GC (85%) i un 35% van requerir l’addició de FAMMs, relacionant-se el seu ús amb la presència de malaltia sistèmica. La resposta al tractament es va basar en la regressió de la/les massa/es inflamatòries o

fibròtica/ques així com dels símptomes sistèmics. Aquesta regressió va ser total en el 46% dels pacients, parcial, on la reducció era inferior al 50% de la mida inicial, en el 50% dels malalts, i absència de resposta en un 2%. Cap pacient va morir a causa de la malaltia als 23 mesos de seguiment medià. Dos pacients van presentar gammapaties monoclonals de significat incert, un càncer de pròstata i una malalta càncer de mama, condicions molt prevalents a la població general.

En el segon article (145), es va avaluar el tipus de tractament rebut pels pacients i la seva resposta fent servir el IgG4-RI. Fent servir els mateixos criteris d'inclusió que en l'estudi previ, es van comptabilitzar 68 pacients amb IgG4-RD demostrada per biòpsia. L'edat mediana va ser de 54 anys, amb un predomini d'homes (72%). El 53% dels pacients tenien malaltia sistèmica i el 55% presentaven una IgG4 en sèrum >135 mg/dL. Es va trobar novament una associació entre malaltia sistèmica i afectació maxil·lar, paranasal i adenopàtica. El seguiment medià va ser de 3.2 anys. Es van trobar diferències entre el IgG4-RI inicial, amb una puntuació de 10,2 i el realitzat post-tractament, amb una puntuació de 2,4, essent els valors inicials en els casos d'afectació sistèmica significativament més elevats. L'aplicació del IgG4-RI modificat (IgG4-mRI), sense comptabilitzar el domini de la IgG4 sèrica, va mostrar valors inicials de 6,7 i finals de 1,9. En tots dos casos es van trobar diferències significatives entre el pacients amb malaltia sistèmica (valors més alts) i localitzada (valors més baixos). Els tractaments més utilitzats van ser GC, GC juntament amb procediments quirúrgics, GC amb AZA i cirurgia sola. Aquests quatre esquemes de tractament van ser els més freqüentment utilitzats, fent-se servir en 69 (73%) sobre un total de 95 cicles de tractament. Es van calcular els OR d'aquests tractaments per a assolir una resposta parcial o completa (definides en l'estudi anterior) comparats amb l'ús de procediments quirúrgics de forma aïllada. Els OR van ser

Malaltia relacionada amb la IgG4

[2,5], [3,4] i [3] respectivament. El 14-17 % d'aquests episodis tractats van presentar recidives de la malaltia, independentment de l'afectació sistèmica o no, i amb una gran variabilitat. Es va comptabilitzar un incipient ús de RTX en pacients amb malaltia sistèmica, sense aparents recidives, tot i l'escàs nombre d'episodis de tractament.

XI. Discussió

La IgG4-RD és una malaltia autoimmunità de recent definició, que agrupa múltiples condicions fibrosants prèviament descrites de forma separada, amb unes alteracions anatomopatològiques comunes. En els treballs que componen aquesta tesi doctoral, hem descrit la primera cohort a nivell nacional i la segona a Europa fent servir els criteris ICC. La majoria dels pacients eren homes d'edat mitjana. En la nostra cohort, les afectacions predominants han estat a nivell de retroperitoneu, teixits localitzats al cap (maxil·lar, orbita, glàndules lacrimals o salivals), ganglis limfàtics, aorta i pàncrees. Aproximadament la meitat dels pacients han presentat malaltia sistèmica i elevació de IgG4 sèrica. Els principals tractaments han estat els GC i immunosupressors amb ocasionals cirurgies, semblant tots efectius però amb una alta taxa de recidives. Tant el IgG4-RI com el IgG4-mRI semblen variar de forma directament proporcional a la resposta al tractament. La mortalitat en el seguiment en IgG4-RD no va ser significativa, tot i que dos pacients poden desenvolupar patologia maligna.

Entre la proposició del concepte de IgG4-RD i la formulació dels criteris diagnòstics disponibles es van descriure múltiples casos, generalment en forma de series petites o casos aïllats (5). Posteriorment, es va crear el primer registre japonès, l'SMART (139) amb 122 pacients i la primera sèrie europea a França de només 12 pacients (132), fent servir en els dos casos els criteris japonesos. El nostre grup va començar a treballar amb casos de fibrosi retroperitoneal idiopàtica el 2012 (146), i posteriorment vam publicar una sèrie monocèntrica (138) (annexos). Arran de l'aparició dels criteris diagnòstics ICC i la possibilitat d'una relació entre la fibrosi retroperitoneal i la IgG4-RD, com a mínim en un cert nombre de casos, vam

analitzar la prevalença de IgG4-RD en una cohort de pacients diagnosticats de fibrosi retroperitoneal a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron (63) (annexos). Les mostres presentaven evidència de cèl·lules plasmàtiques en 2/3 dels pacients, però només un 25% presentaven una rati IgG4⁺/IgG >40%. Per contra, en els estudis en pacients asiàtics, la infiltració per IgG4 semblava més intensa, i hi havia una incidència major de PAI1(147). A partir d'aquestes diferències, vam decidir crear un registre a nivell d'Espanya, per tal de poder caracteritzar la nostra població, i comparar-la amb les altres. El 2015 van aparèixer publicats successivament els tres primers grans registres no asiàtics: la cohort nord-americana de *Wallace* et al. amb 125 pacients (73), el REERIGG4 amb 55 (el registre Europeu més gran), i la cohort italiana de *Campochiaro* et al. (148). Tanmateix, durant el mateix any van ser publicats un nou registre japonès (143) amb 235 pacients i un de xinès (149) amb 118. Actualment hi ha altres sèries de pacients que han aparegut posteriorment, i que vam recollir en una revisió recent (150) (annexos), incloent el grup italià amb 41 pacients (148).

Les principals sèries coincideixen amb els nostres resultats, trobant una edat al diagnòstic d'entre el 50 i els 67 anys, si bé la sèrie japonesa d'*Inoue* et al. (143) va ser la que va trobar malalts d'edat més avançada. Totes les sèries van objectivar una predominança d'homes, amb una relació home:dona de 1,6 a 4:1. No hi sembla haver diferències importants en quant a aquests paràmetres entre asiàtics i no asiàtics. Les sèries europees tenen menys pacients que les asiàtiques, on patologies como la PAI1 tindrien una major prevalença i justificarien un major nombre de casos. Desafortunadament, no hi ha estimacions de prevalença de IgG4-RD en poblacions americanes o europees, comparables amb estudis japonesos (prevalença estimada de 6 casos per 100000 habitants) (4).

Respecte a l'afectació per òrgans i les manifestacions clíniques, en els registres amb predomini de població caucàsica com l'italià, el francès i l'espanyol, es van apreciar un 41-47% de pacients amb malaltia sistèmica afectant més d'un òrgan (més elevat en la sèrie francesa però amb una mostra molt petita). Per contra, el grup americà i especialment els grups xinès i japonès, van presentar afectació sistèmica en un 58-78%. Aquest és un altre signe que aniria a favor de l'existència de diferències geogràfiques en la presentació de la IgG4-RD. El tipus d'òrgans afectats és similar en totes les sèries, amb predomini de l'afectació en pàncrees, glàndules salivals i maxil·lars, ganglis limfàtics i a nivell retroperitoneal. Les diferents cohorts, incloent la presentada en aquesta tesi, confirmen certa predilecció per l'afectació de teixits a nivell cefàlic. Queda per veure si hi podria haver diferents fenotips de la malaltia, amb tendència a agrupar tipus de teixits afectats o amb una evolució diferent. En aquesta direcció apunten el resultat d'un estudi internacional (151), on el nostre grup ha participat de forma activa, i on es descriuen 4 fenotips o clústers (malaltia pancreato-hepato-biliar, fibrosi retroperitoneal i/o aortitis, cap i coll, i síndrome de Mikulicz clàssica amb afectació sistèmica). Finalment, cal destacar la presència d'atòpia o al·lèrgia, que està present entre el 24 i el 62% dels pacients en les diferents sèries (148,149). No hem pogut comparar la presència d'al·lèrgies per ser una variable que no es va recollir a la base de dades original. Si bé sembla que en diverses cohorts publicades hi ha una tendència a presentar més atòpia entre els malalts amb IgG4-RD, aquesta no tindria un paper significatiu en la fisiopatologia de la malaltia ni seria una característica específica de la mateixa, tot i que pot estar present en un nombre significatiu de pacients (32).

En quant a les troballes de laboratori, un dels principals punts de controvèrsia és l'elevació de la IgG4 en sèrum. Tal com hem descrit (145) en una població

caucàsica com la del nostre mitjà, només la meitat dels pacients van presentar-ne valors incrementats, coincidint amb el pacients nord-americans (51%). Per contra, en poblacions asiàtiques els valors van resultar elevats en un 88-98% dels pacients, si bé en aquestes cohorts pocs pacients disposaven de mostra histològica. Un estudi monocèntric canadenc amb 36 pacients en una població ètnicament mixta a Vancouver (152), va mostrar diferències significatives entre l'elevació de la IgG4 sèrica entre pacients asiàtics i no asiàtics (96 versus 67%). També es van trobar incrementats en individus asiàtics els nivells d'IgG, IgE i eosinòfils. Finalment, respecte a la utilització dels plasmablasts, es tracta de una tècnica que encara no s'ha generalitzat i no estandarditzada entre els diferents laboratoris.

Respecte a les associacions entre l'afectació orgànica i les alteracions d'analítiques, Wallace et al. (73) van trobar incrementada la IgG4 en sèrum en una proporció significativament inferior de pacients amb fibrosi retroperitoneal relacionada amb la IgG4, i una major presència de hipocomplementèmia en els pacients amb nefritis tubulointerstitial relacionada amb la IgG4. Per tant, sembla que hi ha evidència que tant la raça com el tipus de teixit afectats, condicionarien un perfil diferent d'alteracions analítiques i clíniques. Aquestes dades suposarien l'existència de mecanismes fisiopatològics diferents, que estarien més o menys activats segons la presència d'aquestes variables.

La utilització de diferents criteris diagnòstics per a la IgG4-RD pot provocar diferències en els resultats dels estudis observacionals o, fins i tot, en els resultats dels possibles assajos clínics. En el cas de la sèrie espanyola, la nord-americana, o d'altres sèries europees aparegudes posteriorment, s'han fet servir els criteris ICC. Per altra banda, els grups asiàtics han seguit fent servir els criteris JCC. Com s'ha descrit en l'apartat anterior, hi ha menys pacients no asiàtics amb elevació sèrica de

IgG4, el qual és un criteri principal als criteris JCC. Tanmateix, les diferències ètniques i de prevalença de manifestacions com la PAI1, fan que en poblacions amb una probabilitat pre-test baixa de patir IgG4-RD, el valor predictiu positiu de la IgG4 sèrica sigui baix. Per contra, en poblacions asiàtiques, amb una probabilitat pre-test més alta (prevalença de IgG4-RD 0,72 versus 5,6%) els nivells sèrics d'IgG4 tindrien més utilitat, especialment si s'incrementés el punt de tall a 2 cops el valor normal (>270 mg/dL) (153). Per aquestes raons, els criteris JCC semblen menys aplicables a pacients no-asiàtics. A més a més, donat que els criteris JCC permeten la possibilitat de no haver d'obtenir una biòpsia per fer el diagnòstic de la malaltia, es poden diagnosticar pacients amb altres patologies com a IgG4-RD. Aquestes dades reforcen l'elecció dels criteris ICC per a la nostra cohort per tal d'obtenir una mostra de pacients que realment representi els malalts amb IgG4-RD en el nostre medi.

Nogensmenys, els criteris ICC, presenten certes limitacions. *Mizushima et al.* (154) van analitzar pacients amb IgG4-RD coneguda en ≥ 2 òrgans, i van mostrar que en les glàndules salivals i la pell, els recomptes de cèl·lules plasmàtiques IgG4⁺ eren insuficients per complir els criteris ICC. Per altra banda, els mateixos autors plantejaven que probablement els criteris JCC, amb uns recomptes cel·lulars mínims de >10 IgG4⁺ per camp de gran augment, podien ser poc específics. A més, en certs estats fibròtics avançats, les biòpsies podrien mostrar escasses cèl·lules plasmàtiques. Per tot això plantegen la possibilitat de reajustar a la baixa, de forma parcial, els punts de tall dels recomptes de cèl·lules plasmàtiques IgG4⁺ dels criteris ICC. Tot plegat ens fa concloure que és necessari unificar els criteris diagnòstics/classificatoris i buscar-ne de més adequats, aplicables a totes les poblacions. En aquest sentit, els nous criteris classificatoris ACR/EULAR poden

facilitar la tasca del diagnòstic en aquells pacients en els que no es disposi de biòpsia o bé aquesta sigui indeterminada.

Respecte al tractament de la malaltia per IgG4, la utilització de GC ha estat quasi constant a la majoria de les cohorts, al igual que en la present sèrie. A la sèrie espanyola les dosis de GC van ser molt variables, amb una mediana de 65 mg/dia (amb una elevada dispersió) de dosi màxima de prednisona inicial, que van ser retirats progressivament als 12 mesos de forma majoritària (145). *Inoue et al.* van utilitzar dosis de 30-40mg de prednisona per dia, deixant uns 2,5-5 mg/dia de manteniment per 1 a 3 anys (143). En una altra aproximació, el grup italià va fer servir 0,5-0,6 mg/dia de prednisona en pacients amb afectació localitzada i 1 mg/dia en afectació sistèmica, amb una reducció progressiva durant 6 mesos (148). Tots van presentar una resposta bona al tractament (amb diferents definicions) aconseguint respostes parcials o totals en més del 90% dels casos. Per contra les recidives van ser abundants, amb un 46% en la cohort italiana i d'un 24% a les cohorts japoneses. Estudis prospectius recents han ajudat a definir les dosis i a proposar estratègies de reducció progressiva de tractament amb GC i manteniment. *Masaki et al.* (155) van fer un assaig clínic prospectiu obert amb prednisolona 0,6 mg/dia i reducció progressiva fins deixar una dosi de manteniment mitja de 7 mg/dia per 5 anys, aconseguint resposta en tots el pacients. El 10% d'individus en manteniment van presentar recidives, requerint un ajust de la dosi. Altrament, *Wu et al.* (156), van realitzar un estudi aleatoritzat obert comparant dosis altes (0,8-1 mg/dia) i mitges (0,5-0,6 mg/dia), que no va trobar diferències en resposta i recidives a les 24 setmanes de tractament. Per tant, probablement, les dosis inicials de 0,6mg/dia de prednisona siguin més adequades per al tractament de la IgG4-RD independentment del grau d'afectació. Tot i això, en totes les sèries es descriu una

elevada taxa de rebrots de la malaltia, amb el que queda palès que cal un tractament de manteniment, intentant provocar els mínims efectes secundaris. Per aquest motiu, s'ha valorat l'ús de fàrmacs com RTX i els FAMM.

La publicació de l'estudi de *Carruthers et al.* (135), on s'avalua de forma oberta l'ús de RTX, va demostrar un clar benefici d'aquest fàrmac, motiu pel qual s'ha anat incrementant la seva utilització. En el segon article del REERIGG4, fins a 6 pacients van rebre RTX, sense presentar recidives posteriors i descrivint-se un fracàs terapèutic (per malaltia biliar-hepàtica relacionada amb la IgG4 i cirrosi avançada). Les altres sèries principals han utilitzat aquest tractament també de forma minoritària. Tot i que és el tractament immunosupressor (junt amb GC) amb millor nivell d'evidència, en estudis més recents s'ha demostrat un nivell significatiu de recidives. Així, el registre francès, en la seva darrera actualització del 2017 (136) amb 156 pacients, reportava 33 pacients tractats amb RTX després de fracassar tractaments previs (GC 94%), responent-ne el 93% i aconseguint retirar els GC en el 56% d'ells. Tot i això, als 24 mesos de seguiment, el 42% van recidivar (als 19 mesos de mitja). L'estudi mostra com a factor predictor de recidiva un IgG4-mRI >9 abans d'administrar RTX. No hi va haver diferències en recidives entre els qui portaven tractament amb GC de manteniment i els que no, però s'apunta que la utilització de RTX de forma profilàctica, retractant els malalts, podria reduir noves recidives. En la nostra sèrie, el seguiment és probablement massa curt, per la qual cosa caldrà fer el seguiment evolutiu d'aquests malalts. Per tant, les evidències suggereixen que el RTX és un bon tractament d'inducció, però a la llarga, com passa amb els GC, presenta un significatiu nombre de recidives. Probablement, aquest fet és degut a la persistència de limfòcits B o T de memòria durant temps perllongats. Una estratègia de retractament programat amb RTX administrat de

forma periòdica, similar a l'estratègia de tractament de las vasculitis associades a ANCA's, podria ser efectiva per a prevenir-ho. En cas de disposar de plasmablasts com a biomarcadors es podria plantejar també una estratègia de retractament individualitzada, com en les vasculitis per anticossos anti-citoplasma de neutròfils (157). Tot i això, en alguns països existeixen limitacions financeres i geogràfiques per a tenir accés a aquest fàrmac biològic.

Tenint en compte tot l'anteriorment exposat, sorgeix la idea del tractament amb FAMM. Les diferents cohorts mostren l'ús de diferents FAMMs (150). En la cohort presentada en aquesta tesi, l'AZA va resultar un tractament d'inducció i manteniment efectiu, amb uns OR respecte cirurgia sola fins i tot millors que GC (3 versus 2,5). Es tracta d'un fàrmac amb menys cost, acceptables efectes secundaris i amb evidència de la seva utilitat en la PAI1 (158) (amb un 30% de recidives als 24 mesos, similar a RTX). També ha estat publicat un assaig clínic obert a la Xina (159), on la combinació de ciclofosfamida oral i GC va ser superior a GC en prevenir recidives a un any (39 versus 12%). Tot i això els efectes secundaris a aquest agent alquilant de baix cost fan qüestionar la seva idoneïtat, en cas de disposar d'alternatives. Els FAMM poden suposar una alternativa de menor cost, i en alguns casos amb menys efectes secundaris, que RTX o GC sols.

Per tot això, com proposem en el segon article (145), a falta d'una millor evidència científica, el tractament de la IgG4-RD podria estructurar-se de la manera següent (Taula 5):

Taula 5: Proposta de tractament de la IgG4-RD segons grau d'afectació (145)

Grau d'afectació	Tractament/s
Asimptomàtic i no disfunció òrgan	Conducta expectant
Simptomàtic/disfunció d'òrgan no urgent*; no factors predictors de recidiva	Glucocorticoides 0,6 mg/dia de prednisona, pauta descendent, manteniment 1-3 anys
Simptomàtic/disfunció d'òrgan no urgent*; presència de factors predictors de recidiva [†]	Glucocorticoides 0,6 mg/dia de prednisona + Rituximab/Azatioprina/Metotrexat (segons disponibilitat i criteri mèdic), manteniment 2 anys
Simptomàtic/disfunció d'òrgan urgent*	Glucocorticoides 0,6-1 mg/dia de prednisona + Rituximab, manteniment 2 anys

*Disfunció d'òrgan urgent: aortitis amb risc de dissecció, fibrosi retroperitoneal amb insuficiència renal aguda, estenosis biliars amb icterícia, nefritis tubulointersticial, paquimeningitis, pàncrees amb disfunció, pericarditis o altres situacions amb risc vital; IgG4-mRI >9; [†]Factors predictors de recidiva: elevació basal de IgG4, IgE o eosinofília.

Respecte a l'ús del *IgG4-responder index*, aquest es va aplicar per primera vegada en la cohort de *Wallace et al.* (73). Aquest índex ha estat aplicat en el segon treball d'aquesta tesi, observant com els valors del IgG4-RI i del IgG4-mRI en aquesta cohort s'han mostrat elevats a l'inici de la malaltia i han anat disminuint d'acord amb la resposta al tractament (145). El grup italià i el grup francès (136,148) han fet servir també el IgG4-RI però sense el domini IgG4 en sèrum. Donada la dificultat en alguns centres d'obtenir quantificacions seriades de IgG4 sèrica, i que en poblacions no asiàtiques aproximadament el 50% dels pacients no presenten valors aixecats de la mateixa, sembla raonable optar per fer servir el IgG4-mRI, que sembla marcar de manera similar l'activitat de la malaltia. La utilització d'aquest índex ajudarà a poder

comparar de forma estandarditzada els diferents estudis. Durant l'any 2018 s'ha validat una variant del IgG4-RI original per part d'un grup internacional, simplificant la puntuació i eliminat alguns dels problemes de disseny previs (160). De tota manera, com reconeixen, puntuar els pacients diferenciant activitat de dany crònic pot ser complicat, i en afectacions d'òrgans concrets són fonamentals les proves d'imatge o laboratori per objectivar la seva evolució. Aquesta nova variant no ha estat aplicada encara a cap gran cohort.

Tot i les descripcions de possible associació a càncer, en la cohort espanyola hi ha hagut menys d'un 10% de pacients (6) amb malalties malignes o premalignes amb un seguiment medià de 4.2 anys. Pel disseny de la base, es van comptar indiferentment patologies premalignes (2 gammopaties monoclonals de significat incert) i un càncer de cèrvix antic. Cap dels pacients va ser diagnosticat en el primer any d'una neoplàsia, tot i que no disposem de la data exacta del diagnòstic. Finalment, els càncers incidents (en 4 pacients) van ser els habituals per a pacients d'una edat mediana de 53 anys (mama, pròstata, limfoma no Hodgkin i bufeta urinària) en comparació amb la població espanyola per al 2015 (161), sense cap tipus predominant. Per tant, haurien desenvolupat un càncer en el seguiment un 5,8% dels nostres pacients. Aquestes dades contrasten amb les altes incidències de càncer reportades al Japó. En un primer estudi en aquell país es reporten incidències 3-4 cops majors que en població general (162). Per altra banda, en aquest estudi s'inclouen com a pacients amb IgG4-RD els que han rebut un diagnòstic simultani de IgG4-RD i neoplàsia. A més, els càncers tendien a aparèixer en els 2 primers anys i eren els habituals per l'edat mitjana (59 anys). Un segon estudi japonès va mostrar dades similars, amb una especial incidència de càncer en el primer any del diagnòstic (còlon, pulmó, pròstata, estómac i pàncrees) (142).

