UAB
Universitat Autònoma de Barcelona

Enfermedad relacionada con IgG4: análisis de los criterios de clasificación y estudio de nuevos biomarcadores inmunológicos para la evaluación de la actividad clínica

Marta López i Gómez

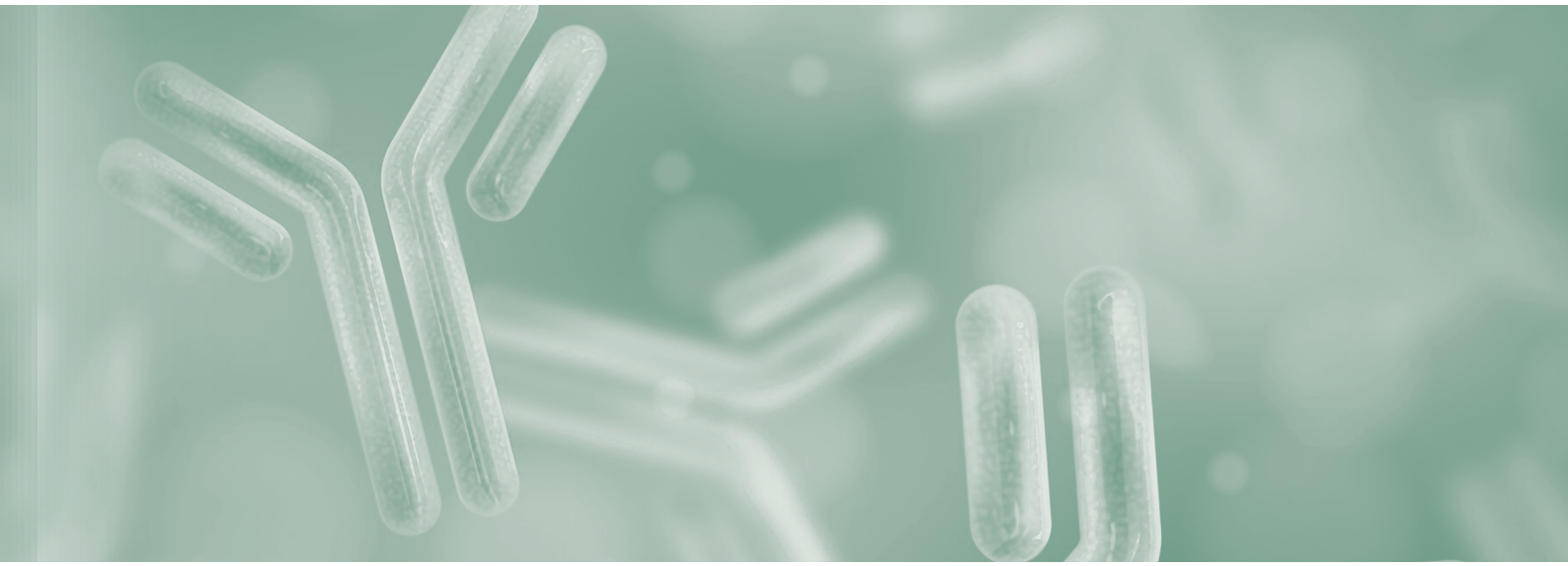
ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons: https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca

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: https://creativecommons.org/licenses/?lang=es

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

| TESIS DOCTORAL |

Enfermedad relacionada con IgG4: análisis de los criterios de clasificación y estudio de nuevos biomarcadores inmunológicos para la evaluación de la actividad clínica



Tesis doctoral presentada para optar al grado de doctora

Autora:

Marta López i Gómez

Directores de tesis:

Patricia Moya Alvarado

Hèctor Corominas i Macias

Tutor:

Jordi Casademont i Pou

UAB
Universitat Autònoma de Barcelona

Programa de Doctorado en Medicina | Departamento de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2026

| TESIS DOCTORAL |

Enfermedad relacionada con IgG4: análisis de los criterios de clasificación y estudio de nuevos biomarcadores inmunológicos para la evaluación de la actividad clínica

Tesis doctoral presentada para optar al grado de doctora

Autora:
Marta López i Gómez

Directores de tesis:
Patricia Moya Alvarado
Hèctor Corominas i Macias

Tutor:
Jordi Casademont i Pou

UAB
Universitat Autònoma de Barcelona

Programa de Doctorado en Medicina | Departamento de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2026

La fuerza no viene de la capacidad física, sino de una voluntad indomable.

Mahatma Gandhi

Agradecimientos

Los agradecimientos siempre me han parecido la parte más honesta de toda la tesis. Los empecé a escribir mucho antes de tener el trabajo terminado, quizás porque son las únicas páginas que no necesitan demostrar nada.

Para mí la tesis es, sobre todo, un acto de perseverancia. Y la perseverancia rara vez es solitaria, detrás hay personas que han cuidado mi sueño como si fuera propio, que han aguantado mis dudas y que han celebrado cada avance con una generosidad que todavía no sé muy bien cómo agradecer. Estas páginas son para ellas.

A la Dra. Patricia Moya, a tu Patri, per la teva motivació incansable i el teu suport incondicional, per ser un exemple de constància i perseverança, que m'ha acompanyat en els moments en què més ho necessitava. Tinc molta sort que hagis cregut en aquest projecte des del principi, per les hores que li has dedicat i per aquells moments de confidència a la teva cuina, revisant documents com si el temps no importés. Gràcies per ser la millor gestionant crisis, per ensenyar-me a ser eficient i per fer que cada obstacle semblés superable. Ets un gran exemple per mi i ha sigut un honor que hagis sigut la meva directora. Gràcies per ser amiga i germana gran.

Al Dr. Hèctor Corominas, Hèctor, gràcies per haver-me obert les portes del teu servei i per haver-me fet sentir sempre com a casa. Gràcies pel teu coneixement, per la teva paciència i, sobretot, pel teu optimisme que tens el do d'encomanar a tothom qui t'envolta. No conec ningú que il·lusioni tant amb el que fa, que cregui tan de debò en els projectes i en les persones que els tiren endavant. No hi ha frase al món que m'hagi donat més força que la teva: "això sortirà segur." I sobretot, gràcies per ser mentor i amic.

A la Dra. Laura Martínez, Laura, nos hiciste fácil un tema muy complejo, con tu experiencia, tu pasión y tu dedicación. Gracias por haberte volcado en este proyecto como si fuera tuyo, por estos cuatro años, por hacer accesible "el mundo de Laura" y por demostrar que el rigor y la cercanía pueden ir de la mano. Para mí, has sido mi directora y guía, y una de esas personas que te cambian la manera de ver las cosas.

Al Dr. Jaime Calvo, Jaime, gracias por el camino recorrido, por haberme enseñado tantísimo de la reumatología, de investigación y de la vida. Por tu generosidad corrigiendo cada artículo, por tus legendarios "bloody papers" que tanto me han enseñado, y sobre todo por haberme dedicado tu tiempo con tanta generosidad. Gracias por ser mi mentor, porque sin ti, esta tesis tampoco se habría llevado a cabo.

A tots els meus amics del Servei del Broggi, que, tot i que vaig entrar a les seves vides a meitat de la tesi, van patir els dos anys finals que han sigut molt intensos. Moltes gràcies a tots perquè és una sort poder treballar envoltat d'amics. En especial donar les gràcies a la Delia, per la seva experiència, saviesa i elegància a l'hora d'afrontar les adversitats. A la Dacia, pels seus ànims constants, el seu rigor i la seva immediatesa a l'hora d'ajudar. Y a ti Paula, por tu optimismo, tus consejos, ánimos, alegría y actitud ante la vida, eres admirable.

A tot el servei del Sant Pau, que es va bolcar amb la meva tesi com si fos pròpia. No hi ha metge que en algun moment no hagi demanat IgG4 o plasmablasts a algun dels seus malalts, i això no té preu. Mil gràcies a

tothom. En especial a la Hye, perquè sense la teva paciència i el teu coneixement no hauria arribat fins aquí. Des del primer dia vas formar part d'aquest projecte, i m'has acompanyat fins al final. Gràcies pels ànims constants, per la guia i per ajudar-me en tot moment. He tingut molta sort de tenir-te a prop, i com sempre diem... tenim vides molt paral·leles.

Al professor Casademont per la seva imprescindible tutorització de tot el projecte.

A mis amigos del servicio de Vitoria, que vivieron los dos primeros años de tesis, con mis viajes mensuales a Barcelona para reclutar pacientes, cambios de agenda y la montaña rusa que es la tesis. Y en especial a las chicas, Marga, Marta, Carmen y a ti Pauli, por mantener vivo el grupo, por las risas y por el apoyo infinito.

Gracias, Conchi, por haberme animado a empezar la tesis y por enseñarme a ser crítica y constante. Gracias también a Elena, por tu optimismo, constancia e inculcarme a ser una "hormiguita". Y a vosotros, Javi y Guillén, mis resis mayores, que sabéis que sois mucho más que eso, gracias por el apoyo de siempre.

Esto ha sido un camino largo y me han acompañado muchos amigos, a ti Gloria, por tus ánimos, tu apoyo, capacidad y confianza, y por recordarme que nos tenemos que premiar con las pequeñas cosas. Gracias Noelia, por enseñarme que, si te organizas bien, el día puede tener 48 horas, por ser un ejemplo de conciliación, dedicación y coordinación. No conozco a nadie con más capacidad de trabajo que tú. A ti Clara, por haber sido en la carrera mi "Cristina", por haberme visto en los mejores y peores momentos. Por tu templanza, capacidad de relativizar todos los problemas, y por entenderme tan bien. Gracias Luis y Miguel, por vuestro apoyo todos estos años, por las risas, los consejos y ánimos.

A mi familia, por enseñarme que las cosas que valen la pena cuestan, por inculcarme el valor de la perseverancia, la tenacidad y la constancia. Gracias por acompañarme en mis sueños y por haberme dado las oportunidades para conseguirlos. Y, en especial, a ti, mamá, por ser mi mayor referente, por ser una mujer increíble, con una historia increíble. Gran parte de lo que soy, de cómo afronto las cosas y de cómo me levanto cuando algo no sale, lo he aprendido mirándote a ti.

Y por último, a ti, Iker. Por las horas que te he robado, por haber creído en mí incluso cuando yo dudaba, y por el apoyo incondicional de todos estos años. Gracias por darme alas, por no ponerme nunca un techo y por empujarme siempre a ir a por todo. Pero sobre todo, gracias por hacerme tan feliz. Eskerrik asko abentura honetan nirekin egoteagatik.

Listado de abreviaturas y acrónimos

18F-FDG:	18F-fluorodesoxiglucosa.
ACR:	American College of Rheumatology.
ACR/EULAR:	American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism.
anti-CD19:	anticuerpo dirigido frente a CD19.
AUC:	área bajo la curva.
C1q:	componente C1q del complemento.
C3:	componente C3 del complemento.
C4:	componente C4 del complemento.
C4A:	componente C4A del complemento.
C4B:	componente C4B del complemento.
CCL4:	ligando 4 de quimiocina CC.
CCL5:	ligando 5 de quimiocina CC.
CCL18:	ligando 18 de quimiocina CC.
CD:	antígeno de diferenciación.
CGA:	campo de gran aumento.
COL15A:	colágeno tipo XV alfa.
COL15A1+:	COL15A1 positivo.
CTL:	linfocito T citotóxico.
CX3CR1:	receptor 1 de quimiocina CX3C.
CXCL13:	ligando 13 de quimiocina CXC.
CXCR5:	receptor 5 de quimiocina CXC.
DE:	desviación estándar.
DI:	Damage Index.
ER-IgG4:	enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4.
EULAR:	European League Against Rheumatism.
FCGR2B:	gen del receptor Fc gamma IIb.
Fcγ:	receptor Fc gamma.
FcγRIIB:	receptor Fc gamma RIIB.
FDA:	Administración de Alimentos y Medicamentos.
FDG:	fluorodesoxiglucosa.
Foxp3+:	Forkhead box P3 positivo.
FRP-IgG4:	fibrosis retroperitoneal relacionada con IgG4.
HLA:	antígeno leucocitario humano.
HR:	hazard ratio.
IC95%:	intervalo de confianza del 95%.
ICOS:	inducible T-cell co-stimulator.
IFN-γ:	interferón gamma.
IgA:	inmunoglobulina A.
IgE:	inmunoglobulina E.
IgG:	inmunoglobulina G.
IgG1:	inmunoglobulina G subclase 1.

IgG2: inmunoglobulina G subclase 2.
IgG3: inmunoglobulina G subclase 3.
IgG4: inmunoglobulina G subclase 4.
IgG4-RD: IgG4-related disease.
IgM: inmunoglobulina M
IL: interleucina.
IL-1β: interleucina 1 beta.
IL-4: interleucina 4.
IL-5: interleucina 5.
IL-7: interleucina 7.
IL-10: interleucina 10.
IL-12: interleucina 12.
IL-13: interleucina 13.
IL-21: interleucina 21.
IL-23: interleucina 23.
IL-33: interleucina 33.
kU/L: kilounidades por litro.
LOC102724227: locus LOC102724227.
LOXL2: lysyl oxidase-like 2.
m^2: metro cuadrado.
M2: macrófago M2.
mg/dL: miligramos por decilitro.
mg/kg/día: miligramos por kilogramo al día.
mg/L: miligramos por litro.
mL: mililitro.
mm/h: milímetros por hora.
MTV: volumen metabólico tumoral.
n: tamaño muestral
p: valor p.
PAI: pancreatitis autoinmune.
PCR: proteína C reactiva.
PDGFB: subunidad B del factor de crecimiento derivado de plaquetas.
PET-TC: tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada.
pg/mL: picogramos por mililitro.
PTCH1: patched 1.
REERIGG4: Registro Español de Enfermedad Relacionada con IgG4.
RI: Responder Index.
RIC: rango intercuartílico.
ROC: Característica Operativa del Receptor.
SLAMF7: miembro 7 de la familia de moléculas de activación linfocítica señalizadora.
SS: síndrome de Sjögren.

SUVmáx: valor máximo de captación estandarizado.
T-bet: T-box expressed in T cells.
TC: tomografía computarizada.
Tfh: linfocito T folicular helper.
TGF-β: factor de crecimiento transformante beta.
Th2: linfocito T helper tipo 2.
TIGIT: inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM.
TLG: glucólisis lesional total.
TLR: receptor tipo Toll.
Tph: linfocito T periférico helper.
Treg: linfocito T regulador.
VSG: velocidad de sedimentación globular.
vs: versus
α-SMA+: alfa-actina de músculo liso positiva.
µL: microlitro.

Índice

Resumen 12

Summary 13

1. Introducción 15
1.1. Definición y marco histórico 17
1.2. Epidemiología 18
1.3. Etiopatogenia 19
1.3.1. Factores ambientales 19
1.3.2. Factores genéticos 19
1.3.3. Factores inmunológicos 19
1.3.3.1. Desencadenante e inmunidad innata 20
1.3.3.2. Respuesta adaptativa mediada por células T y B 20
1.3.3.2.1. Mecanismos de diferenciación y proliferación de células B IgG4+ en la ER-IgG4 20
1.3.3.2.2. Autoantígenos 22
1.3.3.3. Fibrosis y daño tisular 23
1.3.3.3.1. T helper folicular 1 (Tfh1) 23
1.3.3.3.2. Macrófagos M2 (CD163+) 23
1.3.3.3.3. Fibroblastos 24
1.3.3.4. Flebitis obliterante 24
1.3.3.5. Biomarcadores 24
1.3.3.5.1. IgG4 sérica 24
1.3.3.5.2. Plasmablastos 25
1.3.3.5.3. Citocinas 26
1.3.3.5.4. Eosinófilos e IgE 26
1.4. Manifestaciones clínicas 27
1.4.1. Subtipos fenotípicos de la enfermedad relacionada con IgG4 27
1.4.2. Pancreatitis autoinmune tipo 1 28
1.4.3. Colangitis esclerosante 29
1.4.4. Afectación de las glándulas salivales y lagrimales 29
1.4.5. Fibrosis retroperitoneal 29
1.4.6. Aortitis y periaortitis 30
1.4.7. Manifestaciones oftalmológicas y orbitarias 30
1.4.8. Enfermedad tiroidea relacionada con IgG4 30
1.4.9. Afectación pulmonar 30
1.4.10. Afectación renal 31
1.4.11. Linfadenopatía 31

1.5. Diagnóstico 31
1.5.1. Valores serológicos 31
1.5.1.1. IgG 31
1.5.1.2. IgG4 31
1.5.1.3. Plasmablastos 32
1.5.1.4. Complemento 33
1.5.2. Histología 33
1.5.3. Radiología 34
1.5.3.1. Tomografía axial computarizada (TAC) 34
1.5.3.2. Tomografía por emisión de positrones con administración de 18F-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG PET-TC) 34
1.6. Criterios clasificatorios 35
1.6.1. Criterios de Okazaki 2009 35
1.6.2. Criterios Umehara 2011-2012 35
1.6.3. Criterios clasificatorios ACR/EULAR 2019 36
1.7. Marcadores de actividad 36
1.7.1. Responder Index 36
1.7.2. Damage Index 37
1.7.3. 18F-FDG PET-TC 37
1.7.4. Reactantes de inflamación 37
1.8. Tratamiento 38
1.8.1. Inducción 38
1.8.2. Mantenimiento 38

2. Hipótesis 41

3. Objetivos 45

4. Compendio de publicaciones 49
4.1. Artículo 1 51
4.2. Artículo 2 70

5. Resumen global de los resultados 87
5.1. Características basales de los pacientes 89
5.2. Análisis de características basales y rendimiento de los criterios de clasificación 90
5.3. Aplicabilidad de los criterios de clasificación según el fenotipo clínico 92
5.4. Utilidad de los biomarcadores inmunológicos en la valoración de la actividad de la ER-IgG4 93
5.5. Relación de los biomarcadores inmunológicos con el tratamiento y la evolución de la actividad 94

6. Resumen global de la discusión 97
6.1. Características generales de los pacientes de ambos estudios 99
6.2. Análisis de características diferenciales de la cohorte ER-IgG4 y rendimiento de los criterios de clasificación 99
6.2.1. Características diferenciales de la cohorte ER-IgG4 100
6.2.2. Rendimiento de los criterios de clasificación 100
6.3. Aplicabilidad de los criterios de clasificación según el fenotipo clínico 101
6.4. Utilidad de los biomarcadores inmunológicos en la valoración de la actividad de la ER-IgG4 ... 102
6.5. Relación de los biomarcadores inmunológicos con el tratamiento y la evolución de la actividad 103
6.6. Limitaciones de ambos estudios 104

7. Conclusiones 107

8. Líneas futuras 111

9. Bibliografía 115

10. Anexos 129
10.1. Criterios de clasificación Okazaki 2009. 131
10.2. Criterios de clasificación Umehara 2011-2012. 132
10.3. Criterios de clasificación ACR/EULAR 2019 133
10.4. Responder Index 135
10.5. Damage Index 136

Resumen

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es una patología fibroinflamatoria sistémica inmunomediada caracterizada por infiltrado linfoplasmocitario denso, fibrosis estoriforme y flebitis obliterante, con capacidad de afectar prácticamente cualquier órgano. Su marcada heterogeneidad fenotípica ha motivado el desarrollo de distintos criterios de clasificación (Okazaki 2009, Umehara 2012 y ACR/EULAR 2019), ninguno de los cuales, por sí solo, permite clasificar de forma homogénea todos los fenotipos clínicos. Del mismo modo, no existen biomarcadores clásicos suficientemente validados para monitorizar de forma fiable la actividad de la enfermedad, por lo que se han propuesto nuevos biomarcadores, como los plasmablastos circulantes y algunas citocinas, aunque su validación clínica y longitudinal sigue siendo todavía limitada.

La presente tesis doctoral plantea la hipótesis de que la heterogeneidad clínica de la ER-IgG4 determina que los criterios de clasificación disponibles no clasifican de forma equivalente a los pacientes, mostrando rendimientos significativamente diferentes según el fenotipo clínico predominante. De forma complementaria, se postula que los biomarcadores de actividad actuales son insuficientes para monitorizar con precisión la actividad inflamatoria real de la enfermedad, siendo necesario el análisis de nuevos parámetros inmunológicos relacionados con la fisiopatología de la enfermedad.

Para contrastar estas hipótesis, se llevaron a cabo dos estudios en cohortes de pacientes con ER-IgG4. En el primero, sobre una cohorte con elevada sospecha clínica, se aplicaron sistemáticamente los tres criterios de clasificación evaluando su rendimiento y concordancia en la práctica clínica real según el fenotipo. En el segundo estudio, con una muestra ampliada, se recogieron muestras sanguíneas de todos los pacientes para analizar un panel de biomarcadores que incluyó, además de los parámetros convencionales, plasmablastos circulantes y siete citocinas seleccionadas por su implicación fisiopatológica (IL-1β, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-21, IFN-γ), así como los cocientes entre ellas. La actividad se evaluó mediante valoración clínica, IgG4-RD Responder Index, Damage Index y 18-FDG PET-TC como referencia objetiva.

Los resultados del primer estudio muestran que los criterios de Umehara presentan la mayor sensibilidad global (83,3%; AUC 0,917), seguidos de los ACR/EULAR 2019 (66,7%; AUC 0,864) y los de Okazaki (60,0%; AUC 0,800), con una especificidad del 100% para los tres. El rendimiento varió según el fenotipo: los ACR/EULAR 2019 fueron superiores en el subtipo pancreato-hepato-biliar (75%), mientras que Umehara lo fue en el retroperitoneal (73,7%). En el segundo estudio, los eosinófilos periféricos y el cociente IFN-γ/IL-4 se asociaron significativamente con la actividad por 18F-FDG PET-TC; la IgG total fue el único parámetro discriminativo según criterio clínico; e IgG total, IgG4 e IL-5 se correlacionaron con el Responder Index (RI). Ningún biomarcador se asoció con el Damage Index, confirmando que la actividad inflamatoria y el daño acumulado son conceptos independientes.

Del análisis conjunto de los resultados y su discusión con la bibliografía actual se evidencia la necesidad de evaluar a los pacientes con diferentes sistemas de criterios de clasificación, dado que su sensibilidad varía de forma relevante según el fenotipo clínico, con implicaciones directas tanto en la práctica asistencial como en la comparabilidad de futuros estudios. Asimismo, se propone que la IL-5, junto con el cociente IFN-γ/IL-4 y los eosinófilos periféricos, podría integrarse en un conjunto de biomarcadores complementarios para la monitorización de la actividad en la ER-IgG4.

Summary

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a systemic immune-mediated fibroinflammatory condition characterized by dense lymphoplasmacytic infiltrate, storiform fibrosis and obliterative phlebitis, with the capacity to affect virtually any organ. Its marked phenotypic heterogeneity has driven the development of distinct classification systems (Okazaki 2009, Umehara 2012 and ACR/EULAR 2019 criteria), none of which has demonstrated sufficient utility for the homogeneous classification of patients. Similarly, there are no classic biomarkers with diagnostic utility for the reliable monitoring of disease activity, so new biomarkers have been proposed, such as circulating plasmablasts and some cytokines, although to date their clinical and longitudinal validation remains limited.

This doctoral thesis puts forward the hypothesis that the clinical heterogeneity of IgG4-RD determines that the available classification criteria do not classify patients equivalently, showing significantly different performance depending on the predominant clinical phenotype. Complementarily, it is postulated that current activity biomarkers are insufficient to accurately monitor the true inflammatory activity of the disease, making the analysis of new immunological parameters related to disease pathophysiology necessary.

To test these hypotheses, one retrospective study and one observational cross-sectional study were carried out in cohorts of patients with IgG4-RD. In the first, conducted on a cohort with high clinical suspicion, the three classification criteria were systematically applied, evaluating their performance and concordance in real-world clinical practice according to phenotype. In the second study, with an expanded sample, blood samples were collected from all patients to analyse a biomarker panel that included, in addition to conventional parameters, circulating plasmablasts and seven cytokines selected for their involvement in pathology (IL-1β, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-21, IFN-γ) and their ratios. Disease activity was assessed by clinical evaluation, the IgG4-RD Responder Index, the Damage Index and 18F-FDG PET-CT as an objective reference.

The results of these studies show that Umehara's criteria have the highest overall sensitivity (83.3%; AUC 0.917), followed by the ACR/EULAR 2019 criteria (66.7%; AUC 0.864) and the Okazaki criteria (60.0%; AUC 0.800), with 100% specificity for all three. Performance varied according to phenotype: the ACR/EULAR 2019 criteria were superior in the pancreato-hepato-biliary subtype (75%), while the Umehara criteria were superior in the retroperitoneal subtype (73.7%). Regarding biomarkers, peripheral eosinophils and the IFN-γ/IL-4 ratio were significantly associated with disease activity as measured by 18F-FDG PET-CT; total IgG was the only discriminative parameter according to clinical criteria; and total IgG, IgG4 and IL-5 correlated with the Responder Index (RI). No biomarker was associated with the Damage Index, confirming that inflammatory activity and accumulated damage are independent dimensions.

The combined analysis of the results and their discussion in light of the current literature highlights the need to evaluate patients using different classification criteria systems, given that their sensitivity varies significantly according to clinical phenotype, with direct implications for both clinical practice and the comparability of future studies. Furthermore, it is proposed that IL-5, together with the IFN-γ/IL-4 ratio and peripheral eosinophils, could serve as complementary biomarkers for monitoring disease activity for monitoring disease activity in IgG4-RD.

1. Introducción

1. Introducción

1.1. Definición y marco histórico

La ER-IgG4 es una patología fibroinflamatoria sistémica inmunomediada, que puede afectar a prácticamente cualquier órgano (1). Se caracteriza por la tríada histológica clásica de infiltrado linfoplasmocitario denso, fibrosis estoriforme y flebitis obliterante, junto a elevación sérica de IgG4 y/o infiltración tisular por células plasmáticas IgG4+ (2). La capacidad de simular neoplasias, procesos infecciosos y otras enfermedades inmunomediadas constituye uno de sus rasgos clínicos más relevantes y uno de los principales factores que retrasan su diagnóstico.

Durante décadas, la ER-IgG4 ha suscitado un interés creciente por parte de la comunidad científica. Sin embargo, su marcada heterogeneidad fenotípica, baja prevalencia, infradiagnóstico y una evolución clínica no siempre predecible han dificultado su adecuada caracterización (1). Esta complejidad, junto a su reconocimiento relativamente reciente como entidad nosológica propia, ha limitado durante años su comprensión y estudio sistemático (2).