Finalment, un estudi coreà va trobar una incidència de càncer del 10% (12 pacients) dels quals 11 van rebre el diagnòstic de càncer (4 limfomes) prèviament o durant el diagnòstic de IgG4-RD (163). Aquest contrast d'incidència de malignitat, pot venir donat per la utilització extensiva a Àsia dels criteris JCC, on partint de l'alta incidència de PAI1 i de nivells aixecats de la IgG4 en sèrum, en molts casos no es realitza biòpsia o aquesta és insuficient. Això explicaria l'elevat nombre de neoplàsies a l'any del diagnòstic. La consideració del diagnòstic de malignitat, seria excloent en el cas dels criteris ICC, si bé és controvertit si poden conviure les dues entitats al mateix temps. Un cop més, uns criteris unificats i una estandardització del cribratge de neoplàsies imitadores de la IgG4-RD prèvia al diagnòstic serien desitjables.

En el cas concret dels limfomes, alguns casos en la literatura suggerien una associació entre aquests i la IgG4-RD, considerant aquesta darrera entitat com un estadi premaligne. Actualment, un estudi nord-americà (100), partint d'una cohort de més de 100 pacients, ha recopilat 8 casos de limfoma. Tres van diagnosticar-se sincrònicament amb la IgG4-RD, quatre van aparèixer entre 4 i 17 anys després de la IgG4-RD i un va ser la progressió d'un diagnòstic previ. Els limfomes reportats eren de diferents tipus (limfoma associat a la mucosa, B difús de cèl·lules grans, limfoplasmocitari i fol·licular). Els autors van concloure que no hi havia una clara associació ni substrat fisiopatològic comú. En la cohort del REEIG, només hem trobat un pacient que va desenvolupar un limfoma no Hodgkin als 5 anys del diagnòstic.

XII. Conclusions

- Els pacients amb IgG4-RD a Espanya són generalment homes, d'edat mitja, amb afectació en teixits tous i glàndules del cap, retroperitoneu, adenopaties i aorta. La malaltia sol afectar múltiples òrgans i l'elevació sèrica de IgG4 és inconstant. Les característiques són similars a les d'altres sèries no asiàtiques.
- Tot i tenir bona resposta a tractaments com GC, FAMM i RTX, més d'un terç dels pacients recidivaran. AZA va ser el FAMM més utilitzat.
- Tant el IgG4-RI com el IgG4-mRI varien segons la resposta al tractament i permeten monitoritzar l'evolució. El IgG4-mRI, sense comptar amb la variable IgG4 en sèrum, s'adapta més al nostre medi.
- La mort associada a la malaltia en pacients de la nostra cohort ha estat excepcional. Tanmateix, l'aparició de càncer en el seguiment de la IgG4-RD ha estat menor que en sèries asiàtiques, amb tumors habituals per al tipus de població i edat. El diagnòstic diferencial exhaustiu i la obtenció de biòpsies, seguint els criteris ICC han propiciat aquest resultat.

XIII. Línies de futur

- a. La propera publicació dels nous criteris de classificació de consens de l'*American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism*, en els que el nostre grup ha participat, i validació dels mateixos en diverses poblacions.
- b. Estandardització del cribratge de neoplàsies.
- c. Incorporació de tècniques d'imatge com el PET/TC i biomarcadors (plasmablasts) a les escales d'activitat.
- d. Realització d'assaigs clínics prospectius per a teràpies de manteniment (FMMR com AZA o MTX, i RTX) i establiment de la seva durada òptima.
- e. Realització d'assaigs clínics per introduir nous tractaments en desenvolupament, com anticossos monoclonals anti-CD19 amb l'objectiu d'eliminar els plasmablasts.
- f. Elaboració d'un nou consens terapèutic i de maneig que actualitzi el consens internacional de 2012.
- g. Avançar en el coneixement de la fisiopatologia i patogènia de la IgG4-RD.

XIV. Bibliografia

1. Mikulicz J. Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Thränen-und Mundspeicheldrüsen. Beiträge zur Chir Festschrift gewidmet Theodor Billroth. 1892;610–30.
2. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. J Gastroenterol. 2003;38(10):982–4.
3. Kanno A, Nishimori I, Masamune A, Kikuta K, Hirota M, Kuriyama S, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan. Pancreas. 2012 Aug;41(6):835–9.
4. Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K. Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan Based on Nationwide Survey in 2009. Int J Rheumatol. 2012;2012:358371.
5. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bosch X, Stone JH. The clinical spectrum of IgG4-related disease. Autoimmun Rev. 2014 Aug 22;13(12):1203–10.
6. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. Clin Exp Allergy. 2009 Apr;39(4):469–77.
7. Rispens T, Ooijevaar-de Heer P, Bende O, Aalberse RC. Mechanism of immunoglobulin G4 Fab-arm exchange. J Am Chem Soc. 2011 Jul 6;133(26):10302–11.
8. van der Neut Kolfschoten M, Schuurman J, Losen M, Bleeker WK, Martínez-Martínez P, Vermeulen E, et al. Anti-inflammatory activity of human IgG4

- antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science*. 2007 Sep 14;317(5844):1554–7.
9. Bindon CI, Hale G, Brüggemann M, Waldmann H. Human monoclonal IgG isotypes differ in complement activating function at the level of C4 as well as C1q. *J Exp Med*. 1988 Jul 1;168(1):127–42.
 10. Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, Pillai SS, Stone JH. IgG4-Related Disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2014;9(1):315–47.
 11. Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, Yoshimura K, Tomono T, Morita T, et al. Pathogenicity of IgG in patients with IgG4-related disease. *Gut*. 2016 Aug;65(8):1322–32.
 12. Aalberse RC, Van Milligen F, Tan KY, Stapel SO. Allergen-specific IgG4 in atopic disease. *Allergy*. 1993 Nov;48(8):559–69.
 13. Frulloni L, Lunardi C, Simone R, Dolcino M, Scattolini C, Falconi M, et al. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med*. 2009 Nov 26;361(22):2135–42.
 14. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. Autoimmune pancreatitis, *Helicobacter pylori* infection, and apoptosis: a proposed relationship. *Pancreas*. 2005 Mar;30(2):192–3.
 15. Culver EL, Smit WL, Evans C, Sadler R, Cargill T, Makuch M, et al. No evidence to support a role for *Helicobacter pylori* infection and plasminogen binding protein in autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease in a UK cohort. *Pancreatology*. 2017 May;17(3):395–402.
 16. Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Hamano H, Ochi Y, et al. HLA

- DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology*. 2002 May;122(5):1264–9.
17. Park DH, Kim M-H, Oh HB, Kwon O-J, Choi Y-J, Lee S-S, et al. Substitution of aspartic acid at position 57 of the DQbeta1 affects relapse of autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*. 2008 Feb;134(2):440–6.
 18. Oguchi T, Ota M, Ito T, Hamano H, Arakura N, Katsuyama Y, et al. Investigation of susceptibility genes triggering lachrymal/salivary gland lesion complications in Japanese patients with type 1 autoimmune pancreatitis. *PLoS One*. 2015;10(5):1–11.
 19. Zen Y, Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Jan;23(1):114–8.
 20. Ueno H, Banchereau J, Vinuesa CG. Pathophysiology of T follicular helper cells in humans and mice. *Nat Immunol*. 2015 Feb 16;16(2):142–52.
 21. Stott DI, Hiepe F, Hummel M, Steinhauser G, Berek C. Antigen-driven clonal proliferation of B cells within the target tissue of an autoimmune disease. The salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *J Clin Invest*. 1998 Sep 1;102(5):938–46.
 22. Mattoo H, Della-Torre E, Mahajan VS, Stone JH, Pillai S. Circulating Th2 memory cells in IgG4-related disease are restricted to a defined subset of subjects with atopy. *Allergy*. 2014 Mar;69(3):399–402.
 23. Della-Torre E, Lanzillotta M, Doglioni C. Immunology of IgG4-related disease. *Clin Exp Immunol*. 2015;181(2):191–206.
 24. Akiyama M, Yasuoka H, Yamaoka K, Suzuki K, Kaneko Y, Kondo H, et al.

- Enhanced IgG4 production by follicular helper 2 T cells and the involvement of follicular helper 1 T cells in the pathogenesis of IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):167.
25. Grados A, Ebbo M, Piperoglou C, Groh M, Regent A, Samson M, et al. T Cell Polarization toward TH2/TFH2 and TH17/TFH17 in Patients with IgG4-Related Disease. *Front Immunol.* 2017 Mar 13;8(MAR):235.
 26. Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, Sekigami Y, Carruthers M, Wallace ZS, et al. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Sep;134(3):679–87.
 27. Mattoo H, Stone JH, Pillai S. Clonally expanded cytotoxic CD4(+) T cells and the pathogenesis of IgG4-related disease. *Autoimmunity.* 2017 Feb;50(1):19–24.
 28. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, Mahajan VS, Della Torre E, Lee H, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis.* 2015 May 9;74(1):190–5.
 29. Mattoo H, Mahajan VS, Maehara T, Deshpande V, Della-Torre E, Wallace ZS, et al. Clonal expansion of CD4+ cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;1–14.
 30. Maehara T, Mattoo H, Ohta M, Mahajan VS, Moriyama M, Yamauchi M, et al. Lesional CD4+ IFN- γ + cytotoxic T lymphocytes in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Feb 1;76(2):377–85.
 31. Perugino CA, AlSalem SB, Mattoo H, Della-Torre E, Mahajan V, Ganesh G, et

- al. Identification of galectin-3 as an autoantigen in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 May 29;
32. Della Torre E, Mattoo H, Mahajan VS, Carruthers M, Pillai S, Stone JH. Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease. *Allergy*. 2014;69(2):269–72.
33. Himi T, Takano K, Yamamoto M, Naishiro Y, Takahashi H. A novel concept of Mikulicz's disease as IgG4-related disease. *Auris Nasus Larynx*. 2012 Feb;39(1):9–17.
34. Geyer JT, Ferry JA, Harris NL, Stone JH, Zukerberg LR, Lauwers GY, et al. Chronic sclerosing sialadenitis (Küttner tumor) is an IgG4-associated disease. *Am J Surg Pathol*. 2010 Feb;34(2):202–10.
35. Wallace ZS, Deshpande V, Stone JH. Ophthalmic manifestations of IgG4-related disease: single-center experience and literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Jun;43(6):806–17.
36. Ohno K, Sato Y, Ohshima K, Takata K, Ando M, Abd Al-Kader L, et al. IgG4-related disease involving the sclera. *Mod Rheumatol*. 2014 Jan 22;24(1):195–8.
37. Prayson RA. Immunoglobulin G4-related ophthalmic disease presenting as uveitis. *J Clin Neurosci*. 2015 Nov;22(11):1848–9.
38. Leporati P, Landek-Salgado MA, Lupi I, Chiovato L, Caturegli P. IgG4-related hypophysitis: a new addition to the hypophysitis spectrum. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1971–80.
39. Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Taniguchi M, Yamamoto M, Matsumoto R, et

- al. The prevalence of IgG4-related hypophysitis in 170 consecutive patients with hypopituitarism and/or central diabetes insipidus and review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2014 Feb 1;170(2):161–72.
40. Wallace ZS, Carruthers MN, Khosroshahi A, Carruthers R, Shinagare S, Stemmer-Rachamimov A, et al. IgG4-related disease and hypertrophic pachymeningitis. *Medicine (Baltimore)*. 2013 Jul;92(4):206–16.
41. Regev K, Nussbaum T, Cagnano E, Giladi N, Karni A. Central nervous system manifestation of IgG4-related disease. *JAMA Neurol*. 2014 Jun 1;71(6):767–70.
42. Inoue D, Zen Y, Sato Y, Abo H, Demachi H, Uchiyama A, et al. IgG4-Related Perineural Disease. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:401890.
43. Dahlgren M, Khosroshahi A, Nielsen GP, Deshpande V, Stone JH. Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Sep;62(9):1312–8.
44. Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Fujinaga Y, Ozaki Y, Maruyama M, et al. Clinical features of a new disease concept, IgG4-related thyroiditis. *Scand J Rheumatol*. 2013 Aug 16;42(4):325–30.
45. Uehara T, Masumoto J, Yoshizawa A, Kobayashi Y, Hamano H, Kawa S, et al. IgG4-related disease-like fibrosis as an indicator of IgG4-related lymphadenopathy. *Ann Diagn Pathol*. 2013 Oct;17(5):416–20.
46. Chougule A, Bal A, Das A, Singh G. IgG4 related sclerosing mastitis: expanding the morphological spectrum of IgG4 related diseases. *Pathology*. 2015 Jan;47(1):27–33.

47. Matsui S, Hebisawa A, Sakai F, Yamamoto H, Terasaki Y, Kurihara Y, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: clinicoradiological and pathological features. *Respirology*. 2013 Apr;18(3):480–7.
48. Zen Y, Inoue D, Kitao A, Onodera M, Abo H, Miyayama S, et al. IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol*. 2009 Dec;33(12):1886–93.
49. Zen Y, Sawazaki A, Miyayama S, Notsumata K, Tanaka N, Nakanuma Y. A case of retroperitoneal and mediastinal fibrosis exhibiting elevated levels of IgG4 in the absence of sclerosing pancreatitis (autoimmune pancreatitis). *Hum Pathol*. 2006 Feb;37(2):239–43.
50. Patel NR, Anzalone ML, Buja LM, Elghetany MT. Sudden cardiac death due to coronary artery involvement by IgG4-related disease: a rare, serious complication of a rare disease. *Arch Pathol Lab Med*. 2014 Jun;138(6):833–6.
51. Ishizaka N, Sakamoto A, Imai Y, Terasaki F, Nagai R. Multifocal fibrosclerosis and IgG4-related disease involving the cardiovascular system. *J Cardiol*. 2012 Mar;59(2):132–8.
52. Morita T, Izawa A, Hamano H, Asano N, Kozuka A, Moteki H, et al. Significant pericardial involvement of immunoglobulin G4-related disease. *Ann Thorac Surg*. 2014 Aug;98(2):e47-9.
53. Perugino CA, Wallace ZS, Meyersohn N, Oliveira G, Stone JR, Stone JH. Large vessel involvement by IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(28):e3344.
54. Kajander H, Paavonen T, Valo T, Tarkka M, Mennander AA. Immunoglobulin

- G4-positive ascending thoracic aortitis may be prone to dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Dec;146(6):1449–55.
55. Stone JR. Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2011 Jan;23(1):88–94.
56. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology.* 2008 Mar;134(3):706–15.
57. Wang W-L, Farris AB, Lauwers GY, Deshpande V. Autoimmune pancreatitis-related cholecystitis: a morphologically and immunologically distinctive form of lymphoplasmacytic sclerosing cholecystitis. *Histopathology.* 2009 Jun;54(7):829–36.
58. Chung H, Watanabe T, Kudo M, Maenishi O, Wakatsuki Y, Chiba T. Identification and characterization of IgG4-associated autoimmune hepatitis. *Liver Int.* 2010 Feb;30(2):222–31.
59. Joshi D, Webster GJM. Biliary and hepatic involvement in IgG4-related disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Dec;40(11–12):1251–61.
60. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med.* 2001 Mar 8;344(10):732–8.
61. Kamisawa T, Takuma K, Egawa N, Tsuruta K, Sasaki T. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010 Jul 15;7(7):401–9.
62. Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, Shinagare S, Sainani N, Hasserjian

- RP, et al. Rethinking Ormond's disease: "idiopathic" retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)*. 2013 Mar;92(2):82–91.
63. Fernández-Codina A, Martínez-Valle F, Castro-Marrero J, De Torres I, Vilardell-Tarrés M, Ordi-Ros J. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: IgG4 infiltration in a cohort of Spanish patients. *Rheumatol Int*. 2014 Sep 10;34(9):1263–5.
64. Salvarani C, Valli R, Boiardi L, Pipitone N, Nicoli F, Muratore F. IgG4-associated sclerosing mesenteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1 Suppl 64):S79-80.
65. Koizumi S, Kamisawa T, Kuruma S, Tabata T, Chiba K, Iwasaki S, et al. Immunoglobulin G4-related gastrointestinal diseases, are they immunoglobulin G4-related diseases? *World J Gastroenterol*. 2013 Sep 21;19(35):5769–74.
66. Yamaguchi Y, Kanetsuna Y, Honda K, Yamanaka N, Kawano M, Nagata M, et al. Characteristic tubulointerstitial nephritis in IgG4-related disease. *Hum Pathol*. 2012 Apr;43(4):536–49.
67. Saeki T, Nishi S, Ito T, Yamazaki H, Miyamura S, Emura I, et al. Renal lesions in IgG4-related systemic disease. *Intern Med*. 2007;46(17):1365–71.
68. Buijs J, Maillette de Buy Wenniger L, van Leenders G, Verheij J, van Onna I, Hansen B, et al. Immunoglobulin G4-related prostatitis: a case-control study focusing on clinical and pathologic characteristics. *Urology*. 2014 Mar;83(3):521–6.
69. Bösmüller H, von Weyhern CH, Adam P, Alibegovic V, Mikuz G, Fend F. Paratesticular fibrous pseudotumor--an IgG4-related disorder? *Virchows Arch*.

- 2011 Jan 19;458(1):109–13.
70. Tokura Y, Yagi H, Yanaguchi H, Majima Y, Kasuya A, Ito T, et al. IgG4-related skin disease. *Br J Dermatol*. 2014 Nov;171(5):959–67.
 71. Cain RB, Colby T V., Balan V, Patel NP, Lal D. Perplexing lesions of the sinonasal cavity and skull base: IgG4-related and similar inflammatory diseases. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Sep 8;151(3):496–502.
 72. Stone JH. IgG4-related disease: nomenclature, clinical features, and treatment. *Semin Diagn Pathol*. 2012 Nov;29(4):177–90.
 73. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S, et al. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2015 Sep;67(9):2466–75.
 74. Khosroshahi A, Cheryk LA, Carruthers MN, Edwards JA, Bloch DB, Stone JH. Brief Report: Spuriously Low Serum IgG4 Concentrations Caused by the Prozone Phenomenon in Patients With IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Jan;66(1):213–7.
 75. Sadler R, Chapman RW, Simpson D, Soonawalla ZF, Waldegrave EL, Burden JM, et al. The diagnostic significance of serum IgG4 levels in patients with autoimmune pancreatitis: a UK study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Feb;23(2):139–45.
 76. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2014;74(1):14–8.

77. Ngwa TN, Law R, Murray D, Chari ST. Serum Immunoglobulin G4 Level Is a Poor Predictor of Immunoglobulin G4–Related Disease. *Pancreas*. 2014;43(5):704–7.
78. 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. *Mod Rheumatol*. 2017 May 6;27(3):381–91.
79. Lin W, Jin L, Chen H, Wu Q, Fei Y, Zheng W, et al. B cell subsets and dysfunction of regulatory B cells in IgG4-related diseases and primary Sjogren's syndrome: the similarities and differences. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(3):R118.
80. Lin W, Zhang P, Chen H, Chen Y, Yang H, Zheng W, et al. Circulating plasmablasts/plasma cells: a potential biomarker for IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):25.
81. Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M, Stone JH. IgG4-related disease: Advances in the diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(2):261–78.
82. Tan TJ, Ng YL, Tan D, Fong WS, Low ASC. Extrapancreatic findings of IgG4-related disease. *Clin Radiol*. 2014;69(2):209–18.
83. Takahashi N, Fletcher JG, Fidler JL, Hough DM, Kawashima A, Chari ST. Dual-phase CT of autoimmune pancreatitis: a multireader study. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Feb;190(2):280–6.
84. Fujita A, Sakai O, Chapman MN, Sugimoto H. IgG4-related disease of the

- head and neck: CT and MR imaging manifestations. *Radiographics*. 2012 Nov;32(7):1945–58.
85. Mavrogeni S, Markousis-Mavrogenis G, Kolovou G. IgG4-related cardiovascular disease. The emerging role of cardiovascular imaging. *Eur J Radiol*. 2017 Jan;86:169–75.
86. Vaglio A, Maritati F. Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Jul;27(7):1880–9.
87. Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, Okumura F, Miyabe K, Yoshida M, et al. Diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis based on cholangiographic classification. *J Gastroenterol*. 2012 Jan 23;47(1):79–87.
88. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Joh T. Schematic classification of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis by cholangiography. *Pancreas*. 2006 Mar;32(2):229.
89. Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, Miyabe K, Simizu S, Joh T. Diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 21;19(43):7661–70.
90. Ebbo M, Grados A, Guedj E, Gobert D, Colavolpe C, Zaidan M, et al. 18F-FDG PET/CT for staging and evaluation of treatment response in IgG4-related disease: A retrospective multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jan;66(1):86–96.
91. Zhang J, Chen H, Ma Y, Xiao Y, Niu N, Lin W, et al. Characterizing IgG4-related disease with 18F-FDG PET/CT: A prospective cohort study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(8):1624–34.

92. Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol*. 2010 Dec;34(12):1812–9.
93. Maillette de Buy Wenniger LJ, Doorenspleet ME, Klarenbeek PL, Verheij J, Baas F, Elferink RPO, et al. Immunoglobulin G4+ clones identified by next-generation sequencing dominate the B cell receptor repertoire in immunoglobulin G4 associated cholangitis. *Hepatology*. 2013 Jun;57(6):2390–8.
94. Avincsal MO, Zen Y. The Histopathology of IgG4-Related Disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017;401(4):45–60.
95. Deshpande V, Khosroshahi A, Nielsen GP, Hamilos DL, Stone JH. Eosinophilic angiocentric fibrosis is a form of IgG4-related systemic disease. *Am J Surg Pathol*. 2011 May;35(5):701–6.
96. Strehl JD, Hartmann A, Agaimy A. Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *J Clin Pathol*. 2011 Mar 1;64(3):237–43.
97. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012 Sep;25(9):1181–92.
98. Cheuk W, Yuen HKL, Chu SY, Chiu EKW, Lam LK, Chan JKC. Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol*. 2008 May;32(5):671–81.
99. Brenner I, Roth S, Puppe B, Wobser M, Rosenwald A, Geissinger E. Primary

- cutaneous marginal zone lymphomas with plasmacytic differentiation show frequent IgG4 expression. *Mod Pathol.* 2013 Dec 14;26(12):1568–76.
100. Bledsoe JR, Wallace ZS, Stone JH, Deshpande V, Ferry JA. Lymphomas in IgG4-related disease: clinicopathologic features in a Western population. *Virchows Arch.* 2018 May;472(5):839–52.
101. Oleś K, Składzień J, Szczepański W, Okoń K, Leszczyńska J, Bojanowska E, et al. Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) in the orbit: mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphomas. *Med Sci Monit.* 2015 Apr 10;21:1043–50.
102. Hayashi Y, Moriyama M, Maehara T, Goto Y, Kawano S, Ohta M, et al. A case of mantle cell lymphoma presenting as IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. *World J Surg Oncol.* 2015 Jul 25;13(1):225.
103. Ishida M, Hodohara K, Yoshida K, Kagotani A, Iwai M, Yoshii M, et al. Occurrence of anaplastic large cell lymphoma following IgG4-related autoimmune pancreatitis and cholecystitis and diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(11):2560–8.
104. Dhall D, Suriawinata AA, Tang LH, Shia J, Klimstra DS. Use of immunohistochemistry for IgG4 in the distinction of autoimmune pancreatitis from peritumoral pancreatitis. *Hum Pathol.* 2010 May;41(5):643–52.
105. Inoue T, Hayama M, Kobayashi S, Oyaizu T, Nakazato Y, Honma K, et al. Lung Cancer Complicated with IgG4-related Disease of the Lung. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;20(Supplement):474–7.

106. Singh Mudhar H, Nuruddin M. ALK-1 Positive Orbital Inflammatory Myofibroblastic Tumour (IMT) Associated with Prominent Numbers of IgG4 Plasma Cells—A Case Report. *Orbit*. 2013 Oct 8;32(5):321–3.
107. Joo M, Chang SH, Kim H, Gardner JM, Ro JY. Primary gastrointestinal clear cell sarcoma: report of 2 cases, one case associated with IgG4-related sclerosing disease, and review of literature. *Ann Diagn Pathol*. 2009 Feb;13(1):30–5.
108. Khan MA, Kamal S, Ahmad U, Chowdhury MA, Nawras A. Renal cell carcinoma mimicking IgG4-related pseudotumor in autoimmune pancreatitis. *JOP*. 2014 Sep 28;15(5):520–2.
109. Tan H, Li H, Hu Y, Niu R, Pan P, Hu C. A case of solely lung-involved IgG4-related disease mimicking tuberculosis. *Hear Lung J Acute Crit Care*. 2015 Mar;44(2):161–4.
110. Lee JH, Kim HS, Kim JS, Lee DK, Lim JH. Hepatic actinomycosis with immunoglobulin G4-related liver disease. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jun;97(24):e11146.
111. Miller D V, Maleszewski JJ. The pathology of large-vessel vasculitides. *Clin Exp Rheumatol*. 29(1 Suppl 64):S92-8.
112. Wada Y, Kojima M, Yoshita K, Yamazaki M, Kobayashi D, Murakami S, et al. A case of Epstein–Barr virus-related lymphadenopathy mimicking the clinical features of IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*. 2013 May 28;23(3):597–603.
113. Ghrenassia E, Martis N, Boyer J, Burel-Vandenbos F, Mekinian A, Coppo P.

- The diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome (DILS). A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015 May;59:19–25.
114. Danlos F-X, Rossi GM, Blockmans D, Emmi G, Kronbichler A, Durupt S, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and IgG4-related disease: A new overlap syndrome. *Autoimmun Rev.* 2017 Oct;16(10):1036–43.
115. Asano N, Sato Y. Rheumatoid lymphadenopathy with abundant IgG4(+) plasma cells : a case mimicking IgG4-related disease. *J Clin Exp Hematop.* 2012;52(1):57–61.
116. Yahata M, Takahashi S, Nakaya I, Sakuma T, Sato H, Soma J. Possible IgG4-related kidney disease requiring a differential diagnosis of membranous lupus nephritis. *Intern Med.* 2012;51(13):1731–6.
117. Kawano M, Suzuki Y, Yamada K, Mizushima I, Matsumura M, Nakajima K, et al. Primary Sjögren's syndrome with chronic tubulointerstitial nephritis and lymphadenopathy mimicking IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.* 2015 Jul 22;25(4):637–41.
118. Tsushima K, Yokoyama T, Kawa S, Hamano H, Tanabe T, Koizumi T, et al. Elevated IgG4 Levels in Patients Demonstrating Sarcoidosis-Like Radiologic Findings. *Medicine (Baltimore).* 2011 May;90(3):194–200.
119. Navaneethan U, Liu X, Bennett AE, Walsh RM, Venkatesh PGK, Shen B. IgG4-associated ampullitis and cholangiopathy in Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2011 Oct;5(5):451–6.
120. Zhang X, Hyjek E, Vardiman J. A Subset of Rosai-Dorfman Disease Exhibits Features of IgG4-Related Disease. *Am J Clin Pathol.* 2013 May 1;139(5):622–

- 32.
121. Sato Y, Kojima M, Takata K, Morito T, Asaoku H, Takeuchi T, et al. Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease. *Mod Pathol*. 2009 Apr 6;22(4):589–99.
122. Gianfreda D, Musetti C, Nicastro M, Maritati F, Cobelli R, Corradi D, et al. Erdheim-Chester Disease as a Mimic of IgG4-Related Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(21):e3625.
123. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012 Feb;22(1):21–30.
124. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011 Apr;40(3):352–8.
125. Masaki Y, Sugai S, Umehara H. IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights. *J Rheumatol*. 2010 Jul 1;37(7):1380–5.
126. Kawano M, Saeki T, Nakashima H, Nishi S, Yamaguchi Y, Hisano S, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2011 Oct;15(5):615–26.
127. Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012 Sep;19(5):536–42.

128. Matsui S, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. *Respir Investig*. 2016 Mar;54(2):130–2.
129. Goto H, Takahira M, Takahira M, Azumi A, Japanese Study Group for IgG4-Related Ophthalmic Disease. Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol*. 2015 Jan;59(1):1–7.
130. A. Khosroshahi, Z. S. Wallace, J. L. Crowe, T. Akamizu, A. Azumi, M. N. Carruthers S. T. Chari, E. Della-Torre, L. Frulloni, H. Goto, P. A. Hart, T. Kamisawa, S. Kawa, M. Kawano, M. H. Kim, Y. Kodama, K. Kubota, M. M. Lerch, M. Lohr, Y. Masaki, S. Matsui, 16 and J. H. Stone. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheum*. 2012;67(7):1–30.
131. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Ito T, Inui K, Irie H, et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014 Jun 18;49(6):961–70.
132. Ebbo M, Daniel L, Pavic M, Sève P, Hamidou M, Andres E, et al. IgG4-related systemic disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. *Medicine (Baltimore)*. 2012 Jan;91(1):49–56.
133. Brito-Zerón P, Kostov B, Bosch X, Acar-Denizli N, Ramos-Casals M, Stone JH. Therapeutic approach to IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jun;95(26):e4002.
134. Della-torre E, Campochiaro C, Bozzolo EP, Dagna L, Scotti R, Nicoletti R, et al. Methotrexate for maintenance of remission in igg4-related disease.

- Rheumatol (United Kingdom). 2015;54(10):1934–6.
135. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, Witzig TE, Wallace ZS, Hart P a., et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1171–7.
136. Ebbo M, Grados A, Samson M, Groh M, Loundou A, Rigolet A, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One*. 2017;12(9):e0183844.
137. Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czakó L, et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut*. 2013 Dec;62(12):1771–6.
138. Fernández-Codina A, Martínez-Valle F, Castro-Marrero J, Detorres I, Vilardell-Tarrés M, Ordi-Ros J. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: A clinicopathological study in 24 Spanish cases. *Clin Rheumatol*. 2013;32(6):889–93.
139. Yamamoto M, Yajima H, Takahashi H, Yokoyama Y, Ishigami K, Shimizu Y, et al. Everyday clinical practice in IgG4-related dacryoadenitis and/or sialadenitis: Results from the SMART database. *Mod Rheumatol*. 2014 Aug 27;25(2):199–204.
140. Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Lu L, Deshpande V, et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. *Rheumatology*. 2016;kev438.
141. Barp A, Fedrigo M, Farina FM, Lepidi S, Causin F, Castellani C, et al. Carotid aneurism with acute dissection: an unusual case of IgG4-related diseases.

- Cardiovasc Pathol. 2016 Jan;25(1):59–62.
142. Asano J, Watanabe T, Oguchi T, Kanai K, Maruyama M, Ito T, et al. 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.
143. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(15):e680.
144. Fernández-Codina A, Martínez-Valle F, Pinilla B, López C, DeTorres I, Solans-Laqué R, et al. IgG4-Related Disease: Results From a Multicenter Spanish Registry. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Aug;94(32):e1275.
145. Fernández-Codina A, Pinilla B, Pinal-Fernández I, López C, Fraile-Rodríguez G, Fonseca-Aizpuru E, et al. Treatment and outcomes in patients with IgG4-related disease using the IgG4 responder index. *Joint Bone Spine*. 2018 Feb 13;
146. Fernández-Codina A, Ordi-Ros J, Martínez-Valle F, Vilardell-Tarrés M. Fibrosis retroperitoneal idiopática recidivante. *Rev Clínica Española*. 2013 Jun;213(5):e47–8.
147. Zen Y, Onodera M, Inoue D, Kitao A, Matsui O, Nohara T, et al. Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4. *Am J Surg Pathol*. 2009 Dec;33(12):1833–9.
148. Campochiaro C, Ramirez G, Bozzolo E, Lanzillotta M, Berti A, Baldissera E, et al. IgG4-related disease in Italy: clinical features and outcomes of a large

- cohort of patients. *Scand J Rheumatol*. 2015;9742(September):1–11.
149. Lin W, Lu S, Chen H, Wu Q, Fei Y, Li M, et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Nov;54(11):1982–90.
150. Martínez-Valle F, Fernández-Codina A, Pinal-Fernández I, Orozco-Gálvez O, Vilardell-Tarrés M. IgG4-related disease: Evidence from six recent cohorts. *Autoimmun Rev*. 2017 Feb;16(2):168–72.
151. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jan 5;annrheumdis-2018-214603.
152. Qi R, Chen LYC, Park S, Irvine R, Seidman MA, Kelsall JT, et al. Utility of Serum IgG4 Levels in a Multiethnic Population. *Am J Med Sci*. 2018;355(1):61–6.
153. Yu K-H, Chan T-M, Tsai P-H, Chen C-H, Chang P-Y. Diagnostic Performance of Serum IgG4 Levels in Patients With IgG4-Related Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(41):e1707.
154. Ichiro Mizushima, Kazunori Yamada, Kenichi Harada, Shoko Matsui T, Saeki, Satoru Kondo, Masayuki Takahira, Yuko Waseda YH, Hiroshi Fujii MY& MK. Diagnostic sensitivity of cutoff values of IgG4- positive plasma cell number and IgG4-positive/ CD138-positive cell ratio in typical multiple lesions of patients with IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*. 2017;
155. Masaki Y, Matsui S, Saeki T, Tsuboi H, Hirata S, Izumi Y, et al. A multicenter

- phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.* 2016;0(0):1–26.
156. Wu Q, Chang J, Chen H, Chen Y, Yang H, Fei Y, et al. Efficacy between high and medium doses of glucocorticoid therapy in remission induction of IgG4-related diseases: a preliminary randomized controlled trial. *Int J Rheum Dis.* 2017 May;20(5):639–46.
157. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis.* 2018 Aug;77(8):1143–9.
158. de Pretis N, Amodio A, Bernardoni L, Campagnola P, Capuano F, Chari ST, et al. Azathioprine Maintenance Therapy to Prevent Relapses in Autoimmune Pancreatitis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2017 Apr 27;8(4):e90.
159. Yunyun F, Yu C, Panpan Z, Hua C, Di W, Lidan Z, et al. Efficacy of Cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. *Sci Rep.* 2017 Dec 21;7(1):6195.
160. Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, Perugino CA, Choi H, Campochiaro C, et al. An International, Multi-Specialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;
161. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol.* 2017 Jul;19(7):799–825.
162. Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Ishigami K, et al.

Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.* 2012 Jun;22(3):414–8.

163. Ahn SS, Song JJ, Park Y-B, Lee S-W. Malignancies in Korean patients with immunoglobulin G4-related disease. *Int J Rheum Dis.* 2017 May 22;

XV. Annexos:

- i. *Fibrosis retroperitoneal idiopática recidivante* (Medicina Clínica, factor d'impacte 2013 1,314)
- ii. *Idiopathic retroperitoneal fibrosis: A clinicopathological study in 24 Spanish cases* (Clinical rheumatology, factor d'impacte 2013 1,774)
- iii. *Idiopathic retroperitoneal fibrosis: IgG4 infiltration in a cohort of Spanish patients* (Rheumatology international, factor d'impacte 2014 1,516)
- iv. *IgG4-related disease: Evidence from six recent cohorts* (Autoimmunity reviews, factor d'impacte 2016 8,961)
- v. *Update in etiopathogeny, diagnosis and treatment of the IgG4 related disease* (Medicina clinica, factor d'impacte 2016 1,125)
- vi. Formulari del *IgG4-related disease responder index*

IMAGEN DEL MES

Fibrosis retroperitoneal idiopática recidivante

Recurrent idiopathic retroperitoneal fibrosis

A. Fernández-Codina^{a,b,*}, J. Ordi-Ros^{a,b}, F. Martínez-Valle^a y M. Vilardell-Tarrés^a

^a Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Institut de Recerca Vall d'Hebron, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 28 de julio de 2012; aceptado el 5 de noviembre de 2012

Disponible en Internet el 20 de diciembre de 2012

Varón de 54 años, diagnosticado en 2008 a raíz de una lumbalgia e hidronefrosis bilateral, de fibrosis retroperitoneal idiopática (FRPI), tras un estudio que incluyó citología por punción-aspiración con aguja fina¹, con

hipergammaglobulinemia, sin determinación de IgG4 en sangre. Recibió tratamiento con prednisona 60 mg/día y pauta descendente de 8 meses, ácido micofenólico (AM)² 1.440 mg/día e implantación de catéter doble J derecho,

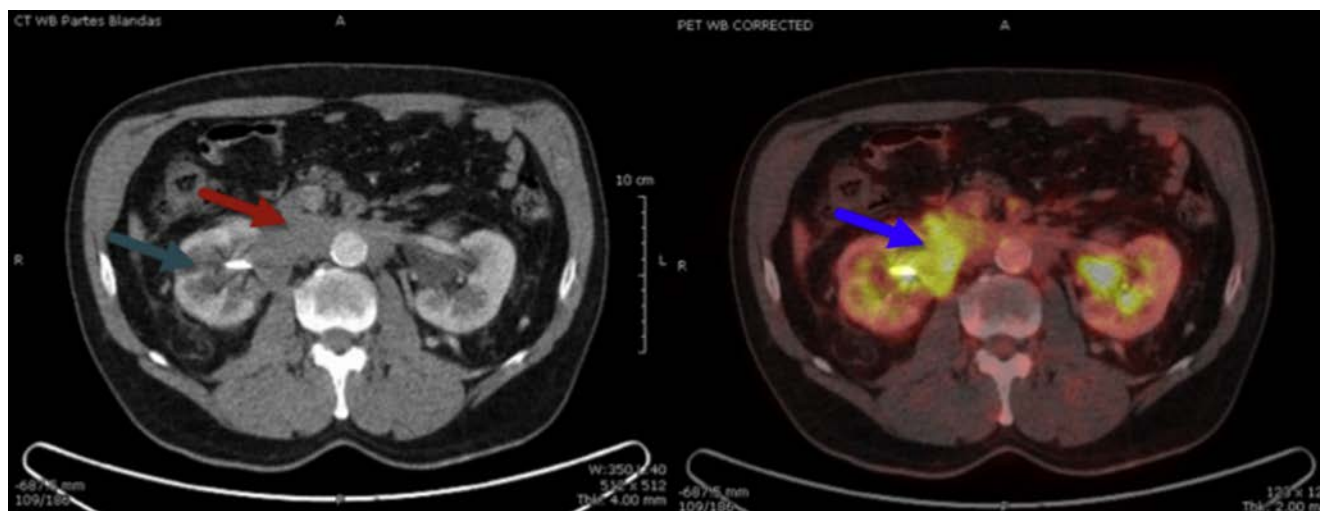


Figura 1

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: Andreu.fernandez@vhebron.net
(A. Fernández-Codina).

con lo que quedó asintomático. En 2010, tras presentar lumbalgia se practicó tomografía por emisión de positrones con F18-fluorodesoxiglucosa/tomografía computarizada (PET-TC)³ que mostró (fig. 1) actividad metabólica e hidronefrosis bilateral. En la imagen se muestra masa con densidad de partes blandas que engloba ambos uréteres y aorta (flecha roja); hidronefrosis bilateral y catéter doble J derecho (flecha verde) y aumento de captación de fluorodesoxiglucosa correspondiente a actividad de la fibrosis retroperitoneal idiopática (flecha azul). Se mantuvo el mismo tratamiento y en controles posteriores mediante TC ha proseguido estable y asintomático. Desde enero de 2012 recibe 1.080 mg/día de AM.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no presentan ningún conflicto de interés. Así mismo, niegan haber recibido financiación

por parte de la industria o de otra forma para realizar el trabajo.

Bibliografía

1. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet*. 2006;367:241-51.
2. Scheel Jr PJ, Piccini J, Rahman MH, Lawler L, Jarrett T. Combined prednisone and mycophenolate mofetil treatment for retroperitoneal fibrosis. *J Urol*. 2007;178:140-3, discussion 143-144.
3. Pipitone N, Versari A, Vaglio A, Salvarani C. Role of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the workup of retroperitoneal fibrosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29 Suppl 64:S72-8.

Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a clinicopathological study in 24 Spanish cases

Andreu Fernández-Codina · Fernando Martínez-Valle ·
Jesús Castro-Marrero · Inés DeTorres ·
Miquel Vilardell-Tarrés · José Ordi-Ros

Received: 11 January 2013 / Accepted: 27 February 2013 / Published online: 21 March 2013
© Clinical Rheumatology 2013

Abstract Idiopathic retroperitoneal fibrosis (IRPF) is a rare condition of unknown aetiology characterized by chronic non-specific inflammation of the retroperitoneum. The aim of this study is to describe, for the first time, the features of Spanish patients with IRPF. In this retrospective study, a clinical description was performed to examine the histopathological features, radiologic findings, laboratory data and treatment of a cohort of 24 IRPF Spanish patients who were admitted to Vall d'Hebron Hospital in Barcelona (Spain) between 1982 and 2009. Patients with secondary retroperitoneal fibrosis were excluded. Nineteen patients (79.1 %) were male, whereas 5 were female. The mean age at diagnosis was 51.8 ± 16.4 years. Pain (79.1 %) and hydronephrosis (70.8 %) were the most common clinical manifestations. Abdominal computed tomography and ultrasonography were performed on all cases. Acute-phase reactants were elevated in most patients. Thirteen surgical biopsies were performed, and all were

consistent with retroperitoneal fibrosis. Steroid therapy was given in 19 cases, and eight patients (42.1 %) required urethral catheterisation. Chronic renal failure (CRF) rate after 2 years of follow-up was 42.8 %, more frequently in patients with higher serum creatinine at diagnosis. IRPF in Spain is a rare condition affecting mainly middle-aged males, with pain and hydronephrosis as the most frequent manifestations. Steroids are the mainstay treatment, and CRF is the main sequel. An earlier diagnosis and uniform treatment protocols could prompt lower CRF rates.

Keywords Corticosteroids · Hydronephrosis · Idiopathic retroperitoneal fibrosis · Renal failure

Introduction

Retroperitoneal fibrosis (RPF) does not identify a single disease entity but rather includes a wide spectrum of diseases that may or may not have known causes. Although the disease is rare (to date, less than 1,000 cases have been reported), there is no ethnic predilection. Most (>70 %) cases are thought to be idiopathic, and the remainder occurs in association with inflammatory disorders, malignancies or medications. Idiopathic RPF is thought to be related to autoimmune processes or vasculitis. It is mandatory to differentiate the idiopathic from the secondary form of the disease, because the treatment differs substantially. Secondary RPF is associated with the use of certain medications (methysergide, ergotic alkaloids, and dopamine agonists), primary retroperitoneal cancer (lymphoma, sarcoma), retroperitoneal metastatic disease (carcinoid, various carcinomas), trauma, radiotherapy, major abdominal surgery and infections [1–3]. In addition, RPF may develop in the setting of a systemic disorder characterized by fibrosis in other organs such as autoimmune thyroiditis, autoimmune

A. Fernández-Codina · F. Martínez-Valle · M. Vilardell-Tarrés ·
J. Ordi-Ros

Systemic Autoimmune Disease Unit, Department of Internal
Medicine, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat
Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

A. Fernández-Codina · F. Martínez-Valle · J. Castro-Marrero ·
M. Vilardell-Tarrés · J. Ordi-Ros

Systemic Autoimmune Disease Research Unit, Vall d'Hebron
Institute of Research, Hospital Universitari Vall d'Hebron,
Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

I. DeTorres

Pathology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron,
Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

F. Martínez-Valle (✉)

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de
Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, 3ª planta
edificio Hospital General, Passeig de la Vall d'Hebron 119-129,
08035, Barcelona, Spain

e-mail: ferranmartinezvalle@gmail.com

pancreatitis and systemic lupus erythematosus [4–6]. On the other hand, in a subset of patients, idiopathic retroperitoneal fibrosis (IRPF) arises in the context of a systemic sclerosing disorder together with sclerosing (autoimmune) pancreatitis, mediastinal fibrosis, pseudotumour of the orbit, Riedel's thyroiditis, chronic sialoadenitis or sclerosing cholangitis. Such condition has been named multifocal fibrosclerosis [6–8].