Las primeras descripciones de cuadros compatibles con la ER-IgG4 se remontan al siglo XIX. En 1892, Johann von Mikulicz-Radecki describió un caso de aumento simétrico e indoloro de glándulas lagrimales, parótidas y submandibulares con infiltración mononuclear (3). La denominada «enfermedad de Mikulicz» se utilizó durante décadas como un término descriptivo aplicado a distintas entidades con afectación glandular similar, como linfoma, leucemia y sarcoidosis.

En 1930, Henrik Sjögren describió un cuadro de artritis reumatoide asociado a queratoconjuntivitis seca y aumento parotídeo, que posteriormente se denominó «síndrome de Sjögren» (SS). Más tarde, en 1953, Morgan y Castleman revisaron 18 casos diagnosticados como enfermedad de Mikulicz y concluyeron que sus hallazgos histológicos eran superponibles a los del SS, por lo que la consideraron una variante de esta entidad.

En 1961, Sarles et al. describieron un cuadro de pancreatitis crónica esclerosante asociado a hipergammaglobulinemia y sugirieron por primera vez un posible mecanismo autoinmune en su patogenia (4). Décadas después, Kawaguchi et al. definieron histopatológicamente la pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria, caracterizada por infiltrado linfoplasmocitario difuso, fibrosis intersticial, atrofia acinar y flebitis obliterante, hoy reconocida como el sustrato de la actual pancreatitis autoinmune tipo 1 (5). Finalmente, en 1995, Yoshida et al. propusieron el término «pancreatitis autoinmune (PAI)» al describir un cuadro de aumento difuso del páncreas, hipergammaglobulinemia, autoanticuerpos y buena respuesta a corticosteroides (6).

En 2003, Kamisawa et al. demostraron mediante inmunohistoquímica una infiltración extensa por células plasmáticas IgG4-positivas no solo en el páncreas, sino también en otros tejidos de pacientes con PAI, y propusieron así una nueva entidad clínico-patológica sistémica: la «enfermedad relacionada con IgG4» (7). Este hallazgo permitió reinterpretar diversas entidades previamente consideradas idiopáticas como manifestaciones de un mismo proceso. La nomenclatura actual se propuso en 2010, se adoptó formalmente en 2011 durante el primer simposio internacional sobre ER-IgG4 y, en 2012, se publicó el primer consenso internacional sobre los criterios histopatológicos de la enfermedad (8).

1.2. Epidemiología

La prevalencia exacta de la ER-IgG4 sigue siendo desconocida, condicionada por el infradiagnóstico y la heterogeneidad diagnóstica entre países y especialidades. Los primeros datos poblacionales proceden fundamentalmente de Japón, donde una encuesta nacional de 2009 estimó aproximadamente 5.190 pacientes con ER-IgG4 sin pancreatitis autoinmune y alrededor de 8.000 al incluir dicha manifestación pancreática (9). Posteriormente, otro estudio japonés estimó en 2016 una prevalencia de 10,1 casos por 100.000 habitantes y una incidencia anual de 3,1 por 100.000, aunque referidas específicamente a pancreatitis autoinmune, por lo que estos datos no son directamente extrapolables a la ER-IgG4 sistémica en su conjunto (10). En Estados Unidos, un análisis poblacional basado en registros administrativos identificó 524 casos de ER-IgG4 y estimó una prevalencia de 5,3 casos por 100.000 en enero de 2019 y una incidencia de 0,78–1,39 casos por 100.000 personas-año entre 2015 y 2019 (11, 12).

La mortalidad descrita en la ER-IgG4 varía según el tipo de cohorte analizada. En una cohorte prospectiva británica de 115 pacientes con pancreatitis autoinmune tipo 1 y/o colangitis esclerosante relacionada con IgG4, la mortalidad fue aproximadamente del 10% tras una mediana de seguimiento de 33 meses. No obstante, al tratarse de una población con predominio de afectación pancreatobiliar, estos resultados no son directamente extrapolables al conjunto de pacientes con ER-IgG4 sistémica (12). En el estudio poblacional estadounidense previamente descrito, se observó una tasa de 3,42 muertes por 100 personas-año y un hazard ratio (HR) ajustado de 2,51 (12). En cambio, una cohorte japonesa de 179 pacientes con ER-IgG4 presentó una mortalidad cruda del 5,6% tras una mediana de seguimiento de 47 meses (13).

La ER-IgG4 afecta predominantemente a varones de mediana o avanzada edad, con una proporción hombre:mujer que oscila entre 2,8:1 y 3:1 (11). No obstante, la expresión clínica de la enfermedad muestra diferencias relevantes según el sexo y la etnia (14) (Tabla 1).

Tabla 1. Diferencias demográficas y clínicas en la ER-IgG4 según sexo y etnia.

Variable	Sexo		Etnia	
	Varón	Mujer	Asiático	No asiático
Edad inicio síntomas (media)	59,9 años †	53,4 años †	61,2 años †	55,1 años †
Edad al diagnóstico (media)	61,7 (13,8) años†	55,4 (13,5) años†	62,6 (12,8) años†	57,2 (14,4) años†
Proporción en la cohorte	65,3% †	34,7% †	42,2% †	57,8% †
Varón (%)	65,3% †	-	60,6% † ¶	68,7% † ¶
Afectación pancreática	55,3%†	33,3%†	42,3%†	51,6%†
Fibrosis retroperitoneal	19,3%	9,4%	25%†	Tendencia mayor†
Afectación cabeza y cuello	46,9%†	65,5%†	67,8%†	42,8%†
Afectación hepatobiliar	79%†	21%†	42%	52%
Concentración sérica de IgG4 (media, DE) ‡, (mediana, RIC) †	620±684 mg/dL‡	412±543 mg/dL‡	666 (321–1230) mg/dL†	240,5 (100–505) mg/dL†

† Datos de Wallace et al. Ann Rheum Dis 2019 (n=493; cohorte internacional de derivación ACR/EULAR) (14).
‡ Datos de ACR Meeting Abstracts 2023 (Massachusetts General Hospital cohort, n=328 con enfermedad activa sin tratar; media ± DE: varones 620±684 mg/dL, mujeres 412±543 mg/dL) (15).
¶ Datos de cohorte multiétnica de Singapur, ACR Meeting Abstracts 2023 (n=58, 74,1% chinos) (16).

1.3. Etiopatogenia

La evidencia disponible sugiere que la ER-IgG4 presenta una etiología multifactorial en la que interactúan factores ambientales, genéticos e inmunológicos.

1.3.1. Factores ambientales

Estudios recientes han asociado el trabajo manual o industrial (blue-collar work) y la exposición ocupacional prolongada a compuestos industriales (disolventes, polvo metálico o industrial, aceites y pigmentos) con un mayor riesgo de afectación pancreatobiliar y colangitis relacionada con IgG4 **(17, 18).** De forma análoga, el tabaquismo y la exposición al amianto se han relacionado con la fibrosis retroperitoneal, aunque esta asociación procede fundamentalmente de estudios observacionales y no permite establecer una relación causal directa.

Desde el punto de vista inmunológico, la ER-IgG4 se ha asociado con rasgos de respuesta inmune tipo 2, como antecedentes de atopia o enfermedad alérgica, elevación de IgE y eosinofilia periférica. Esta asociación parece ser más evidente en determinados fenotipos clínicos, especialmente en pacientes con afectación glandular, orbitaria o de cabeza y cuello, aunque los estudios disponibles son heterogéneos y no permiten establecer una relación causal directa entre alergia y ER-IgG4 **(19, 20)**. En condiciones fisiológicas, la IgG4 puede actuar como un anticuerpo regulador o "bloqueante" en las respuestas alérgicas, al competir con la IgE por la unión al alérgeno y reducir la activación de mastocitos y basófilos. Por ello, el aumento de IgG4 específica frente a alérgenos se interpreta habitualmente como parte de una respuesta de tolerancia inmunológica, especialmente en el contexto de la exposición antigénica persistente o de la inmunoterapia alergénica. En la ER-IgG4 se ha propuesto la existencia de un fenotipo "alérgico", en el que estímulos antigénicos mantenidos podrían favorecer una respuesta local mediada por linfocitos T helper tipo 2 (Th2), con cambio de clase hacia IgE/IgG4 y expansión de linfocitos B y células plasmáticas IgG4+ **(20, 21)**. No obstante, el papel exacto de la IgG4 en la enfermedad sigue sin estar completamente definido y se desarrollará con mayor detalle en el apartado 1.3.3.5.1.

1.3.2. Factores genéticos

En cuanto a la contribución genética, la evidencia disponible respalda la participación de mecanismos inmunogenéticos en la ER-IgG4. En población japonesa, el primer estudio de asociación de genoma completo identificó la región HLA-DRB1 y el gen FCGR2B como los principales loci de susceptibilidad, situando al sistema HLA y a la regulación mediada por receptores Fc entre los determinantes genéticos más consistentes de la enfermedad **(11, 12)**. Recientemente, un estudio de asociación basado en secuenciación del genoma completo ha aportado nueva evidencia a favor de una base genética compleja en la ER-IgG4. Además de confirmar la implicación de FCGR2B y de la región HLA, identificó la contribución de variaciones en el número de copias del complemento C4, con un aparente efecto protector de C4A y un aumento del riesgo asociado a C4B. Por otra parte, el análisis de subfenotipos reveló loci de susceptibilidad específicos en la enfermedad de Mikulicz, como PTCH1 y LOC102724227 **(11, 12)**. En conjunto, estos datos apoyan que la ER-IgG4 no es una entidad genéticamente uniforme y que parte de su variabilidad clínica podría explicarse por diferencias genéticas entre subfenotipos **(19, 22)**.

1.3.3. Factores inmunológicos

La ER-IgG4 se considera una enfermedad inmunomediada en la que participan mecanismos de la inmunidad innata y la adaptativa, con implicación de linfocitos B, plasmablastos, células T efectoras y macrófagos,

aunque su secuencia patogénica no está completamente definida (23, 24). Esta respuesta inflamatoria crónica da lugar al patrón histológico característico de la enfermedad, basado en infiltrado linfoplasmocitario denso, fibrosis estoriforme y flebitis obliterante (25).

1.3.3.1. Desencadenante e inmunidad innata

El modelo patogénico más aceptado postula que un estímulo antigénico todavía no identificado desencadena, en individuos genéticamente predispuestos, una respuesta inmune aberrante que evoluciona hacia un proceso inflamatorio crónico y fibrosante (24). La expansión oligoclonal de plasmablastos circulantes y de linfocitos T citotóxicos (CTL) CD4+ apoya la existencia de un estímulo antigénico común, aunque hasta la fecha no se ha identificado (24, 26, 27).

En las fases iniciales, la inmunidad innata parece desempeñar un papel relevante, aunque su contribución ha sido menos estudiada que la de la respuesta adaptativa. En este contexto, las células dendríticas plasmocitoides, los macrófagos y, probablemente, otras células mieloides contribuyen a la generación de un microambiente inflamatorio precoz mediante la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias y profibróticas (28). De forma particular, las células dendríticas plasmocitoides pueden producir interferón (IFN) de tipo I e interleucina 33 (IL-33), mediadores implicados en la amplificación de la respuesta inflamatoria y fibrosante (26). Por su parte, los macrófagos M2 (CD163+), abundantes en los tejidos afectados, muestran activación de vías de reconocimiento innato, producen IL-33 y CCL18, y contribuyen a la polarización Th2 y al desarrollo de fibrosis (28, 29).

1.3.3.2. Respuesta adaptativa mediada por células T y B

1.3.3.2.1. Mecanismos de diferenciación y proliferación de células B IgG4+ en la ER-IgG4.

En condiciones fisiológicas, la generación y maduración inicial de los linfocitos tiene lugar en órganos linfoides primarios, como la médula ósea y el timo, mientras que la activación frente a antígenos se organiza principalmente en órganos linfoides secundarios, como los ganglios linfáticos, el bazo y las amígdalas (20). Sin embargo, en contextos de inflamación crónica pueden formarse estructuras similares al tejido linfoide en órganos que normalmente no tienen esta función, denominadas estructuras linfoides terciarias. En la ER-IgG4, estas estructuras se han descrito en los tejidos afectados, especialmente en glándulas lagrimales y salivales, donde actúan como microambientes locales de activación inmunitaria. En ellas se facilita la interacción entre linfocitos B, células T helper foliculares (Tfh) y células dendríticas foliculares, favoreciendo la proliferación de células B y su diferenciación hacia plasmablastos y células plasmáticas productoras de IgG4 (25, 30).

Durante años, la patogenia de la ER-IgG4 se interpretó en el marco de una respuesta Th2 clásica, apoyada en la frecuente coexistencia de atopia y en la detección tisular de citocinas como IL-4 e IL-5. No obstante, este modelo resulta insuficiente para explicar por sí solo la magnitud del daño tisular, la expansión de células B IgG4+ y el carácter fibrosante progresivo de la enfermedad (31, 32). Actualmente, la presencia de células Th2 parece limitarse sobre todo al subgrupo de pacientes con atopia concomitante, más que constituir un rasgo definitorio común de la ER-IgG4 (29). Este cambio de paradigma ha desplazado el interés hacia otras subpoblaciones T y hacia la interacción entre células T y B como eje central de la respuesta adaptativa en la ER-IgG4 (25, 30).

En este contexto, los linfocitos Tfh (especialmente el subtipo Tfh2) parecen desempeñar un papel relevante en la activación, expansión y diferenciación de las células B hacia plasmablastos y células plasmáticas IgG4+,

así como en la formación de centros germinales ectópicos dentro de las estructuras linfoides terciarias (29, 33). Estas células proporcionan señales coestimuladoras, como ICOS y CD40L, y secretan citocinas como IL-4 e IL-21, implicadas en el cambio de clase isotípica hacia IgG4 y en la amplificación de la respuesta humoral característica de la enfermedad (29, 33). Además de su presencia en los tejidos afectados, las Tfh2 también se encuentran aumentadas y activadas en sangre periférica de pacientes con ER-IgG4 no tratados, y se han relacionado con los niveles séricos de IgG4, el número de órganos afectados y el grado de infiltración tisular por células plasmáticas IgG4+ (29, 33). Las Tfh2 procedentes de pacientes con ER-IgG4 tienen mayor capacidad para inducir la diferenciación de linfocitos B naïve hacia células plasmáticas IgG4+ que las de individuos sanos. En este contexto, la expresión de moléculas como TIGIT, CXCL13 y GATA3 en el tejido afectado respalda la existencia de una respuesta inmunitaria orientada a la activación de linfocitos B y a la producción de IgG4. Además, la acción concomitante de IL-10, probablemente vinculada a poblaciones reguladoras foliculares y células T reguladoras (Treg) Foxp3+, podría modular la respuesta de centro germinal y favorecer el predominio de IgG4 en un contexto de estimulación antigénica mantenida (29, 34).

Paralelamente, los CTL CD4+ presentan una gran relevancia patogénica en la ER-IgG4. Se han identificado tanto en sangre periférica como en los tejidos afectados, especialmente en lesiones con componente fibrótico (29, 33). Aunque pertenecen a la población de linfocitos T CD4+, estas células adquieren características citotóxicas, con expresión de granzimas, perforina y SLAMF7, y se han relacionado con mecanismos de daño tisular mediados por HLA de clase II (35). Además, la producción de mediadores como IL-1β y factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF-β1) les confiere un perfil simultáneamente proinflamatorio y profibrótico. Su reducción tras el tratamiento, descrita tanto con glucocorticoides como tras la depleción de células B, refuerza su relación con la actividad de la enfermedad y su posible papel en el daño tisular y la progresión fibrótica (29, 33) (Figura 1).

De forma complementaria a las Tfh, estudios recientes han puesto de relieve el posible papel de las células Th en la cooperación extrafolicular entre linfocitos T y B. Estas células podrían contribuir a la activación de las células B y a la expansión de plasmablastos en la enfermedad activa (32).

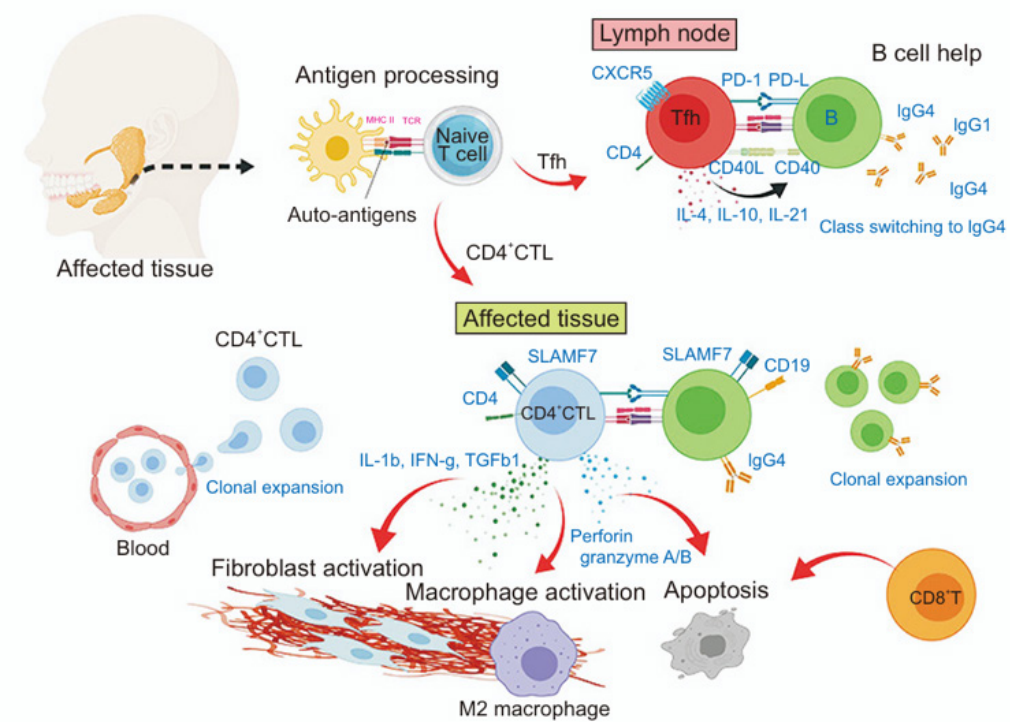


Figura 1. Posibles mecanismos implicados en la fisiopatología de la ER-IgG4. La figura ilustra los procesos que tienen lugar tanto en el ganglio linfático como en el tejido afectado, representando el papel de las células T helper CD4+ extrafoliculares, las citocinas implicadas (IL-1β, IFN-γ, TGF-β1, IL-4, IL-10, IL-21) y los procesos fibroinflamatorios derivados, incluyendo la activación de fibroblastos, macrófagos M2 y la apoptosis celular. Imagen extraída del artículo original **(32)**.

1.3.3.2.2. Autoantígenos

Aunque el estímulo antigénico que inicia o perpetúa esta respuesta no está completamente definido, se han descrito algunos antígenos potenciales como la galectina-3, laminina 511-E8, anexina A11 y prohibitina-1 **(36, 37)**. Cabe destacar que estas proteínas se encuentran también en individuos sanos y su relevancia radica en que la generación de anticuerpos frente a ellas refleja una ruptura de la tolerancia inmunológica, mecanismo habitualmente encargado de suprimir las respuestas autorreactivas. Estos hallazgos apoyan la existencia de una respuesta humoral dirigida frente a antígenos propios en al menos un subgrupo de pacientes **(36, 38)**. No obstante, la identificación de autoanticuerpos IgG4 no implica necesariamente que esta subclase sea la principal responsable del daño tisular. En el caso de la anexina A11, por ejemplo, se han descrito anticuerpos de ambas subclases (IgG1 e IgG4) dirigidos frente a epítopos específicos. La IgG1 tendería a favorecer una respuesta más inflamatoria, mientras que la IgG4, al competir por la unión al mismo antígeno, podría limitar parcialmente esa respuesta. Esta observación refuerza la hipótesis de que la IgG4 podría tener, en determinados contextos, un papel modulador más que directamente patogénico **(20)**. En una cohorte estadounidense de 100 pacientes con ER-IgG4, la frecuencia de autoanticuerpos IgG4 fue del 10% para prohibitina, del 12% para anexina A11 y del 7% para laminina 511-E8; en un subgrupo de 86 pacientes analizado previamente, 25 presentaban anticuerpos IgG4 frente a galectina-3, lo que corresponde a aproximadamente un 29% **(36, 38)**. La positividad frente a dos o más autoantígenos se asoció a elevación más marcada de subclases de IgG, hipocomplementemia y mayor afectación visceral, lo que sugiere una ruptura inmunológica más amplia en los casos de mayor gravedad. Sin embargo, la baja frecuencia individual de estas reactividades y su heterogeneidad entre cohortes impiden, por el momento, incorporar su determinación al algoritmo diagnóstico habitual **(38)**.

1.3.3.3. Fibrosis y daño tisular

La fibrosis estoriforme es uno de los principales hallazgos histológicos del daño orgánico irreversible producido por señales profibróticas procedentes de múltiples poblaciones celulares (39). La fibrosis parece desarrollarse a partir de una secuencia de citotoxicidad tisular, aclaramiento de células apoptóticas y remodelado reparativo persistente (Figura 2).

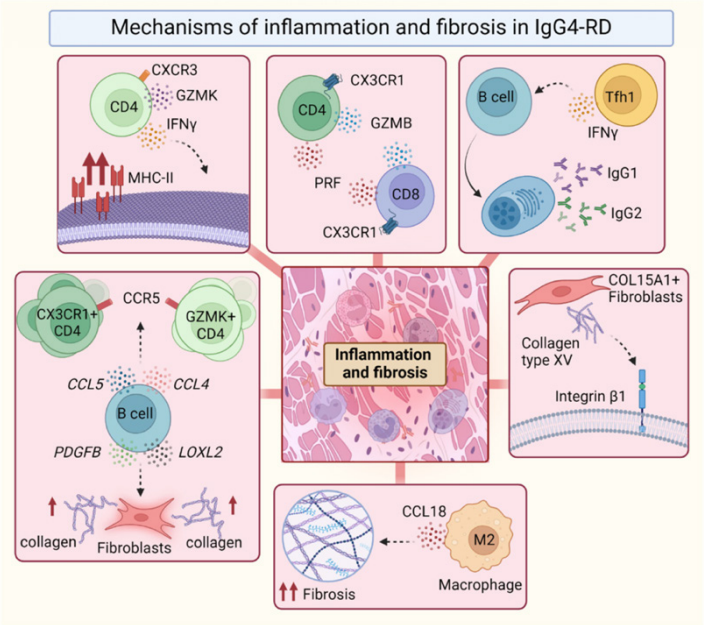


Figura 2. Mecanismo de inflamación y fibrosis en la ER-IgG4. En la ER-IgG4, las células T citotóxicas CX3CR1$^+$ inducen inflamación y fibrosis en los tejidos afectados directamente mediante moléculas citotóxicas. Las células B y los macrófagos M2 CCL18$^+$ favorecen la fibrosis a través de moléculas profibróticas, mientras que las células Tfh1 IFN-γ$^+$ contribuyen a la inflamación promoviendo la producción de anticuerpos IgG1 e IgG2 por las células B. Las células T CD4$^+$ GZMK$^+$ y los fibroblastos COL15A$^+$ participan asimismo de forma indirecta en el proceso inflamatorio. Imagen extraída del artículo original (20).

1.3.3.3.1. T helper folicular 1 (Tfh1)

Las células Tfh1 constituyen una subpoblación de células Tfh caracterizada por la expresión de CXCR5 y del factor de transcripción T-bet. Estas células producen IFN-γ e IL-21 y favorecen la producción de anticuerpos IgG1. En la ER-IgG4 se ha descrito un aumento de Tfh1 en sangre periférica, aunque su papel funcional no está completamente definido. El IFN-γ también puede inducir el cambio de clase hacia IgG2, por lo que las subclases IgG1 e IgG2 podrían participar en la respuesta inflamatoria de determinados fenotipos de la enfermedad. En este sentido, se ha propuesto que los autoanticuerpos IgG1 podrían tener un papel patogénico en fenotipos autoinmunes, mientras que la elevación de IgG2 en sangre y la presencia de células B IgG2+ en los tejidos afectados sugieren una posible implicación adicional de esta subclase. Aunque la patogenicidad de los anticuerpos IgG2 en la ER-IgG4 no está aclarada, su producción mediada por IFN-γ dependiente de Tfh1 podría contribuir a la inflamación. Dado que la hipocomplementemia se observa en aproximadamente un 30% de los pacientes y que IgG1 e IgG2 pueden activar el complemento, la vía Tfh1-IgG1/IgG2 podría estar especialmente implicada en los casos de ER-IgG4 con consumo de complemento (20).

1.3.3.3.2. Macrófagos M2 (CD163+)

En tejido de pacientes con lesiones fibróticas se ha descrito acumulación de este subtipo macrofágico, con producción de mediadores como TGF-β, IL-33 y CCL18, capaces de favorecer la activación de fibroblastos y el depósito de matriz extracelular (40). La expresión tisular y los niveles séricos de CCL18 se encuentran

aumentados en la enfermedad y se han relacionado con la actividad clínica, lo que apoya su posible papel como mediador del remodelado fibrótico. Además, la interacción de la IgG4 con el receptor inhibidor FcγRIIB expresado en macrófagos M2 puede inducir la producción de IL-10, sugiriendo que estas células podrían integrar señales reguladoras y profibróticas dentro del tejido lesionado. A ello se suma la contribución de las células B activadas, que pueden producir moléculas profibróticas como PDGFB y LOXL2, así como quimiocinas como CCL4 y CCL5, favoreciendo el reclutamiento celular y la perpetuación del microambiente inflamatorio y fibrótico **(20)**.

1.3.3.3.3. Fibroblastos

La fibrosis en la ER-IgG4 parece surgir de una interacción sostenida entre daño celular, respuesta macrofágica y activación estromal. La apoptosis inducida principalmente por los CTL CD4+ y, probablemente, también por los CTL CD8+, seguida de eferocitosis macrofágica y remodelado tisular, favorece la activación de fibroblastos y la deposición de colágeno **(39)**. En este proceso, el TGF-β1 secretado por los CTL CD4+ constituye un mediador profibrótico central, al promover la activación fibroblástica y la diferenciación hacia miofibroblastos **(40, 41)**. Además, se ha identificado en glándula submandibular una subpoblación de fibroblastos COL15A1+ (colágeno tipo XV alfa 1 positivo), cuya interacción con células inmunitarias CD29+ podría contribuir a la persistencia del infiltrado inflamatorio. La expresión local de IL-7, IL-12 e IL-23 por estas células sugiere, además, un posible papel en la modulación de la respuesta Tfh, reforzando el vínculo entre inflamación crónica y fibrosis en la ER-IgG4 **(42)**.