We carried out a descriptive study, based on a retrospective case series, to determine the clinicopathological characteristics of IRPF and to review treatment and outcomes.

Patients and methods

Patient selection

A total of 24 cases were selected from the general archive of the Vall d'Hebron Hospital in Barcelona, Spain, corresponding to the period between 1982 and 2009, using the term “retroperitoneal fibrosis” in the digital database. Medical records were included in a database. The study was approved by the ethical committee.

Distribution by sex was 19 males (79.2 %) and 5 females (20.8 %) with an average age at diagnosis of 51.8 ± 16.4 years (mean \pm SD). The 13 surgical biopsies were recovered from the Pathology Department, with the rest of the patients being diagnosed by clinical and radiological criteria. Fine needle aspiration cytological samples were discarded due to lack of comparability with biopsies. Diagnosis of IRPF was based on the typical clinics and the demonstration of characteristic retroperitoneal mass or urinary tract impairment by ultrasonography, computed tomography (CT) scanning and, in some cases, magnetic resonance imaging (MRI). Any secondary causes were excluded. Retroperitoneal biopsies, surgical or with fine needle puncture aspiration, were performed in patients who required urinary interventionism or in atypical presentations. Patients with concurrent malignancy or malignancy appearance during follow-up, as well as all those who met any secondary RPF criteria, were excluded for the study.

Data collection

For each patient, the following data were recorded: demographic and clinical features, and laboratory and immunologic parameters at the time of diagnosis, treatment and outcome. Demographic data included: sex, race, age at diagnosis, time elapsed from onset of symptoms to diagnosis and iconographic tests. Clinical features were divided into three subsets: pain (including lumbar or flank pain), constitutional symptoms (including fever, malaise and weight loss) and vascular structure compromise (including testicular pain, varicocele, hydrocele, claudication, oedema

and deep vein thrombosis). The presence of hydronephrosis was assessed by at least one of the imaging tests.

Laboratory parameters included erythrocyte sedimentation rate (ESR), fibrinogen, C-reactive protein (CRP), serum alpha-2-globulinemia (in percent), serum gamma-globulinemia (in percent), antinuclear antibodies (ANA) and serum creatinine and urea levels. Treatment description included corticosteroid maximum dose and duration, duration of corticosteroid tapering, use of corticosteroid–mycophenolate–mofetil mixed treatment, use of tamoxifen, surgical treatment, use of ureteral double-J catheters and use of percutaneous nephrostomy. Pathologic data included performance of open biopsy. Only surgical specimens were used in order to obtain optimal samples.

Radiological diagnosis

Performance of imaging studies (ultrasonography, CT scanning and MRI) was reviewed. Presence of hydronephrosis was noted. Images were evaluated by an independent senior radiologist. The type of study (abdominal and pelvic CT and MRI, CT urography, or excretory urography), location of primary mass (periureteral, periaortic, both or other), presence or absence of hydronephrosis and renal atrophy at baseline were collected. Since it is a retrospective study, the periodicity in which radiological tests were performed was not in accordance with any protocol. Pathology reports were reviewed and the following data abstracted: method of biopsy (CT guided or surgical), location, presence of fibrosis with inflammatory infiltrate and immunostaining (if performed).

Pathological diagnosis

Sections were stained with haematoxylin and eosin as well as for Masson's trichrome. Three high-power fields (hpf) at $\times 200$ ($\times 10$ eyepiece and $\times 20$ lens) for each specimen were compared. Slides were re-evaluated by two independent pathologists, and discordant cases were re-evaluated. Image processing was performed using Soft Imaging System Cell-B (Olympus, Spain).

Treatment and evolution

Medical treatment with glucocorticoids, mycophenolate–mofetil and tamoxifen was documented. Urological management was evaluated based on the need for open surgery intervention (ureterolysis and ureteral intraperitonealization with mass resection) or urological derivation with ureteral double-J catheter or percutaneous nephrostomy. Evolution was considered based on the period of time after starting treatment. It was checked after 1, 2 and more than 2 years, in order to see both effect of treatment and incidence of chronic renal damage. Evolution was considered “good” when renal function got

better or normalised and a total remission of symptoms was observed. Complications due to the techniques performed were not considered. On the other hand, the lack of improvement or presence of chronic renal failure (CRF), as well as relapses of the disease, was considered as a “bad” evolution.

Statistical analysis

Descriptive statistics were performed with the SAS/STAT[®] (v9.2, NC, USA) statistical software pack. Continuous variables with a normal distribution were expressed as mean \pm SD. Qualitative variables were expressed as percentages.

Results

Demographical data

Nineteen patients were male, which resulted in a male-to-female frequency of 19:5. Except for a North-African subject, all other patients were of Caucasian race/ethnicity. Mean age at diagnosis was 51.8 ± 16.4 years. Mean \pm SD time elapsed from onset of symptoms to diagnosis was 5.2 ± 5.13 months. Evaluation of radiological findings at diagnosis revealed that ultrasonography and CT scanning were performed in all cases, while abdominal and pelvic MRI was only done in seven cases (29.1 %).

Clinical features and laboratory parameters

Nineteen patients (79.1 %) presented pain, 9 (37.5 %) constitutional syndrome, 8 (33.3 %) vascular structure compromise and 17 (70.8 %) hydronephrosis. Laboratory tests (which are described according to the findings on medical history available) showed that ESR was elevated in 16 of 18 cases in which it was available (94.1 %), with a median value of 72.7 ± 37.5 mm/h; CRP was determined in only four patients, being elevated in all of them; 14 out of 21 patients (63.6 %) presented an abnormal renal function at diagnosis, with serum creatinine values of 5.6 ± 4.7 mg/dL and serum urea levels of 80.0 ± 57.9 mg/dL. Other determinations were fibrinogen levels in 14 patients (elevated in 85.7 %), alpha-2-globulinemia in 11 cases (elevated in 45.4 %) and γ -globulinemia in 12 patients (raised levels in 41.6 %). ANA were positive in one case out of seven determinations.

Histological examination

Histopathological features of the studied patients are shown in Fig. 1. Histological specimens were obtained by 13 surgically retrieved interventions and 4 fine needle puncture aspirations. We examined the following histological features in the 13 biopsies: plasma cell infiltration [more than 10 per

hpf], neutrophilic infiltration (more than 10 per hpf), eosinophilic infiltration (more than 5 per hpf), lymphoid follicles with a germinal centre, obliterative phlebitis, granuloma and presence of multinucleated giant cells. All patients fulfilled pathological diagnostic criteria for IRPF.

Treatment and evolution

Evolution results are described in Table 1.

Focusing on treatment, 19 (79.1 %) of the individuals received medical treatment only with corticosteroids, with an initial mean dosage of 52.8 mg/day for an average time of 1.1 months. Time for median dose tapering was 25.3 months. Three patients kept an indefinite 5-mg/day and one a 4-mg/day steroid dose. Within this medical treatment group, eight patients (42.1 %) required urological catheterisation, while six (31.5 %) required surgical ureterolysis and urethral intraperitonealization. During the first year, 13 (86.6 %) of 15 patients available had a satisfactory outcome (good outcome category). Two patients were lost in follow-up, with one of them being recovered during the second year. Two patients with initial good evolution died of concomitant pathologies. Seven out of the 14 patients remaining (50 %) presented a “good evolution”.

After 2 years, CRF was observed in six patients (42.8 %), with an average serum creatinine at diagnosis of 5.1 mg/dL, while average serum creatinine at diagnosis for patients without CRF after 2 years was 2.63 mg/dL.

Long-term follow-up showed frequent relapses in one patient, who had a corticosteroid-dependent disease. No patient presented malignancy. Regarding the rest of the patients, corticosteroid treatment was started in an individual with a good initial response, but he abandoned the therapy. After 3 months, he reconsulted due to pain, and tamoxifen 10 mg/day was initiated indefinitely with a successful follow-up. Two patients received simultaneously corticosteroids 60 mg/day and mycophenolate–mofetil 1.440 mg/day for a month. After that, corticosteroids were progressively tapered down, and the same immunosuppressor dose was maintained (both still carry a double-J catheter). The first subject was in his second year of treatment with a good evolution, and the second had completed only 1 year, presenting catheter obstruction and multiple pyelonephritis, although the disease was stable. Two patients underwent surgery alone, with an initial good response, but later, both required urinary catheterization, developed multiple urinary infections and chronic renal failure and one of them required periodic haemodialysis.

Discussion

Until few years ago, IRPF has remained as a little known entity, and across the literature, only a few series have

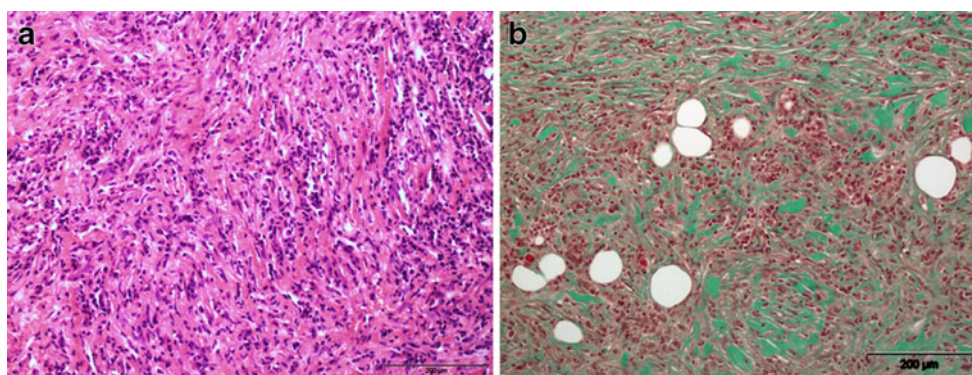


Fig. 1 Microscopic samples of idiopathic retroperitoneal fibrosis. **a** Tissues from a retroperitoneal mass sample stained with haematoxylin and eosin at $\times 200$. Diffuse chronic inflammatory infiltrate composed

mainly of plasmatic and mononuclear cells. **b** Tissues from a retroperitoneal mass sample stained with Masson's trichrome at $\times 200$. Diffuse inflammatory infiltrate with many thick collagen bundles

offered some evidence [9–13] (conditioned by the small incidence and prevalence [14]) about the clinical features and the treatment. In this work, we describe a retrospective series of patients from a single tertiary care hospital in Spain. One of the strong points of our study is the strict case selection, in order to avoid secondary causes of RPF, including other associated autoimmune diseases, to give an accurate description of real IRPF patients.

We found a male/female ratio of 5:1, with mean age at diagnosis of 52.5 years and mean time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of 5.2 months. This lag could be justified by the insidious clinical start of the disease that usually makes more difficult the diagnosis, unless uraemia or other more severe conditions lead to complementary exams. In the clinical and radiological sphere, the most frequent events were pain (79.1 %) and hydronephrosis (70.8 %). Main laboratory findings showed a pre-eminent elevation of ESR (94.1 %) and the presence of abnormal renal function (63.6 %) represented by alterations in serum urea and creatinine. This is explained by the usual presence of a mass pressing the urethral tracts, although in some cases, the fibrous process may be in other parts, such as next to the hepatic hilum in one of our patients. The presence of elevation of acute-phase reactants, anti-oxLDL antibodies [15], an increased presence of antinuclear autoantibodies and vasculitic signs in pathologic samples would suggest the presence of an underlying immunologic

disorder. Even more, some reports suggest to include the IRPF inside the spectrum of vasculitis [16–18].

Regarding medical therapy, in this retrospective series, corticosteroid treatment was the first-line option, although it had to be combined with urological derivation almost in half of cases and a surgical approach was needed in almost a third. As other authors [19, 20], we propose a high initial dosing of approximately 1 mg/kg/day for 1 month and progressively tapering dosage, with an overall time of treatment of 24 months.

The outcome for the corticosteroid group at the first and second year was 86.6 and 50 % “good evolution”, respectively, with a final RCF rate of 42.8 %. Serum creatinine mean value at diagnosis in subjects who developed a RCF at 2 years versus those who did not was nearby double, which may be explained by a more severe disease at diagnosis and an associated worse prognosis. Early diagnosis and treatment, as well as more uniform treatment criteria, could lower RCF rates. A strict and careful follow-up seems to be mandatory, having in mind the worsening of evolution results from the first year to the second obtained in our study.

Our experience with mycophenolate–mofetil and tamoxifen, although limited, is satisfactory. Recently, a controlled trial showed that patients treated with corticosteroids showed less relapses than those treated with tamoxifen [21]. Immunosuppressants may be reserved for resistant cases. Two patients who only underwent surgery showed worse results, which leads us to not recommend this treatment option alone.

Table 1 Evolution of patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis with corticosteroid-only treatment

Evolution time	“Good evolution”	“Bad evolution”	No data	Surgery	Double-J catheterisation	Renal failure	Relapse	Total
1st year	13 (86.6)	2 (13.3)	2	6 (35.3)	7 (41.7)	9 (60 %) ^a	1	17
2nd year	7 (53.8)	5 (38.4)	4	0	0	5 (38.4) ^b	1	13
>2 years	12 (70.5)	5 (29.4)	0	0	0	5 (29.4) ^b	1	17

N (in percent)

^a Acute renal failure at diagnosis

^b Chronic renal failure

In conclusion, this study revealed no major differences between Spanish IRPF patients and the previously epidemiological and clinical data found in the literature. Secondary RPF-related causes should be screened before diagnosis due to therapeutic and prognosis implications. The main complication appeared to be RCF, and the first-line treatment was corticosteroid therapy combined with urological catheterisation if needed. Immunosuppressant drugs should be considered a second-line therapy. Early recognition and treatment of this condition could reduce RCF rates. Larger prospective cohort studies are needed to elucidate the pathophysiologic features, manifestations, management and outcomes of the IRPF.

Acknowledgments The authors gratefully acknowledge Dr. Eva Balada (Research Unit of Systemic Autoimmune Diseases, Vall d'Hebron University Hospital Research Institute in Barcelona, Spain) and Dr. Yoh Zen (Institute of Liver Studies, King's College Hospital in London, UK) for making valuable contributions to this manuscript.

Disclosures None.

References

- Vaglio A, Salvarani C, Buzio C (2006) Retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 367:241–251
- Koep L, Zuidema GD (1977) The clinical significance of retroperitoneal fibrosis. *Surgery* 81:250–257
- Wu J, Catalano E, Coppola D (2002) Retroperitoneal fibrosis (Ormond's disease): clinical pathologic study of eight cases. *Cancer Control* 9:432–437
- Vaglio A, Corradi D, Manenti L et al (2003) Evidence of autoimmunity in chronic periaortitis: a prospective study. *Am J Med* 114:454–462
- Okada H, Takahira S, Sugahara S et al (1999) Retroperitoneal fibrosis and systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 14:1300–1302
- Ohara H, Nakazawa T, Ando T, Joh T (2007) Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 42(Suppl 18):15–21
- Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y et al (2003) Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 52:683–687
- Hamano H, Kawa S, Ochi Y et al (2002) Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 359:1403–1404
- Baker LR, Mallinson WJ, Gregory MC et al (1987) Idiopathic retroperitoneal fibrosis. A retrospective analysis of 60 cases. *Br J Urol* 60:497–503
- van Bommel EF, van Spengler J, van der Hoven B, Kramer P (1991) Retroperitoneal fibrosis: report of 12 cases and a review of the literature. *Neth J Med* 39:338–345
- Kermani TA, Crowson CS, Achenbach SJ et al (2011) Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective review of clinical presentation, treatment, and outcomes. *Mayo Clin Proc* 86(4):297–303
- Marcolongo R, Tavolini IM, Laveder F et al (2004) Immunosuppressive therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective analysis of 26 cases. *Am J Med* 116:194–197
- Gómez García I, Sánchez Castaño A, Romero Molina M et al (2012) Retroperitoneal fibrosis: single-centre experience from 1992 to 2010, current status of knowledge and review of the international literature. *Scand J Urol*. doi:10.3109/00365599.2012.747564
- Uibu T, Oksa P, Auvinen A et al (2004) Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 363:1422–1426
- Parums DV, Brown DL, Mitchinson MJ (2004) Serum antibodies to oxidized low-density lipoprotein and ceroid in chronic periaortitis. *Arch Pathol Lab Med* 114:383–387
- Vaglio A, Palmisano A, Corradi D, Salvarani C, Buzio C (2007) Retroperitoneal fibrosis: evolving concepts. *Rheum Dis Clin North Am* 33:803–817, vi-vii
- Martinez-Valle F, Solans-Laqué R, Bosch-Gil J, Vilardell-Tarres M (2010) Aortic involvement in giant cell arteritis. *Autoimmun Rev* 9:521–524
- Vaglio A, Pipitone N, Salvarani C (2011) Chronic periaortitis: a large-vessel vasculitis? *Curr Opin Rheumatol* 23:1–6
- van Bommel EF, Siemes C, Hak LE, van der Veer SJ, Hendriksz TR (2007) Long-term renal and patient outcome in idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with prednisone. *Am J Kidney Dis* 49:615–625
- Kardar AH, Kattan S, Lindstedt E, Hanash K (2002) Steroid therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: dose and duration. *J Urol* 168:550–555
- Vaglio A, Palmisano A, Alberici F et al (2011) Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 378:338–346

Idiopathic retroperitoneal fibrosis: IgG4 infiltration in a cohort of Spanish patients

Andreu Fernández-Codina · Fernando Martínez-Valle ·
Jesús Castro-Marrero · Inés De Torres ·
Miquel Vilardell-Tarrés · José Ordi-Ros

Received: 18 September 2013 / Accepted: 25 December 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Sir,

Idiopathic retroperitoneal fibrosis (IRPF) is a rare condition of unknown aetiology characterized by chronic non-specific inflammation of the retroperitoneum and has been linked to the IgG4-related disease [1, 2]. We carried out a descriptive study, based on a retrospective case series to assess whether IgG4 was present or not in a cohort of Spanish patients with IRPF.

A total of 24 cases with IRPF were selected from the general archive of the Vall d'Hebron hospital in Barcelona, Spain, corresponding to the period between 1982 and 2009. Medical records were included in a database [3].

A. Fernández-Codina · F. Martínez-Valle · M. Vilardell-t arrés ·
J. Ordi-Ros
Systemic Autoimmune Disease Unit, Department of Internal
Medicine, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat
Autònoma de Barcelona, 3ª Planta edificio Hospital General,
Passeig de la Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain
e-mail: andreu.fernandez@vhebron.net

A. Fernández-Codina · F. Martínez-Valle · J. Castro-Marrero ·
M. Vilardell-t arrés · J. Ordi-Ros
Systemic Autoimmune Disease Research Unit, Vall d'Hebron
Institute of Research, Hospital Universitari Vall d'Hebron,
Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

F. Martínez-Valle (✉)
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Servicio de Medicina
Interna, Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas,
3ª Planta edificio Hospital General, Passeig de la Vall d'Hebron
119-129, 08029 Barcelona, Spain
e-mail: ferranmartinezvalle@gmail.com

I. De Torres
Pathology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron,
Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Sections were stained with haematoxylin and eosin as well as for Masson's trichrome. Immunostaining for IgG4 was performed on 4- μ m-thick paraffin-embedded human surgical biopsy sections using as the primary antibody a mouse anti-human IgG4 monoclonal antibody (clone MC011, The Binding Site, Birmingham, UK). Sections were also immunostained for anti-CD4 (clone 4B12, Master Diagnostica, Granada, Spain; commercial pre-concentrated dilution 1:2) and anti-CD8 (clone C8/144B, Dako Cytomation, Glostrup, Denmark; dilution 1:50) antibodies using an autostainer (Bond-Max Leica, Wetzlar, Germany). Immunohistochemistry slides were evaluated by two independent pathologists; discordant cases were re-evaluated. IgG4-positive plasmacytes were counted in 3 different high-power fields (hPF) at 400 \times for each specimen in the most prominently inflamed areas, and the results were compared. The stained cell recount was performed using Soft Imagin System Cell-B (Olympus, Spain).

Nineteen patients were male. All patients were of Caucasian race/ethnicity except a North African subject. Mean \pm standard deviation age at diagnosis was 51.8 ± 16.4 years. Mean time elapsed from onset of symptoms to diagnosis was 5.2 ± 5.13 months. Histopathological features of the studied patients are shown in table 1 and Fig. 1. Thirteen surgical biopsies were recovered. All patients presented 2 or more of the characteristic pathological features proposed by Deshpande et al. [4] (lymphoplasmacytic infiltrate, storiform fibrosis and obliterative phlebitis). IgG4-positive immunostaining was found in 8 individuals (61.5 %), but only 3 patients presented >30 IgG4 plasma cells/hPF $\times 400$ (mean 45.4; range 37.2–65.5). The other 10 subjects showed <30 IgG4 plasma cells/hPF $\times 400$ (mean 3.8; range 0–29.8). Only three patients fulfilled the requests for histological highly

suggestive IgG4-related disease. The CD4/CD8 quotient was >1 among all the patients.

To our knowledge, no studies regarding IgG4 and IRPF have been conducted in a Spanish cohort. Nearly 2/3 of the available biopsy samples had positive staining for IgG4, but $<1/4$ of the patients fulfilled IgG4-related retroperitoneal fibrosis criteria. This lower prevalence may be explained

Table 1 Histopathologic features of idiopathic retroperitoneal fibrosis samples separated according to IgG4/total IgG ratio

Pathologic finding	IgG4/total IgG ratio $>40\%$ N (%)	IgG4/total IgG ratio $\leq 40\%$ N (%)
Lymphoplasmacytic infiltrate	3/3 (100)	9/9 (100)
Storiform fibrosis	3/3 (100)	9/9 (100)
Obliterative phlebitis	2/3 (66.6)	5/9 (55.5)
Tissue eosinophilia	2/3 (66.6)	4/9 (44.4)

Note that there is one missing patient because there was not enough biopsy sample to perform IgG staining. He presented an IgG4/hPF count of 30 cells, lymphoplasmacytic infiltrate, storiform fibrosis and obliterative phlebitis

by two facts. First, IgG4-related pathology has been more commonly described in Asian patients [2–5], and most of the few studies published on IgG4-related retroperitoneal fibrosis are based on this race or ethnicity has not been reported [6]. A lower incidence of this condition in European patients, like in type 1 and 2 autoimmune pancreatitis [7], may explain these differences and match the 29% found by Vaglio et al. [8]. Second, pathological findings, excluding IgG4 determinations, had similar frequencies in both IgG4-related IRPF and non-IgG4-related IRPF. Also, the denser the IgG4 infiltrate was found, the less fibrosis was found and vice versa, as it has already been described. In our series, four patients (30.7%) who presented an IgG4 plasmatic cell count between 1 and 29 showed milder lymphoplasmacytic infiltrates and predominant fibrosis. This could support a more or less “burnt” stage of the IgG4-related disease. Otherwise, these shared pathological findings generate uncertainty in order to affirm whether they belong to a common disease or there are two differentiated diseases. Obliterative phlebitis and tissue eosinophilia were found more frequently in IgG4-related retroperitoneal fibrosis samples, like in other studies.

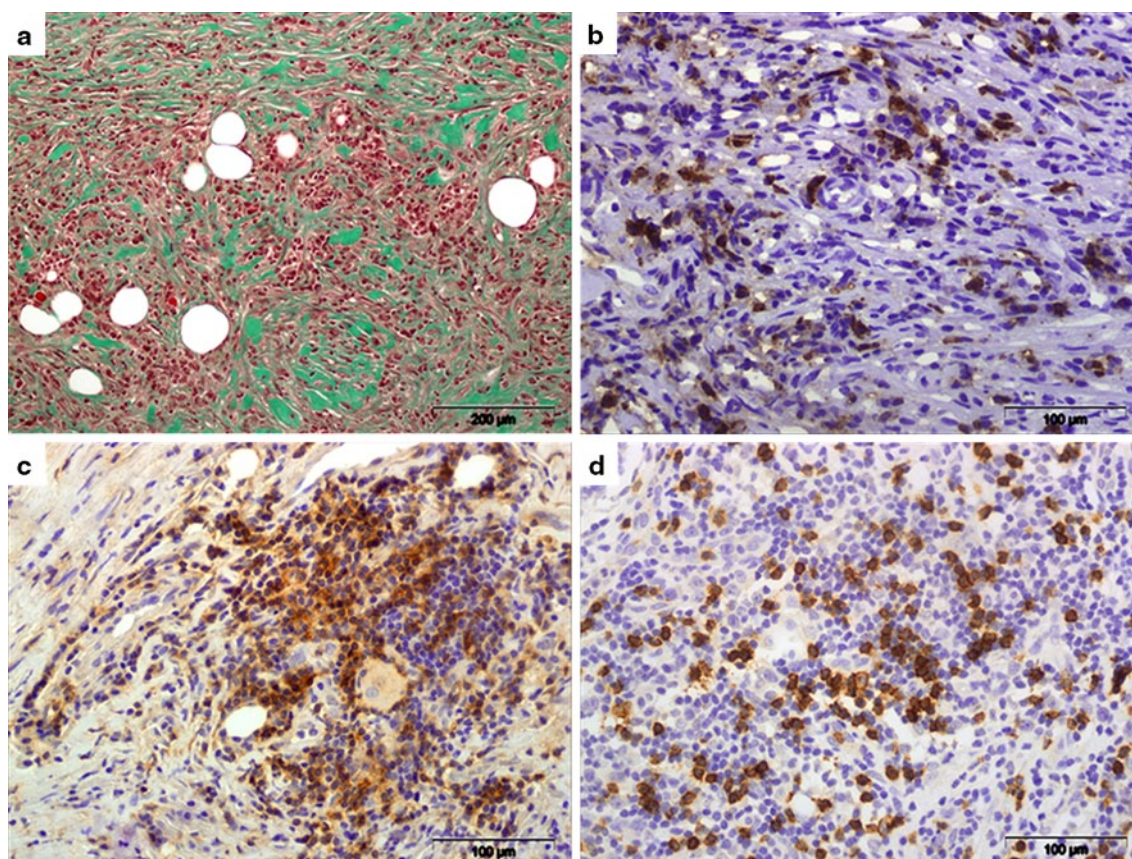


Fig. 1 Microscopic samples of idiopathic retroperitoneal fibrosis. a) Tissues from a retroperitoneal mass sample stained with Masson's trichrome at $\times 200$ (a). Diffuse inflammatory infiltrate with many

thick collagen bundles. Immunostaining for IgG4-positive plasma cell infiltrate (b), CD4 and CD8 T-lymphocyte immunostaining (c and d, respectively) $\times 400$

Due to the retrospective character of this study, unavailability of serum IgG4 levels and IgG plasma cell quantification were important limiting factors.

In conclusion, we demonstrated the IgG4 involvement in Spanish patients with IRPF, but in a lower percentage than other series. Further prospective studies are needed in order to clarify whether IRPF with and without IgG4 are or not the same disease, as well as the prevalence of IgG4-related retroperitoneal fibrosis in different regions.

Acknowledgments We would like to acknowledge Prof. Yoh Zen (Institute of Liver Studies, King's College Hospital, London, UK) and Mrs. Eva Balada (Systemic Autoimmune Disease Research Unit, Vall d'Hebron Institute of Research, Barcelona, Spain) for their substantial contributions to this study.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Kermani TA, Crowson CS, Achenbach SJ, Luthra HS (2011) Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective review of clinical presentation, treatment, and outcomes. *Mayo Clin Proc* 86:297–303
2. Yamashita K, Hagiwara H, Mikami Y, Kanematsu A, Nakashima Y, Kotani H et al (2008) Degree of IgG4+ plasma cell infiltration in retroperitoneal fibrosis with or without multifocal fibrosclerosis. *Histopathology* 52:404–409
3. Fernández-Codina A, Martínez-Valle F, Castro-Marrero J, Detorres I, Vilardell-tarrés M, Ordi-Ros J (2013) Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a clinicopathological study in 24 Spanish cases. *Clin Rheumatol* 32:889–893
4. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi ee , Sato Y, Yoshino T et al (2012) Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 25:1181–1192
5. Zen Y, Onodera M, Inoue D, Kitao A, Matsui O, Nohara T et al (2009) Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4. *Am J Surg Pathol* 33:1833–1839
6. Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, Shinagare S, Sainani N, Hasserjian RP et al (2013) Rethinking Ormond's disease: "idiopathic" retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)* 92:82–91
7. Chari ST, Kloppel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosogawa T (2010) Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreatology* 10:664–672
8. Vaglio A, Palmisano A, Alberici F, Maggiore U, Ferretti S, Cobelli R et al (2011) Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 378:338–346



Review

IgG4-related disease: Evidence from six recent cohorts



Fernando Martínez-Valle*, Andreu Fernández-Codina, Iago Pinal-Fernández,
Olímpia Orozco-Gálvez, Miquel Vilardell-Tarrés

Systemic Autoimmune Diseases Unit, Internal Medicine Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institute of Research, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 4 October 2016

Accepted 9 October 2016

Available online 15 December 2016

Keywords:

IgG4 related-disease

Autoimmunity

Fibrosis

ABSTRACT

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a rare autoimmune fibrosing disorder. In this review we aim to describe and compare the characteristics of the six largest IgG4-RD cohorts, since the new 2012 consensus diagnostic criteria were released. These observational studies were published between 2012 and 2015. Patients were included using the comprehensive diagnostic criteria or the 2012 consensus criteria. Results were reviewed and summarized. Most patients were middle aged men. Fibro-inflammatory masses developed in virtually all organs except the brain, with an unexplained preference for salivary glands, lymph nodes and pancreas. Corticosteroids were the treatment of choice but up to 40% of patients relapsed within the first year. Standardized response assessment tools, biomarkers and the validation of new treatments are still in development. In conclusion, the features of IgG4-RD are similar across the globe. At the moment, corticosteroids are the only validated treatment but rituximab seems to be promising.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

Contents

1. Introduction	168
2. Cohort selection and methods	169
3. Patient demographics	170
4. Clinical features	170
5. Laboratory findings	170
6. Treatment and evolution	170
7. Discussion	171
8. Conclusions	171
Conflict of interest	171
Funding	171
References	171

1. Introduction

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a fibro-inflammatory disorder recently described, clinically characterized by the presence of a sclerosing pseudotumor with locally expansive behavior and with typical histological features. IgG4-RD pathogenesis is currently hypothesized to be an

interaction between the acquired immune system and the innate immune system [1]. Moreover, its histopathological characteristics are the basis for the diagnosis. They include lymphoplasmacytic infiltrates, storiform fibrosis, and obliterative phlebitis in the context of significant IgG4 + plasma cell infiltrates [2].

In 2001, the presence of elevated IgG4 levels in the serum of patients affected with type 1 autoimmune pancreatitis [3], nowadays also named IgG4-related pancreatitis, was described. The fact that pathological studies identified similar lesions in other organs [4,5] led to the proposal of a separated entity in 2008 that was designated as IgG4 positive multiorgan lymphoproliferative syndrome [6]. That entity included

* Corresponding author at: Systemic Autoimmune Diseases Unit, Internal Medicine Department, Hospital Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119-129, PC 08035 Barcelona, Spain.

E-mail address: ferranmartinezvalle@gmail.com (F. Martínez-Valle).

many previously recognized conditions that affected single organs, like Mikulic's disease, Riedel's thyroiditis or Ormond's disease. All of them shared histopathological findings: infiltration by IgG4+ plasma cells as well as storiform fibrosis or sclerosis of the tissues.

The first diagnostic consensus was established in 2009 by Japanese experts [6]. Since then, many case reports and short series, with a myriad of inclusion criteria, have been reported. For this reason, in 2012 an international consensus determined the current IgG4-RD diagnostic criteria, based on pathologic characteristics, leaving IgG4 serum elevation as a complementary finding [2].

Seventy-four percent of the 3482 cases reported in the literature are Japanese [7]. In Japan, the estimated prevalence and incidence of new cases of IgG4-RD is 6 and 0.28–1.08 cases per 100,000 inhabitants, respectively. Thus, in this country between 336 and 1300 new patients are diagnosed every year [8]. To date, as well as other diseases that are geographically restricted such as Behçet's syndrome, it is not clear whether the disease is more common in Japan or if this phenomenon is related to the fact that this entity was first described there. Currently, six studies reporting cohorts of patients from different origins have been published. Despite the problem that their inclusion criteria did not always met the Consensus of 2012, these studies provide a wide snapshot of the disease, independently of the ethnic background of the subjects.

The aim of this article is to provide a scope of the differences and similarities between the most recent cohorts of patients with IgG4-RD.

2. Cohort selection and methods

We reviewed five cohorts of patients (Table 1) recently reported in the literature, including 450 individuals, and compared their epidemiology, clinical manifestations, laboratory findings, treatment, and evolution.

The largest cohort is the one from Japan, with 235 patients [9]. Eight general hospitals, from the Hukuriku region, with 260 to 800 beds each and providing healthcare to a population of approximately 3 million, were included in the study. The other Asiatic cohort was a single-center Chinese study [10], including 118 patients recruited during seventeen months in Peking.

Another cohort came from the United States of America (USA) [11]. This cohort included 125 subjects that had been evaluated in the *Center for IgG4-RD*, located at the Massachusetts General Hospital and depending on the Division of Rheumatology, Allergy and Immunology. Although it was the second largest published cohort, the ethnicity of the

individuals included was heterogeneous. The most important group, the Caucasians, represented 76% of the subjects, followed by Asians and Hispanics (6.4% each), African-Americans (5.6%), and South-Asians and Arabs (2.4% each).

The three European cohorts corresponded to three neighbouring countries. In February 2009 the French National Society of Internal Medicine created a multicenter registry, collecting patients until October 2010 [12]. This nationwide register recruited 25 patients, most of them from Internal Medicine Services, but also from nephrologists, rheumatologists, and gastroenterologists. The Spanish registry was created in November 2013, in the setting of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and its Group of Autoimmune Diseases (GEAS) [13]. In that registry, 14 medical centers across Spain sent eligible patients for the study, and 55 patients were included. Finally, the Italian study [14] included 41 patients from a single tertiary care center in Milano, recruited from November 2007 to March 2015.

Despite great source of information that the 6 different cohorts from distinct geographical origins suppose, it is important to keep in mind that the inclusion criteria between them were heterogeneous. The Japanese study used two inclusion criteria. First, histology-proven IgG4-RD meeting the IgG4-RD Pathology Consensus Statements [2]. The second inclusion criterion was to have type 1 Autoimmune Pancreatitis (AIP), based on the International Consensus Diagnostic Criteria (the category of “definitive” type 1 AIP) [15]. The diagnosis of type 1 AIP does not always require histological confirmation. In order to have a definite diagnosis of type 1 AIP the presence of typical imaging findings and serum IgG4 elevation >135 mg/dL is mandatory. In the Japanese cohort up to 61% (143 subjects) of the patients were diagnosed with definite type 1 AIP based on the International Diagnostic Criteria, without histopathologic examination.

Both French and Chinese cohorts were based on the presence of elevated IgG4 in serum, defining as a “definite diagnosis” only if patients had high IgG4 levels in serum [16]. It is important to note that in the case of the Chinese cohort, only 68 out of 118 patients underwent tissue sampling (57.6%), and 45 patients (38.1%) had type 1 AIP. Also, in the Chinese cohort, following the 2011 comprehensive criteria, up to 43.2% of the individuals (51 patients) were diagnosed with “possible disease” (organ enlargement, mass, nodular lesions or organ dysfunction, with presence of high levels of serum IgG4), 54.2% (64 patients) had “definite disease” (the previous criteria plus histological confirmation), and only 2.5% (3 patients) had “probable disease” (organ enlargement plus histological confirmation). Up to 97.5% of patients in that cohort had high levels of IgG4 in serum. On the other hand, the French

Table 1
Characteristics of the IgG4-related disease cohorts in the literature.

	Camposchiaro et al. [14]	Ebbo et al. [12]	Fernández-Codina et al. [13]	Inoue et al. [9]	Lin et al. [10]	Wallace et al. [11]
Localization	Italy	France	Spain	Japan	China	USA ^a
Number of patients (N)	41	25	55	235	118	125
Age at diagnosis (yrs)	62	58	56	67	53.1	50.3
Male:female ratio	1.9:1	2.6:1	3:1	4:1	2.3:1	1.6:1
Associated diseases	30% atopy	20% 24% allergy	16.4%	Allergy frequent	61.8% allergy	IgE elevation and eosinophilia
Diagnostic criteria	Mixed	Comprehensive	Consensus	Consensus	Comprehensive	Consensus
Systemic involvement (%)	41%	88%	47%	58%	78%	62%
Main organs involved	Pancreas, retroperitoneum	Lymph nodes, pancreas	Retroperitoneum, orbital pseudotumor	Pancreas	Lymph nodes, salivary glands	Submandibular glands, lymph nodes
Rituximab (N)	1	3	3	0	0	7
DMARDs (%)	41%	48%	34.5%	0	60.1%	36.8%
IgG4 > 135 mg/dL (%)	73%	100%	NA ^b	88%	97.5%	51.4%
Relapse (%)	49 ^b	NA ^b	38.5%	24%	NA ^b	63%
Response to treatment (%)	55% complete 45% partial	90%	46.2% complete 50% partial	100%	“the majority”	NA ^b

DMARDs: Disease-modifying antirheumatic drugs.

^a USA: United States of America.

^b NA: Not applicable.

study was the first ever reported cohort, in 2009. For this reason, the inclusion criteria were established before the 2012 Consensus, and they only considered those patients with elevated IgG4 in serum. Nevertheless, neither the IgG4 + plasma cell count per high power field, nor the IgG4 + /IgG ratio were considered in the inclusion criteria.

Both USA and Spanish series were based on the clinicopathological correlation. All patients included met the 2012 consensus. Finally, the Italian cohort divided patients into two categories. On one side, definite diagnosis was considered in those subjects that met the consensus pathological criteria (a), with > 135 mg/dL serum IgG4 (b), or presenting clinical/radiological findings suggestive of swelling or masses (c). On the other side, possible diagnosis was considered among those who lacked of conclusive pathological examinations or when biopsies were not available, but fulfilled b and c criteria.

In summary, 3 over 6 cohorts (France, USA and Spain) were the result of nationwide registries. The other three studies were restricted to smaller areas.

3. Patient demographics

According to the data provided by the different cohorts, the majority of patients affected with the disease were males, with a male-female ratio that ranged from 1.6:1 in the North-American cohort to 4:1 in the Japanese cohort. However, this high prevalence of male patients in the Japanese group could be explained by their high proportion of patients with type 1 AIP. It is well known that type 1 AIP has a male predominance, with a male-female ratio of 3–4:1 [16].

The median age of the affected individuals was nearby the sixth decade of life, being the North American the youngest cohort (50.3 years) and the Japanese the oldest (67 years), but including patients from 12 to 86 years of age.

The presence of delays in the diagnosis of IgG4-RD was not assessed in all the studies. In the French cohort, the mean time to diagnosis, corresponding to the delay between the first symptoms and the discovery of elevated IgG4 blood levels or typical histologic findings was 3.8 years, with one case reaching 18 years of delay. In the Chinese group, the median disease duration prior to enrolment in their prospective cohort was 26.8 months, whereas in the US cohort, the median disease duration was 5.2 ± 8.5 years (similar between newly and previously diagnosed patients). This delay could be explained by the fact that this is a relatively new entity, and many physicians could be unaware of this disease. Otherwise, it is known that some forms of organ involvement, like IgG4-related retroperitoneal fibrosis, can pass unnoticed for months until the first symptoms arise. One interesting point was that in the Japanese cohort up to 30% of the subjects (70 patients) were incidentally diagnosed with IgG4-RD during routine medical check-ups or surveillance due to other diseases. In such cases it was difficult to ascertain the time of disease prior to the diagnosis.

4. Clinical features

There are several manifestations linked with IgG4-RD. The most commonly reported in all series were those related to the mass effect of pseudotumors against organs or other adjacent structures (i.e. obstructive jaundice due to pancreatic enlargement), followed by organ insufficiency due to massive damage (i.e. pancreatic insufficiency, or palate destruction), nonspecific abdominal or lumbar pain (pancreatitis, retroperitoneal fibrosis), and systemic symptoms like asthenia, malaise, fever or weight loss.

In all cohorts, the most frequently involved organs were lymph nodes, submandibular and lacrimal glands, pancreas and retroperitoneum.

It seems that IgG4-RD tends to involve multiple organs. In all the cohorts, a great number of patients were reported to have two or more organs affected, with a variable proportion between 41% and 88%. It was a constant feature that patients with systemic disease tended to have

higher levels of IgG4 in serum than patients with a single organ involved.

There could be slight differences related to organ involvement between males and females [9,11]. Males presented more frequently pancreatitis and periaortitis, while females were prone to present sialadenitis and dacryoadenitis.

Wallace et al. [11] described disease patterns depending on the organs involved. They differentiated between those subjects with interstitial nephritis, lymphadenopathy, and retroperitoneal fibrosis. Patients with kidney disease were likely to present with hypocomplementemia and higher levels of serum IgG4 than patients with retroperitoneal fibrosis. Indeed, both clinical manifestations were seldom observed in the same patients. Such differences in clinical and analytical items raise the question whether if there could be distinct pathogenic pathways.

A constant issue among the cohorts was that they all had a great number of patients that developed almost one area of IgG4 infiltration in the head (lacrimal and salivary glands, orbital pseudotumor, extraocular muscles, maxillary sinuses, and pachymeninges) [13]. The tropism of IgG4-RD for the head is currently unexplained. An active search for new lesions in this area is warranted at diagnosis and during follow-up because of the systemic nature of IgG4-RD.

5. Laboratory findings

The prevalence of high IgG4 levels in serum differed between the series, depending on the inclusion criteria. In the case of the comprehensive criteria [16] (Chinese and French cohorts), it was mandatory for all the individuals to have elevated levels of IgG4 in serum in order to be included. In contrast, following the 2012 consensus [2], the presence of high levels of IgG4 in serum was not determinant to consider a definite diagnosis of IgG4-RD, as it happened in the USA and Spanish cohorts, where serum IgG4 positivity was nearby 50%. The proportion of patients with elevated IgG4 levels also depended on the number of patients enrolled that were diagnosed with type 1 AIP. As a diagnostic criteria for type 1 AIP, elevation of IgG4 in serum may be overrepresented in the Japanese cohort due to the high number of patients with this disease.

Besides from IgG4, other IgG4-RD serum markers have been evaluated. The determination of oligoclonal populations of IgG4 + plasmablasts could be a biomarker for diagnosis and for treatment response assessment [17], but data at the moment is scarce.

6. Treatment and evolution

Most of the patients from the six cohorts received treatment with glucocorticoids. Data is consistent with the idea that glucocorticoids are the first step of treatment of IgG4-RD, with good initial response. However there are some important points that one must keep in mind. The first one is the high rate of relapses. The frequency of relapses was between 24 and 63% among all the series. These relapses were located in the same place than the first time they developed IgG4-RD or in new locations.

The other key fact was the high rate of incomplete responses to treatment. Non-responders were most likely to receive glucocorticoid-sparing agents. In the Japanese cohort, all patients went into clinical remission with glucocorticoids, for that reason no patients in this cohort received disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). In the other cohorts, the rate of use DMARDs ranged between 60% [10] and 34.5% [13]. The most frequently prescribed DMARDs were azathioprine and methotrexate. However, there is very little evidence about the real clinical utility of such therapy [18]. Indeed, Wallace et al. pointed that all patients treated in their cohort with steroid-sparing agents discontinued them due to lack of response. Rituximab was used in 13 patients (7 in the US cohort and 3 patients each in the Spanish and in the French cohorts), apparently with success.

However, to evaluate the response to the treatment is important to emphasize that lesions with a longer time of evolution will unlikely respond to drugs because of a predominant fibrotic component. Such fibrotic component may prevent the drugs to interfere in the inflammatory chain that ends in diffuse fibrosis with scarce cellularity. For that reason, an early diagnosis is mandatory in order to obtain better responses to treatment.