1.3.3.4. Flebitis obliterante

La flebitis obliterante consiste en la infiltración inflamatoria de venas de pequeño y mediano calibre, con estrechamiento progresivo u obliteración de la luz vascular. En este contexto, la capacidad de los CTL CD4+ SLAMF7+ para secretar IFN-γ, IL-1β y TGF-β1 proporciona un mecanismo plausible para parte del daño tisular perivenular, aunque la relación exacta entre estos efectores y el desarrollo de la flebitis obliterante no se ha definido por completo **(25, 40)**.

1.3.3.5. Biomarcadores

1.3.3.5.1. IgG4 sérica

La IgG constituye la principal inmunoglobulina sérica y se subdivide en cuatro subclases: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 **(43)**. Esta última es la menos abundante en condiciones fisiológicas, con una proporción aproximada del 1–4% de la IgG total **(44, 45)**.

A pesar de constituir el rasgo serológico e histopatológico que da nombre a la enfermedad, la IgG4 no se comporta como un anticuerpo inflamatorio clásico. Su producción suele aparecer en contextos de estimulación antigénica mantenida, favorecida por un entorno inmunorregulador en el que participan citocinas como IL-10 y células T reguladoras **(13, 20, 41)**. Este patrón se ha descrito en infecciones parasitarias crónicas y en situaciones de exposición persistente a alérgenos, donde la IgG4 puede actuar como anticuerpo bloqueante al competir con la IgE por la unión al alérgeno y reducir la activación de mastocitos y basófilos **(46, 47)**. A diferencia de otras subclases de IgG, presenta baja afinidad por la mayoría de receptores FcγR activadores y escasa capacidad para activar el complemento **(48)**. Además, puede unirse a receptores inhibidores como FcγRIIB, favoreciendo señales de regulación inmunitaria más que de activación inflamatoria. Otra característica propia de esta subclase es el intercambio de brazos Fab entre moléculas de IgG4, fenómeno que la convierte en un anticuerpo funcionalmente monovalente, limita la formación de inmunocomplejos y puede conferirle un efecto bloqueante frente a anticuerpos más inflamatorios **(48–50)**. Estas propiedades han llevado a plantear que la IgG4 podría tener un papel más modulador que directamente patogénico.

1.3.3.5.2. Plasmablastos

Los plasmablastos constituyen un estadio de diferenciación tardío de los linfocitos B (Figura 3). Fenotípicamente, los plasmablastos circulantes se definen habitualmente por citometría de flujo como células $CD19^{low}CD20^{-}CD38^{+}CD27^{hi}$. En individuos sanos son muy escasos en sangre periférica, aunque pueden aumentar de forma transitoria durante respuestas inmunitarias agudas **(27, 51)**. En cambio, en enfermedades autoinmunes o inflamatorias con estimulación antigénica persistente, como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide o la enfermedad inflamatoria intestinal, pueden mantenerse elevados de forma sostenida, por lo que su expansión no es específica de la ER-IgG4 **(20)**.

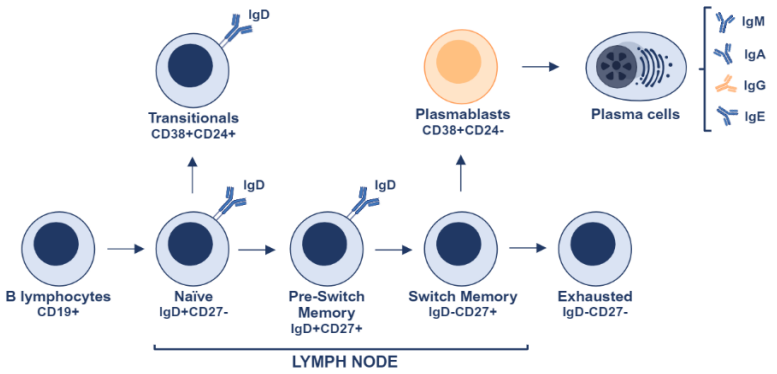


Figura 3. Diferenciación de los subtipos de linfocitos B. Los linfocitos B inmaduros (CD19+) experimentan un proceso de diferenciación hacia células plasmáticas productoras de distintas clases de inmunoglobulinas (IgM, IgA, IgG, IgE). Ilustración creada con BioRender.

En el estudio de Wallace et al., los pacientes con ER-IgG4 activa y no tratada presentaron recuentos de plasmablastos totales significativamente superiores, con una mediana de 4.698/mL, frente a los 592/mL de pacientes con otras enfermedades inflamatorias activas y los 94/mL de controles sanos. Esta diferencia resulta especialmente relevante frente al grupo de enfermedad inflamatoria activa, ya que evidencia que la elevación no es un reflejo inespecífico de inflamación sistémica. Además, el 36% de los pacientes tenía concentraciones séricas de IgG4 dentro del rango de referencia, sin que ello se asociara a recuentos menores de plasmablastos **(51)**. En esta cohorte, un punto de corte de 900/mL mostró una sensibilidad del 95% y una especificidad del 82% para la identificación de la ER-IgG4 **(51)**. Además, su correlación con la actividad inflamatoria y su descenso tras el tratamiento refuerzan su utilidad como biomarcador de actividad **(51)**. Aunque el recuento total de plasmablastos aporta información relevante, la cuantificación de los plasmablastos IgG4+ parece relacionarse de forma más estrecha con la actividad de la enfermedad, ya que refleja específicamente la expansión de células B implicadas en la respuesta IgG4 característica de la ER-IgG4 **(52)**.

Esta diferencia entre plasmablastos circulantes e IgG4 sérica puede explicarse por la propia biología de la respuesta B. La activación de las células B en la ER-IgG4 da lugar a la expansión de plasmablastos circulantes y a su posterior diferenciación en células plasmáticas de larga vida, localizadas en tejidos y médula ósea **(24)**. Los plasmablastos circulantes reflejan mejor la actividad inmunológica reciente, mientras que las células plasmáticas de larga vida pueden mantener la producción de IgG4 durante más tiempo. Por ello, las concentraciones séricas de IgG4 pueden descender lentamente tras el tratamiento e incluso permanecer elevadas en ausencia de actividad clínica evidente **(34)**.

1.3.3.5.3. Citocinas

Tal como se ha expuesto previamente, diversas citocinas implicadas en la respuesta T–B, la regulación inmunitaria y la fibrosis han sido propuestas como posibles biomarcadores de actividad en la ER-IgG4 **(20)**. Entre ellas, IL-4, IL-10 e IL-21 se relacionan con el cambio de clase hacia IgG4, la activación de células B y la expansión de plasmablastos, mientras que IL-5, IL-13 e IFN-γ podrían reflejar, respectivamente, eosinofilia, circuitos profibróticos **(23, 53)** y activación de subpoblaciones T efectoras (20,54). No obstante, su aplicabilidad clínica sigue siendo limitada por su corta vida media, la variabilidad interindividual y la falta de estandarización analítica, por lo que su incorporación como biomarcadores diagnósticos o de seguimiento requiere validación prospectiva en cohortes independientes **(55)**.

1.3.3.5.4. Eosinófilos e IgE

En condiciones fisiológicas, la respuesta IgG4 puede formar parte de mecanismos de tolerancia frente a exposiciones antigénicas persistentes, especialmente en el contexto de la alergia. Tras la exposición a un alérgeno, la respuesta inicial suele orientarse hacia la producción de IgE, que activa mastocitos y basófilos y favorece la liberación de mediadores responsables de los síntomas alérgicos **(21)**. Sin embargo, cuando la exposición al alérgeno es crónica y de baja intensidad, puede inducirse una respuesta de IgG4 específica con capacidad bloqueante, al competir con la IgE por la unión al alérgeno y limitar así la activación celular inflamatoria **(21)**. Desde esta perspectiva, se ha propuesto que la ER-IgG4 podría incluir un fenotipo “alérgico”, más frecuente en pacientes con afectación de glándulas lagrimales y salivales. En este subgrupo, la presencia de IgE específica frente a alérgenos en las lesiones y la posible mejoría tras la evitación alergénica sugieren que determinados estímulos alérgicos podrían actuar como desencadenantes o perpetuadores locales de la respuesta inmunitaria **(56)**.

La IgE sérica se ha propuesto como biomarcador complementario en la ER-IgG4. En una cohorte prospectiva del Reino Unido, la IgE se encontró elevada en el 54% de los pacientes al diagnóstico y mostró una correlación positiva con los niveles séricos de IgG4 y con el recuento de eosinófilos periféricos **(17)**. Estos hallazgos son coherentes con la participación de vías inmunitarias asociadas a alergia, IgE y eosinofilia en un subgrupo de pacientes, aunque la elevación de IgE no debe interpretarse exclusivamente como reflejo de atopia concomitante **(17, 24)**. En este contexto, la IL-5 adquiere especial interés por su papel central en la diferenciación, activación y supervivencia de los eosinófilos, por lo que su elevación podría reflejar la activación de una respuesta eosinofílica asociada a la enfermedad **(56)**. Desde el punto de vista diagnóstico, una IgE sérica superior a 480 kU/L presenta una sensibilidad del 36% y una especificidad del 86% para diferenciar la ER-IgG4 de otras enfermedades con IgG4 elevada, por lo que su interpretación debe realizarse de forma integrada con el resto de parámetros clínicos y serológicos **(17)**. Asimismo, una IgE superior a 380 kU/L al diagnóstico se ha asociado a mayor riesgo de recaída. Aunque la IgE puede disminuir con el tratamiento, este comportamiento no implica por sí solo un papel patogénico directo **(24)**. La eosinofilia periférica está presente en el 38% de los pacientes, mientras que a nivel tisular los eosinófilos se detectan en una proporción más elevada de biopsias analizadas **(17)**. Además, la identificación de mastocitos IgE-positivos en tejidos afectados apoya la participación de vías inmunes de perfil alérgico/eosinofílico en al menos un subgrupo de pacientes. Por tanto, la evaluación conjunta de IgE, eosinófilos e IL-5 podría aportar información complementaria sobre este eje inflamatorio en la ER-IgG4 **(17, 56, 57)**.

1.4. Manifestaciones clínicas

1.4.1. Subtipos fenotípicos de la enfermedad relacionada con IgG4

En 2019, Wallace et al. propusieron una clasificación fenotípica de la ER-IgG4 basada en análisis de clases latentes, con el objetivo de identificar patrones clínicos de afectación orgánica dentro de la marcada heterogeneidad de la enfermedad (14). El estudio incluyó 765 pacientes procedentes de dos cohortes internacionales, una de derivación (n=493) y otra de replicación (n=272), con información aportada por 52 investigadores de 17 países de Asia, Europa y América. A partir del análisis de 28 manifestaciones clínicas, se identificó un modelo de cuatro grupos que mostró un buen rendimiento discriminativo y permitió definir patrones fenotípicos reproducibles (14). Con este enfoque se definieron cuatro fenotipos clínicos principales (Figura 4).

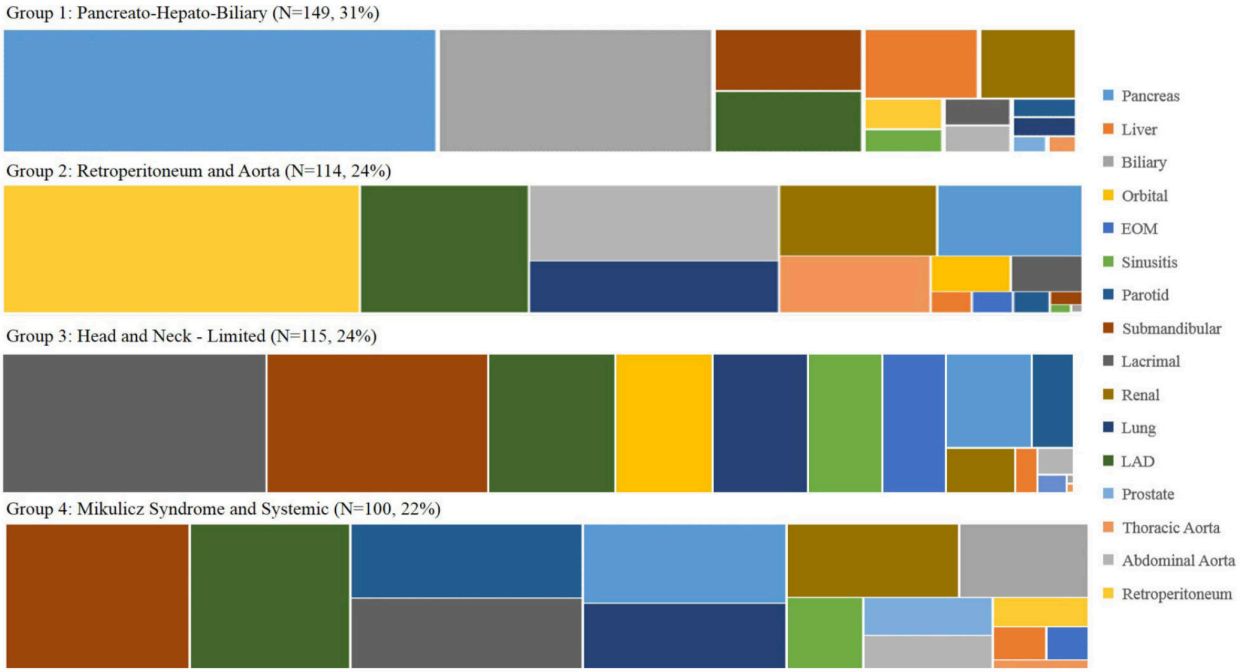


Figura 4. Fenotipos clínicos. Distribución de la afectación orgánica en cada grupo (% del total de la cohorte). Imagen extraída del artículo original de Wallace et al. (14).

Los cuatro grupos identificados fueron: pancreato-hepato-biliar, retroperitoneal/aórtico, limitado a cabeza y cuello, y síndrome de Mikulicz clásico con afectación sistémica (Tabla 2).

Tabla 2. Características de los fenotipos de la ER-IgG4 según Wallace et al. (14).

Característica	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Fenotipo clínico	Pancreato-hepa-to-biliar (32%)	Retroperitoneal y/o aórtico (24%)	Limitado a cabeza y cuello (24%)	Síndrome de Mikulicz clásico con afectación sistémica (22%)
Sexo	Varones (79%)	Varones (75%)	Mujeres (76%)	Varones (78%)
Etnia	Raza blanca (63%)	Raza blanca (75%)	Asiática	Raza asiática (52%)
Edad media al diagnóstico (DE)	63 (13) años	58 (16) años	55 (13) años	63 (13) años
Órganos predominantemente afectados	Páncreas (87%) y vía biliar (55%)	Retroperitoneo (53%) y aorta abdominal (22%)	Glándulas lagrimales (60%) y submandibulares (50%); afectación orbitaria (22%) y sinusal (17%)	Glándulas submandibulares (77%), ganglios linfáticos (67%), parótidas (49%), lagrimales (48%), páncreas (46%), pulmón (39%) y riñón (36%)
Serología	IgG4 ↑↑ IgE ↑	IgG4 ↑ o = VSG/PCR ↑	IgG4 ↑↑↑	IgG4 ↑↑↑ IgE ↑↑
IgG4 sérica (mediana, RIC)	316 (146-622) mg/dL	178 (63-322) mg/dL	445 (183-888) mg/dL	1170 (520-2178) mg/dL
Rasgo característico	Presentación más fácilmente reconocible clínicamente	Fenotipo con las concentraciones séricas de IgG4 más bajas	Forma más localizada y con mayor retraso diagnóstico	Fenotipo de mayor extensión multiorgánica y con la IgG4 sérica más elevada
Tratamiento	Responde bien al tratamiento	Refractario al tratamiento	Refractario al tratamiento	Responde bien al tratamiento

Tras la identificación de estos cuatro patrones fenotípicos, a continuación se describen las principales manifestaciones clínicas de la ER-IgG4.

1.4.2. Pancreatitis autoinmune tipo 1

Se distinguen dos subtipos de PAI, la PAI tipo 1, o pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria, que constituye la manifestación pancreática de la ER-IgG4, y la PAI tipo 2, o pancreatitis idiopática centrada en el conducto, no relacionada con IgG4 (59).

La PAI es una causa infrecuente de pancreatitis crónica y recurrente. Aunque clásicamente se ha estimado que representa alrededor del 2% de los casos de pancreatitis crónica, su frecuencia real varía según el área geográfica y probablemente ha sido infravalorada por el infradiagnóstico y el aumento progresivo del reconocimiento clínico (59). Desde el punto de vista clínico, la PAI tipo 1 suele manifestarse con ictericia obstructiva, especialmente cuando existe afectación de la cabeza pancreática o compromiso biliar concomitante. El dolor abdominal puede estar presente, aunque en muchos casos el curso es insidioso y la enfermedad se identifica en el contexto de alteraciones analíticas o hallazgos de imagen. Además, la PAI tipo 1 rara vez se limita al páncreas y con frecuencia se acompaña de afectación extrapancreática, sobre todo de la vía biliar, ganglios linfáticos y glándulas salivales o lagrimales (60). La afectación funcional pancreática es frecuente desde el momento del diagnóstico. Un metanálisis reciente estimó una prevalencia basal de diabetes mellitus del 37% y de insuficiencia pancreática exocrina del 45%, ambas más frecuentes en la PAI tipo 1 que en el tipo 2 (59, 61).

La PAI tipo 1 se caracteriza por la frecuente afectación extrapancreática, en particular colangitis esclerosante asociada a IgG4, linfadenopatías y afectación de glándulas salivales y lagrimales (24). En la imagen, el patrón más característico es el agrandamiento difuso pancreático con aspecto de "páncreas en salchicha" y halo periférico. Histológicamente, se define por infiltrado linfoplasmocitario periductal, fibrosis estoriforme, flebitis obliterante y aumento de células plasmáticas IgG4 positivas, siendo orientativo en biopsias un recuento de >10 células IgG4+ por campo de gran aumento (60).

1.4.3. Colangitis esclerosante

Constituye la principal manifestación hepatobiliar de la ER-IgG4 y representa una entidad diferenciada de la colangitis esclerosante primaria. Suele presentarse con ictericia obstructiva, colestasis y, en ocasiones, pérdida de peso, pudiendo simular colangiocarcinoma o adenocarcinoma pancreático, lo que dificulta su diagnóstico (62).

Su asociación con la PAI tipo 1 es muy frecuente y está presente en más del 90% de los casos en algunas series, aunque también se han descrito formas aisladas sin afectación pancreática. A nivel histopatológico, el epitelio biliar suele estar relativamente preservado, predominando la inflamación y la fibrosis en la pared ductal y en el tejido periductal (62, 63).

1.4.4. Afectación de las glándulas salivales y lagrimales

Constituye una de las manifestaciones más características de la ER-IgG4. La afectación salival se ha descrito en aproximadamente el 27–53% de los pacientes, aunque su frecuencia varía según la cohorte analizada y los criterios empleados para definirla (62). Entidades que durante años se consideraron independientes, como la enfermedad de Mikulicz, el tumor de Küttner o sialoadenitis esclerosante crónica, con predominio submandibular, se entienden hoy como distintas formas de expresión de la sialoadenitis relacionada con IgG4 (64).

1.4.5. Fibrosis retroperitoneal

La fibrosis retroperitoneal relacionada con IgG4 (FRP-IgG4) constituye una de las manifestaciones fibroinflamatorias más características y ha obligado a replantear el concepto clásico de fibrosis retroperitoneal idiopática. Estudios basados en el análisis histopatológico sistemático de biopsias retroperitoneales han estimado que la ER-IgG4 podría explicar entre el 40% y el 67% de los casos previamente considerados idiopáticos, aunque esta proporción varía según la población analizada y los criterios diagnósticos aplicados (42). Predomina claramente en varones y suele diagnosticarse en la mediana edad (entre los 40 y los 60 años). Además, la afectación de otros órganos es frecuente y en algunas series alcanza el 89,3%, lo que refuerza su consideración como manifestación de un proceso sistémico, pudiendo ser la localización inicial y clínicamente dominante (65).

A nivel histopatológico, la FRP-IgG4 comparte los rasgos característicos de la ER-IgG4, con infiltración linfoplasmacítica rica en células plasmáticas IgG4-positivas, fibrosis estoriforme y flebitis obliterante. La fibrosis se localiza de forma circunferencial alrededor de la aorta infrarrenal, con extensión distal hacia los vasos ilíacos y afectación lateral de los uréteres (24), condicionando de forma directa la expresión clínica. Puede presentarse con dolor lumbar o abdominal sordo, síntomas constitucionales o, más frecuentemente, por manifestaciones derivadas de la compresión local. La obstrucción ureteral puede causar hidronefrosis y deterioro de la función renal, siendo la complicación más frecuente y de mayor impacto pronóstico. Con menor frecuencia, la compresión de la vena cava inferior puede provocar edema de miembros inferiores

o trombosis venosa profunda, y la afectación de vasos gonadales puede asociarse a hidrocele o molestias escrotales (24). La afectación aórtica puede complicarse con dilatación aneurismática, disección o formación de aneurismas inflamatorios de crecimiento rápido y elevado riesgo de rotura, situaciones que pueden requerir intervención urgente. A nivel serológico, la concentración sérica de IgG4 no siempre está elevada en la FRP-IgG4 y puede permanecer dentro del rango normal en una proporción no despreciable de pacientes, por lo que su normalidad no debe utilizarse para excluir el diagnóstico (24).

1.4.6. Aortitis y periaortitis

La afectación vascular en la ER-IgG4 comprende un espectro que incluye aortitis, periaortitis y periarteritis de arterias de mediano calibre. La aorta abdominal, sobre todo en su segmento infrarrenal, y las arterias ilíacas son los territorios más frecuentemente afectados, aunque también puede existir compromiso de la aorta torácica y de algunas de sus ramas (66). En una cohorte prospectiva de 587 pacientes con ER-IgG4, la afectación aórtica o periaórtica se identificó en el 15,2% de los casos, con una edad media de 58,3 años y marcado predominio masculino (85,4%). Los territorios afectados con mayor frecuencia fueron la aorta abdominal (83,1%), las arterias ilíacas (70,8%) y la aorta torácica (13,5%) (67).

Desde el punto de vista histopatológico, la afectación aórtica relacionada con IgG4 se caracteriza por engrosamiento de predominio adventicial o periadventicial, con infiltrado linfoplasmocitario rico en células plasmáticas IgG4-positivas y fibrosis estoriforme, en ausencia de granulomas y células gigantes (68, 69).

A diferencia de la arteritis de Takayasu, en la que predominan la inflamación transmural y las complicaciones estenosantes, en la ER-IgG4 el riesgo clínico se relaciona más con el desarrollo de aneurismas inflamatorios, disección o trombosis mural. La presentación clínica suele ser inespecífica: algunos pacientes consultan por dolor torácico, abdominal o lumbar, mientras que en otros el hallazgo es incidental en estudios de imagen realizados por otros motivos. Esta escasa especificidad clínica puede dificultar el diagnóstico y obligar a plantear el diagnóstico diferencial con otras aortitis inflamatorias o infecciosas (66–68).

1.4.7. Manifestaciones oftalmológicas y orbitarias

La ER-IgG4 constituye una causa relevante de patología inflamatoria orbitaria y representa una proporción significativa de los casos previamente clasificados como inflamación orbitaria idiopática o pseudotumor orbitario. Asimismo, ha permitido reclasificar parte de las lesiones que históricamente se habían interpretado como hiperplasia linfoide benigna orbital (70). La afectación orbitaria puede comprometer glándulas lagrimales, músculos extraoculares, grasa orbitaria y ramas del nervio trigémino, y suele manifestarse con tumefacción palpebral o periocular, proptosis y, en algunos casos, diplopía o alteraciones visuales (71).

1.4.8. Enfermedad tiroidea relacionada con IgG4

Agrupadas dentro del espectro de enfermedad tiroidea relacionada con IgG4, la tiroiditis de Riedel constituye la forma más característica y mejor definida. Clínicamente, suele manifestarse como un bocio duro o pétreo, con extensión fibrótica más allá de la glándula y síntomas compresivos como disfagia, disnea o compresión traqueal, por lo que puede simular una neoplasia maligna (72). El diagnóstico requiere confirmación histopatológica, ya que la punción-aspiración con aguja fina suele ser poco concluyente (72, 73).

1.4.9. Afectación pulmonar

Puede cursar de forma asintomática o manifestarse con tos, disnea, dolor torácico y, con menor frecuencia, hemoptisis. Desde el punto de vista radiológico, la presentación es heterogénea e incluye lesiones

nodulares o pseudotumorales, afectación peribroncovascular o de la vía aérea, patrones intersticiales y afectación pleural, que pueden aparecer de forma aislada o combinada (74).

Esta entidad plantea un importante diagnóstico diferencial con otras enfermedades pulmonares inflamatorias, en especial con la sarcoidosis. En este contexto, se ha descrito que los niveles de IgG4 en el lavado broncoalveolar son más elevados en la afectación respiratoria por ER-IgG4 que en la sarcoidosis (75).

1.4.10. Afectación renal

La afectación renal en la ER-IgG4 comprende un espectro clínico variable que incluye lesiones del parénquima renal y complicaciones obstructivas secundarias a fibrosis retroperitoneal. La manifestación más característica es la nefritis tubulointersticial, mientras que la nefropatía membranosa constituye la lesión glomerular más frecuente. En algunos pacientes, la enfermedad también puede manifestarse con aumento del tamaño renal, alteraciones del sedimento urinario, proteinuria o deterioro de la función renal por uropatía obstructiva (76). La afectación renal raramente se presenta de forma aislada (76). La proteinuria en rango nefrótico es poco habitual y, cuando está presente, debe hacer sospechar la coexistencia de una nefropatía membranosa. En esta forma de afectación renal, la proteinuria puede alcanzar rango nefrótico y aproximadamente la mitad de los pacientes presentan además nefritis tubulointersticial concomitante, que suele ser la principal responsable del deterioro de la función renal (77).