Patients that underwent surgery were mostly at the diagnosis stage, probably in order to elucidate if there was an underlying malignant disease. It seems that the surgical option does not have an important role as a first stage therapeutic option in this entity.

7. Discussion

IgG4-RD is an entity that was described few years ago (less than a decade) but, since then, many publications have been reporting clinical characteristics, laboratory findings, treatment options, evolution, and even some pathogenic mechanisms [19–22]. Initially, most patients were natural from Japan, a fact that raised the suspicion that genetic background could play an important role in the pathogenesis. In recent years, diverse cohorts of patients from distinct origins have been reported, providing more insights in the disease, but many issues still remain unclear.

Even the important advance that such reports represent, it is necessary to provide more tools for the management of the disease, to validate some that have already been developed such as the IgG4 Responder Index [23], or to achieve an international consensus in issues like response, relapse, or even the establishment of a diagnostic protocol. These agreements in basic definitions could make easier the interpretation of the results of further descriptive studies, trials focused on treatment and response, and consequently the daily clinical care of the patients.

Currently, the role of IgG4 on the pathogenesis of the disease it is not clear, nevertheless almost 50% of patients had normal levels of this immunoglobulin. Moreover, multiple non-IgG4-RD conditions have been associated with elevated levels of IgG4 in serum, leading to a poor specificity and a low positive predictive value for this test. Carruthers et al. [24] described a sensitivity of 90%, a specificity of 60%, a negative predictive value of 96%, and a positive predictive value of only 34% for IgG4 determination in serum. Clinicians should be aware that IgG4 serum levels are not necessary for a diagnosis of certainty.

On one hand, apart from those patients with type 1 AIP, histopathological examination is mandatory in order to establish a definite diagnosis of IgG4-RD. Obtaining a tissue sample is compulsory. On the other hand, since in some cases diagnosis can be significantly delayed, it is important to assess the degree of activity of the lesion because chronic lesions can have worse response to treatment. It is necessary to validate the IgG4 responder index [23] or to develop new response assessment tools. In that sense, some groups highlighted the importance to perform a positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) in order to evaluate the extension, activity, and follow-up of the disease [25], what may be incorporated to those responder indexes. As reported in all six cohorts, IgG4-RD has a good response to the treatment with glucocorticoids, but treatment with DMARDs may be required in some cases. In such cases, there is no solid evidence about which immunosuppressant may be better, but more recent data suggest that therapy with Rituximab could be very effective [26].

As in other rare diseases, it is mandatory to establish an international cooperative network in order to advance in the knowledge of IgG4-RD.

8. Conclusions

IgG4-RD is a rare autoimmune disease that was described in the early 2000s. At the time being, the trigger of the immunological chain-

reaction remains unknown. Knowledge related to this disease has improved in recent years, mainly due to cooperative series including large amounts of patients. The current diagnostic criteria date from the 2012 International Consensus and are based on pathological findings. IgG4 serum determination have been excluded from these criteria as a main item because of its low specificity. Six large cohorts have described the disease characteristics worldwide but with different inclusion and evaluation criteria. Such characteristics seem matching, with little differences. Defining the concept of relapse, as well standardizing and developing disease activity indexes and response to treatment scales, will be the next challenges in order to increase the knowledge and homogenize the management of IgG4-RD patients.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

The authors declare that they received no external funding to elaborate this paper.

References

- Islam AD, Selmi C, Datta-Mitra A, Sonu R, Chen M, Gershwin ME, et al. The changing faces of IgG4-related disease: clinical manifestations and pathogenesis. *Autoimmun Rev* 2015;14(10):914–22.
- Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25:1181–92.
- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732–8.
- Zen Y, Harada K, Sasaki M, Sato Y, Tsuneyama K, Haratake J, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *Am J Surg Pathol* 2004;28:1193–203.
- Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Tsuruta K, Okamoto A, Amemiya K, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2003;52:683–7.
- 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* 2009;68:1310–5.
- Brito-zerón P, Ramos-Casals M, Bosch X, Stone JH. The clinical spectrum of IgG4-related disease. *Autoimmun Rev* 2014;13:1203–10.
- Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K. Prevalence of IgG4-related disease in Japan based on nationwide survey in 2009. *Int J Rheumatol* 2012;2012:358371.
- Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e680.
- Lin W, Lu S, Chen H, Wu Q, Fei Y, Li M, et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1982–90.
- Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S, et al. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in 125 patients. *Arthritis Rheum* 2015;67:2466–75.
- Ebbo M, Daniel L, Pavic M, Sève P, Hamidou M, Andres E, et al. IgG4-related systemic disease. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:49–56.
- Fernández-Codina A, Martínez-Valle F, Pinilla B, López C, DeTorres I, Solans-Laqué R, et al. IgG4-related disease: results from a multicenter Spanish registry. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1275.
- Campochiaro C, Ramirez GA, Bozzolo EP, Lanzillotta M, Berti A, Baldissera E, et al. IgG4-related disease in Italy: clinical features and outcomes of a large cohort of patients. *Scand J Rheumatol* 2015;23:1–11.
- Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011;40:352–8.
- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012;22:21–30.
- Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, Mahajan VS, Della TE, Lee H, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis* 2015;74:190–5.
- Della-Torre E, Campochiaro C, Bozzolo EP, Dagna L, Scotti R, Nicoletti R, et al. Methotrexate for maintenance of remission in IgG4-related disease. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1934–6.
- Arai Y, Yamashita K, Kuriyama K, Shiokawa M, Kodama Y, Sakurai T, et al. Plasmacytoid dendritic cell activation and IFN- γ production are prominent features of murine autoimmune pancreatitis and human IgG4-related autoimmune pancreatitis. *J Immunol* 2015;195:3033–44.

- [20] Koarada S, Tashiro S, Tokuda Y, Ono Y, Sadanaga Y, Suematsu R, et al. Subsets of RP105-negative plasmablasts in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2014;73:e65.
- [21] Lin W, Jin L, Chen H, Wu Q, Fei Y, Zheng W, et al. B cell subsets and dysfunction of regulatory B cells in IgG4-related diseases and primary Sjogren's syndrome: the similarities and differences. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R118.
- [22] Mattoo H, Della-Torre E, Mahajan VS, Stone JH, Pillai S. Circulating Th2 memory cells in IgG4-related disease are restricted to a defined subset of subjects with atopy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2014;69:399–402.
- [23] Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, Khosroshahi A. Development of an IgG4-RD responder index. *Int J Rheumatol* 2012;2012:259408.
- [24] Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2015;14–8.
- [25] Ebbo M, Grados A, Guedj E, Gobert D, Colavolpe C, Zaidan M, et al. 18F-FDG PET/CT for staging and evaluation of treatment response in IgG4-related disease: a retrospective multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:86–96.
- [26] Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, Witzig TE, Wallace ZS, Hart PA, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:11717.



MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Revisión

Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad relacionada con la IgG4

Fernando Martínez-Valle^{a,b,*}, Olimpia Orozco-Gálvez^a y Andreu Fernández-Codina^{a,b,c}

^a Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona, España

^c Rheumatology Division, Department of Medicine, University of Western Ontario, London, Ontario, Canadá

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de septiembre de 2017

Aceptado el 18 de octubre de 2017

On-line el xxx

Palabras clave:

Enfermedad Relacionada con IgG4

Diagnóstico

Tratamiento

R E S U M E N

La enfermedad relacionada con la IgG4 (IgG4-RD) es una afección probablemente autoinmune, de etiología desconocida. En su patogenia participan diversas interacciones entre los sistemas inmunes adaptativo e innato, activando linfocitos B y T que desencadenan la cascada inflamatoria, que culmina en fibrosis de los órganos y disfunción de los mismos. Puede afectar a multitud de órganos simultáneamente. El diagnóstico está basado en la correlación de hallazgos clínicos con los resultados anatomopatológicos (infiltrado linfoplasmocitario, fibrosis estoriforme, flebitis obliterativa y recuento de células plasmáticas IgG4+) y con la presencia de IgG4 elevada en el suero, dependiendo de los criterios utilizados. Entre los escasos tratamientos validados disponibles se encuentran los corticoides y rituximab. Existen múltiples biomarcadores y tratamientos en desarrollo. En esta revisión pretendemos repasar las características patogénicas y clínicas principales de la IgG4-RD, así como su manejo, de acuerdo con la evidencia científica disponible.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Update in ethiopathogeny, diagnosis and treatment of the IgG4 related disease

A B S T R A C T

IgG4 related disease (IgG4-RD) is probably an autoimmune pathology of unknown etiology. Diverse interactions participate in its pathogen between the adaptive and innate immune systems, activating lymphocytes B and T which trigger the inflammatory cascade, which culminates in fibrosis of the organs and their malfunction. It can affect a multitude of organs simultaneously. The diagnosis is based on the correlation of clinical findings with anatomopathological results (lymphoplasmocitary infiltrate, storiform fibrosis, obliterative phlebitis and IgG4+ plasmatic cell count) and with the presence of elevated IgG4 in serum, depending on the criteria used. Corticoids and rituximab are among the few validated treatments available. There are multiple biomarkers and treatments in development. In this review, we aim to go over the principal pathogenic and clinical characteristics of IgG4-RD, as well as its handling, in accordance with the available scientific evidence.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

IgG4

Diagnosis

Treatment

Introducción

La enfermedad relacionada con la IgG4 (*IgG4-related disease* [IgG4-RD]) es un trastorno descrito en los primeros años del

siglo XXI que puede remedar enfermedades malignas, inflamatorias o infecciosas^{1,2}. Por este motivo, el diagnóstico histológico es fundamental, caracterizándose por la presencia de un infiltrado linfoplasmocitario rico en células plasmáticas, fibrosis estoriforme y flebitis obliterativa (pileflebitis), siendo frecuente, además, la existencia de un infiltrado por eosinófilos leve o moderado³. La enfermedad fue descrita inicialmente afectando al páncreas en lo que se conoce en la actualidad como pancreatitis autoinmune

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ferranmartinezvalle@gmail.com (F. Martínez-Valle).

tipo 1 (AIP-I). Un hecho fundamental para el descubrimiento de esta enfermedad fueron las observaciones realizadas por Kamisawa et al.⁴ en referencia a que los pacientes afectados de AIP-I presentaban lesiones fibroinflamatorias extrapancreáticas ricas en células plasmáticas que eran positivas para la tinción de IgG4, así como el hecho de que otras entidades aparentemente diferentes compartían la característica de presentar niveles elevados de IgG4 en suero con similares hallazgos histológicos. El hecho de que los niveles de la subunidad 4 de la IgG (IgG4) en suero estuvieran aumentados en estos pacientes, hizo pensar inicialmente que esta podría tener un importante valor en el diagnóstico. Sin embargo, posteriormente se ha observado que tan solo alrededor del 50% de los pacientes presentan niveles de IgG4 elevados en suero. Además, otras muchas enfermedades pueden presentar de forma incidental niveles elevados de IgG4 en sangre periférica⁵.

Conocer la epidemiología de la enfermedad es complicado debido a que las primeras publicaciones datan de 2003⁴, por lo que muchos profesionales todavía desconocen su existencia. El único subtipo de enfermedad que ha sido estudiado con detalle en relación con la epidemiología es la AIP-I⁶. La prevalencia de la AIP-I en Japón se estima que es de 2,2 casos por 100.000 habitantes; sin embargo, no existen datos respecto a la afectación de otros órganos. Fruto del creciente interés en este trastorno, recientemente han sido publicadas diversas cohortes procedentes de distintas localizaciones geográficas⁷⁻¹¹. De acuerdo con los datos aportados por estas cohortes, la mayor parte de los pacientes son varones. La edad media de los individuos afectados es alrededor de los 60 años, siendo esta media superior en países orientales (Japón y China), si bien el intervalo de edad oscila entre los 12 y los 86 años. Un dato interesante es que en la cohorte japonesa⁹ hasta un 30% de los sujetos incluidos (70 pacientes de un total de 235) fueron diagnosticados incidentalmente de IgG4-RD mediante una revisión médica rutinaria o durante el seguimiento de otros procesos, siendo la sintomatología atribuible a la IgG4-RD leve o inexistente.

Etiopatogenia

Factores de riesgo genético

En la actualidad se dispone de pocos datos acerca de posibles factores genéticos de riesgo en la IgG4RD. Dichos factores varían en función de las poblaciones estudiadas. Así, pacientes japoneses afectados de AIP-I presentan una asociación con HLA-DRB1*0405 y DQB1*0401¹². En Corea se ha relacionado el DQB1-57 sin ácido aspártico con la tendencia a presentar recidivas¹³. Algunos polimorfismos de genes no relacionados con el sistema HLA, y que codifican proteínas que incluyen el antígeno 4 asociados a linfocitos citotóxicos, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y el segmento Fc del *Toll-like receptor* 3 pueden estar implicados en la susceptibilidad a la enfermedad¹⁴.

Respuesta inmune celular

La producción de IgG4 e IgE es característica de la respuesta inmune de tipo Th2, por lo que inicialmente se pensaba que este tipo de respuesta era la más importante en esta enfermedad, describiéndose inicialmente en las lesiones características de la enfermedad un aumento de la expresión de citocinas con expresión Th2, sin embargo no se había logrado aislar la presencia específica de células de tipo Th2, ya que para ello es preciso el uso de técnicas con tinciones multicolorimétricas de última generación. Recientemente se ha descrito que estas células de tipo Th2 se acumulan únicamente en un 30% de pacientes, coincidiendo dicho porcentaje con la presencia de manifestaciones de atopía en esta enfermedad¹⁵, por lo que la presencia de dichas células puede ser secundaria a la

presencia de fenómenos alérgicos. Asimismo, se ha descrito que linfocitos CD4+ citotóxicos (CTL) se acumulan en la sangre de pacientes con enfermedad activa, así como en los tejidos afectados, siendo escasas las células de tipo Th2¹⁶. Dichos CD4+CTL presentan, mediante análisis de los receptores del TCR, una expansión clonal¹⁶. Este subtipo celular presente en los tejidos secreta interleucina 1 beta (IL-1 β), interferón gamma y factor de crecimiento tumoral beta (TGF- β) *in vivo* en los tejidos¹⁷. Estos datos indican que CD4+CTL específicos y con expansión clonal infiltran los tejidos afectados, reactivándose localmente probablemente mediante células B activadas, que capturan antígenos locales a través de los receptores (*B cell receptors*), internalizándolos y presentándolos a los CD4+CTL. Estos, a su vez, producirán los procesos inflamatorios y fibróticos característicos de la enfermedad. Además, la interacción entre células B y los CD4+CTL pueden mediar en la muerte de células parenquimatosas que expresen los antígenos responsables de la enfermedad.

Una característica de esta enfermedad es la activación de las células T reguladoras (Treg) Foxp3+, a diferencia de lo que ocurre en las enfermedades autoinmunes clásicas, en las cuales la función de las Treg se encuentra disminuida, que son las responsables de la producción de IL-10 y de TGF- β . La presencia de centros germinales ectópicos, compuestos por linfocitos B IgG4+ y células plasmáticas, puede ser explicada por el aumento de producción de la IL-21 por parte de las células T *helper* foliculares (Thf)¹⁸. Las Thf colaboran con las células B durante las respuestas inmunes T dependientes y contribuyen a los procesos de conmutación del isotipo (*isotype switching*) de hipermutación somática presentes en las IgG4 e IgG1, formación de centros germinales, así como a la selección de centros germinales con células B de alta afinidad. Algunos subtipos de células Thf (las Thf2) secretan IL-4 tras estimulación *in vitro* y pueden contribuir al cambio de isotipo de las inmunoglobulinas a IgA, IgE y todos los subtipos de IgG, incluida la IgG4¹⁷.

Mediante métodos de secuenciación de nueva generación y de citometría de flujo se ha demostrado la presencia de expansiones oligoclonales de plasmablastos CD19^{low}CD20⁻CD38⁺CD27⁺ de tipo IgG4 y no IgG4 en sangre periférica de pacientes afectados de IgG4 RD, así como en los tejidos con lesiones^{19,20}. Los plasmablastos acaban diferenciándose en células plasmáticas de vida corta (productoras de anticuerpos) o de vida larga (con capacidad de circular en sangre durante mucho tiempo) y se sospecha que en esta entidad son generados por la activación de las células B en los centros germinales¹⁹. Estos plasmablastos expresan gran cantidad de moléculas HLA de clase II en su superficie y se cree que es posible que estas células u otras células B activadas puedan desempeñar un importante papel en la reactivación de los CD4+ CTL, induciéndolos a la producción de citocinas que incluyen IL-1 β , TGF- β 1, IFN- β y otros factores estimuladores de la inmunidad innata y adaptativa^{16,21}. La presencia de un incremento en los plasmablastos es muy específica de esta enfermedad, no habiéndose descrito en otras enfermedades autoinmunes ni en controles.

El daño tisular asociado a la IgG4-RD se produce debido a la expansión de fibroblastos que en fases avanzadas de la enfermedad conducirán a la presencia de una fibrosis muy importante. La fibrosis que caracteriza a la IgG4-RD es la fibrosis estoriforme, que representa un patrón de depósito de colágeno inusual. Este tipo de fibrosis se encuentra a menudo en enfermedades neoplásicas, siendo infrecuente en trastornos inflamatorios. Hasta el momento actual no está claro el mecanismo de producción de la fibrosis en esta enfermedad, si bien se piensa que la IL-4, IL-10 y la IL-13 proveniente de los Treg podrían provocar la activación de los macrófagos, que a su vez producirían factores profibrogénicos tales como el TGF- β y factores de crecimiento derivados de las plaquetas²². Por otro lado, la IL-5 puede promover la fibrosis mediante el reclutamiento de eosinófilos, que a su vez producirán también el TGF- β , factores de crecimiento derivados de las plaquetas e IL-13²³.

Papel de los anticuerpos IgG4

Los anticuerpos de tipo IgG4 poseen funciones antiinflamatorias, dado que no se unen a receptores para la fracción Fc de las Ig. Además, las moléculas de Ig4 suelen presentar un cambio en el segmento Fab de la inmunoglobulina, lo que los convierte en anticuerpos biespecíficos, confiriéndoles una baja capacidad de unión a los antígenos. Esta característica hace que sean incapaces de activar el complemento y, por tanto, de producir una respuesta inflamatoria. Sin embargo, todas estas observaciones se han realizado *in vitro*, por lo que podría ser posible que algunas IgG4 pudieran participar formando inmunocomplejos *in vivo*. El hecho de que no se hayan encontrado subtipos específicos de estos anticuerpos en pacientes afectados de IgG4-RD, hace pensar que la presencia de dichos anticuerpos puede ser un mecanismo protector ante la presencia de un determinado estímulo inflamatorio. Los anticuerpos de tipo IgG4 son habitualmente sintetizados en respuesta a alérgenos ambientales y a alimentos, requiriéndose una larga exposición a antígenos antes de que se inicie la producción de estos anticuerpos. El papel de la IgG4 en esta entidad es controvertido. Tan solo un 50-60% de los pacientes presenta niveles elevados de IgG4 en suero, por lo que el aumento de las concentraciones séricas de IgG4 puede representar un epifenómeno, sin consecuencia patogénica directa. Sin embargo, sí que existe una correlación entre la concentración sérica y la gravedad de la enfermedad, produciéndose una disminución en los niveles cuando se instaura tratamiento con glucocorticoides, lo que hace pensar, por el contrario, que tal vez podrían tener un papel directo en la etiopatogenia. A pesar de que la IgG4 no es capaz de activar la vía clásica del complemento, en algunos subtipos clínicos de la enfermedad se observa una disminución de los niveles circulantes de dichos factores. La hipocomplementemia es particularmente frecuente entre los pacientes con nefropatía túbulo intersticial relacionada con la IgG4, pudiendo ocurrir hasta en un 50-70% de estos pacientes²⁴. La fijación del complemento puede ser inducida por otras subclases de IgG como la IgG1, que también se halla elevada en esta enfermedad, si bien en una proporción menor que la IgG4.

Clínica

La IgG4-RD puede afectar a la mayor parte de órganos, habiéndose descrito en el páncreas, el árbol biliar, las glándulas salivares, los tejidos periorbitarios, los riñones, los pulmones, los ganglios linfáticos, las meninges, la aorta, la mama, la próstata, el tiroides, el pericardio y la piel (tabla 1). La descripción de esta entidad ha servido para agrupar una serie de enfermedades que inicialmente se pensaba que eran independientes, y que ahora se conoce que forman parte del espectro de la IgG4-RD, tales como algunos casos de pseudotumor orbitario, enfermedad de Ormond (fibrosis retroperitoneal), tiroiditis de Riedel, tumor de Küttner, enfermedad de Mikulicz y la fibroesclerosis multifocal, así como subtipos de enfermedad intersticial pulmonar, nefritis tubulointersticial (TIN), paquimeningitis hipertrófica u otras entidades.

Habitualmente, la IgG4-RD tiende a formar lesiones pseudotumorales, por lo que con frecuencia se debe realizar el diagnóstico diferencial con procesos neoplásicos. La mayor parte de las veces estas lesiones aparecen de forma subaguda, siendo infrecuente el desarrollo de síntomas constitucionales²³, que aparecen únicamente en el 10% de los casos. En ocasiones la enfermedad se puede presentar con la aparición de una insuficiencia funcional del órgano afecto (insuficiencia pancreática, o destrucción del paladar o de la mandíbula). La evolución de las lesiones es variable, pudiendo en raras ocasiones apreciarse una mejoría espontánea de los síntomas, presentando la mayor parte de las veces una evolución lentamente progresiva.