1.4.11. Linfadenopatía

Puede aparecer al inicio de la ER-IgG4 e incluso presentarse como un hallazgo aparentemente aislado, aunque con mayor frecuencia se acompaña de otras manifestaciones clínicas o analíticas. Suele ser indolora y afectar a cadenas mediastínicas, hiliares, intraabdominales y axilares (24). Desde el punto de vista histológico, la afectación ganglionar tiene escasa especificidad diagnóstica, ya que el incremento de células plasmáticas IgG4+ no es exclusivo de esta entidad. Además, a diferencia de la afectación extranodal, los ganglios linfáticos rara vez muestran fibrosis estoriforme o flebitis obliterante, siendo más habitual encontrar patrones de hiperplasia reactiva con infiltración plasmocitaria y eosinófilos (78).

1.5. Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico de la ER-IgG4 es necesario integrar los hallazgos clínicos, serológicos, histopatológicos y radiológicos, ya que ninguno considerado de forma aislada permite establecer el diagnóstico con certeza (79, 80).

1.5.1. Valores serológicos

1.5.1.1. IgG

La hipergammaglobulinemia policlonal constituye un hallazgo serológico frecuente en la ER-IgG4. En series amplias y revisiones clínicas, aproximadamente el 60% de los pacientes presentan concentraciones séricas de IgG total superiores a 1.800 mg/dL (81). Aunque se trata de un hallazgo inespecífico, puede reforzar la sospecha diagnóstica en el contexto clínico adecuado. Además, se ha relacionado con una mayor carga inflamatoria y, en algunas cohortes, con un mayor riesgo de recaída (82, 83).

1.5.1.2. IgG4

La IgG4 sérica constituye el biomarcador serológico clásico de apoyo en el cribado inicial de la ER-IgG4, aunque su utilidad diagnóstica aislada es limitada. Se considera como punto de corte un valor de 135 mg/dL,

que ofrece una sensibilidad del 82,8% y una especificidad del 84,7% (84). Un metaanálisis de 27 estudios, con 1.691 pacientes con ER-IgG4 y 17.944 controles, estimó una sensibilidad agrupada del 86% y una especificidad del 90% (85) Sin embargo, los niveles séricos pueden ser normales hasta en el 30-40% de los pacientes con enfermedad confirmada, por lo que un resultado dentro del rango de referencia no excluye el diagnóstico (86). Además, la elevación de IgG4 no es específica y puede observarse en otras enfermedades inflamatorias, autoinmunes, alérgicas o neoplásicas (87). En una cohorte prospectiva, menos de una cuarta parte de los pacientes con IgG4 elevada cumplía criterios diagnósticos de ER-IgG4 (79, 84, 87, 88). Incluso concentraciones superiores a cinco veces el límite superior de la normalidad, aunque aumentan la probabilidad de ER-IgG4, no son diagnósticas por sí solas, con un valor predictivo positivo del 75,4% (IC95%: 68,7–81,3%) (24). Cabe señalar además que, en concentraciones muy elevadas, la nefelometría puede infraestimar los valores reales por efecto prozona o hook effect, dando lugar a cifras falsamente bajas o incluso normales (89). Por ello, ante una sospecha clínica fundada, especialmente en casos con afectación multiorgánica, se recomienda repetir la determinación mediante diluciones seriadas de la muestra (90).

La elevación de IgG4 sérica tampoco es uniforme entre los distintos fenotipos clínicos. En las formas predominantemente fibrosas, como la fibrosis retroperitoneal o la mediastinitis fibrosante, los marcadores serológicos de activación B, incluida la IgG4 sérica, pueden ser normales pese a la existencia de enfermedad activa o daño tisular establecido (47, 91). Por el contrario, las formas más proliferativas o multiorgánicas suelen asociarse con mayor carga serológica, hipergammaglobulinemia y concentraciones más elevadas de IgG4. En conjunto, estos datos refuerzan que la seronegatividad no debe utilizarse para descartar la ER-IgG4 (92, 93).

Durante el seguimiento, la IgG4 sérica puede ser útil en pacientes con elevación basal, sobre todo en formas multiorgánicas, pero no refleja siempre la actividad real de la enfermedad. Aunque suele disminuir tras el tratamiento, puede permanecer elevada pese a la remisión clínica, probablemente por la persistencia de células plasmáticas de larga vida, por lo que debe interpretarse como un marcador de apoyo y no como un indicador aislado de actividad. En pacientes con niveles elevados, la IgG4 se ha correlacionado con el IgG4-RD Responder Index, y la combinación de IgG4 y C3 ha mostrado una asociación más estrecha con la actividad que la IgG4 aislada (94). En cambio, el cociente IgG4/IgG total no ha demostrado superioridad diagnóstica clara frente a la IgG4 sérica aislada; un metaanálisis reciente comunicó para este cociente una sensibilidad del 89% y una especificidad del 91,6%, frente al 94,9% y 91% de la IgG4 aislada (94, 95). En conjunto, la IgG4 sérica mantiene valor como biomarcador de apoyo, pero debe interpretarse integrada con la clínica, la imagen y otros parámetros analíticos (96).

1.5.1.3. Plasmablastos

El recuento de plasmablastos es un biomarcador emergente en la ER-IgG4, con interés tanto diagnóstico como en la monitorización de la actividad de la enfermedad. Se elevan en las fases activas incluso en pacientes con concentraciones séricas normales de IgG4, lo que les confiere especial utilidad en los casos con niveles bajos de IgG4. Además, su recuento se correlaciona de forma positiva con el número de órganos afectados y con el índice de actividad de la enfermedad (51). Tras el tratamiento, los niveles de plasmablastos descienden de manera significativa, tanto con glucocorticoides como tras la depleción de células B, lo que refuerza su valor como marcador dinámico de respuesta (97, 98). Estudios más recientes también sugieren un posible papel pronóstico: el recuento basal de plasmablastos se ha identificado como predictor independiente de recaída en pacientes tratados con glucocorticoides, en monoterapia o en combinación con leflunomida (98). En cambio, en pacientes tratados con rituximab, la predicción de recaída parece de-

pender más del grado de depleción de subpoblaciones B circulantes (especialmente CD19+ totales, células B naïve y de memoria) que de la cuantificación aislada de plasmablastos a los seis meses, por lo que su utilidad en este contexto debe interpretarse con cautela (27).

1.5.1.4. Complemento

La hipocomplementemia es un hallazgo serológico relativamente frecuente en la ER-IgG4 y se ha descrito en aproximadamente el 20–38% de los pacientes, con variaciones según la cohorte estudiada, los criterios empleados y el órgano afectado (99). Aunque su base fisiopatológica no está completamente establecida, la evidencia disponible sugiere que no depende principalmente de la propia IgG4, sino de complejos inmunes formados por otras subclases de IgG, en particular IgG1 e IgG3, capaces de activar la vía clásica del complemento (100). La IgG4 se caracteriza por su escasa afinidad por C1q y su limitada capacidad para activar el complemento (101). Desde el punto de vista clínico, la hipocomplementemia se ha relacionado con un fenotipo de mayor actividad, con afectación más frecuente de órganos como pulmón y riñón, mayor extensión de la enfermedad y mayor riesgo de recaída (102). Aunque las subclases de IgG, la IgE y las fracciones del complemento C3 y C4 carecen por sí solas de especificidad diagnóstica, la combinación de IgG4, IgG1 e IgE elevadas con descenso de C3 y C4 puede reforzar la sospecha diagnóstica en el contexto clínico adecuado (103).

1.5.2. Histología

La tríada histológica clásica de la ER-IgG4 incluye infiltrado linfoplasmocitario denso, fibrosis estoriforme y flebitis obliterante (Figura 5) (104, 105). Estos hallazgos no siempre concurren de forma completa en todos los órganos (89). La fibrosis suele adoptar un patrón estoriforme característico, definido por la disposición arremolinada de fibroblastos fusiformes y fibras colágenas. Junto con el infiltrado linfoplasmocitario y la flebitis obliterante, este hallazgo conforma el núcleo histopatológico de la enfermedad y explica su tendencia a producir lesiones fibroinflamatorias de aspecto pseudotumoral (106).

La confirmación diagnóstica requiere estudio inmunohistoquímico, con demostración de un aumento de células plasmáticas IgG4+ y de una relación IgG4+/IgG+ elevada (107). No obstante, estos hallazgos deben interpretarse siempre en el contexto morfológico, ya que ni el número absoluto de células IgG4+ ni la relación IgG4+/IgG+ son específicos por sí solos (107). Además, los puntos de corte no son uniformes y dependen del órgano afectado: en muchos tejidos se consideran orientativos valores de 30–50 células IgG4+ por campo de gran aumento, mientras que en el riñón pueden aceptarse umbrales más bajos, por encima de 10 células por campo (108, 109).

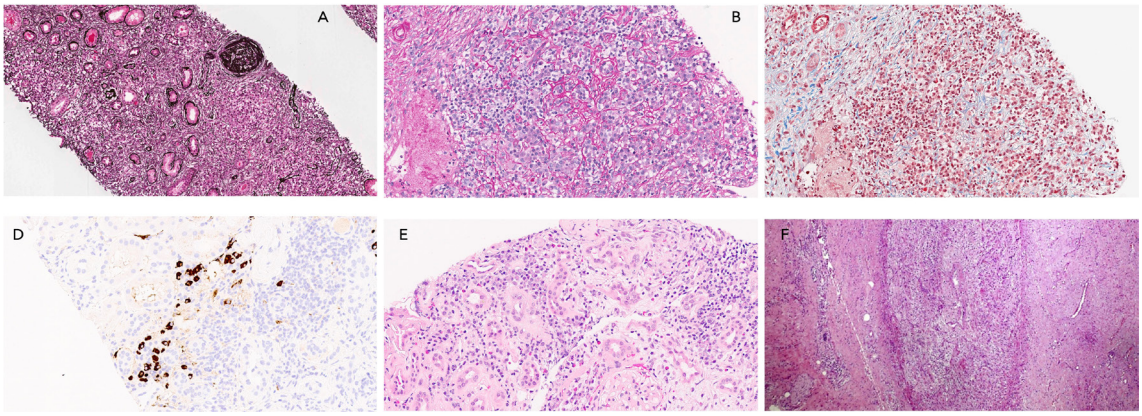


Figura 5. A) Fibrosis estoriforme resaltada mediante tinción de plata. B) Inflamación plasmocitaria marcada y fibrosis estoriforme, tinción. C) Fibrosis estoriforme resaltada mediante tinción tricrómica. D) Campo de gran aumento con >10 células plasmáticas IgG4 positivas, que representan >40% de la población de células plasmáticas IgG positivas. E) Tinción de hematoxilina-eosina que muestra abundantes células plasmáticas con eosinófilos dispersos. F) Flebitis obliterante en un paciente con fibrosis retroperitoneal relacionada con IgG4 (FRP-IgG4), demostrada mediante tinción de hematoxilina-eosina.

1.5.3. Radiología

1.5.3.1. Tomografía axial computarizada (TAC)

La TAC con contraste intravenoso suele ser una de las primeras técnicas de imagen empleadas en la ER-IgG4, ya que permite valorar la extensión de la afectación multiorgánica, estimar la carga de enfermedad y orientar el sitio de biopsia, aunque sus hallazgos no son específicos **(110)**. También resulta útil en el seguimiento, ya que la mejoría o resolución de estas alteraciones tras el tratamiento con glucocorticoides aporta apoyo adicional al diagnóstico **(111)**.

1.5.3.2. Tomografía por emisión de positrones con administración de 18F-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG PET-TC)

La 18F-FDG PET-TC es una técnica complementaria útil en la ER-IgG4 para valorar la extensión de la enfermedad, detectar afectación multiorgánica no identificada por la evaluación convencional y orientar la localización de biopsia con mayor rentabilidad diagnóstica **(112)**. En una cohorte prospectiva de 35 pacientes, todos presentaron lesiones hipermetabólicas, el 97,1% mostró afectación de más de un órgano y el 68,6% de tres o más órganos. Los órganos afectados con mayor frecuencia fueron los ganglios linfáticos (85,7%), las glándulas salivares (65,7%) y el páncreas (51,4%). Además, en el 71,4% de los casos la 18F-FDG PET-TC identificó más órganos afectados que la valoración convencional, lo que respalda su utilidad en la estadificación inicial **(112,113)**. En cuanto al grado de captación, las lesiones relacionadas con ER-IgG4 suelen mostrar una intensidad moderada. En estudios comparativos, el valor máximo de captación estandarizado (SUVmáx) medio se ha situado en torno a 4,6 ± 1,7, generalmente inferior al observado en procesos malignos, aunque este parámetro por sí solo no permite establecer el diagnóstico diferencial. Asimismo, los parámetros semicuantitativos de captación tienden a disminuir tras el tratamiento, por lo que pueden ser útiles para monitorizar la respuesta terapéutica **(114)** (Figura 6).

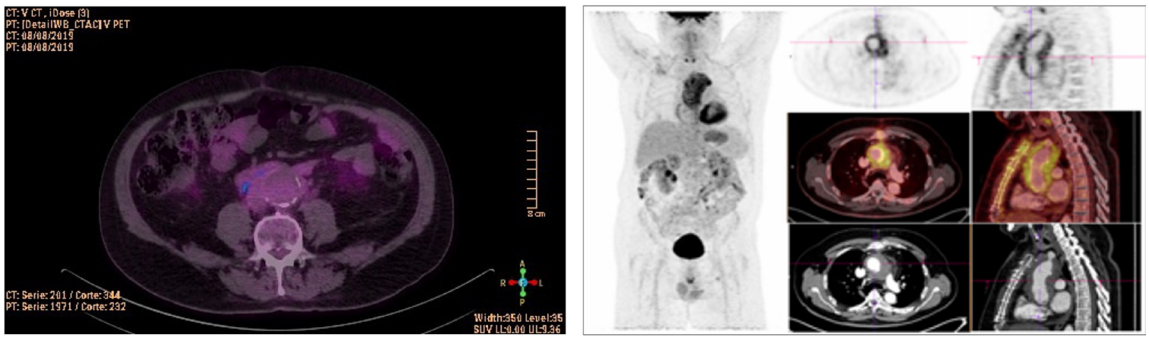


Figura 6. Afectación vascular en la enfermedad relacionada con IgG4 evaluada 18F-FDG PET-TC. La imagen muestra captación vascular compatible con afectación inflamatoria en el contexto de enfermedad relacionada con IgG4, caracterizada típicamente por engrosamiento circunferencial de la pared vascular, no necesariamente uniforme. Imagen anonimizada cedida por un paciente de la cohorte, con consentimiento informado para su utilización.

1.6. Criterios clasificatorios

A lo largo de los últimos años se han desarrollado distintos sistemas para clasificar la ER-IgG4. Entre los más relevantes se encuentran los criterios japoneses de Okazaki y Umehara, así como los criterios ACR/EULAR 2019, actualmente los más validados en el ámbito internacional.

1.6.1. Criterios de Okazaki 2009

La propuesta japonesa inicial de 2009, atribuida a Okazaki, fue uno de los primeros intentos de sistematizar el diagnóstico de la ER-IgG4 a partir de tres pilares: afectación orgánica característica (agrandamiento o lesión focal o difusa en uno o más órganos), elevación sérica de IgG4 superior a 135 mg/dL, y hallazgos histopatológicos compatibles, concretamente infiltrado linfoplasmocitario con aumento de células plasmáticas IgG4+ y cociente IgG4+/IgG+ elevado. Ya en ese momento se reconocían como hallazgos especialmente orientadores la fibrosis estoriforme y la flebitis obliterante **(115)**.

Su principal fortaleza radica en la alta especificidad, lo que los convierte en una herramienta útil de confirmación diagnóstica. No obstante, la sensibilidad es limitada, lo que restringe su utilidad como herramienta de cribado, en particular en aquellos territorios de difícil obtención de muestra histológica como el páncreas o el retroperitoneo. La combinación de estos criterios con los criterios órgano-específicos permite mejorar la sensibilidad diagnóstica en estos contextos **(116)** (véase el Anexo 1).

1.6.2. Criterios Umehara 2011-2012

Los criterios de Umehara, publicados en 2011 y difundidos internacionalmente en 2012, fueron los primeros criterios clasificatorios formales para la ER-IgG4. Se estructuran en tres dominios: afectación clínica característica en forma de tumefacción, masa o lesión orgánica; elevación sérica de IgG4 ≥135 mg/dL; y hallazgos histopatológicos consistentes en infiltrado linfoplasmocitario con fibrosis, junto con >10 células plasmáticas IgG4+ por campo de gran aumento y una proporción IgG4+/IgG+ >40% **(117)**.

A partir de estos tres elementos, los casos se clasifican en tres niveles de certeza. El diagnóstico definitivo requiere la concurrencia de afectación orgánica, elevación sérica de IgG4 e histología compatible. El diagnóstico probable se establece cuando existen afectación orgánica e histología compatible, pero sin

elevación sérica de IgG4. El diagnóstico posible corresponde a los casos con afectación orgánica y serología positiva en ausencia de confirmación histológica. Además, en los casos probables o posibles, la aplicación de criterios órgano-específicos validados puede permitir reclasificar al paciente como caso definitivo.

Su principal fortaleza es la sencillez y su aplicabilidad fuera de centros superespecializados. No obstante, su sensibilidad disminuye en fenotipos fibróticos o en órganos de difícil acceso histológico, y su especificidad también se ve condicionada por el hecho de que la elevación sérica de IgG4 y la infiltración por células IgG4+ no son exclusivas de esta enfermedad. Estas limitaciones favorecieron el desarrollo posterior de criterios revisados y, más tarde, de los criterios clasificatorios ACR/EULAR de 2019 (véase el Anexo 2).

1.6.3. Criterios clasificatorios ACR/EULAR 2019

En 2019, el grupo conjunto ACR/EULAR publicó los primeros criterios internacionales de clasificación para la ER-IgG4. Su desarrollo combinó consenso multidisciplinar internacional y validación en una cohorte compuesta por 1.086 casos y 793 enfermedades imitadoras. Con un punto de corte de 20 puntos o más, estos criterios alcanzaron una sensibilidad del 82,0% y una especificidad del 97,8%, lo que refleja una clara prioridad por la especificidad, en línea con su finalidad clasificatoria **(84)**.

El proceso se organiza en tres pasos secuenciales. En primer lugar, debe existir un criterio de entrada, definido por afectación clínica o radiológica típica en al menos uno de los órganos diana (páncreas, vías biliares, órbitas, glándulas lagrimales, glándulas salivales, retroperitoneo, riñón, aorta, paquimeninge o tiroides) o por una biopsia compatible de uno de estos órganos. En segundo lugar, se aplican criterios de exclusión clínicos, serológicos, radiológicos e histopatológicos; la presencia de cualquiera de ellos impide la clasificación. Por último, se asigna una puntuación ponderada a distintos dominios clínicos, serológicos, radiológicos e histológicos, y los casos con una puntuación total ≥20 pueden clasificarse como ER-IgG4.

Su principal ventaja frente a los sistemas japoneses previos es que permiten clasificar algunos casos incluso sin biopsia o sin elevación sérica de IgG4, siempre que el conjunto de hallazgos disponibles resulte suficientemente característico y no existan criterios de exclusión. No obstante, debe recordarse que se trata de criterios de clasificación y no de diagnóstico, por lo que no sustituyen al juicio clínico en la práctica asistencial habitual (véase el Anexo 3).

1.7. Marcadores de actividad

En la práctica, el seguimiento de la ER-IgG4 requiere una valoración integral que combine datos clínicos, exploración física, analítica y pruebas de imagen, integrando la actividad inflamatoria, el daño acumulado y la repercusión funcional, dado que ningún marcador aislado refleja con precisión la actividad global de la enfermedad **(118)**.

1.7.1. Responder Index

El IgG4-RD Responder Index (IgG4-RD RI), desarrollado por Carruthers, fue diseñado para cuantificar de forma estandarizada la actividad de la enfermedad y su evolución a lo largo del seguimiento en la ER-IgG4 **(119)**. En cada visita, valora de forma sistemática la afectación de cada órgano o localización mediante una puntuación de 0 a 4, según el grado de actividad, mejoría o empeoramiento, e incorpora además información sobre la necesidad de tratamiento urgente y la posible existencia de daño orgánico ya establecido. Cuando una localización requiere tratamiento urgente, la puntuación se duplica. De forma complementaria, incluye

la evolución de la IgG4 sérica y el registro de la exposición reciente a glucocorticoides. En su validación internacional, el índice mostró buena reproducibilidad interobservador e intraobservador, así como una elevada correlación con la valoración global del clínico y sensibilidad para detectar cambios tras el inicio del tratamiento (118). Entre sus limitaciones, debe señalarse que la presencia de síntomas no modifica directamente la puntuación final y que el daño orgánico acumulado tampoco forma parte del cálculo de actividad, lo que dificulta su interpretación en fases avanzadas o en fenotipos predominantemente fibróticos. Además, la IgG4 sérica puede permanecer elevada en pacientes en remisión clínica, con el consiguiente riesgo de sobreestimar la actividad real. Aun con estas limitaciones, el IgG4-RD RI sigue siendo el instrumento validado y más utilizado para evaluar actividad en ensayos clínicos y estudios observacionales internacionales (véase el Anexo 4) (119).

1.7.2. Damage Index

El desarrollo del IgG4-RD Damage Index (DI) respondió a la necesidad de disponer de una herramienta específica para cuantificar el daño orgánico acumulado en la ER-IgG4, aspecto que no queda suficientemente reflejado en el Responder Index (120). Propuesto por el Chinese IgG4-RD Consortium, el índice incluye 14 dominios y 39 ítems, y evalúa secuelas persistentes atribuibles tanto a la enfermedad como a sus tratamientos, además de la aparición de neoplasias. En este contexto, el daño se define como una alteración irreversible o persistente durante al menos 6 meses desde el diagnóstico. Aunque se concibe como una medida acumulativa, los autores reconocen que algunas lesiones inicialmente interpretadas como daño pueden reducirse con el tiempo, lo que obliga a reevaluar su significado clínico. La publicación inicial mostró una validación satisfactoria y capacidad para diferenciar entre daño estable y daño progresivo (véase el Anexo 5).

1.7.3. 18F-FDG PET-TC

Es una herramienta complementaria útil para valorar la actividad de la ER-IgG4 y monitorizar la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con afectación multiorgánica (118). En una serie japonesa, el número de órganos con captación y los parámetros volumétricos del 18F-FDG PET-TC, en particular el volumen metabólico tumoral (MTV) y la glucólisis lesional total (TLG), mostraron correlación con la carga inflamatoria y disminuyeron de forma significativa tras el tratamiento (121). De forma similar, estudios posteriores han confirmado que los parámetros semicuantitativos, volumétricos y visuales descienden tras el tratamiento y se correlacionan con la mejoría clínica, incluido el IgG4-RD Responder Index (122).

Además, una mayor carga metabólica basal, estimada mediante la glucólisis lesional total, podría asociarse a un mayor riesgo de recaída tras la inducción con glucocorticoides, aunque este hallazgo requiere validación adicional en cohortes independientes (123).

1.7.4. Reactantes de inflamación

La PCR y la VSG son reactantes de fase aguda inespecíficos que, en la ER-IgG4, suelen ser normales o solo discretamente elevados, incluso en presencia de afectación multiorgánica. En una cohorte multicéntrica japonesa de 334 pacientes, la mediana de PCR fue de 0,1 mg/dL y el 90% presentó valores inferiores a 1 mg/dL (124). En general, cuando se elevan, lo hacen de forma moderada, aunque en determinados fenotipos, especialmente en la afectación retroperitoneal y periaórtica, sus valores tienden a ser más altos que en otras formas de la enfermedad (94). Una elevación marcada, sobre todo de la PCR, debe hacer considerar diagnósticos alternativos.

1.8. Tratamiento

El objetivo del tratamiento es inducir y mantener la remisión. Aunque las opciones son comunes a todos los fenotipos, la indicación se individualiza según el órgano afectado y las características del paciente.

El tratamiento está indicado en la enfermedad activa sintomática y en pacientes con afectación orgánica con riesgo de daño irreversible, aunque la sintomatología sea escasa o ausente. Esto cobra especial importancia en la afectación pancreatobiliar, renal, retroperitoneal, vascular o meníngea, donde la progresión fibroinflamatoria puede ser subclínica (125). La actitud expectante queda reservada a casos muy seleccionados (linfadenopatía aislada o aumento leve y asintomático de glándulas submandibulares o lagrimales) siempre con seguimiento estrecho (126).

1.8.1. Inducción

Los glucocorticoides son la primera línea de tratamiento de inducción. La pauta inicial más utilizada es prednisona o prednisolona a dosis de 0,5–0,6 mg/kg/día, aunque en situaciones de mayor gravedad puede emplearse hasta 1 mg/kg/día. La respuesta suele ser rápida durante las primeras 2–4 semanas, con mejoría clínica, reducción del tamaño de las lesiones y descenso de los marcadores analíticos. Una vez confirmada la respuesta, se recomienda una reducción progresiva de la dosis, en función de la evolución clínica, analítica y radiológica (127).

La monoterapia con glucocorticoides no siempre logra mantener la remisión, especialmente en pacientes con afectación multiorgánica, alta carga inflamatoria o mayor riesgo de recaída. En estos casos puede plantearse desde fases iniciales el inicio de un ahorrador de glucocorticoides (24). Entre las opciones terapéuticas disponibles, la evidencia más consistente apoya la depleción de células B con Rituximab; por el contrario, los inmunosupresores convencionales, como azatioprina, micofenolato mofetilo o metotrexato, cuentan sobre todo con datos observacionales y muestran un beneficio menos uniforme. Rituximab es, hasta la fecha, el biológico más utilizado en la ER-IgG4 y ha mostrado eficacia tanto para inducción como para prevención de recaídas. Se han empleado dos pautas principales: dos infusiones de 1 g separadas por 15 días o cuatro infusiones semanales de 375 mg/m² (128). En el estudio prospectivo abierto de Carruthers et al. el 97% de los pacientes presentó respuesta clínica y el 47% alcanzó remisión completa a los 6 meses sin glucocorticoides concomitantes. Más recientemente, el ensayo fase III MITIGATE demostró que inebilizumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD19, redujo el riesgo de brote frente a placebo en un 87%; tras estos resultados, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó en abril de 2025 inebilizumab para el tratamiento de adultos con ER-IgG4 (129).

1.8.2. Mantenimiento

La necesidad de tratamiento de mantenimiento no está plenamente consensuada, pero suele considerarse en pacientes con alto riesgo de recaída, afectación multiorgánica, niveles séricos elevados de IgG4, eosinofilia o mayor actividad al diagnóstico. En conjunto, la tasa de recaída tras la inducción se sitúa aproximadamente en torno al 40%, aunque varía según el fenotipo y la estrategia terapéutica empleada (130). En la práctica, las opciones más utilizadas son los glucocorticoides a bajas dosis, los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales y rituximab.

En algunas series, sobre todo japonesas, se ha propuesto mantener prednisona a dosis bajas, habitualmente 2,5–5 mg/día, durante 1–3 años, estrategia que puede reducir el riesgo de recaída, aunque no lo elimina. No obstante, esta práctica no está universalmente aceptada y debe ponderarse frente a la toxicidad acumulada de los glucocorticoides **(24)**. Actualmente, Rituximab es la estrategia de mantenimiento con mejor respaldo observacional. En enfermedad pancreatobiliar relacionada con IgG4, el mantenimiento con rituximab redujo la tasa de recaída a 3 años del 45% al 11%, aunque a costa de un mayor riesgo infeccioso **(131)**. Además, series posteriores sugieren que una pauta de retratamiento cada 6 meses o guiada por repoblación de células B durante aproximadamente 2 años puede prolongar la remisión en un subgrupo de pacientes. Sin embargo, la duración óptima del mantenimiento sigue sin estar definida **(132)**.

2. Hipótesis

2. Hipótesis

La hipótesis de este trabajo es que ninguno de los criterios de clasificación actuales de la ER-IgG4 clasifica por igual a todos los pacientes, sino que depende de su fenotipo clínico. Además, también hipotetizamos que los nuevos marcadores, como los plasmablastos o las citocinas, podrían aportar información útil para la monitorización de la actividad de los pacientes con ER-IgG4.

Justificación de la hipótesis

La ER-IgG4 es una enfermedad sistémica poco frecuente cuyo diagnóstico y seguimiento siguen siendo un reto en la práctica clínica. Su marcada heterogeneidad fenotípica, junto a la existencia de múltiples criterios de clasificación con enfoques distintos y la falta de biomarcadores que reflejen con fiabilidad la actividad de la enfermedad, justifica la necesidad de evaluar de forma sistemática tanto el rendimiento de dichos criterios como la utilidad de nuevos parámetros inmunológicos.

Concretamente,

- Los criterios de clasificación disponibles no son equivalentes. Los criterios de Okazaki, Umehara y ACR/EULAR parten de enfoques distintos y no han sido comparados sistemáticamente en cohortes de práctica clínica real, por lo que su rendimiento es desconocido.

- Dado que la ER-IgG4 presenta una marcada heterogeneidad fenotípica, es probable que los criterios actuales no clasifiquen con igual precisión a todos los subgrupos.

- La elección del criterio afecta directamente a la comparabilidad de estudios.

- Los biomarcadores convencionales presentan limitaciones importantes para monitorizar la actividad de la enfermedad: la IgG4 sérica puede ser normal en pacientes con enfermedad activa y, al mismo tiempo, elevarse en otras patologías, lo que compromete su utilidad tanto diagnóstica como en el seguimiento.

- Las citocinas, sus cocientes y los plasmablastos constituyen buenos candidatos para monitorizar la actividad de la enfermedad, dado que, al estar directamente vinculados a la fisiopatología de la ER-IgG4, reflejan con mayor fidelidad la actividad inflamatoria real que los parámetros convencionales.

- Son escasos los estudios que evalúan de forma integrada la actividad de la enfermedad, los tratamientos y los biomarcadores inmunológicos.

3. Objetivos

3. Objetivos

Objetivo principal

Evaluar la utilidad y concordancia de los criterios de clasificación disponibles en la ER-IgG4, valorando su capacidad para clasificar pacientes de forma homogénea, e identificar nuevos biomarcadores de actividad comparándolos con los clásicos para determinar cuáles ofrecen mayor utilidad en la monitorización de la enfermedad.

Objetivos secundarios

1. Comparar el rendimiento de los criterios de Okazaki (2009), Umehara (2012) y ACR/EULAR (2019) en una cohorte retrospectiva, analizando su capacidad de clasificación y su concordancia en práctica clínica real.

2. Analizar el rendimiento de los criterios de clasificación según el fenotipo clínico para identificar cuáles resultan más útiles según el órgano o territorio afectado.

3. Evaluar la utilidad de los biomarcadores inmunológicos, incluidos plasmablastos, concentraciones de citocinas (IL-1β, IL-10, IL-13, IFN-γ, IL-5, IL-4 e IL-21), así como sus cocientes, en la valoración de la actividad de la ER-IgG4, en comparación con los marcadores convencionales.

4. Explorar la utilidad de estos biomarcadores en la monitorización evolutiva y terapéutica de la ER-IgG4, analizando su relación con la respuesta al tratamiento.

4. Compendio de publicaciones

4. Compendio de publicaciones

4.1. Artículo 1

Comparative Analysis of Classification Criteria in IgG4-Related Disease and Evaluating Diagnostic Accuracy from a Retrospective Cohort in Clinical Practice. Publicado en Diagnostics (Basel), año 2024, volumen 14, número 22, artículo 2583. La revista presenta un Journal Impact Factor 2024 de 3,3 y se sitúa en el primer cuartil (Q1) en la categoría Medicine, General & Internal del JCR.

diagnostics

MDPI

Article

Comparative Analysis of Classification Criteria in IgG4-Related Disease and Evaluating Diagnostic Accuracy from a Retrospective Cohort in Clinical Practice

Marta Lopez-Gomez [1,2,3,*,†], Patricia Moya-Alvarado [3,4,5,*,†], Hye Sang Park [4,5], Mar Concepción Martín [6], Sara Calleja [7], Helena Codes-Mendez [3,4,5], Berta Magallares [3,5], Iván Castellví [3,4,5], Antonio J. Barros-Membrilla [8], Ana Laiz [4,5], César Diaz-Torné [4,5], Luis Sainz [4,5], Julia Bernárdez [5], Laura Martínez-Martinez [7] and Hèctor Corominas [3,4,5]

1 Rheumatology Department, Hospital Universitario Araba, 01009 Vitoria, Spain
2 Instituto de Investigación Biomédica BIORABA, Hospital Universitario Araba, 01009 Vitoria, Spain
3 Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), 08193 Barcelona, Spain; hcodes@santpau.cat (H.C.-M.); berpauma@hotmail.com (B.M.); icastellvi@santpau.cat (I.C.); hcorominas@santpau.cat (H.C.)
4 Institut de Recerca Sant Pau (IR SANT PAU), 08041 Barcelona, Spain; hsang@santpau.cat (H.S.P.); alaiz@santpau.cat (A.L.); cdiazt@santpau.cat (C.D.-T.); lsainz@santpau.cat (L.S.)
5 Rheumatology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 08025 Barcelona, Spain; juliabernardez8@gmail.com
6 Gastroenterology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 08025 Barcelona, Spain; mconcepcion@santpau.cat
7 Immunology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB Sant Pau, UAB, 08025 Barcelona, Spain; scallejavara@gmail.com (S.C.); lmartinezma@santpau.cat (L.M.-M.)
8 Cardiology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 08025 Barcelona, Spain; abarros@santpau.cat
* Correspondence: marta.lopezigomez@osakidetza.eus (M.L.-G.); pmoyaa@santpau.cat (P.M.-A.)
† These authors contributed equally to this work.

check for updates

Citation: Lopez-Gomez, M.; Moya-Alvarado, P.; Park, H.S.; Martín, M.C.; Calleja, S.; Codes-Mendez, H.; Magallares, B.; Castellví, I.; Barros-Membrilla, A.J.; Laiz, A.; et al. Comparative Analysis of Classification Criteria in IgG4-Related Disease and Evaluating Diagnostic Accuracy from a Retrospective Cohort in Clinical Practice. *Diagnostics* **2024**, *14*, 2583. https://doi.org/10.3390/diagnostics14222583

Academic Editor: Sonu M. M. Bhaskar

Received: 17 September 2024
Revised: 12 November 2024
Accepted: 14 November 2024
Published: 17 November 2024

Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Abstract: Introduction: We conducted a comprehensive comparative analysis of the Okazaki, Umehara, and American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) classification criteria for diagnosing immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD). Materials and Methods: A retrospective study was conducted in a single tertiary hospital, using expert clinical judgment as the gold standard. We compared the diagnostic accuracy of the Okazaki, Umehara, and ACR/EULAR criteria in a cohort of 41 patients with suspected IgG4-RD. We assessed sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values for each criterion, and conducted a separate analysis based on four IgG4-RD subtypes. Results: A total of 30 patients were confirmed to have IgG4-RD and 11 were identified as mimickers. The Umehara criteria demonstrated the highest sensitivity (83.33%), followed by the ACR/EULAR 2019 (66.67%) and Okazaki (60.0%) criteria. All three criteria exhibited 100% specificity, with overall diagnostic accuracy ranging from 70% to 88%. The areas under the curve (AUC) were 0.917 (Umehara), 0.800 (Okazaki), and 0.833 (ACR/EULAR 2019), indicating significant diagnostic effectiveness ($p < 0.000$). Subtype analysis revealed that the Umehara and ACR/EULAR 2019 criteria were more effective in diagnosing pancreato-hepato-biliary involvement (subtype 1), while the Okazaki and ACR/EULAR 2019 criteria were more effective in diagnosing retroperitoneal fibrosis and/or aortitis (subtype 2). Conclusions: Our study provides valuable insights into the diagnostic performance of the Okazaki, Umehara, and ACR/EULAR criteria for a cohort of patients with suspected IgG4-RD. The Umehara criterion demonstrated the highest sensitivity, suggesting its potential utility for screening purposes, while all three criteria showed consistent specificity.

Keywords: IgG4; diagnostic criteria; ACR/EULAR

| Compendio de publicaciones |

1. Introduction

Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) is an immune-mediated chronic disorder characterized by intense inflammation, fibrosis, infiltration, and elevated IgG4 levels in peripheral blood affecting multiple organs [1–3]. This fibroinflammatory condition is characterized by an initial inflammatory phase driven by antigen-experienced lymphocytes secreting pro-fibrotic molecules, followed by a fibrotic phase marked by dense stromal reactions and leading to tissue distortion and organ damage.

While IgG4 antibodies normally resolve inflammation, in IgG4-RD, they may synergize with cytotoxic T cells to induce tissue injury. The antigens triggering the disease and the reasons for organ specificity remain unclear but suggest a breach of immunological tolerance as the potential initiating event [4]. IgG4-RD poses diagnostic challenges as it is often confused with neoplasms, infections, or other immunological conditions due to shared clinical, serological, and pathological features [5].

Although the prevalence of IgG4-RD in Europe has not specifically been described to date, it is estimated to be around 4.6 per 100,000 individuals, with a higher incidence among persons aged over 60 [6]. A multicenter observational study by Fernandez et al. [7] identified 55 Spanish patients with IgG4-RD, making this the largest series reported in Spain and contributing to an understanding of the disease. Singly [1] published estimates suggesting that the average time from symptom onset to disease diagnosis is two years.

Despite growing interest and scientific advances, diagnosing IgG4-RD remains a significant challenge for clinicians due to its complexity and heterogeneity. Moreover, IgG4-RD requires an integrated approach, involving comprehensive evaluation and proper coordination among different medical specialties.

The organs most frequently affected are the pancreas, retroperitoneum, salivary glands, and lymph nodes [7]. The average number of affected organs is 2.9 and isolated involvement of a single organ is very uncommon [4].

The IgG4-RD predilection for certain organs has been known since early on, although comprehensive assessments of consistent patterns in clinical manifestations were lacking until 2019, when, applying latent class analysis to an international cohort, the American College of Rheumatology (ACR)/European League against Rheumatism (EULAR) developed classification criteria for four homogeneous phenotypes of IgG4-RD, as follows: pancreato-hepato-biliary disease (31%), retroperitoneal fibrosis and/or aortitis (24%), head/neck-limited disease (22%), and Mikulicz syndrome with systemic involvement (22%) [1]. Notably, patients within each phenotype shared distinctive clinical, epidemiological, and serological features. Patients with head/neck limited disease were more likely to be female, Asian, and younger, and more frequently required histological confirmation for diagnosis. Patients with pancreato-hepatobiliary disease were more often referred to the emergency department due to symptom flare-ups. In the retroperitoneal fibrosis and Mikulicz syndrome patients, inflammatory markers were significantly higher and lower, respectively. Finally, patients with Mikulicz syndrome and systemic involvement had the highest median serum IgG4 concentrations [1]. This classification provides a framework for recognizing IgG4-RD phenotypes, enabling the description of biological differences, the assessment of biomarker performance in homogeneous cohorts, and the search for personalized follow-up and therapeutic strategies.

While no genetic risk factors have been definitively linked to gender differences in IgG4-RD, environmental factors like smoking and occupational exposures are more frequently observed in male patients, potentially contributing to the higher prevalence of the disease in men [8–11].

Definitive diagnosis requires rigorous clinical–pathological correlation, as clinical, laboratory, and imaging findings are often non-specific [12]. Serum IgG4 elevation (55–97% of cases) correlates with organ involvement but is of poor diagnostic utility [4,12]. The absence of disease-specific autoantibodies (e.g., ANCA, SSA/Ro, SSB/La, double-stranded DNA, RNP, and Sm), helps differentiate IgG4-RD from other autoimmune conditions [3]. Histological examination remains the diagnostic mainstay but can be challenging for

certain organs (such as the retroperitoneum and ocular cavity). Whole-body computed tomography (CT) or fludeoxyglucose F18 (18FDG)-positron emission tomography (PET) scans are recommended at diagnosis for staging and to identify accessible biopsy sites [13].

For the above reasons, classification criteria have been established based on joint evaluation of clinical, serological, and histological findings. The Okazaki criteria [14] (Appendix A), introduced in 2009, were the first to establish a standardized approach to IgG4-RD diagnosis. These criteria rely on a combination of clinical features, serological findings, and histological evidence. While their simplicity and high specificity make them suitable for initial screening, their low sensitivity requires further evaluation. The Umehara criteria [15] (Appendix B), proposed in 2012, expanded on the Okazaki criteria by incorporating additional clinical and serological parameters. They categorize cases into possible, probable, or definitive IgG4-RD. While this classification system has enhanced sensitivity compared to the Okazaki criteria, its complexity and lower specificity warrant cautious interpretation. Globally, despite clear clinical suspicion indicating the presence of the condition, neither of those diagnostic criteria are optimal, making accurate diagnosis and timely intervention not only challenging, but also underscores their inadequacy in terms of capturing the full spectrum of conditions and manifestations.

To adequately enhance the ability to identify and manage patients with IgG4-RD, the development of new criteria became imperative. In 2019, ACR/EULAR experts introduced novel classification criteria for IgG4-RD [16] (Appendix C), based on a three-stage approach that integrates clinical findings, serological data, and radiological findings. While the sensitivity (82–85%) of the ACR/EULAR 2019 criteria is the highest of the three sets of criteria, its complexity requires careful consideration. One notable advantage of the ACR/EULAR 2019 criteria is the ability to classify patients as having IgG4-RD even when obtaining a biopsy is challenging and/or serum IgG4 levels fall within the normal range despite clinical suspicion of IgG4-RD. Additionally, the ACR/EULAR 2019 criteria streamline the identification of homogeneous IgG4-RD cases in clinical trials, improving the availability and implementation of criteria in research settings.

While existing classification systems have individually advanced IgG4-RD diagnosis, a comprehensive comparative analysis of their clinical performance remains unexplored. As a rare, relatively novel, and often underdiagnosed condition due to low clinical suspicion and complex and unfamiliar classification criteria, IgG4-RD necessitates a thorough evaluation of existing diagnostic frameworks.

This study aims to address this critical knowledge gap by conducting a comparative analysis of the diagnostic performance (sensitivity, specificity, and accuracy) of the Okazaki, Umehara, and ACR/EULAR 2019 criteria for a cohort of confirmed IgG4-RD patients. The rationale for this research is multifaceted: (1) to optimize the diagnostic approach and facilitate timely and accurate diagnoses, crucial for appropriate management and prevention of organ damage; (2) to provide evidence-based guidance to clinicians on the most appropriate criteria for various clinical contexts, thereby potentially improving diagnostic accuracy and patient outcomes; and (3) to advance IgG4-RD research by identifying the most robust classification criteria, thereby enhancing the homogeneity of patient cohorts in clinical trials and observational studies, leading to more reliable and generalizable research findings. By offering a clearer understanding of the strengths and limitations of each set of criteria, we seek to contribute to more accurate diagnoses, more effective treatments, and better outcomes for patients with this challenging condition. Our comparative analysis is anticipated to offer valuable insights into the relative strengths and limitations of each set of criteria and provide a nuanced understanding of their applicability across diverse clinical scenarios. Ultimately, our study strives to fill a crucial knowledge gap, inform clinical practice, guide future research, and accelerate scientific progress regarding IgG4-RD, with the overarching goal of improving care for patients affected by this complex disorder.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Setting

A retrospective cross-sectional study was conducted at the rheumatology outpatient clinic of a tertiary hospital designated as a Spanish national reference center for systemic autoimmune diseases (XUEC CSUR, Hospital Sant Pau i de la Santa Creu, Barcelona, Spain). The study was approved by the Hospital Sant Pau i de la Santa Creu ethics committee following the good clinical practices protocol (IIBSP-EIG-2022-92) and was performed in accordance with the tenets of the 1964 Helsinki Declaration and its subsequent amendments.

2.2. Patients

All patients aged 18 years and older with suspected IgG4-RD based on clinical grounds and elevated IgG4 levels (>135 mg/dL) were included from January 2000 to January 2024. The patients were evaluated by experienced rheumatologists and categorized into two groups based on expert clinical judgment: those diagnosed as having and not having IgG4-RD (IgG4-RD group and non-IgG4-RD group, respectively).

2.3. Procedures

Obtained retrospectively from the hospital's electronic healthcare records were patient demographic data (sex, age, race) and disease-related variables, including clinical and laboratory parameters, histological findings, previous neoplasia, cause of death (any cause), and prescribed treatments.

The following specific clinical manifestations were also recorded: glandular involvement, pulmonary involvement, retroperitoneal fibrosis, autoimmune pancreatitis, renal involvement, aortitis, inflammatory aortic aneurysm, lower back pain, constitutional symptoms, fever, hypophysitis, pachymeningitis, orbital pseudotumor, and ocular involvement. Visceral involvement was assessed through imaging techniques including CT, PET, and/or nuclear magnetic resonance imaging (nMRI).

Recorded laboratory data included hemogram; total IgG and IgG4, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and tests results for the presence or absence of anti-extractable nuclear antigens (ENA), rheumatoid factor, antinuclear antibodies (ANA), and various disease-specific autoantibodies (including anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-neutrophil cytoplasmic, anti-double stranded DNA, anti-RNP, anti-Sm, and plasmablasts). IgG4 quantification was performed from peripheral blood samples by turbidimetry using the Optilite kit. Reference values at our hospital were 3.9–86 mg/dL, though the upper limit of normal serum IgG4 concentration was set to 135 mg/dL, a threshold commonly used in Japanese diagnostic criteria for IgG4-RD [13,14]. Plasmablasts were identified through flow cytometry based on the expression of surface proteins (CD19 + IgM − IgD − CD27 + $CD38^{high}$).

The three classification sets of criteria (Okazaki: present or absent; Umehara: possible, probable, definitive; ACR/EULAR 2019: present or absent and quantitative according to a weighted numeric score) were evaluated across the entire patient cohort and compared for the four IgG4-RD subtypes (pancreatic-hepato-biliary disease; retroperitoneal fibrosis and/or aortitis; head/neck-limited disease, and Mikulicz syndrome with systemic involvement) [1].

Finally, histopathological confirmation, where available, was obtained for patients in both the IgG4-RD and non-IgG4-RD groups. However, in some cases, particularly those with deep-seated fibrotic disease such as retroperitoneal fibrosis, histological confirmation was not possible due to the invasive nature of biopsy procedures and the associated clinical risks, including bleeding and vascular complications. The presence of the following histopathological features was also recorded: lymphoplasmacytic infiltration, obliterative phlebitis, and/or glandular fibrosis.

2.4. Statistical Analysis

Patient demographic, clinical, and biochemical data were summarized using percentages, means, and standard deviations (SD), or medians and interquartile ranges (IQR), depending on the characteristics of the variable. Differences in values of continuous variables between IgG4-RD and non-IgG4-RD groups were analyzed by Student's *t*-test or the Mann–Whitney U test. Categorical variables were compared between groups using chi-square or Fisher's exact tests. IgG4 subtypes in terms of either demographic or laboratory values were compared by analysis of variance (ANOVA) for continuous variables and the chi-square test for categorical variables.

Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (PPV) were calculated for the Okazaki, Umehara, and ACR/EULAR 2019 criteria (note that, for the sensitivity analysis of the Umehara criteria, the possible, probable, and definitive categories were either analyzed separately or collapsed into a single disease-positive category). Values were summarized using contingency tables for true positive (T+), false positive (F+), true negative (T−), and false negative (F−) values to obtain full information on sensitivity, specificity, and diagnostic odds ratios. A receiver operator characteristics (ROC) curve was plotted, and the area under the ROC curve (AUC) was calculated to evaluate the IgG4-RD diagnostic performance of each set of criteria.

All analyses were conducted for a significance level of 0.05. Analyses were performed using R v. 4.3.1 (R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

3. Results

3.1. General IgG4-RD Characteristics

Of the 41 patients with suspected IgG4-RD included in the study, 30 cases were confirmed as IgG4-RD based on expert clinical judgment and the remaining 11 cases were classified as non-IgG4-RD. The mean (SD) age at the time of IgG4-RD diagnosis was 61.79 (16.27).

Baseline characteristics for the IgG4-RD group and non-IgG4-RD group are described in Table 1. The definitive diagnoses of the 11 non-IgG4-RD patients were retroperitoneal fibrosis (n = 5), inflammatory aortic aneurysm (n = 3), autoimmune pancreatitis (n = 2), and hypophysitis (n = 1).

Table 1. Patient clinical characteristics (n = 41).

	IgG4-RD (n = 30)	**Non-IgG4-RD (n = 11)**	***p* Value**
Sex (male)	25 (83.3%)	4 (36.3%)	0.007
Race			
- Caucasian	28 (96.6%)	10 (90.9%)	0.47
- Asian	1 (3.4%)	1 (9.1%)	
Weight (kg), median (IQR)	83 (70.5–100.8)	84 (73.7–89.5)	0.665
Arterial hypertension	14 (46.7%)	4 (36.4%)	0.726
Dyslipidemia	14 (46.7%)	4 (36.4%)	0.726
Ischemic heart disease	6 (20%)	2 (18.2%)	1
Non-hematological neoplasia	1 (3.3%)	0 (0%)	1

Table 1. *Cont.*

	IgG4-RD (n = 30)	Non-IgG4-RD (n = 11)	p Value
Glandular involvement	4 (13.3%)		
- 1 set	2 (6.7%)	0 (0%)	1
- >2 sets	2 (6.7%)		
Pulmonary involvement			
- Peri-bronchovascular and septal thickening	5 (16.7%)	1 (9.1%)	
- Paravertebral-like thorax soft tissue	0 (0%)	0 (0%)	1
- Wall thickening of thoracic aorta	0 (0%)	0 (0%)	
Pancreatic involvement	10 (33.3%)	3 (27.27%)	
- Lobulation loss	1 (3.3%)	0 (0%)	
- Low density capsule edging	2 (6.7%)	2 (18.2%)	0.557
- Pancreatic and biliary injury	7 (23.3%)	1 (9.1%)	
Renal involvement	14 (46.7%)	1 (9.1%)	
- Hypocomplementemia	3 (10%)	0 (0%)	
- Thickening of renal pelvis	3 (10%)	1 (9.1%)	0.267
- Bilateral low-density renal cortex	8 (%)	0 (0%)	
Retroperitoneal involvement	17 (56.7%)	4 (36.4%)	
- Wall thickening of abdominal aorta	7 (23.3%)	2 (18.2%)	
- Iliac or infrarenal aortic soft peripheral tissue	10 (33.3%)	2 (18.2%)	0.593
Fever	3 (10%)	0 (0%)	0.551
Constitutional syndrome	3 (10%)	0 (0%)	0.551
Lower back pain	6 (20%)	0 (0%)	0.167
Hydronephrosis	3 (10%)	0 (0%)	0.551
Aneurysm	10 (33.3%)	3 (27.3%)	1
Hypophysitis	1 (3.3%)	1 (9.1%)	0.47
Pachymeningitis	1 (3.3%)	0 (0%)	0.268

Table 1. *Cont.*

	IgG4-RD (n = 30)	Non-IgG4-RD (n = 11)	p Value
Orbital pseudotumor	0 (0%)	0 (0%)	1
Uveal involvement	0 (0%)	0 (0%)	1
Sclera involvement	1 (9.1%)	0 (0%)	0.268
IgG, median (IQR)	1196 (979.2–1536.2)	1137 (1006.5–1250)	0.233
IgG4, median (IQR)	90.5 (40.8–154.5)	47.0 (33.5–86)	0.05
Plasmablasts, median (IQR)	993.0 (255.5–1628.2)	24 (0–101)	0.004

Comparative analysis of the IgG4-RD (n = 30) and non-IgG4-RD (n = 11) groups revealed several significant differences. In the IgG4-RD group, males were more prevalent (83.3% vs. 36.3%; p = 0.007), median serum IgG4 levels were higher (90.5 vs. 47.0; p = 0.05), and the median plasmablast count in peripheral blood was significantly more elevated (993.0 vs. 24; p = 0.004). These findings highlight the utility of elevated IgG4 as a biomarker for diagnosing IgG4-RD and underscore the importance of integrating both clinical characteristics with serological biomarkers for accurate diagnosis.

All 30 patients in the IgG4-RD group had negative results for rheumatoid factor, ANA, and ENA.

Histological data are summarized in Table 2. Samples were obtained from nine patients in the IgG4-RD group, compared to just one patient in the non-IgG4-RD group (34.6% vs. 9.09%; p = 1.000). A notable limitation of this study is the lack of histological confirmation for most of the non-IgG4-RD patients. This was primarily due to the clinical presentation of these subjects, who exhibited retroperitoneal fibrosis associated with aortic aneurysm and mildly elevated serum IgG4 levels. The potential risks of retroperitoneal biopsies in such cases, including bleeding and vascular complications, were deemed to outweigh the diagnostic benefits.