Tabla 1
Órganos afectados por la enfermedad relacionada con la IgG4, nomenclatura y clínica

Órgano afectado	Nomenclatura actual (entidades clásicas)	Clínica
Glándulas salivares	Sialadenitis R-IgG4, enfermedad submandibular R-IgG4 (enfermedad de Mikulicz, tumor de Küttner)	Aumento de tamaño glandular, fenómenos compresivos locales y xerostomía
Glándulas lacrimales	Dacrioadenitis R-IgG4 (dacrioadenitis esclerosante crónica)	Aumento de tamaño glandular, fenómenos compresivos locales y xeroftalmia
Órbita ocular y ojo	Enfermedad orbitaria R-IgG4 (pseudotumor orbitario, miositis orbitaria esclerosante)	Exoftalmos, alteraciones visuales, fenómenos compresivos locales, xeroftalmia
Sistema nervioso central	Hipofisitis y paquimeningitis R-IgG4 (hipofisitis, paquimeningitis hipertrófica)	Hipopituitarismo, cefalea, alteraciones de pares craneales, crisis comiciales
Tiroides	Enfermedad tiroidea R-IgG4 (tiroiditis de Riedel y variante fibrosante de la tiroiditis de Hashimoto)	Fenómenos compresivos locales e hipotiroidismo
Ganglios linfáticos	Adenopatías R-IgG4	Adenopatías
Mama	Mastitis R-IgG4	Mastitis, tumoraciones mamarias
Pulmones y vía aérea	Enfermedad pulmonar o pleural relacionada con la IgG4	Nódulos pulmonares, pleuritis, enfermedad intersticial, afectación de vía aérea superior
Mediastino	Mediastinitis R-IgG4 (mediastinitis fibrosante)	Fenómenos de compresión locales, masa mediastínica
Corazón	Enfermedad cardíaca R-IgG4	Pericarditis, afectación de arterias coronarias
Aorta	Aortitis o periaortitis R-IgG4 (aortitis, periaortitis crónica, aneurisma inflamatorio aórtico)	Aortitis, aneurismas aórticos, disección aórtica
Vía biliar	Colangitis esclerosante R-IgG4	Colangitis esclerosante, colecistitis, colestasis e ictericia
Hígado	Hepatitis R-IgG4 (pseudotumor inflamatorio hepático)	Tumoración hepática, colestasis e ictericia
Páncreas	Pancreatitis autoinmune R-IgG4 (pancreatitis autoinmune tipo I)	Ictericia, colestasis, diabetes mellitus, síndromes malabsortivos
Retroperitoneo	Fibrosis retroperitoneal R-IgG4 (enfermedad de Ormond)	Ureterohidronefrosis, insuficiencia renal, dolor lumbar y fenómenos vasculares compresivos
Mesenterio	Mesenteritis esclerosante R-IgG4	Masas intraabdominales
Riñón	Nefritis tubulointersticial o glomerulonefritis R-IgG4	Insuficiencia renal, síndrome nefrítico o nefrítico
Próstata y testes	Prostatitis y orquiepididimitis R-IgG4	Prostatismo, orquiepididimitis
Sistema nervioso periférico	Neuropatía R-IgG4	Inflamación perineural, polineuropatía sensitivo-motora
Piel	Enfermedad cutánea R-IgG4	Lesiones nodulares subcutáneas, placas
Hueso	Enfermedad ósea R-IgG4	Lesiones erosivas óseas principalmente en cráneo

R-IgG4: relacionado con la IgG4.

En las distintas cohortes publicadas^{7,8,10,11} los órganos más frecuentemente afectados son los ganglios linfáticos, las glándulas submandibulares y lacrimales, el páncreas y el retroperitoneo. Con frecuencia se puede apreciar una afectación multifocal que se pone de manifiesto tras un examen exhaustivo y que oscila entre el 41% y el 88% de los pacientes. En individuos con afectación múltiple, existe tendencia a presentar niveles séricos de IgG4 más elevados. Se han descrito diferencias clínicas entre sexos, siendo más frecuente la pancreatitis y periaortitis en hombres, mientras que en las mujeres es más prevalente la sialoadenitis y la dacriocistitis^{9,11}. Algunos grupos han descrito distintos patrones de enfermedad

dependiendo de los órganos afectados¹¹. Así, se pueden diferenciar 3 grandes grupos de manifestaciones en forma de nefritis intersticial, adenopatías y fibrosis retroperitoneal. Los pacientes con enfermedad renal suelen presentar con más frecuencia hipocomplementemia y niveles superiores de IgG4 que los pacientes con fibrosis retroperitoneal. Estos distintos tipos de manifestaciones clínicas son raramente observadas en un mismo paciente, lo que podría significar mecanismos patogénicos distintos. Hasta un 40% de los pacientes con IgG4-RD tienen enfermedades alérgicas asociadas como asma bronquial, sinusitis crónica, eccema y eosinofilia periférica²⁵.

Las manifestaciones clínicas en un determinado paciente dependen de los órganos afectos (tabla 1), siendo algunas de ellas muy características de esta enfermedad, como es la afectación de glándulas submandibulares que cursa con un considerable aumento de tamaño de las mismas (tumor de Küttner)²⁶ o la tiroiditis de Riedel²⁷.

La afectación pancreática es especialmente frecuente en Oriente, y se conoce como PAI-I, apareciendo en las pruebas de imagen un páncreas típicamente aumentado de tamaño globalmente (páncreas en salchicha) o de forma segmentaria, acompañado por una pérdida de la lobulación normal. Las lesiones pseudotumorales pancreáticas son con frecuencia confundidas con adenocarcinomas. En estos casos el diagnóstico suele realizarse mediante la presencia de hallazgos radiológicos típicos y la presencia de niveles elevados de IgG4 en suero²⁸. En el caso de la vía biliar, si bien se ha descrito una buena respuesta al tratamiento glucocorticoideo, la afectación puede ser rápidamente progresiva, pudiendo progresar a cirrosis biliar secundaria, debiéndose diferenciar en estos casos de una colangitis esclerosante primaria en función de los hallazgos clínicos y radiológicos²⁹. La fibrosis retroperitoneal relacionada con la IgG4 es una de las manifestaciones más frecuentes en nuestro medio, constituyendo alrededor del 50% de las fibrosis retroperitoneales idiopáticas^{30,31}. Dentro de la afectación intracraneal destaca la presencia de hipofisitis y engrosamiento al nivel de las meninges (paquimeningitis)³², pudiendo haber alteraciones radiológicas importantes a pesar de existir poca o nula sintomatología³³. La afectación vascular³⁴ está reconocida como una causa potencial de vasculitis de gran vaso³⁵, siendo una de las manifestaciones más frecuentes, pudiendo llegar hasta el 22% de los pacientes³⁶. Las lesiones vasculares, si bien presentan predilección por la adventicia y el tejido periarterial o periaórtico, pueden en ocasiones afectar también la media arterial. En el riñón la manifestación más frecuente de la nefropatía por IgG4 es la TIN, si bien en un subgrupo de pacientes puede aparecer también glomerulonefritis membranosa, que se diferencia de la forma idiopática en que no se asocia con anticuerpos antirreceptor de la fosfolipasa A2 (que son de tipo IgG4). Los pacientes con TIN pueden presentar hipocomplementemia en un 50% de las ocasiones. En otras ocasiones la afectación renal se manifiesta en forma de lesiones pseudotumorales en estudios radiológicos, que suelen ser asintomáticas.

Las complicaciones a largo plazo de la enfermedad dependen de los órganos afectos y del grado de destrucción tisular. Las lesiones con más cronicidad presentan un mayor grado de fibrosis y, por tanto, una menor respuesta al tratamiento. Cuando el grado de fibrosis es muy intenso, puede haber una destrucción de los distintos órganos que puede conducir a una insuficiencia funcional o alteraciones estructurales de los mismos. Así, no es excepcional la aparición de pancreatitis crónica, insuficiencia pancreática exocrina, calcificaciones pancreáticas, insuficiencia hepática debido a una cirrosis biliar secundaria³⁷, aneurismas y disecciones aórticas, insuficiencia renal (que puede llegar a ser terminal)²⁴, hidronefrosis por compresión ureteral o lesiones óseas destructivas en los senos, la cabeza y el oído medio que pueden remedar a las que

se encuentran en la granulomatosis con poliangeítis (enfermedad de Wegener)³⁸.

Diagnóstico

El diagnóstico suele realizarse mediante la combinación de criterios histológicos con parámetros analíticos y de imagen en pacientes que presenten determinadas características clínicas (afectación de órganos y clínica referida típicas).

Laboratorio

La IgG4-RD no tiene ninguna alteración analítica básica definitoria. Se ha documentado elevación sérica de la proteína C reactiva hasta en el 23% de los casos, presencia de anticuerpos antinucleares 32% o eosinofilia leve³⁹. La afectación de órganos concretos puede plantear diferentes alteraciones bioquímicas, como fracaso renal o colestasia. Desde el punto de vista inmunológico el 63% de los pacientes presenta hipergammaglobulinemia policlonal, con elevación de IgE en algunos casos³⁹. Recientemente se ha sugerido que la elevación de IgE podría corresponder a un mecanismo compartido de inflamación TH2 con los linfocitos B que producen IgG4⁴⁰. La controversia más importante es el papel de la IgG4 en suero. Se ha documentado un incremento en sus niveles en aproximadamente un 42%¹¹ de los pacientes, con un punto de corte > 135 mg/dl por inmunonefelometría (sensibilidad 90%, valor predictivo negativo 96%, especificidad 60%⁵). Otras enfermedades pueden presentar una elevación de la IgG4, tales como inmunodeficiencias, infecciones, enfermedad del tejido conectivo y enfermedades malignas hematológicas. Por otro lado, la modificación de los valores de corte o la incorporación de la ratio de IgG4/IgG en suero no han demostrado mejorar el rendimiento diagnóstico⁵. Se ha descrito el efecto prozona en presencia de niveles elevados de IgG4, resultando en la imposibilidad de formar complejos antígeno-anticuerpo detectables por inmunonefelometría. Este efecto depende del reactivo utilizado, siendo responsable de hasta un 26%⁴¹ de falsos negativos.

La determinación de la presencia de clonas de plasmablastos CD19lowCD20-CD38+CD27+ mediante citometría de flujo ha mostrado alta especificidad en esta enfermedad¹⁹. Podría ser un buen marcador de actividad, si bien su uso está lejos de ser generalizado, dado que no se trata de una prueba rutinaria en la mayor parte de laboratorios. Sus niveles disminuyen bajo tratamiento con rituximab, reapareciendo de nuevo pero con una clonalidad diferente (debido a mutaciones inducidas por antígenos) en las recidivas²⁰. Recientemente una nueva población CD19+CD24-CD38hi, que incluiría a la población CD27+, ha sido descrita en pacientes naïf con IgG4-RD, con un descenso significativo tras ser tratados con glucocorticoides⁴². Es probable que en el futuro los plasmablastos constituyan un biomarcador diagnóstico y de respuesta al tratamiento en IgG4-RD.

Imagen

Las pruebas de imagen en la IgG4-RD son útiles para completar el diagnóstico diferencial, localizar posibles tejidos susceptibles de ser biopsiados y controlar la evolución. Para ello se han utilizado ultrasonidos, tomografía computarizada, resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones con administración de 18 fluorodeoxiglucosa (¹⁸FDG-PET-TC)⁴³, en función de los órganos afectos (fig. 1). La ¹⁸FDG-PET-TC es especialmente útil para el diagnóstico diferencial^{44,45}, descubrir otros órganos alterados, así como en el seguimiento de la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento⁴⁵.

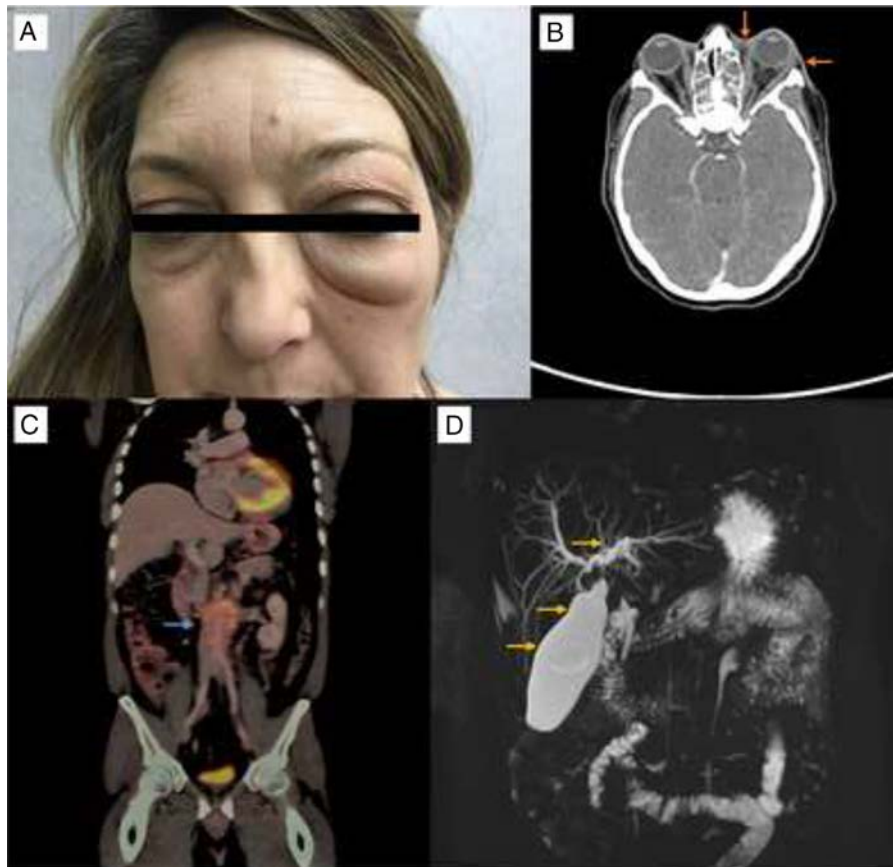


Figura 1. El panel A muestra una paciente con afectación de la órbita del ojo izquierdo en forma de pseudotumor orbitario en el contexto de enfermedad relacionada con la IgG4.

En el panel B se puede apreciar un corte transversal de tomografía axial computarizada con contraste yodado, donde se observa una trabeculación de la grasa preseptal y en menor medida postseptal de la órbita izquierda, con mayor afectación del tejido subcutáneo infraorbitario 8 (flechas blancas). El grosor del vientre muscular del recto interno (6,6 mm) y del recto inferior (7,8 mm) izquierdos se halla aumentado, con proptosis ocular izquierda.

El panel C muestra un corte coronal de una reconstrucción de tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada utilizando 18-fluorodeoxiglucosa como contraste. Se aprecia una lesión de partes blandas (flecha blanca) hipermetabólica adyacente a la aorta abdominal (*standard uptake value* máximo 11,3) que se extiende desde el origen de la arteria mesentérica superior a la bifurcación de la iliaca primitiva, con mayor grosor y actividad en la porción superior e izquierda de la lesión.

El panel D corresponde a una imagen coronal de colangiografía por resonancia magnética. Se identifica una coledocistitis con engrosamiento difuso de las paredes vesiculares, comprimiendo por contigüidad la vía biliar extrahepática proximal y ocasionando ectasia de la vía biliar intrahepática (flechas blancas).

Anatomía patológica

Típicamente, los hallazgos histopatológicos sugestivos de IgG4-RD son (fig. 2) la presencia de infiltrado linfoplasmocitario denso, fibrosis estoriforme o arrosariada y flebitis obliterativa³. El infiltrado linfoplasmocitario está compuesto por linfocitos (mayoritariamente de estirpe T) y células plasmáticas, observándose ocasionales centros germinales. No es infrecuente la presencia de un infiltrado leve o moderado de eosinófilos. La fibrosis estoriforme se basa en la deposición de fibras de colágeno y fibroblastos con una disposición arrosariada muy característica. Finalmente, la flebitis obliterativa consiste en la presencia de infiltrados linfoplasmocitarios en la pared de las venas e incluso en su luz, que acaban ocluyendo los vasos.

En la inmunohistoquímica es típica la presencia de células plasmáticas con tinción positiva para IgG4 que se pueden distribuir de forma difusa o agrupadas en los puntos de mayor infiltrado linfoplasmocitario. La tinción con anticuerpos monoclonales de ratón contra IgG4 tiene buenos resultados, mientras que la tinción para células plasmáticas IgG puede generar muchos artefactos de fondo y dificultar en el recuento³. La tinción con anticuerpos anti CD138 para células plasmáticas parece resolver este problema técnico⁴⁶. Los recuentos deben realizarse mediante microscopía óptica a 40 aumentos. De forma ideal se debe realizar el recuento

medio de células IgG4 positivas y de IgG/CD138 positivas en 3 campos de gran aumento. Dado que la presencia de fibrosis puede ser abundante, un recuento a primera vista puede infraestimar el número de células IgG4. Por ello se deberán buscar los «puntos calientes» (*hot spots*) donde se concentran los infiltrados linfoplasmocitarios.

El hallazgo de necrosis, granulomas o células gigantes no son típicos de la IgG4-RD, por lo que su presencia implica ampliar el diagnóstico diferencial.

Diagnóstico diferencial

Serológica y anatomopatológicamente existe un conjunto extenso de enfermedades que pueden presentar elevación de IgG4 en sangre⁴⁷ o infiltración de tejidos por células plasmáticas IgG4⁴⁸. Dichos pacientes suelen cumplir criterios diagnósticos de estas otras entidades y, en la mayoría de los casos, presentan características clínicas, serológicas, radiológicas y/o anatomopatológicas que claramente no son sugestivas de IgG4-RD.

Así pues, el diagnóstico diferencial en IgG4-RD es amplio e incluye: neoplasias hematológicas, enfermedad de Castleman, enfermedad de Erdheim-Chester, enfermedad de Rosai-Dorfman, neoplasias sólidas, infecciones (tuberculosis, abscesos, virus de Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana, sífilis),

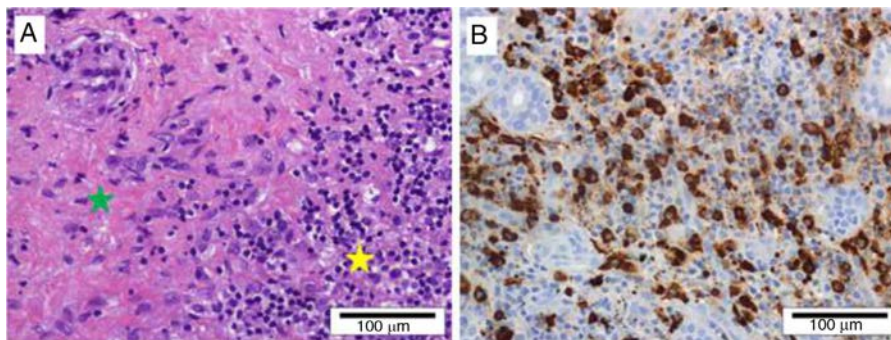


Figura 2. Imágenes de microscopio óptico a $\times 400$ correspondientes a biopsia de órbita de una paciente con pseudotumor orbitario secundario a enfermedad relacionada con la IgG4. El panel A muestra la tinción de hematoxilina y eosina. La estrella blanca muestra los haces de colágeno arrosariados correspondiente a la fibrosis estoriforme. La estrella negra muestra el típico infiltrado linfoplasmocitario. El panel B muestra la tinción con anticuerpo monoclonal de rata para IgG4, pudiendo apreciar múltiples células plasmáticas con tinción positiva (citoplasma marrón). En esta muestra el recuento promedio de 3 campos de gran aumento mostró 226 plasmáticas IgG4 positivo, con una ratio IgG4/IgG de 0,891.

Tabla 2
Criterios diagnósticos existentes para la enfermedad relacionada con la IgG4

Criterios diagnósticos japoneses 2012 ⁵⁰			
Criterio	Tipo de diagnóstico	Requisitos	Excepciones
A. Incremento de tamaño de órganos típicos, presencia de masa o lesiones nodulares o disfunción orgánica	Definitivo	A+B+C	Pacientes que cumplan los criterios diagnósticos órgano-específicos de IgG4-RD (pancreatitis autoinmune, enfermedad de Mikulicz y enfermedad renal relacionada con la IgG4) se considerarán diagnósticos "Definitivos"
B. IgG4 en suero >135 mg/dL			
C. >10 células plasmáticas IgG4 positivas por CGA de gran aumento en microscopio óptico y ratio del recuento celular IgG4+/IgG >0.4	Probable Posible	A+C A+B	
Criterios diagnósticos del consenso internacional 2012 ³			
Se requiere de una sospecha clínica inicial a correlacionar con los hallazgos anatomopatológicos:	Altamente sugestivo	Presencia de 2 o más ítems del criterio A + B	Para las glándulas lacrimales, será suficiente la presencia de infiltrado linfoplasmocitario, pues suelen estar ausentes la fibrosis y la flebitis obliterativa
A. Presencia en biopsia de infiltrado linfoplasmocitario y/o fibrosis estoriforme o arrosariada y/o flebitis obliterativa	Probable	Presencia de al menos 1 ítem del criterio A + presencia de células plasmáticas IgG4+ que no cumplen B	La confirmación del diagnóstico en la categoría "Probable" requiere la presencia de elevación de IgG4 en suero >135mg/dL y/o la afectación de otro/s órgano/s típico/s de IgG4-RD demostrada radiológicamente o por biopsia
B. Presencia en biopsia de infiltración por células plasmáticas IgG4 positivas cumpliendo recuentos mínimos establecidos por órgano (10-200 células por CGA) y ratio del recuento celular IgG4+/IgG >0.4	Insuficiente	No incluíbles en "Altamente sugestivo" ni en "Probable"	No excluyente de IgG4-RD. Puede deberse a errores en el procesado u obtención de muestras, efectos del tratamiento o estados fibróticos avanzados

CGA: campo de gran aumento; IgG4: inmunoglobulina G4; IgG4-RD: enfermedad relacionada con la IgG4; SC: sin comentarios.

enfermedades autoinmunes (granulomatosis con poliangeitis, granulomatosis con poliangeitis y eosinofilia, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria intestinal) u otros (aterosclerosis, colangitis esclerosante primaria)⁴⁹.

Criterios diagnósticos

Desde 2012 se dispone de criterios diagnósticos definidos para la IgG4-RD. Se trata de 2 iniciativas separadas: el consenso japonés (conocidos como *Comprehensive Diagnostic Criteria [CDC]*)⁵⁰ y el consenso internacional (*International Consensus Criteria [ICC]*)³, fruto del primer Simposio Internacional en IgG4-RD en Boston. Ambos criterios han sido utilizados en múltiples estudios observacionales⁵¹. En la **tabla 2** se pueden ver tanto los criterios CDC como los ICC. Como principales diferencias, los del CDC permiten reclutar pacientes sin biopsia e incluyen la elevación sérica de IgG4 como parámetro de gran importancia, mientras que los del ICC dependen completamente de la disponibilidad de una muestra de tejido, siendo secundaria la IgG4 en suero. En los criterios del ICC es

básica una sospecha clínica independientemente de los hallazgos anatomopatológicos.

No existe evidencia de superioridad de unos criterios sobre otros. Algunos estudios se han planteado si los puntos de corte en el mínimo de células plasmáticas IgG4 propuestos en los ICC, basados en limitados estudios observacionales, deberían ser más bajos^{46,52}. Actualmente se está desarrollando a nivel internacional una nueva iniciativa colaborativa para establecer unos criterios diagnósticos de consenso entre el *American College of Rheumatology* y la *European League Against Rheumatism*. En los próximos años el desarrollo de nuevos biomarcadores y técnicas de imagen pueden facilitar ostensiblemente el diagnóstico de esta enfermedad.

A falta de mayor evidencia, un documento de consenso internacional de expertos en manejo de IgG4-RD de 2015 recomienda confirmar el diagnóstico mediante biopsia⁵³. En la experiencia clínica de los autores la utilización sistemática de los criterios ICC es útil en pacientes con sospecha clínica de IgG4-RD, dado que la obtención de una biopsia contribuye a completar el diagnóstico diferencial, evitando imitadores como neoplasias o infecciones. Así mismo, la baja prevalencia de elevación sérica de IgG4 en nuestro medio⁸ limita el uso diagnóstico generalizado de los criterios CDC.

Tabla 3
Recomendaciones terapéuticas según el consenso internacional de 2012 para IgG4-RD

Recomendación ^{47,51}	Porcentaje de acuerdo	Nivel de evidencia
Los glucocorticoides son la primera línea de tratamiento de inducción en todos los pacientes con IgG4-RD activa, no tratada previamente, salvo existencia de contraindicaciones	94	2b/B
Algunos pacientes requerirán la combinación de glucocorticoides con FAME desde el inicio del tratamiento. Esto es debido a la posibilidad de fracaso de los glucocorticoides y de los efectos secundarios de los mismos	46	4/C
Después de un tratamiento de inducción exitoso, determinados pacientes se beneficiarán de un tratamiento de mantenimiento	94	2b/B
El retratamiento con glucocorticoides estará indicado en pacientes que presenten una recidiva tras finalizar el tratamiento tras una inducción exitosa. Posteriormente, se deberá considerar la introducción de un FAME para mantener la remisión	81	4/C

Tratamiento

La evidencia disponible en la literatura es escasa en cuanto al tratamiento de la IgG4-RD. Como dificultad añadida, existe una única escala de actividad, aún no validada, para medir las respuestas al tratamiento: el IgG4 Responder Index⁵⁴ (IgG4-RI), basada en la *Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's granulomatosis*.

Desde 2012 se dispone de un documento de consenso internacional para el manejo de la IgG4-RD⁵³. Sus principales recomendaciones quedan resumidas en la *tabla 3*^{49,53}, debiéndose tener en cuenta que es necesario tratar a los pacientes sintomáticos y con afectación orgánica grave. En pacientes asintomáticos, en los que el órgano afecto no comporta ningún compromiso importante, se puede contemporizar el tratamiento en espera de ver la evolución. Sin embargo, otros pacientes pueden permanecer asintomáticos, pero el órgano afecto puede dar lugar a complicaciones a largo plazo, como puede ser la afectación de páncreas o vascular, recomendándose en dichos casos el tratamiento. La presencia de fibrosis extensa puede comportar una respuesta inferior al tratamiento.

El pilar principal en el tratamiento son los glucocorticoides, con dosis equivalentes de prednisona de 0,6 mg/kg/día durante 2-4 semanas, seguidos de una pauta descendente. Estos datos proceden de estudios previos realizados en pacientes con pancreatitis autoinmune⁶. Un ensayo clínico abierto en fase 2 con prednisona 0,6 mg/kg/día y descensos del 10% cada 2 semanas, realizando un mantenimiento de 10 mg/día durante al menos 3 meses, ha mostrado una respuesta parcial o completa en el 90% de los pacientes a los 12 meses (todos precisaron dosis de mantenimiento media de 7 mg/día) sin presentar datos de progresión de la enfermedad⁵⁵. La presencia de una afectación multiorgánica parece indicar una peor respuesta al tratamiento⁵⁶, lo que puede justificar la introducción de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)⁸.

La utilización de FAME no ha sido bien establecida. En un ensayo prospectivo de cohortes donde se evalúan glucocorticoides (prednisona 0,5-1 mg/kg/día con descenso y mantenimiento 5-10 mg/día) frente a glucocorticoides + ciclofosfamida oral (50-100 mg/día), al cabo de un año, las recidivas eran del 38,5% en el primer grupo y del 12% en el segundo. El resto de datos se basa en estudios observacionales, donde entre un 60-35% de pacientes^{8,10} con IgG4-RD han sido tratados con estos fármacos, generalmente junto a glucocorticoides. Los principales son azatioprina y metotrexato⁵¹, si bien

últimamente se han publicado nuevos estudios con micofenolato de mofetilo⁵⁷ y leflunomida⁵⁸.

Rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20, ha demostrado tener una significativa respuesta en pacientes con IgG4-RD. Un ensayo clínico abierto con 30 pacientes, mayoritariamente sin tratamiento esteroideo, ha logrado una disminución de 2 o más puntos del IgG4-RI en el 77% de ellos a los 12 meses. La remisión completa con IgG4-RI de 0 fue del 60%⁵⁹. Los autores postulan que el efecto del rituximab se correlaciona con el descenso del número de plasmablastos²⁰ tras el tratamiento.

Actualmente se encuentran en fase de ensayos clínicos XmAb5871 (NCT02725476, fase 2) un anticuerpo humanizado anti-CD19; la combinación de lenalidomida con rituximab (NCT02705638, fase 1); la combinación de prednisona con leflunomida (NCT02703194, fase 4) y la combinación de micofenolato de mofetilo con prednisona (NCT02458196, fase 2).

Pronóstico

En fases iniciales, en las que el componente de fibrosis es de poca importancia, estos pacientes presentan una buena respuesta al tratamiento glucocorticoideo, con tasas de respuesta superiores al 80%. Esta es la razón por la que clásicamente se ha considerado a esta entidad como de buen pronóstico. Sin embargo, algunas manifestaciones pueden ser rebeldes al tratamiento, como la afectación biliar en forma de colangitis secundaria, que puede dar lugar a una cirrosis biliar secundaria. En otras ocasiones, algunas de las complicaciones clínicas comentadas, tales como la presencia de aneurismas arteriales, pueden llevar a la muerte de los pacientes. Las manifestaciones que se considera que requieren un tratamiento urgente para evitar complicaciones⁵³ son la aortitis, la fibrosis retroperitoneal, la afectación biliar proximal, la nefritis túbulo intersticial, la paquimeningitis y la afectación de páncreas y pericardio.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet*. 2014;6736:1-12.
2. Kamisawa T, Takuma K, Egawa N. IgG4-related sclerosing disease. *WSEAS Trans Biol Biomed*. 2010;7:93-102.
3. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25:1181-92.
4. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*. 2003;38:982-4.
5. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2014;74:14-8.
6. Kanno A, Nishimori I, Masamune A, Kikuta K, Hirota M, Kuriyama S, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan. *Pancreas*. 2012;41:835-9.
7. Campochiaro C, Ramirez G, Bozzolo E, Lanzillotta M, Berti A, Baldissera E, et al. IgG4-related disease in Italy: Clinical features and outcomes of a large cohort of patients. *Scand J Rheumatol*. 2016;45:135-45.
8. Fernández-Codina A, Martínez-Valle F, Pinilla B, López C, de Torres I, Solans-Laqué R, et al. IgG4-related disease: Results from a multicenter Spanish registry. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1275.
9. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K, et al. IgG4-related disease: Dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e680.
10. Lin W, Lu S, Chen H, Wu Q, Fei Y, Li M, et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: A prospective study of 118 Chinese patients. *Rheumatology*. 2015;1-9.
11. Wallace ZS. IgG4-related disease: Clinical and laboratory features in 125 patients. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2015;67:2466-75.
12. Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Hamano H, Ochi Y, et al. HLA DRB1*0405-DQB1*0401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology*. 2002;122:1264-9.

13. Park DH, Kim M-H, Oh HB, Kwon OJ, Choi YJ, Lee SS, et al. Substitution of aspartic acid at position 57 of the DQbeta1 affects relapse of autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*. 2008;134:440-6.
14. Umemura T, Ota M, Hamano H, Katsuyama Y, Muraki T, Arakura N, et al. Association of autoimmune pancreatitis with cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms in Japanese patients. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:588-94.
15. Mattoo H, Della-Torre E, Mahajan VS, Stone JH, Pillai S. Circulating Th2 memory cells in IgG4-related disease are restricted to a defined subset of subjects with atopy. *Allergy*. 2014;69:399-402.
16. Mattoo H, Stone JH, Pillai S. Clonally expanded cytotoxic CD4(+) T cells and the pathogenesis of IgG4-related disease. *Autoimmunity*. 2017;50:19-24.
17. Maehara T, Mattoo H, Ohta M, Mahajan VS, Moriyama M, Yamauchi M, et al. Lesional CD4+IFN- γ + cytotoxic T lymphocytes in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:377-85.
18. Maehara T, Moriyama M, Nakashima H, Miyake K, Hayashida J-N, Tanaka A, et al. Interleukin-21 contributes to germinal centre formation and immunoglobulin G4 production in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:2011-20.
19. Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, Sekigami Y, Carruthers M, Wallace ZS, et al. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:679-87.
20. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, Mahajan VS, Della Torre E, Lee H, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:190-5.
21. Della-Torre E, Lanzillotta M, Doglioni C. Immunology of IgG4-related disease. *Clin Exp Immunol*. 2015;181:191-206.
22. Song E, Ouyang N, Hörbelt M, Antus B, Wang M, Exton MS. Influence of alternatively and classically activated macrophages on fibrogenic activities of human fibroblasts. *Cell Immunol*. 2000;204:19-28.
23. Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, Pillai SS, Stone JH. IgG4-related disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2014;9:315-47.
24. Saeki T, Nishi S, Imai N, Ito T, Yamazaki H, Kawano M, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int*. 2010;78:1016-23.
25. Della Torre E, Mattoo H, Mahajan VS, Carruthers M, Pillai S, Stone JH. Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69:269-72.
26. Geyer JT, Ferry JA, Harris NL, Stone JH, Zukerberg LR, Lauwers GY, et al. Chronic sclerosing sialadenitis (Küttner tumor) is an IgG4-associated disease. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:202-10.
27. Dahlgren M, Khosroshahi A, Nielsen GP, Deshpande V, Stone JH. Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1312-8.
28. Matsubayashi H, Kakushima N, Takizawa K, Tanaka M, Imai K, Hotta K, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20:16559-69.
29. Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, Miyabe K, Simizu S, Joh T. Diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19:7661-70.
30. Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, Shinagare S, Sainani N, Hasserjian RP, et al. Rethinking Ormond's disease: "Idiopathic" retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92:82-91.
31. Fernández-Codina A, Martínez-Valle F, Castro-Marrero J, de Torres I, Vilardell-Tarrés M, Ordi-Ros J. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: IgG4 infiltration in a cohort of Spanish patients. *Rheumatol Int*. 2014;400:8-10.
32. Wallace ZS, Carruthers MN, Khosroshahi A, Carruthers R, Shinagare S, Stemmer-Rachamimov A, et al. IgG4-related disease and hypertrophic pachymeningitis. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92:206-16.
33. Fei Y, Shi J, Lin W, Chen Y, Feng R, Wu Q, et al. Intrathoracic involvements of immunoglobulin G4-related sclerosing disease. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e2150.
34. Kasashima S, Zen Y, Kawashima A, Konishi K, Sasaki H, Endo M, et al. Inflammatory abdominal aortic aneurysm: Close relationship to IgG4-related periarteritis. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:197-204.
35. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1-11.
36. Perugino CA, Wallace ZS, Meyersohn N, Oliveira G, Stone JR, Stone JH. Large vessel involvement by IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3344.
37. Björnsson E. Immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008;24:389-94.
38. Santamaría JG, Pérez-portabella CR, Vegara AM, Leiva SB, Gridilla JM, Romero JP, et al. Locally destructive mandibular pseudotumor as a manifestation of immunoglobulin G4 e related disease. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;118:e40-3.
39. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bosch X, Stone JH. The clinical spectrum of IgG4-related disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13:1203-10.
40. Culver EL, Sadler R, Bateman AC, Makuch M, Cargill T, Ferry B, et al. Increases in IgE eosinophils, and mast cells can be used in diagnosis and to predict relapse of IgG4-related disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1444-52.
41. Khosroshahi A, Cheryk LA, Carruthers MN, Edwards JA, Bloch DB, Stone JH. Brief report: Spuriously low serum IgG4 concentrations caused by the prozone phenomenon in patients with IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2014;66:213-7.
42. Lin W, Zhang P, Chen H, Chen Y, Yang H, Zheng W, et al. Circulating plasmablasts/plasma cells: A potential biomarker for IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:25.
43. Tan TJ, Ng YL, Tan D, Fong WS, Low ASC. Extrapneumatic findings of IgG4-related disease. *Clin Radiol*. 2014;69:209-18.
44. Ebbo M, Grados A, Guedj E, Gobert D, Colavolpe C, Zaidan M, et al. Usefulness of 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography for staging and evaluation of treatment response in IgG4-related disease: A retrospective multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:86-96.
45. Zhang J, Chen H, Ma Y, Xiao Y, Niu N, Lin W, et al. Characterizing IgG4-related disease with 18F-FDG PET/CT: A prospective cohort study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:1624-34.
46. Mizushima I, Yamada K, Harada K, Matsui S, Saeki T, Kondo S, et al. Diagnostic sensitivity of cutoff values of IgG4-positive plasma cell number and IgG4-positive/CD138-positive cell ratio in typical multiple lesions of patients with IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*. 2017;22:1-7.
47. Ngwa TN, Law R, Murray D, Chari ST. Serum immunoglobulin G4 level is a poor predictor of immunoglobulin G4-related disease. *Pancreas*. 2014;43:704-7.
48. Strehl JD, Hartmann A, Agaimy A. Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *J Clin Pathol*. 2011;64:237-43.
49. Martínez Valle F, Fernández Codina A. Enfermedad relacionada con la IgG4. *Med-Programa Form Médica Contin Acreditado*. 2017;12:1716-24.
50. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012;22:21-30.
51. Martínez-Valle F, Fernández-Codina A, Pinal-Fernández I, Orozco-Gálvez O, Vilardell-Tarrés M. IgG4-related disease: Evidence from six recent cohorts. *Autoimmun Rev*. 2017;16:168-72.
52. Bateman AC, Culver EL. IgG4-related disease-experience of 100 consecutive cases from a specialist centre. *Histopathology*. 2016;44:1-16.
53. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol (Hoboken NJ)*. 2015;67:1688-99.
54. Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, Khosroshahi A. Development of an IgG4-RD responder index. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:259408.
55. Masaki Y, Matsui S, Saeki T, Tsuboi H, Hirata S, Izumi Y, et al. A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*. 2017;27:849-54.
56. Liu W, Chen W, He X, Qu Q, Hong T, Li B. Poor response of initial steroid therapy for IgG4-related sclerosing cholangitis with multiple organs affected. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e6400.
57. Gupta N, Mathew J, Mohan H, Chowdhury SD, Kurien RT, Christopher DJ, et al. Addition of second-line steroid sparing immunosuppressants like mycophenolate mofetil improves outcome of Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD): A series from a tertiary care teaching hospital in South India. *Rheumatol Int*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-017-3730-5>.
58. Wang Y, Li K, Gao D, Luo G, Zhao Y, Wang X, et al. Combination therapy of leflunomide and glucocorticoids for the maintenance of remission in patients with IgG4-related disease: A retrospective study and literature review. *Intern Med J*. 2017;47:680-9.
59. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, Witzig TE, Wallace ZS, Hart PA, et al. Rituximab for IgG4-related disease: A prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1171-7.

IgG4-RD Disease Responder Index

Date form completed: (e.g., 7 / July / 2050)

__/__/__

Case number: _____

Scoring Rules:

This case report form refers to manifestations of disease activity present in the last 28 days

- Scoring: 0 Normal or resolved
 1 Improved
 2 Persistent (Unchanged from previous visit; still active)
 3 New / Recurrence
 4 Worsened despite treatment

Definitions:

Organ/Site score: The overall level of IgG4-RD activity within a specific organ system

Symptomatic: Is the disease manifestation in a particular organ system symptomatic? (Y = yes; N = no). if yes, specify the symptom.

Urgent disease: Disease that requires treatment immediately to prevent serious organ dysfunction (Y = yes; N = no)
 (The presence of urgent disease within an organ leads to **doubling** of that organ system score)

Damage: Organ dysfunction that has occurred as a result of IgG4-RD and is considered permanent (Y = yes; N = no)

Organ/Site	Activity			Damage Present (Yes/No)
	Organ/Site Score (0-4)	Symptomatic (Yes/No)	Urgent (Yes/No)	
Pachymeninges <ul style="list-style-type: none"> • headache • cranial nerve palsies • radiculomyelopathy • meningeal enhancement • Other (specify): 				
Pituitary gland <ul style="list-style-type: none"> • visual field abnormalities • endocrine dysfunction • pituitary mass • Other (specify): 				
Orbits and lacrimal glands <ul style="list-style-type: none"> • proptosis • lacrimal gland 				

<ul style="list-style-type: none"> enlargement Other (specify): 				
	Activity			Damage
Organ/Site	Organ/Site Score (0-4)	Symptomatic (Yes/No)	Urgent (Yes/No)	Present (Yes/No)
Bile duct and liver <ul style="list-style-type: none"> abnormal liver function tests hepatic mass Other (specify): 				
Kidney <ul style="list-style-type: none"> sterile pyuria hematuria subnephrotic proteinuria mass lesion Other (specify): 				
Skin <ul style="list-style-type: none"> nodular lesions Other (specify): 				
Other Sclerosis/mass formation in <ul style="list-style-type: none"> breast prostate maxillary sinus nasal septum pericardium Specify other organ(s) involved: 				

Score	Level mg/dl	Descriptor
		Serum IgG4 concentration

Total Activity Score (Organ/Site plus serum IgG4 score): _____

Total number of Urgent organs involved: _____

Total number of Damaged organs: _____

Steroid dose at the time of assessment (prednisone equivalent): _____ mg/day Cumulative steroid dose in the past 28 days: _____ mg prednisone equivalent

XVI. Beques i premis

- i. Beca per assistir al congrés anual de la European League Against Rheumatism. EULAR 2014. Juny 2014, Paris.
 - Fernández-Codina A, Martínez-Valle F. *OP0115 Igg4-Related Disease Spanish Register: Clinical and Epidemiological Features*. Comunicació oral.
 - Fernández-Codina A, Martínez-Valle F. *THU0365 Igg4-Related Disease Spanish Register: Description of Treatment and Evolution*. Comunicació oral.

- ii. Premi a una de les millors comunicacions orals. XXXVI congrés nacional de la Societat Espanyola de Medicina Interna. Novembre 2015, Sevilla.
 - Fernández-Codina A, Pinal-Fernández I, De Torres-Ramírez I, et al. *Actualización del Registro Español de enfermedad relacionada con la IgG4 tras un año y medio de funcionamiento*. Comunicació oral.

- iii. Premi Joan Vivancos al millor article publicat l'any anterior de la Societat Catalano-Balear de Medicina Interna. Maig 2018, Barcelona.
 - Martínez-Valle F, Fernández-Codina A, Pinal-Fernández I, et al. *IgG4-related disease: Evidence from six recent cohorts*. *Autoimmun Rev*. 2017 Feb;16(2):168–172.

XVII. Comunicacions a congressos científics

- a. Fernández Codina A, Ordi Ros J, de Torres Ramírez I, et al. Presencia de IgG4 en una serie de pacientes afectos de fibrosis retroperitoneal idiopática. Comunicació oral. Congrès SEMI. Octubre 2010. Oviedo.

- b. Fernández-Codina A, Martínez-Valle F. IgG4-Related disease Spanish Register: clinical and epidemiological features. Comunicació oral. EULAR 2014. Juny 2014. Paris, França.

- c. Fernández-Codina A, Martínez-Valle F. IgG4-Related disease Spanish Register: description of treatment and evolution. Comunicació oral. EULAR 2014. Juny 2014. Paris, França.

- d. Fernández-Codina A, Pinal-Fernández I, De Torres-Ramírez I, et al. Actualización del Registro Español de Enfermedad Relacionada con la IgG4 tras un año y medio de funcionamiento. Comunicació oral. Congrès SEMI. Novembre 2015. Sevilla.

- e. Fernández-Codina A, Pinal-Fernández I, Orozco-Gálvez O, et al. Uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en una cohorte de pacientes con enfermedad relacionada con la IgG4. Comunicació oral. Congrès SEMI. Novembre 2015. Sevilla.

- f. Fernández-Codina A, Pinal Fernández-I, López C, et al. Respuesta al tratamiento en la enfermedad relacionada con la IgG4. Comunicació oral. Congrés SEMI. Novembre 2016. Saragossa.
- g. Fernández-Codina A, Pinal-Fernández I, Orozco-Gálvez O, et al. Use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in a cohort of patients with IgG4-related disease. Pòster. EULAR 2016. Juny 2016. Londres, Regne Unit.
- h. Fernández-Codina A, Pinal-Fernández I, Pinilla B, et al. Treatment and outcomes in Spanish patients with IgG4-related disease. EULAR 2017. Pòster. Juny 2017. Madrid.
- i. Orozco Gálvez O, Fernández Codina A, Mestre Torres J, et al. Análisis descriptivo de una cohorte de pacientes unicéntrica afectos de la enfermedad relacionada con la IgG4. Acceptat. Congrés SEMI. Octubre 2018. Burgos.