Table 2. Histological characteristics.

	IgG4-RD (n = 30)	Non-IgG4-RD (n = 11)	p-Value
Histology	9 (34.6%)	1 (9.09%)	1.000
Histological location - Liver - Adenopathy - Salivary gland - Abdominal mass - Pleura - Renal	 1 (11.1%) 1 (11.1%) 2 (22.2%) 2 (22.2%) 1 (11.1%) 2 (22.2%)	1 (100.0%)	
Plasma cells	8 (88.9%)	1 (100.0%)	0.200
Phlebitis	2 (22.2%)	0 (0.0%)	1.000
Fibrosis	2 (22.2%)	0 (0.0%)	1.000

While no patients in the non-IgG4-RD group received intravenous methylprednisolone (IV-MTPD) boluses or steroid therapy, all patients in the IgG4-RD group underwent treatment with these interventions. This stark contrast in treatment approaches highlights a

key difference in the management of the two patient cohorts. Two patients (6.7%) in the IgG4-RD group who received IV-MTPD boluses followed by oral prednisone (median dose (IQR) 55 (30–60) mg) as initial treatment showed a statistically significant difference ($p < 0.001$) compared to the non-IgG4-RD group. Additionally, four patients (13.3%) required treatment with rituximab (500 mg), administered in two infusions separated by 15 days and a maintenance dose over two weeks every six months.

3.2. Okazaki, Umehara, and ACR/EULAR 2019 Criteria

We evaluated these criteria in a cohort of 41 patients, including 30 with confirmed IgG4-RD and 11 without IgG4-RD.

Of the 30 patients diagnosed with IgG4-RD, 18 (60%) met the Okazaki criteria; 25 (83.33%) met the Umehara criteria, including 6 (20%) definitive, 2 (6.7%) probable, and 17 (56.7%) possible cases; and 20 (66.7%) met the ACR/EULAR 2019 criteria, with a median (IQR) value of 20.0 (20–44).

Table 3 summarizes the diagnostic performance of the Okazaki, Umehara, and ACR/EULAR 2019 criteria.

Table 3. Okazaki, Umehara, and ACR/EULAR 2019 diagnostic performance.

METRIC	OKAZAKI	UMEHARA	ACR/EULAR 2019
Confirmed IgG4-RD patients ($n = 30$)	18 (60%)	25 (83.33%)	20 (66.67%)
Sensitivity [95% CI]	60% [40.6–77.34%]	83.33% [65.28–94.36%]	66.67% [47.19–82.71%]
Specificity [95% CI]	100% [71.51–100%]	100% [71.51–100%]	100% [71.51–100%]
Accuracy [95% CI]	70.73% [54.46–83.87%]	87.8% [73.8–95.92%]	75.61% [59.7–87.64%]
Positive predictive value [95% CI]	100% [81.47–100%]	100% [86.28–100%]	100% [83.16–100%]
Negative predictive value [95% CI]	47.83% [26.82–69.41%]	68.75% [41.34–88.98%]	52.38% [29.78–74.29%]
Negative likelihood ratio [95% CI]	40% [25.81–62%]	16.67% [7.49–37.1%]	33.33% [20.1–55.29%]

Note: CI = confidence interval.

For the 30 IgG4-RD patients, sensitivity was highest for the Umehara criteria (83.33%; 95% CI: 65.28–94.36%), which correctly identified 25 patients, followed by the ACR/EULAR 2019 criteria (66.67%; 95% CI: 47.19–82.71%), identifying 20 patients, and the Okazaki criteria (60%; 95% CI: 40.6–77.34%), identifying 18 patients. Further stratification of patients according to the Umehara criteria into possible, probable, or definitive IgG4-RD, the sensitivity values were 56.67% (95% CI: 37.43–74.54%), 6.67% (95% CI: 0.82–22.07%), and 20% (95% CI: 7.71–38.57%), respectively.

Specificity for all three criteria was 100% (95% CI: 71.51–100%), with all 11 non-IgG4-RD patients correctly identified, and resulting in a PPV of 100% for each set of criteria.

Accuracy was highest for the Umehara criteria, which correctly classified 87.8% (95% CI: 73.8–95.92%) of the patients, followed by the ACR/EULAR 2019 criteria (75.61%; 95% CI: 59.7–87.64%) and the Okazaki criteria (70.73%; 95% CI: 54.46–83.87%).

The NPV was highest for the Umehara criteria at 68.75% (95% CI: 41.34–88.98%), followed by the ACR/EULAR 2019 criteria, at 52.38% (95% CI: 29.78–74.29%), and the Okazaki criteria, at 47.83% (95% CI: 26.82–69.41%).

The AUC values (Figure 1) were 0.917 for the Umehara criteria, 0.800 for the Okazaki criteria, and 0.833 and 0.864 for the ACR/EULAR 2019 criteria and numeric score, respectively, with all values showing significant diagnostic performance ($p < 0.000$).

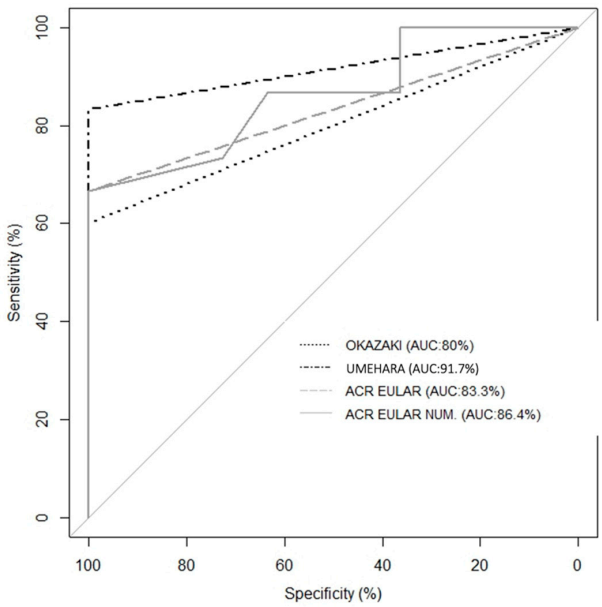


Figure 1. Area under the curve for the Okazaki, Umehara, and ACR/EULAR criteria.

3.3. Description of IgG4-RD Subtypes

The analysis of IgG4-RD subtypes revealed distinct patterns across four identified groups (Table 4). Subtype 1, comprising 26.7% of cases, was characterized by a strong male predominance (87.5%) and the most pronounced pancreatic involvement, with 75% of cases showing pancreatic–biliary injury. Subtype 2 was the most prevalent subtype, comprising 19 patients (63.3%). Was especially associated with hypertension (p = 0.066), aneurysms (47.4%) and retroperitoneal involvement. Pulmonary manifestations, specifically peribronchovascular and septal thickening, were exclusive to this subtype (26.3% of cases). Subtype 3 (head/neck-limited) was represented by a single case, limiting comparative analysis. Subtype 4 (Mikulicz-systemic involvement), with only two cases, showed a tendency for systemic manifestations, including aneurysm in one case.

Table 4. IgG4 subtypes.

| Compendio de publicaciones |

	SUBTYPE 1 Pancreato-Hepato-Biliary *n* = 8 (26.7%)	**SUBTYPE 2 Retroperitoneal +/− Aortitis *n* = 19 (63.3%)**	**SUBTYPE 3 Head/Neck-Limited *n* = 1 (3.3%)**	**SUBTYPE 4 Mikulicz-Systemic Involvement *n* = 2 (6.7%)**	***p* Value**
Gender (male)	7 (87.5%)	16 (84.2%)	1 (100%)	1 (50%)	0.592
Race					
- Caucasian	8 (100%)	18 (94.7%)	1 (100%)	2 (100%)	1
- Asian	0 (0%)	1 (5.3%)	0 (0%)	0 (0%)	
Arterial hypertension	2 (25%)	12 (63.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0.066
Dyslipidemia	3 (37.5%)	10 (52.6%)	0 (0%)	1 (50%)	0.83
Ischemic heart disease	0 (0%)	6 (31.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0.321

Table 4. *Cont.*

	SUBTYPE 1 Pancreato-Hepato-Biliary *n* = 8 (26.7%)	**SUBTYPE 2 Retroperitoneal +/− Aortitis *n* = 19 (63.3%)**	**SUBTYPE 3 Head/Neck-Limited *n* = 1 (3.3%)**	**SUBTYPE 4 Mikulicz-Systemic Involvement *n* = 2 (6.7%)**	***p* Value**
Non-hematological neoplasia	0 (0%)	1 (5.3%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Glandular involvement					
- 1 set	0 (0%)	2 (10.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1
- >2 sets	1 (12.5%)	1 (5.3%)	0 (0%)	0 (0%)	
Pulmonary involvement					
- Peri-bronchovascular and septal thickening	0 (0%)	5 (26.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0.483
- Paravertebral-like thorax soft tissue	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Pancreatic involvement					
- Lobulation loss	0 (0%)	1 (5.3%)	0 (0%)	0 (0%)	
- Low-density capsule edging	2 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<0.001
- Pancreatic-biliary injury	6 (75%)	1 (5.3%)	0 (0%)	0 (0%)	
Renal involvement					
- Hypocomplementemia	1 (12.5%)	2 (10.5%)	0 (0%)	0 (0%)	
- Thickening of renal pelvis	0 (0%)	3 (15.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0.914
- Bilateral low-density renal cortex	1 (12.5%)	6 (31.57%)	0 (0%)	1 (50%)	
Retroperitoneal involvement					
- Wall thickening of abdominal aorta	0 (0%)	7 (36.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0.001
- Iliac and infrarenal aortic soft peripheral tissue	0 (0%)	10 (52.6%)	0 (0%)	0 (0%)	

Table 4. *Cont.*

	SUBTYPE 1 Pancreato-Hepato-Biliary *n* = 8 (26.7%)	**SUBTYPE 2 Retroperitoneal +/− Aortitis *n* = 19 (63.3%)**	**SUBTYPE 3 Head/Neck-Limited *n* = 1 (3.3%)**	**SUBTYPE 4 Mikulicz-Systemic Involvement *n* = 2 (6.7%)**	***p* Value**
Fever	0 (0%)	2 (10.5%)	0 (0%)	1 (50%)	0.293
Constitutional syndrome	0 (0%)	2 (10.5%)	0 (0%)	1 (50%)	0.293
Lower back pain	0 (0%)	6 (31.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0.321
Hydronephrosis	0 (0%)	3 (15.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0.663
Aneurysm	0 (0%)	9 (47.4%)	0 (0%)	1 (50%)	0.037
Hypophysitis	1 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.367
Okazaki 2009 criteria					
- Not met	4 (50%)	7 (36.8%)	0 (0%)	1 (50%)	0.902
- Met	4 (50%)	12 (63.2%)	1 (100%)	1 (50%)	
Umehara 2012 criteria					
- Not met	0 (0%)	5 (26.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0.652
- Possible	4 (50%)	10 (52.6%)	1 (100%)	2 (100%)	
- Probable	1 (12.5%)	1 (5.3%)	0 (0%)	0 (0%)	
- Definitive	3 (37.5%)	3 (15.8%)	0 (0%)	0 (0%)	
ACR/EULAR 2019 criteria					
- Not met	2 (25%)	6 (31.6%)	1 (100%)	1 (50%)	0.653
- Met	6 (75%)	13 (68.4%)	0 (0%)	1 (50%)	
ACR/EULAR numeric value, median (IQR)	24.0 (19.8–34.0)	20.0 (12.0–23.5)	4.0 (4.0–4.0)	12.5 (8.2–16.8)	0.523
IgG, median (IQR)	1166.5 (853.2–1306.0)	1180.0 (985.5–1542.0)	1624.0 (1624.0–1624.0)	1355.5 (1261.8–1449.2)	0.390
IgG4, median (IQR)	72.0 (39.8–132.8)	84.0 (43.5–180.0)	153.0 (153.0–153.0)	297.0 (207.0–387.0)	0.45
Plasmablasts, median (IQR)	518.0 (0.0–862.2)	1005.0 (288.0–1657.5)	9680.0 (9680.0–9680.0)	1176.5 (1145.8–1207.2)	0.179

On comparing diagnostic criteria across groups, distinctive trends emerged. The diagnostic accuracies of Umehara's criteria and the ACR/EULAR 2019 criteria for subtype 1 were 50% and 75%, respectively. For subtype 2, ACR/EULAR 2019 demonstrated an accuracy of 68.4%, while the Okazaki's criteria exhibited an accuracy of 63.2%. These findings suggest that specific criteria may be more useful for the diagnosis of these particular subtypes. Finally, only the subtype 3 case met both Okazaki's and Umehara's criteria, while the two subtype 4 cases met Umehara's criteria.

4. Discussion

We evaluated the diagnostic performance of the Okazaki, Umehara, and ACR/EULAR 2019 IgG4-RD classification criteria for a cohort of 41 Spanish patients with suspected IgG4-RD, in 30 of whom the diagnosis was confirmed by expert clinical judgment. Sensitivity was highest for the Umehara criteria (83.3%), followed by the ACR/EULAR 2019 criteria (66.66%) and the Okazaki criteria (60.0%).

Regarding the Okazaki (2009) and Umehara (2011) criteria, sensitivity was suboptimal for our cohort, which would question their utility for IgG4-RD screening in clinical practice. For the ACR/EULAR 2019 criteria, our sensitivity value of 66.66% was lower than reported (85.5% and 82.0%) in the original validation studies [15]. This discrepancy can be attributed to several factors. Firstly, the inherent design of the ACR/EULAR 2019 criteria gives them a built-in advantage, as the pre-defined threshold values for sensitivity and specificity during the criteria development process effectively established a high pre-test probability. This approach inherently increased the likelihood of achieving superior diagnostic performance in the initial validation cohort. Secondly, our relatively small sample may have influenced our results, while potential differences between our cohort and the original validation cohorts (disease phenotypes, patient characteristics, geographic variations) may contribute to the observed differences. Consequently, the ACR/EULAR 2019 criteria may not achieve the same level of sensitivity when applied to different patient populations or in real-world clinical settings, as in our study. This underscores the importance of external validation studies in diverse populations to assess the true performance of diagnostic criteria outside their development cohort and to account for variations in patient demographics and clinical presentations across different settings.

Notably, in our cohort all three criteria demonstrated excellent specificity (100%) and PPV (100%). These findings align with previous studies highlighting the high specificity of these diagnostic criteria for IgG4-RD [13–15].

The Umehara criteria, when stratified into possible, probable, or definitive IgG4-RD categories, showed lower sensitivity than when stratified dichotomously (with/without IgG4-RD). This observation aligns with Carruthers et al. [11], who reported significantly reduced sensitivity (36%) when considering only the definitive category. These findings underscore the heterogeneous nature of IgG4-RD and the challenges associated with strict compliance with more stringent classification criteria in specific cases. To optimize diagnostic sensitivity and prevent the omission of true cases, our study highlights the importance of considering all classification criteria categories, rather than focusing solely on the category with the highest specificity.

Subgroup analysis revealed differing compliance patterns for the four IgG4-RD phenotypes (classified according to the Wallace et al. 2019 [1] categorization), suggesting the potential utility of applying specific criteria to identify certain disease subtypes.

In our cohort, retroperitoneal fibrosis and/or aortitis (subtype 2) was the most prevalent subtype, comprising 63.3% of our patients. This differs from the literature, which reports pancreato-hepato-biliary involvement (subtype 1) to be the most prevalent subtype, accounting for 31% of cases [1]. The greater prevalence of subtype 2 in our cohort can be attributed to the presence of a multidisciplinary specialized aorta monthly committee in our institution, which likely led to increased detection and referral of cases with retroperitoneal fibrosis and aortitis. The varying prevalence of subtypes in our cohort, along with differences in how well each subtype meets different diagnostic criteria, underscores the known heterogeneity of IgG4-related disease and highlights the challenges faced in creating universally applicable diagnostic criteria.

Aligning with previous reports advocating for customized diagnostic approaches based on phenotype-specific consideration [1,14,15], our findings underscore the importance of considering disease phenotypes when selecting appropriate diagnostic criteria. We found that the Umehara and ACR/EULAR 2019 criteria performed better for the pancreato-hepato-biliary subtype, whereas the Okazaki and ACR/EULAR 2019 criteria performed better for the retroperitoneal fibrosis and/or aortitis subtype [17]. Adams et al. [5] also found

that the ACR/EULAR 2019 criteria were more effective for both pancreato-hepato-biliary and retroperitoneal fibrosis and/or aortitis subtypes, corroborating Martinez-Calabuig et al. [18], who found that the ACR/EULAR 2019 criteria were superior to the Umehara and Okazaki criteria in diagnosing these subtypes. Those findings overall suggest that the ACR/EULAR 2019 criteria can play a crucial role in enhancing diagnostic accuracy for the IgG4-RD pancreato-hepato-biliary and retroperitoneal fibrosis and/or aortitis subtypes, thereby potentially improving patient care and outcomes.

The mean age of IgG4-RD diagnosis in our cohort was 61.79 years, which aligns with Brito-Zerón et al.'s [19] observation that the disease predominantly affects older adults.

Likewise, men predominated among our patients with an IgG4-RD diagnosis, highlighting potential sex-specific differences in disease presentation and susceptibility. Although no definitive disparity hypothesis is supported, men with IgG4-RD typically exhibit more a frequent involvement of organs such as the pancreas and kidneys, accompanied by a more active B-cell response [6].

The main strength of our study is the novelty of simultaneously comparing all three sets of criteria (Okazaki, Umehara, and ACR/EULAR 2019) in a cohort of IgG4-RD patients which, to our knowledge, is the first such comparison to date. While previous studies have compared the ACR/EULAR 2019 and the Umehara criteria separately, no single study has comprehensively evaluated the diagnostic performance of all three criteria sets concurrently. Additionally, our cohort includes patients representing all four IgG4-RD phenotypes, although, importantly, there was a significant imbalance in their distribution, in contrast with the leading ACR/EULAR groups [1]. In our cohort, subtypes 2 and 1 were predominant, while subtypes 3 and 4 were only anecdotally represented. This disproportionate distribution makes it challenging to draw robust conclusions regarding the latter two groups. Consequently, while our study provides some insights into the potential utility of specific criteria for different subtypes, the reliability of these insights varies considerably across subtypes.

The strict selection of patients with a high pretest probability of IgG4-RD (based on stringent inclusion criteria and comprehensive evaluation) likely contributed to the observed 100% PPV across all three criteria and minimized the inclusion of false negatives, while meeting the classification criteria significantly increased the likelihood of true positives. These findings highlight the clinical utility and reliability of the diagnostic criteria in accurately identifying IgG4-RD cases within our study cohort.

The main limitations are the small sample size, reflecting the low prevalence of the disease, and the single-center nature of our study. Further studies with larger sample sizes are necessary to achieve greater robustness. We plan to include all potential cases of IgG4-RD evaluated in our hospital for a future multicenter study to validate our results. Another key limitation was that enrolled patients were selected based on high clinical suspicion of IgG4-related disease and elevated IgG4 levels. This selection process may not have captured the full clinical spectrum of the condition, as patients presenting with subtle or atypical manifestations, or those with normal IgG4 levels despite active disease, could have been inadvertently excluded. To help mitigate this potential selection bias, the final diagnosis was determined through comprehensive evaluation by physicians with specialized expertise in IgG4-RD. However, this approach does not entirely eliminate the possibility that the study population may not be fully representative of the broader IgG4-RD patient population.

Additionally, since histopathological confirmation is crucial to diagnosing IgG4-RD in a non-negligible proportion of cases, a significant limitation was the small number of biopsies performed. Consequently, we may have inadvertently excluded a subset of patients with the disease. The paucity of biopsies in our cohort was due to the predominance of IgG4-RD subtype 2 (retroperitoneal fibrosis and aortitis). As reported in the literature, retroperitoneal fibrosis often presents with a fibrotic phenotype, meaning that tissue sampling is not only technically difficult (due to the deep-seated nature and proximity to vital structures) but may also yield limited diagnostic information (prominent fibrosis but

minimal inflammation) [20]. This makes diagnosis particularly challenging, especially in the absence of distinctive histopathological features. Therefore, despite the recognized importance of biopsy for definitive diagnosis, the anatomical and pathological characteristics of subtype 2 often render biopsies unfeasible or potentially hazardous, further complicating the diagnostic process. Consequently, while our study provides some insights into the potential utility of specific criteria for different subtypes, the reliability of these insights varies considerably across the subgroups due to their uneven representation.

5. Conclusions

This retrospective study provides a detailed comparative evaluation of the Okazaki, Umehara, and ACR/EULAR 2019 classification criteria for diagnosing IgG4-related disease (IgG4-RD) in a Spanish cohort. Although the overall sample size is small, our findings demonstrate that the Umehara criteria exhibit the highest sensitivity (83.33%), making them the most suitable for screening purposes. Meanwhile, all three sets of criteria showed perfect specificity and positive predictive value (PPV), effectively confirming the diagnosis of IgG4-RD.

The predominance of subtype 2 in our cohort, attributed to a specialized multidisciplinary approach at our center, further supports the importance of clinical context in the diagnosis of IgG4-RD. However, the uneven distribution of subtypes, particularly the underrepresentation of subtypes 3 and 4, limits the generalizability of our conclusions for these less prevalent subtypes.

The lack of histopathological confirmation in some cases, particularly in patients with deep-seated fibrotic disease, remains a limitation, emphasizing the need for alternative diagnostic strategies when biopsy is not feasible. Future multicenter studies with larger, more balanced cohorts and broader histopathological validation are needed to refine these diagnostic criteria and improve their applicability across different IgG4-RD phenotypes.

In summary, our results suggest that while no single set of criteria is universally optimal, the Umehara and ACR/EULAR 2019 criteria offer the highest diagnostic value, especially when applied to specific subtypes. The development of tailored diagnostic strategies based on disease phenotype, along with further validation in diverse populations, will be essential to improve the accuracy and utility of these criteria in clinical practice.

Author Contributions: Formal analysis, H.S.P.; Investigation, P.M.-A., M.C.M., S.C., H.C.-M., B.M., I.C., A.J.B.-M., A.L., C.D.-T., L.S., J.B., L.M.-M. and H.C.; Writing—original draft, M.L.-G. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by Sociedad Española de Reumatología.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee (IIBSP-EIG-2022-92) in 2021 in Hospital Sant Pau i de la Santa Creu, Barcelona, Spain.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The original contributions presented in the study are included in the article, further inquiries can be directed to the corresponding authors.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

Appendix A

Okazaki Criteria (Proposed by the Japanese Research Committee for IgG4-Related Systemic Sclerosing Disease) 2009

1. Focal or diffuse enlargement or lesions in one or more organs.
2. Serum IgG4 concentrations > 135 mg/dL
3. Histopathology
    (a) Lymphocytic and plasmocytic infiltrate with fibrosis, without neutrophilic infiltrate.

(b) IgG4 positive plasmocytic infiltrate greater than 10/cap or IgG4/IgG > 40% ratio of IgG4/IgG cells.
(c) Storiform fibrosis
(d) Obliterative phlebitis

The patient will be classified by meeting one of the following combinations of criteria:

- 1 + 2
- 1 + 3 (a + b)
- 2 + 3 (a + b)
- 3 (a + b + c + d)

Appendix B

Umehara Criteria 2011

1. Clinical examination showing characteristic diffuse/localized swelling or masses in one or more organs.
2. Hematologic examination showing elevated serum IgG4 concentrations (≥135 mg/dL).
3. Histopathologic examination showing:
   - Marked lymphocyte and plasmacyte infiltration and fibrosis.
   - IgG4-positive plasma cell infiltration: IgG4/IgG-positive cell ratio > 40% and >10 IgG4-positive plasma cells/high potency field (HPF).

The patient will be classified by meeting one of the following combinations of criteria: Definitive: (1) + (2) + (3); Probable: (1) + (3); Possible: (1) + (2)

Appendix C

ACR/EULAR 2019 Criteria

Exclusion Criteria

Clinical

- fever: recurrent temperature > 38 °C without clinical signs of infection
- lack of response to glucocorticoids at doses of at least 40 mg/day of prednisone (approx. 0.6 mg/kg/day) for 4 weeks

Serologic

- leukopenia or thrombocytopenia without alternative explanation
- peripheral eosinophilia > 3000 mm^3
- presence of ANCA antibodies
- presence of antinuclear antibodies anti-Ro, anti-La, anti-double-stranded DNA, anti-RNP, anti-Sm, anti-synthetase (e.g., anti-Jo1), antitopoisomerase III (Scl-70). This does not include antibodies of low specificity, such as rheumatoid factor, antinuclear antibodies (in screening), antimitochondrial antibodies, antimuscle smooth muscle antibodies, and antiphospholipid antibodies
- cryoglobulinemia.

Radiological

- radiological changes characteristic of neoplastic diseases or infections not sufficiently screened for
- rapid radiological progression
- anomalies in long bones compatible with Erdheim-Chester disease: multifocal osteosclerotic lesions in long bones
- splenomegaly: >14 cm without other explanations

Histopathologic

- cellular infiltrates that raise suspicion of a malignant neoplasm and have not been sufficiently analyzed

- markers related to an inflammatory myofibroblastic tumor
- evident neutrophilic inflammation
- necrotizing vasculitis
- evident necrosis (especially zonal necrosis)
- primary granulomatous inflammation
- characteristic signs of diseases related to macrophage/histiocyte disorders.

Histopathological

- cellular infiltrates that raise suspicion of a malignant neoplasm and have not been sufficiently analyzed
- markers related to an inflammatory myofibroblastic tumor
- evident neutrophilic inflammation
- necrotizing vasculitis
- evident necrosis (especially zonal necrosis)
- primary granulomatous inflammation
- characteristic signs of diseases related to macrophage/histiocyte disorders.

Exclusion of specific diseases

- multicentric Castleman's disease
- Crohn's disease
- ulcerative colitis
- Hashimoto's thyroiditis

Inclusion criteria: a point count should be performed.

Histopathology	
-biopsy that does not provide relevant information	0
-dense lymphocytic infiltrate	4
-dense lymphocytic infiltrate and obliterative phlebitis	6
-dense lymphocytic infiltrate and glandular fibrosis with or without obliterating phlebitis	13
Immunostaining	0–16
Serum IgG4 concentration	
-normal or undetermined	0
-above normal, but <2× upper limit of normal (ULN)	4
-from 2× to 5× LSN	6
≥5× LSN	11
Bilateral involvement of lacrimal glands, parotid, sublingual and submaxillary salivary glands	
-unaffected	0
-affectation of 1 pair	6
-involvement of ≥2 pairs	14
Chest	
-undetermined or none of the aforementioned elements are present	0
-peri-bronchovascular and septal thickening	4
-paravertebral band-like soft tissue in the thorax	10

Pancreas and biliary tract	
-undetermined or none of the aforementioned elements are present	0
-diffuse enlargement of the pancreas (loss of lobulation)	8
-diffuse enlargement of the pancreas and low-density capsule rim	11
-involvement of the pancreas (one of the above) and bile ducts	19
Kidney	
-undetermined or none of the aforementioned elements are present	0
-hypocomplementemia	6
-thickening of the renal pelvis/soft tissue	8
– bilateral areas of low density in the renal cortex	10
Retroperitoneum	
-undetermined or none of the aforementioned elements are present	0
-diffuse thickening of the wall of the abdominal aorta	4
-peripheral or anterolateral soft tissue around the infrarenal aorta or iliac arteries	8

IgG4-related disease classification criteria are met if the entry criterion is met, there are no exclusion criteria, and the total score is $\geq$20.

References

1. Wallace, Z.S.; Zhang, Y.; Perugino, C.A.; Naden, R.; Choi, H.K.; Stone, J.H.; ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Committee. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: An analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann. Rheum. Dis.* **2019**, *78*, 406–412. [CrossRef] [PubMed]
2. Tsoboi, H.; Honda, F.; Takahashi, H.; Ono, Y.; Abe, S.; Kondo, Y.; Matsumoto, I.; Sumida, T. Pathogenesis of IgG4-related disease. Comparison with Sjögren's syndrome. *Mod. Rheumatol.* **2020**, *30*, 7–16. [CrossRef] [PubMed]
3. Liu, Z.; Nie, Y.; Yu, P.; Lu, H.; Zhang, P.; Li, J.; Sun, R.; Li, J.; Sun, B.; He, X.; et al. The external validation of the 2019 ACR/EULAR classification criteria for IgG4-related disease in a large cohort from China. *Semin. Arthritis Rheum.* **2023**, *61*, 152202. [CrossRef] [PubMed]
4. Lanzillotta, M.; Mancuso, G.; Della-Torre, E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ* **2020**, *16*, 369. [CrossRef] [PubMed]
5. Adam, Z.; Zeman, D.; Cermak, A.; Dastych, M.; Doubková, M.; Horváth, T.; Skorkovská, Š.; Adamová, Z.; Řehák, Z.; Koukalová, R.; et al. IgG4-related disease. Clinical manifestation, differential diagnosis and recent International Diagnostic Criteria for IgG4-related disease. *Vnitr. Lek.* **2022**, *68*, 4–19. [CrossRef] [PubMed]
6. Akiyama, M.; Takeuchi, T. IgG4-Related Disease: Beyond Glucocorticoids. *Drugs Aging* **2018**, *35*, 275–287. [CrossRef] [PubMed]
7. Fernandez-Codina, A.; Martínez-Valle, F.; Pinilla, B.; López, C.; DeTorres, I.; Solans-Laqué, R.; Fraile-Rodríguez, G.; Casanovas-Martínez, A.; López-Dupla, M.; Robles-Marhuenda, Á.; et al. IgG4-Related Disease: Results From a Multicenter Spanish Registry. *Medicine* **2015**, *94*, e1275. [CrossRef] [PubMed]
8. Terao, C.; Ota, M.; Iwasaki, T.; Shiokawa, M.; Kawaguchi, S.; Kuriyama, K.; Kawaguchi, T.; Kodama, Y.; Yamaguchi, I.; Uchida, K.; et al. IgG4-related disease in the Japanese population: A genome-wide association study. *Lancet Rheumatol.* **2019**, *1*, e14–e22. [CrossRef] [PubMed]
9. Yamamoto, M.; Tanaka, T.; Aochi, S.; Uehara, M. HLA-DRB1 is associated with therapeutic responsiveness in IgG4-related disease. *Intern. Med.* **2024**, *63*, 207–211. [CrossRef] [PubMed]
10. Floreani, A.; Okazaki, K.; Uchida, K.; Gershwin, M.E. IgG4-related disease: Changing epidemiology and new thoughts on a multisystem disease. *J. Transl. Autoimmun.* **2020**, *4*, 100074. [CrossRef] [PubMed]
11. Pinheiro, F.A.G.; Pereira, I.A.; Souza, A.W.S.; Giardini, H.A.M.; Cordeiro, R.A. IgG4-related disease—Rare but you should not forget it. *Adv. Rheumatol.* **2024**, *64*, 35. [CrossRef] [PubMed]
12. Carruthers, M.; Khosroshahi, A.; Augustin, T.; Deshpande, V.; Stone, J.H. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann. Rheum. Dis.* **2015**, *74*, 14–18. [CrossRef] [PubMed]
13. Zhang, J.; Chen, H.; Ma, Y.; Xiao, Y.; Niu, N.; Lin, W.; Wang, X.; Liang, Z.; Zhang, F.; Li, F.; et al. Characterizing IgG4-related disease with 18F-FDG PET/CT: A prospective cohort study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2014**, *41*, 1624–1634. [CrossRef] [PubMed]
14. Okazaki, K.; Uchida, K.; Koyabu, M.; Miyoshi, H.; Takaoka, M. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J. Gastroenterol.* **2011**, *46*, 277–288. [CrossRef] [PubMed]

15. Umehara, H.; Okazaki, K.; Masaki, Y.; Kowano, M.; Yamamoto, M.; Saeki, T.; Matsui, S.; Yoshino, T.; Nakamura, S.; Kawa, S.; et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD). *Mod. Rheumatol.* **2012**, *22*, 21–30. [CrossRef] [PubMed]
16. Wallace, Z.; Naden, R.; Chari, S.; Choi, H.; Della-Torre, E.; Dicaire, J.-F.; A Hart, P.; Inoue, D.; Kawano, M.; Khosroshahi, A.; et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* **2020**, *72*, 7–19. [CrossRef] [PubMed]
17. Okazaki, K.; Umehara, H. Are Classification Criteria for IgG4-RD Now Possible? The Concept of IgG4-Related Disease and Proposal of Comprehensive Diagnostic Criteria in Japan. *Int. J. Rheumatol.* **2012**, *2012*, 357071. [CrossRef] [PubMed]
18. Martinez Calabuig, P.; Gil, J.J.F.; Rueda, A.; Maicas, L.S.; Mazarío, R.G.; Barbera, L.A.; Abad, M.C.S.; Rivera, A.S.; Miralles, I.C.; Lerma, J.J.; et al. IgG4-related disease: 2010-2022 case revision and performance of diagnostic criteria. *Ann. Rheum. Dis.* **2023**, *82* (Suppl. S1), 1957.
19. Brito-Zerón, P.; Ramos-Casals, M.; Bosch, X.; Stone, J. The clinical spectrum of IgG4-related disease. *Autoimmun. Rev.* **2014**, *13*, 1203–1210. [CrossRef] [PubMed]
20. Wallace, Z.S.; Katz, G.; Hernandez-Barco, Y.G.; Baker, M.C. Current and future advances in practice: IgG4-related disease. *Rheumatol. Adv. Pract.* **2024**, *8*, rkae020. [CrossRef] [PubMed]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

4.2. Artículo 2

Immunological Biomarkers to Assess Activity and Treatment Response in IgG4-Related Disease. Publicado en Medicina (Kaunas), año 2026, volumen 62, número 2, artículo 323. La revista presenta un Journal Impact Factor 2024 de 2,4 y se sitúa en el primer cuartil (Q1) en la categoría Medicine, General & Internal del JCR.

medicina

MDPI

Article

Immunological Biomarkers to Assess Activity and Treatment Response in IgG4-Related Disease

Patricia Moya-Alvarado [1,2,3,†], Marta Lopez-Gomez [2,4,†], Laura Martínez-Martinez [5,*,†], Hye Sang Park [1,2,3], Teresa Franco Leyva [5], Mar Concepción Martín [6], Helena Codes-Mendez [1,2,3], Anna Calvet Lacruz [5], Sara Calleja [5], Berta Magallares [1,2,3], Iván Castellví [1,2,3], Antonio J. Barros-Membrilla [7], Julia Bernárdez [1,2,3] and Hèctor Corominas [1,2,3]

1 Rheumatology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 08025 Barcelona, Spain; pmoyaa@santpau.cat (P.M.-A.); hsang@santpau.cat (H.S.P.); hcodes@santpau.cat (H.C.-M.); bmagallares@santpau.cat (B.M.); icastellvi@santpau.cat (I.C.); juliabernardez8@gmail.com (J.B.); hcorominas@santpau.cat (H.C.)
2 Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), 08193 Barcelona, Spain; mlopezgom@csi.cat
3 Multiorgan Damage and Rheumatology Research Group, Institut de Recerca Sant Pau (IR SANT PAU), 08041 Barcelona, Spain
4 Rheumatology Department, Complex Hospitalari Universitari Moisès Broggi, 08970 Sant Joan Despí, Spain
5 Immunology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, 08025 Barcelona, Spain; tfrancol@santpau.cat (T.F.L.); acalvetl@santpau.cat (A.C.L.); scalleva7@alumnes.ub.edu (S.C.)
6 Gastroenterology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 08025 Barcelona, Spain; mconcepcion@santpau.cat
7 Cardiology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 08025 Barcelona, Spain; abarros@santpau.cat
* Correspondence: lmartinezma@santpau.cat; Tel.: +34-93-556-57-75
† These authors contributed equally to this work.

Abstract

Background and Objectives: IgG4-related disease is a chronic fibro-inflammatory condition. Despite the development of classification and responder indexes, reliable biomarkers for disease activity and therapeutic monitoring remain limited. We evaluate the performance of a panel of biomarkers, including cytokine profiles, plasmablasts and conventional markers. *Materials and Methods*: We conducted a cross-sectional, single-center study, involving 35 patients diagnosed with IgG4-RD. Disease activity was evaluated using the IgG4-RD Responder Index (RI), Damage Index (DI) and clinical assessment. Laboratory evaluation included serum IgG4, total IgG, CRP, ESR, eosinophils, IgE, complement levels, and cytokine profiling via multiplex immunoassay. B cell subpopulations were analyzed by flow cytometry. Statistical analyses were performed using STATA/BE 17.0. *Results*: Patients with active disease (RI > 4 or clinical judgment) exhibited significantly higher levels of total IgG ($p = 0.02$), IgG4 ($p = 0.01$), and IL-5 ($p = 0.03$). PET-positive patients showed a Th1-skewed immune profile, with elevated IFN-γ/IL-4 ($p < 0.001$), reduced IL-21/IFN-γ ($p = 0.03$), and increased eosinophils ($p = 0.03$). Clinician-assessed active disease was associated with higher total IgG levels ($p = 0.01$). Treatment-specific effects were observed: prednisone was associated with lower IgG4 and C3 levels. Notably, plasmablasts did not consistently correlate with clinical or imaging activity scores, possibly reflecting treatment status or B cell dynamics. *Conclusions*: This study demonstrates that cytokine ratios, particularly those involving IL-5, IL-13, IL-21, and IFN-γ, offer complementary information to traditional serological markers for IgG4-RD activity. While PET/CT-defined activity was best reflected by biomarkers of an IFN-γ-mediated pathway, the IgG4-RD RI demonstrated a stronger association with conventional humoral markers like serum IgG4 and total IgG. None of these biomarkers correlated with organ damage.

Check for updates

Academic Editors: Abdulla Watad and Kassem Sharif

Received: 19 December 2025
Revised: 28 January 2026
Accepted: 2 February 2026
Published: 4 February 2026

Copyright: © 2026 by the authors. Published by MDPI on behalf of the Lithuanian University of Health Sciences. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license.

| Compendio de publicaciones |

Keywords: IgG4-related disease; disease activity; Responder Index; IgG4; serology; biomarkers; cytokines; immune profiling; PET/CT; treatment

1. Introduction

IgG4-related disease (IgG4-RD) is an idiopathic, chronic, immune-mediated fibroinflammatory condition characterized by tissue and organ infiltration by T and B lymphocytes and IgG4-secreting plasma cells, often with mass-forming lesions [1]. It can affect virtually any organ system and, if left untreated, may lead to progressive fibrosis, irreversible organ dysfunction, and death [1]. Recognized as a distinct clinical entity only within the past decade, IgG4-RD predominantly affects middle-aged to elderly men and is more frequently reported in Asian and Caucasian populations [2,3]. However, its true prevalence is likely underestimated because its subtle, heterogeneous presentation often mimics a wide spectrum of immune, autoimmune, and inflammatory disorders [3].

| Compendio de publicaciones |

Although nearly any organ can be affected, four predominant clinical phenotypes have been described based on the distribution of organ involvement [2,4–6]: pancreatic–hepatobiliary disease (31% of cases), retroperitoneal fibrosis with or without aortitis (24%), head and neck-limited disease (24%), and Mikulicz-like syndrome with systemic involvement (22%).

The pathogenesis of organ damage and progressive fibrosis in IgG4-RD is complex and not fully understood, but current evidence indicates a dysregulated immune response involving both innate and adaptive immunity, driven by antigen-specific activation of B and T lymphocytes [7–9]. IgG4-RD was initially thought to result from a Th2-skewed CD4+ response promoting B cell class-switching to IgG4, a subclass unable to cross-link antigens, form immune complexes, or activate the classical complement cascade [7]. Newer evidence has demonstrated a more complex immunopathology involving the presence of cytotoxic CD4+ T lymphocytes (CD4+ CTLs), regulatory T cells (Tregs), follicular helper T (Tfh) cells, and memory B cells within affected tissues [7–10]. Interactions with follicular dendritic cells and cytokines such as interleukin (IL)-4, IL-10, and IL-21 facilitate somatic hypermutation, class-switching to IgG4, and affinity maturation [11].

Traditional biomarkers include a range of serological and cellular markers that reflect the underlying immune dysregulation and inflammation [2,10–12]. The most widely used is serum IgG4, which is elevated in approximately 60–70% of patients; however, it lacks specificity, and normal levels do not exclude the diagnosis [2,10,12]. Circulating plasmablasts (activated B cells) are often markedly elevated in active disease and decline with effective B cell depleting therapies such as rituximab, making them a dynamic and more specific biomarker [2,10,12,13]. Other findings include peripheral eosinophilia and increased IgE, reflecting the Th2-skewed immune response [10–14] reduced complement levels (C3 and C4) in systemic or renal involvement; and mildly elevated acute-phase reactants such as erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) [12]. Further, cytokine networks, particularly ILs and interferon-gamma (IFN-γ), play a key role in shaping the immune response and fibrosis in IgG4-RD [10–12].

Diagnosing IgG4-RD remains challenging due to the lack of a definitive biomarker. In 2012, Umehara and Okazaki proposed diagnostic criteria combining typical clinical features, elevated serum IgG4 and characteristic histopathology, applicable only after excluding malignancy and mimics and potentially less sensitive when biopsy is not feasible [15]. In 2019, ACR/EULAR introduced consensus classification criteria using a three-step approach: entry, exclusion criteria, and a weighted scoring system with a threshold ≥ 20 based on clinical findings, serum IgG4, imaging, and histopathology [16].

https://doi.org/10.3390/medicina62020323

Given its potential for irreversible organ damage if untreated, timely diagnosis and treatment of IgG4-RD is essential. International consensus guidelines recommend histologic confirmation to rule out mimicking conditions and immediate therapy in active disease [17]. Glucocorticoids remain for first-line induction therapy, typically tapered after 2–4 weeks [17]. In cases of relapse or intolerance, immunosuppressive agents such as methotrexate or rituximab may be used, with the latter showing efficacy in refractory cases by depleting B cells and reducing IgG4-secreting plasmablasts, in some cases inducing complete remission [17–19]. Given the high relapse rate and the frequent need for long-term maintenance therapy, reliable biomarkers are essential to refine treatment algorithms, monitor therapeutic response, and improve long-term outcomes.

To address the lack of standardized disease activity measures, Carruthers et al. developed the IgG4-RD Responder Index (RI) in 2012 [20] which assigns a 0–4 score to each affected organ and serum IgG4 level to produce a composite activity score, with higher scores indicating greater activity. This tool correlates strongly with the physician's global assessment [21] but it does not capture irreversible damage. To complement the RI, the Chinese IgG4-RD Consortium proposed the Damage Control Index (DI), assessing cumulative, long-term organ injury across 14 domains over more than 6 months [22]. Unlike RI, DI is unidirectional and reflects progressive disease rather than fluctuating inflammatory activity.

Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography ([18F]-FDG PET/CT) has emerged as a particularly valuable tool in the diagnostic and therapeutic management of IgG4-RD [23]. Notably, [18F]-FDG PET/CT-derived volumetric parameters correlate with serum IgG4 levels and inflammatory biomarkers, offering an objective measure of disease activity, response to therapy, and distinction between active inflammation and residual fibrosis, often outperforming serological markers [23].

Despite available tools, traditional biomarkers have limited specificity and sensitivity in capturing the heterogeneity of IgG4-RD. In this context, the identification of novel biomarkers has become increasingly important to enhance diagnostic accuracy, monitor disease activity and therapeutic response, predict relapse, and monitor fibrosis progression [12].

Given these limitations, the objective of this study was to evaluate the clinical utility of novel immunological biomarkers in comparison with conventional measures. By analyzing these biomarkers across different disease phenotypes and stages of disease, we aim to determine their value to improve diagnostic accuracy, refine disease activity stratification, and support more personalized treatment monitoring. Ultimately, this study seeks to help refine the development of biomarker-guided strategies for the management of IgG4-RD.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Population

A retrospective cross-sectional, single-center study was conducted at the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau in Barcelona (HSCSP; Spain) involving 35 patients diagnosed with IgG4-RD between October 2022 and December 2024. All patients were diagnosed according to the comprehensive diagnostic criteria proposed by Umehara and Okazaki or the 2019 ACR/EULAR consensus classification criteria [1,16].

All cases were anonymized. The study was conducted following the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of HSCSP (IIBSP-EIG-2022-92).

https://doi.org/10.3390/medicina62020323

2.2. Clinical Data

Demographic and clinical data, including age at diagnosis, sex, number and type of organs involved, histopathological confirmation, and treatment received (prednisone and/or methotrexate and/or rituximab) were retrospectively collected from medical records. Patients were stratified into clinical phenotypes according to the Wallace classification based on organ involvement: pancreato-biliary, retroperitoneum and aorta, systemic Mikulicz, and head and neck-limited disease [4]. Detailed organ-specific findings were recorded, including imaging features such as pancreatic enlargement, renal cortical lesions, retroperitoneal and vascular involvement, and thoracic abnormalities. Histological findings were recorded when available, including the presence of IgG4-positive plasma cells, lymphocytic infiltration, storiform fibrosis, and obliterative phlebitis.

Disease activity was assessed using the IgG4-RD RI [20], with a score ≥ 4 considered indicative of active disease, and cumulative organ damage was evaluated using the mean Damage Index (DI) [22]. The presence of active disease was also determined based on clinician assessment at the time of data collection. Finally, imaging data included [18F]-FDG PET and contrast-enhanced CT findings. [18F]-FDG PET/CT scans were reviewed and classified as positive or negative based on visual assessment by nuclear medicine specialists. A scan was considered positive if abnormal [18F] FDG uptake.

2.3. Laboratory Variables

Routine laboratory assessments included peripheral blood eosinophil count, ESR, and the following parameters: serum total IgG and CRP, both measured using turbidimetry (Alinity, Abbott, Chicago, IL, USA); serum IgG4 and complement C3 and C4, measured by turbidimetry (Optilite, The Binding Site, Birmingham, UK); and total IgE quantified using fluoroimmunoassay (ImmunoCAP, Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweeden).

2.4. Cytokine Profiling

Cytokine expression profiles were assessed in peripheral blood samples using a multiplex bead-based assay (HSTCMAG-18SK, Merck Millipore, Darmstadt, Germany), enabling the simultaneous quantification of multiple cytokines. Seven cytokines were selected based on their relevance to IgG4-RD immunopathogenesis: IL-1β, IL-10, IL-13, IFN-γ, IL-5, IL-4, and IL-21 [7–11]. In addition to analyzing absolute cytokine concentrations, we also considered the following specific cytokine ratios to capture the balance of immune responses: INF-γ/IL-10, IL-13/INF-γ, INF-γ/IL-1β, IL-21/INF-γ, INF-γ/IL-4, INF-γ/IL-5, IL-13/IL-10, IL-10/IL-1β, IL-21/IL-10, IL-10/IL-4, IL-10/IL-5, IL-13/IL-1β, IL-13/IL-21, IL-13/IL-4, IL-13/IL-5, IL-21/IL-1β, IL-1β/IL-4, IL-1β/IL-5, IL-21/IL-4, IL-21/IL-5, and IL-4/IL-5.

2.5. B Cell Subpopulations

B cell subsets were analyzed by flow cytometry using a two-step staining protocol. Total blood B lymphocytes were first quantified with a commercial antibody panel (BD Biosciences, San Jose, CA, USA), and samples with more than 30×10^6 B lymphocytes per liter were selected for further analysis. A custom-made antibody panel was used to identify major B cell subsets, including naïve ($CD19^+$ IgD^+ $CD27^-$), pre-switch memory B cells ($CD19^+$ IgD^+ $CD27^+$), switch memory B cells ($CD19^+$ IgD^- $CD27^+$), exhausted memory B cells ($CD19^+$ IgD^- $CD27^-$), $CD19^{low}$ B cells ($CD19^{low}$ $CD27^+$), $CD21^{low}$ B cells ($CD19^+$ $CD38^-$), non-switch B cells ($CD19^+$ IgD^+ IgM^+ $CD27^+$ $CD38^-$), transitional B cells ($CD19^+$ IgD^+ IgM^+ $CD27^-$ $CD38^+$ $CD24^+$), and plasmablasts ($CD19^+$ IgD^- IgM^- $CD27^+$ $CD38^+$).

https://doi.org/10.3390/medicina62020323

2.6. Outcomes

The primary outcome was diagnostic utility, defined as the ability of routine laboratory parameters, cytokine profiles, and B cell subpopulations—plasmablasts—to discriminate between active and inactive disease, assessed by [18F]-FDG PET/CT findings (positive vs. negative), clinical judgment (active vs. inactive), the IgG4-RD RI ($\leq$4 vs. >4 score), and to correlate with cumulative damage as measured by the mean IgG4-RD DI score. Secondary outcomes included the association of biomarker levels with the type of treatment received, specifically glucocorticoids.

2.7. Statistical Analysis

Descriptive statistics were used to summarize demographic, clinical, laboratory, histological, and imaging characteristics. Normality of data distribution was assessed using the Shapiro–Wilk test. Categorical variables were summarized as frequencies and percentages, and quantitative variables reported as mean (standard deviation, SD) or median with interquartile range, as appropriate. Comparisons of continuous variables between active and inactive disease groups were performed using an independent samples Student's *t*-test or a Mann–Whitney U test, depending on the normality of the data distribution. For transparency, the results tables include a legend indicating the statistical test applied for each *p* value. For comparing a continuous variable across more than two groups, the Kruskal–Wallis test was employed. The correlation between biomarker levels and the IgG4-DI was analyzed using Spearman's rank correlation coefficient (ρ). A p-value < 0.05 was considered statistically significant. Findings with p-values between 0.05 and 0.10 were interpreted as trends toward significance and were reported descriptively to highlight potentially relevant associations. All analyses were performed using STATA/BE 17.0, [24] and data visualizations were generated with R statistical software version 4.4.1 [25].

3. Results

3.1. Patient Characteristics and Phenotypic Distribution

A total of 35 patients with IgG4-RD were included in the study cohort, and the detailed characteristics are summarized in Table 1. The median age was 63 years (P25–P75, 52–72), and most patients were male (77.1%). All patients fulfilled at least one diagnostic criterion: 23 (65.7%) met the Okazaki criteria, 23 (65.7%) satisfied the ACR/EULAR classification system, and 32 (91.4%) were diagnosed based on expert clinical judgment.

Table 1. Demographic, clinical, radiologic, and histologic characteristics of the study cohort.

Category	Variable	IgG4-RD Patients *n* = 35
Demographics, *n* (%)	Age, median (P25–P75)	63.0 (52–72)
	Sex (men)	27 (77.1)
Diagnostic Criteria, *n* (%)	Okazaki	23 (65.7)
	Umehara	
	Possible	20 (57.1)
	Probable	2 (5.7)
	Definite	10 (28.6)
	ACR/EULAR	23 (65.7)
Clinical Scores and Indices, *n* (%)	Responder Index, mean (SD)	4.83 (4.0)
	>4	19 (54.3)
	Clinically assessed active disease	12 (34.3)
	Damage Control Index, mean (SD)	3.09 (1.5)

https://doi.org/10.3390/medicina62020323

Table 1. *Cont.*

Category	Variable	IgG4-RD Patients *n* = 35
Organ Involvement, *n* (%)	Increased organ size	33 (94.3)
	Glandular	
	>1	3 (8.8)
	>2	3 (8.8)
	Pancreas	
	Pancreas and biliary tract	7 (20.0)
	Diffuse pancreatic enlargement with capsule-like rim of low density	2 (5.7)
	Diffuse pancreatic enlargement (loss of lobulation)	1 (2.9)
	Renal	
	Bilateral low-density areas in the renal cortex	10 (28.6)
	Hydronephrosis	5 (14.3)
	Hypocomplementemia	4 (11.4)
	Thickening of the renal pelvis/soft tissue	3 (8.6)
	Retroperitoneal	
	Peripheral or anterolateral soft tissue around the infrarenal aorta or iliac arteries	12 (34.3)
	Diffuse thickening of the abdominal aortic wall	8 (22.9)
	Thorax	
	Peribronchovascular and septal thickening	5 (14.3)
	Soft tissue resembling a paravertebral band	2 (5.7)
	Aneurism	13 (37.1)
Wallace Subtype Classification, *n* (%)	Group 1. Pancreato-biliary	8 (22.9)
	Group 2. Retroperitoneum and aorta	21 (60.0)
	Group 3. Systemic Mikulicz	5 (14.3)
	Group 4. Head and neck	1 (2.9)
Systemic Symptoms, *n* (%)	Low back pain	8 (22.9)
	Toxic syndrome	7 (20.0)
	Fever	5 (14.3)
Neurological and Head Involvement, *n* (%)	Hypophysitis	1 (2.9)
	Pachymeningitis	1 (2.9)
	Orbital pseudotumor	0 (0.0)
	Uveal involvement	0 (0.0)
Imaging Findings, *n* (%)	Activity based on positive PET	8 (28.6)
	CT	14 (40.0)
	Aorta involvement	3 (21.4)
	Retroperitoneum involvement	3 (21.4)
Histological Findings, *n* (%)		11 (31.4)
	Plasmatic cells	10 (90.9)
	Lymphocytic infiltration	10 (90.9)
	Fibrosis	4 (36.4)
	Phlebitis	3 (27.3)
Serologic biomarkers	IgG (P25–P75)	1168 (954–1808.5) (mg/dL)
	IgG4 (P25–P75)	91 (33–138) (mg/dL)
	Eosinophil count (P25–P75)	0.16 (0.08–0.26) $\times$ 10^3 cells/μL)
	CRP (P25–P75)	2.5 (1–5.05) (mg/L)
	ERS (P25–P75)	9 (0–24) (mm/h)

ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism; CT, computed tomography; P25–P75, 25th to 75th percentile (interquartile range); PET, 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography; SD, standard deviation.

An elevated serum IgG4 concentration was reported in 17 cases (48,57%). Organ enlargement was observed in almost all patients (94.3%), but only three (8.8%) exhibited glandular involvement affecting two or more glands. The most commonly involved organs

https://doi.org/10.3390/medicina62020323

were the retroperitoneum (34.3%), followed by the kidney (28.6%), the pancreato-biliary system (28.6%), and the thorax (20.0%). Based on organ involvement patterns (Wallace phenotypic classification), 21 patients (60.0%) had the retroperitoneum/aortic subtype, 8 patients (22.9%) the pancreato-biliary subtype, 5 patients (14.3%) the systemic Mikulicz subtype, and 1 (2.9%) head and neck-limited phenotype. The mean IgG4-RD DI was 3.09 (SD = 1.5), consistent with a modest to moderate degree of accumulated organ damage.

Systemic symptoms were relatively infrequent, with toxic syndrome in seven patients (20.0%) and fever in five (14.3%). Low back pain was reported in eight patients (22.9%).

3.2. Baseline Disease Activity and Imaging Findings

A detailed summary of baseline disease activity and imaging findings is provided in Table 1. At inclusion, 12 patients (34.3%) were classified as having clinically active disease based on physician judgment. Among the 28 patients who underwent [18F]-FDG-PET/CT scans, active metabolic lesions were identified in 8 cases (28.6%). The mean IgG4-RD RI was 4.83 (SD = 4.0), with 19 patients (54.3%) scoring $\geq$4, indicating active disease.

Abdominal CT showed aortic involvement in 14 patients (40.0%) and retroperitoneal soft tissue thickening in 6 (21.4%). Histological samples were available in 11 patients; of these, 10 (90.9%) showed dense plasmacytic infiltrates and 4 (36.4%) storiform fibrosis.

3.3. Biomarker Profiles According to [18F]-FDG-PET/CT Activity

Although most biomarkers did not differ between groups, eosinophil counts were significantly higher in PET-positive individuals compared to PET-negative counterparts (0.24×10^9/L vs. 0.15×10^9/L; $p = 0.03$) (Table 2; Figure 1). Furthermore, PET-positive patients had significantly higher IFN-γ/IL-4 ratios (3.46 vs. 0.98; $p < 0.001$) and lower IL-21/IFN-γ (0.03 vs. 0.07; $p = 0.03$) and IL-13/IFN-γ ratios (0.04 vs. 0.31; $p = 0.04$).

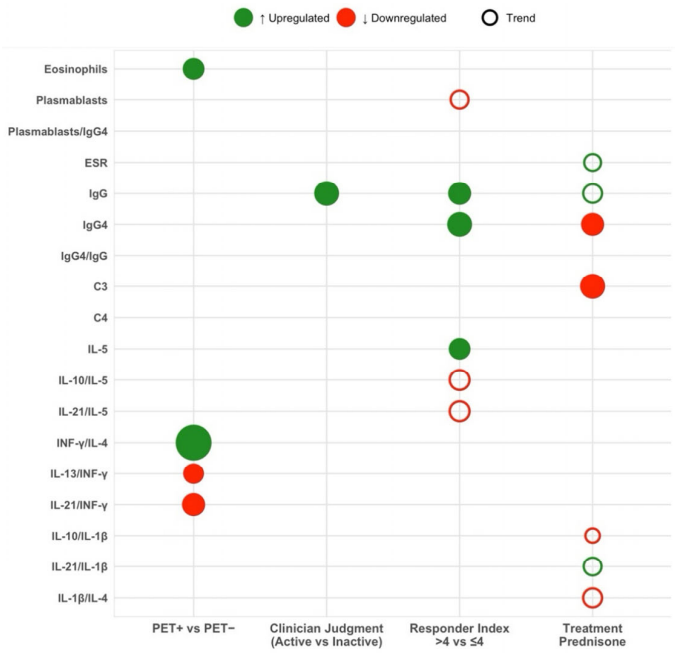


Figure 1. Bubble plot showing significant and near-significant biomarker differences across clinical contexts. Each circle represents a biomarker. Filled circles indicate statistically significant differences ($p < 0.05$) and non-filled circles denote trends toward significance ($0.05 \leq p < 0.10$). Color denotes direction of change—green for upregulation and red for downregulation—and symbol size reflects the strength of the association ($-\log_{10}$ p-value).

https://doi.org/10.3390/medicina62020323

Medicina **2026**, *62*, 323

Table 2. Levels of analytical and serological biomarkers with disease activity, measured as PET positivity, physician judgment, and Responder Index (RI).

Category	Variable	PET + (n = 8)	PET − (n = 20)	p-Value	Clinician Assessment: Active (n = 12)	Clinician Assessment: Not Active (n = 23)	p-Value	RI ≥ 4 (n = 19)	RI < 4 (n = 16)	p-Value
Cellular markers, median (IQR)	Plasmablasts, cells/μL	1226 (141.75–2024.75)	202.50 (0–1121)	0.22	401 (0–1219)	722 (0–1606)	0.71	223 (0–1054)	1096 (0–2955)	0.07
	Plasmablasts/IgG4	0.77 (0–10.06)	8.04 (3.48–16.85)	0.31	4.4 (0–32.52)	2.61 (0–10.5)	0.63	0.97 (0–7.26)	19.30 (0–43.09)	0.08
Hematologic markers, median (IQR)	Eosinophils. $\times 10^3$ cells/μL	0.24 (0.17–0.39)	0.15 (0.08–0.21)	**0.03**	0.15 (0.09–0.23)	0.16 (0.08–0.34)	0.4	0.15 (0.08–0.23)	0.19 (0.10–0.37)	0.18
	Hemoglobin, g/dL	13 (11.88–14.55)	14.4 (13.55–15)	0.175	14.1 (12.65–15.45)	14.3 (13.45–14.8)	0.7	14.2 (13.20–14.95)	14.35 (13.30–14.95)	0.65
Acute-phase markers, median (IQR)	CRP, mg/L	2.55 (1.62–5.22)	3.15 (1–6.35)	0.78	1.75 (1–5.15)	2.5 (1–5)	0.96	2.50 (1–5.3)	2.40 (1–4.28)	0.80
	ESR, mm/h	9 (0–22)	11.5 (4–24.75)	0.6	11 (4–13)	6.5 (0–37)	0.64	10 (0–18.50)	6 (1–31.00)	0.84
Complement system, mean (SD)	C3, mg/dL	130.25 (25.8)	125.27 (32.2)	0.71	135.17 (26.6)	118.07 (28.3)	0.12	129.93 (27.3)	120.55 (30.1)	0.41
	C4, mg/dL	26.10 (11.3)	26.61 (6.3)	0.88	28.12 (8.7)	25.36 (6.9)	0.37	27.36 (8.2)	25.65 (7.4)	0.58
Humoral markers, median (IQR)	IgG, mg/dL	1759.5 (920.5–2046.5)	1003.5 (931–1348.25)	0.33	1751.5 (1131.25–2046.5)	1009 (933–1313)	**0.01**	1327 (1051–1919.5)	975 (878–1366.25)	**0.02**
	IgG4, mg/dL	103.5 (47.25–132.50)	82 (37.25–118.75)	0.74	114 (81.5–176.25)	75 (37–114)	0.2	117 (72.5–226)	60.5 (32–97)	**0.01**
	IgG4/IgG	0.06 (0.05–0.07)	0.07 (0.03–0.10)	0.57	0.06 (0.04–0.1)	0.07 (0.04–0.1)	0.74	0.10 (0.08)	0.06 (0.03)	0.21
Cytokines, median (IQR)	INF-γ, pg/mL	5.95 (3.91–9.71)	4.29 (2.17–7.38)	0.19	4.32 (2.79–8.13)	5.21 (2.25–7.72)	0.64	4.68 (2.75–8.64)	4.58 (2.14–7.47)	0.46
	IL-10, pg/mL	1.88 (0.56–12.64)	5.64 (1.65–9.66)	0.27	1.28 (0.56–8.15)	3.99 (1.58–6.04)	0.43	2.32 (0.67–7.51)	3.59 (1.37–5.79)	0.99
	IL-13, pg/mL	0.23 (0.17–1.29)	1.94 (0.23–9.34)	0.16	0.23 (0.23–9.34)	1.75 (0.23–2.94)	0.87	1.85 (0.23–4.96)	0.23 (0.23–2.32)	0.21
	IL-1β, pg/mL	0.57 (0.34–1.09)	0.42 (0.14–0.83)	0.52	0.49 (0.33–1.08)	0.49 (0.14–0.84)	0.52	0.55 (0.32–1.21)	0.44 (0.14–0.67)	0.33
	IL-21, pg/mL	0.21 (0.15–0.44)	0.26 (0.14–0.44)	0.98	0.21 (0.14–0.46)	0.25 (0.14–0.4)	1	0.3 (0.14–0.47)	0.21 (0.14–0.39)	0.58
	IL-4, pg/mL	2.67 (1.12–5.41)	6.83 (2.62–25.91)	0.17	3.69 (1.12–18.40)	4.59 (1.25–9.42)	0.89	4.24 (1.79–20.2)	4.31 (1.12–9.02)	0.55
	IL-5, pg/mL	1.35 (0.69–2.21)	1.58 (0.60–2.63)	1	1.85 (0.7–2.85)	1.01 (0.41–2.00)	0.15	1.63 (0.97–2.66)	0.8 (0.27–2)	**0.03**
Cytokine ratios, median (IQR)	INF-γ/IL-10	3.76 (0.99–7.39)	1.3 (0.36–2.14)	0.14	2.93 (1.22–6.29)	1.5 (0.51–2.84)	0.26	1.81 (0.99–4.8)	1.48 (0.43–2.67)	0.46
	IL-13/INF-γ	0.04 (0.02; 0.34)	0.31 (0.11–1.01)	**0.04**	0.1 (0.06–1.01)	0.2 (0.08–0.77)	0.82	0.29 (0.07–0.91)	0.15 (0.04–0.53)	0.45
	INF-γ/IL-1β	9.14 (6.28–20.78)	8.84 (6.88–14.34)	0.82	7.34 (6.44–11.57)	9.24 (6.2–14.82)	0.52	8.37 (6.33–15.21)	9.05 (6.28–14.34)	0.72
	IL-21/INF-γ	0.03 (0.02–0.06)	0.07 (0.04–0.10)	**0.03**	0.06 (0.03–0.07)	0.07 (0.03–0.09)	0.48	0.06 (0.03–0.07)	0.07 (0.03–0.09)	0.46
	INF-γ/IL-4	3.46 (1.06–4.57)	0.98 (0.37–1.32)	**<0.001**	1.22 (0.5–2.79)	1.11 (0.48–1.63)	0.67	1.11 (0.51–1.69)	1.18 (0.44–2.22)	0.78
	INF-γ/IL-5	3.44 (2.69–8.45)	2.98 (1.94–5.48)	0.38	3.44 (2.75–4.45)	3.45 (2.38–12.2)	0.67	3.03 (2.65–3.83)	5.76 (2.35–14.35)	0.16
	IL-13/IL-10	0.41 (0.04–0.46)	0.41 (0.14–1.15)	0.4	0.41 (0.37–0.81)	0.41 (0.12–1.04)	0.79	0.49 (0.33–1.19)	0.41 (0.09–0.81)	0.22
	IL-10/IL-1β	4.7 (1.23–18.87)	7.44 (4.09–38.25)	0.24	4.06 (1.37–6.46)	6.6 (3.84–25.5)	0.22	4.69 (2.47–11.59)	6.84 (3.74–18.87)	0.45
	IL-21/IL-10	0.1 (0.01–0.32)	0.07 (0.02–0.16)	0.94	0.16 (0.05–0.27)	0.09 (0.03–0.18)	0.48	0.08 (0.04–0.24)	0.1 (0.03–0.2)	0.93
	IL-10/IL-4	0.68 (0.37–1.79)	0.48 (0.22–1.25)	0.51	0.48 (0.24–0.81)	0.5 (0.25–1.32)	0.59	0.47 (0.23–0.82)	0.5 (0.26–1.25)	0.45
	IL-10/IL-5	1.1 (0.50–12.00)	3.91 (2.04–9.94)	0.38	1.6 (0.7–4.79)	4.1 (1.19–10.06)	0.9	2.39 (0.67–6.69)	4.17 (1.21–14.27)	0.056
	IL-13/IL-1β	1.11 (0.19–3.13)	2.29 (1.57–10.77)	0.14	1.64 (0.56–6.36)	1.64 (1.50–5.82)	0.65	2.50 (1.07–7.32)	1.64 (0.97–3.81)	0.55
	IL-13/IL-21	1.53 (0.72–4.89)	3.40 (1.64–18.47)	0.17	1.64 (1.49–13.64)	3.3 (1.64–9.54)	1	4.32 (1.64–16.6)	1.64 (1.18–5.47)	0.18
	IL-13/IL-4	0.15 (0.05–0.29)	0.21 (0.14–0.29)	0.43	0.21 (0.1–0.36)	0.21 (0.15–0.29)	0.79	0.21 (0.14–0.43)	0.21 (0.12–0.24)	0.32
	IL-13/IL-5	0.24 (0.08–1.09)	1.6 (0.32–5.29)	0.07	0.89 (0.18–3.45)	1.5 (0.46–2.18)	0.63	1.50 (0.26–2.94)	1.04 (0.32–2.05)	0.79
	IL-21/IL-1β	0.55 (0.3–0.95)	0.73 (0.48–1)	0.26	0.47 (0.4–0.70)	0.73 (0.48–1)	0.21	0.49 (0.41–0.78)	0.83 (0.49–1)	0.14
	IL-1β/IL-4	0.13 (0.11–0.45)	0.07 (0.04–0.13)	0.06	0.13 (0.06–0.29)	0.12 (0.05–0.14)	0.38	0.1 (0.04–0.23)	0.12 (0.07–0.13)	1
	IL-1β/IL-5	0.46 (0.22–0.65)	0.29 (0.15–1.02)	0.74	0.5 (0.14–0.67)	0.35 (0.23–1.13)	0.66	0.36 (0.15–0.72)	0.53 (0.28–1.17)	0.3
	IL-21/IL-4	0.08 (0.03–0.13)	0.05 (0.02–0.11)	0.56	0.07 (0.02–0.13)	0.07 (0.03–0.12)	0.78	0.04 (0.02–0.13)	0.08 (0.03–0.12)	0.67
	IL-21/IL-5	0.17 (0.08–0.27)	0.21 (0.11–0.52)	0.44	0.17 (0.08–0.42)	0.23 (0.15–0.52)	0.25	0.19 (0.09–0.36)	0.37 (0.17–0.67)	0.056
	IL-4/IL-5	3.67 (0.93–4.60)	6 (2.62–28.48)	0.07	4.68 (1.46–7.44)	4.54 (2.74–19.49)	0.38	3.50 (1.95–9.18)	4.71 (3.83–18.75)	0.24

C3, complement component 3; C4, complement component 4; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; IFN-γ, interferon gamma; IgG, immunoglobulin G; IgG4, immunoglobulin G4; IL, interleukin; PET, 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/CT scan; RI, Responder Index; IQR, interquartile ranges. Mann–Whitney U test used for all variables except for complement system in which we used t-test.

https://doi.org/10.3390/medicina62020323

3.4. Biomarker Profiles According to Clinician-Assessed Activity

Total IgG levels were significantly higher in patients with clinically active disease compared to those without (1751.5 mg/dL vs. 1009 mg/dL; $p = 0.01$) (Table 2; Figure 1). No other laboratory or immunological markers reached statistical significance.

3.5. Biomarker Profiles According to IgG4-RD Responder Index

Compared with the low IgG4-RD RI group (Table 2; Figure 1), patients with high disease activity showed significantly higher levels of total IgG (1327 mg/dL vs. 975mg/dL; $p = 0.02$), serum IgG4 (117 mg/dL vs. 60.5 mg/dL; $p = 0.01$), and IL-5 (1.63 pg/mL vs. 0.8 pg/mL; $p = 0.03$). There was also a trend toward lower plasmablasts counts (223 vs. 1096 $p = 0.07$), IL-21/IL-5 ratio (0.19 vs. 0.37; $p = 0.056$) and IL-10/IL-5 ratio (2.39 vs. 4.17; $p = 0.056$) in the high IgG4-RD RI group.

3.6. Biomarker Correlation with the IgG4-RD Damage Index

The analysis of the same biomarker panel with the IgG4-RD DI, calculated in a subset of 24 patients with at least six months of disease duration, showed no statistically significant associations.

3.7. Impact of Immunosuppressive Treatment on Biomarker Levels

All patients received prednisone at disease onset. In the overall cohort ($n = 35$), at the time of blood sampling, 25 patients were receiving prednisone: 21 were on prednisone as the only ongoing treatment, whereas 4 were receiving rituximab concomitantly with prednisone and were excluded from the prednisone analysis to minimize confounding by concomitant therapy. The remaining 10 patients were not receiving glucocorticoids at sampling; of these, 7 were not on any treatment, while 3 were receiving methotrexate and were also excluded from the prednisone analysis to avoid treatment-related bias. After these exclusions, the prednisone comparison included 21 patients with prednisone exclusively and 7 not using any treatment (Table 3).

Table 3. Levels of analytical and serological biomarkers by treatment received.

Category	Variable	PREDNISONE		
		Yes ($n = 21$)	No ($n = 7$)	p-Value
Cellular markers, median (IQR)	Plasmablasts, cells/μL	416 (0–1139)	579 (571–1638)	0.12
	Plasmablasts/IgG4	4.4 (0–10.95)	2.67 (0.12–35.2)	0.87
Hematologic markers, median (IQR)	Eosinophils, $\times 10^3$ cells/μL	0.15 (0.08–0.2)	0.08 (0.08–0.16)	0.166
	Hemoglobin. g/dL	14.3 (13.6–14.9)	14.4 (14.20–14.6)	0.72
Acute-phase markers, median (IQR)	CRP, mg/L	8.58 (16.2)	1 (1–1.4)	**0.04**
	ESR, mm/h	20.80 (22.5)	11 (7.50–13.00)	0.80
Complement system, mean (SD)	C3, mg/dL	118.19 (26.2)	144.72 (17.1)	**0.007**
	C4, mg/dL	27.02 (6.4)	31.1 (4.5)	0.106
Humoral markers, median (IQR)	IgG, mg/dL	998 (887–1275)	1189 (998.5–1831)	0.06
	IgG4, mg/dL	70 (26–104)	128 (32–186)	**0.04**
	IgG4/IgG	0.06 (0.02–0.09)	0.03 (0.02–0.182)	0.69
Cytokines, median (IQR)	INF-γ, pg/mL	5.21 (2.28–8.22)	5.4 (3.24–8.88)	0.63
	IL-10, pg/mL	4.82 (1.64–6.51)	2.07 (0.73–6.18)	0.8
	IL-13, pg/mL	1.75 (0.23–4.63)	3.13 (1.32–3.40)	0.12
	IL-1β, pg/mL	0.44 (0.14–0.72)	0.66 (0.38–0.99)	0.31
	IL-21, pg/mL	0.3 (0.14–0.48)	0.26 (0.20–0.32)	0.91
	IL-4, pg/mL	4.48 (1.37–16.58)	9.65 (6.17–13.34)	0.22
	IL-5, pg/mL	1.54 (0.42–2.36)	2.02 (0.81–2.65)	0.59

https://doi.org/10.3390/medicina62020323

Table 3. *Cont.*

Category	Variable	PREDNISONE		
		Yes (n = 21)	No (n = 7)	p-Value
Cytokine ratios, median (IQR)	INF-γ/IL-10	1.49 (0.58–2.30)	1.81 (1.32–3.31)	0.88
	IL-13/INF-γ	0.20 (0.06–0.98)	0.34 (0.21–1.03)	0.17
	INF-γ/IL-1β	9.90 (6.36–15.79)	8.5 (7.34–9.57)	0.6
	IL-21/INF-γ	0.07 (0.04–0.11)	0.05 (0.045–0.069)	0.9
	INF-γ/IL-4	1.11 (0.48–1.42)	1.16 (0.64–1.22)	0.5
	INF-γ/IL-5	0.03 (2.15–6.00)	3.29 (2.79–9.9)	0.46
	IL-13/IL-10	0.41 (0.14–1.12)	1.06 (0.47–1.26)	0.06
	IL-10/IL-1β	0.6 (3.85–34.43)	3.67 (3.05–5.63)	0.39
	IL-21/IL-10	0.09 (0.03–0.19)	0.2 (0.12–0.31)	0.41
	IL-10/IL-4	0.47 (0.27–1.18)	0.47(0.23–0.57)	0.34
	IL-10/IL-5	3.62 (1.24–9.82)	3.62 (1.72–5.05)	0.88
	IL-13/IL-1β	1.64 (1.64–7.33)	3.64 (1.80–6.69)	0.3
	IL-13/IL-21	3.3 (1.64–13.90)	9.60 (5.56–13.64)	0.91
	IL-13/IL-4	0.21 (0.17–0.29)	0.3 (0.23–0.2)	0.9
	IL-13/IL-5	1.5 (0.35–2.61)	2.01 (0.43–2.30)	0.09
	IL-21/IL-1β	0.84 (0.52–1)	0.67 (1.01–4.8)	0.08
	IL-1β/IL-4	0.1 (0.04–0.12)	0.12 (0.07–0.16)	0.7
	IL-1β/IL-5	0.35 (0.21–0.61)	0.6 (0.33–1.14)	0.39
	IL-21/IL-4	0.07 (0.03–0.12)	0.03 (0.02–0.10)	0.59
	IL-21/IL-5	0.23 (0.15–0.50)	0.34 (0.13–0.4)	0.81
	IL-4/IL-5	4.59 (2.80–20.98)	5.87 (2.91–9.3)	0.78

C3, complement component 3; C4, complement component 4; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; IFN-γ, interferon gamma; IgG, immunoglobulin G; IgG4, immunoglobulin G4; IL, interleukin; IQR, interquartile ranges. Mann–Whitney U test used for all variables except for complement system in which we used *t*-test.

Compared with non-users, prednisone users had lower IgG4 levels (70 mg/dL vs. 128 mg/dL, p = 0.04) and lower C3 levels (mean, 118.19 mg/dL vs. 144.72 mg/dL, p = 0.007), with higher CRP levels (8.58 mg/L vs. 1 mg/L, p = 0.04) (Table 3). In addition, there was a trend toward lower total IgG concentration among prednisone users (998 mg/dL vs. 1189 mg/dL, p = 0.06) (Table 3).

4. Discussion

In this study, we demonstrate that a multi-faceted approach is essential for accurately assessing disease activity in IgG4-RD, as different tools reflect unique biological processes. Our data reveal two distinct activity profiles: an IFN-γ-mediated signature corresponding to metabolically active lesions on [18F]-FDG PET/CT and a humoral signature that correlates with the IgG4-RD Responder Index. This distinction underscores the value of using cytokine ratios to understand these complex immune pathways. Importantly, we also show that while these markers do not reflect organ damage, specific biomarkers like plasmablasts can serve as potent pharmacodynamic indicators for targeted therapies such as rituximab and methotrexate, offering a new dimension to treatment monitoring.

We evaluated the clinical utility of novel immunological biomarkers, specifically cytokine expression profiles and plasmablast levels, in a cross-sectional cohort of 35 patients with IgG4-RD. We identified several biomarkers that were significantly associated with disease activity across multiple clinical contexts. Notably, specific cytokine ratios and plasmablast levels demonstrated potential added value beyond conventional markers, offering promising tools for improving disease activity assessment and treatment monitoring in IgG4-RD.

In our cohort, most patients were men in their sixth decade of life, with the retroperitoneal phenotype being the most prevalent subtype. These findings are consistent with previous reports showing a male predominance, middle age at diagnosis, and a higher

https://doi.org/10.3390/medicina62020323

likelihood of pancreaticobiliary and retroperitoneal involvement in men, whereas head and neck-limited disease is more commonly observed in women [3,4,26].

To date, elevated serum IgG4 has been the most widely used marker of disease activity in IgG4-RD; however, up to 50% of patients with clinically active disease may have normal serum IgG4 levels [27]. When stratifying by serum IgG4 status in the cohort reported by Wallace et al., only 51% of clinically active patients (n = 125) exhibited elevated IgG4; nevertheless, those with high IgG4 had a more aggressive phenotype, including older age, higher RI scores, multi-organ involvement, hypocomplementemia, eosinophilia, and raised IgE, compared with active patients whose IgG4 remained normal [22,27]. This finding suggests that, while markedly elevated IgG4 identifies a subgroup with extensive active disease, normal IgG4 does not exclude significant activity. In our cohort, among patients with elevated IgG4, the RI correlated positively with IgG4, total IgG and IL-5. Conversely, in patients with normal IgG4, the RI correlated only with total IgG, highlighting polyclonal hypergammaglobulinemia as a marker of activity when IgG4 is not elevated. In this context, we evaluated novel cytokine ratios alongside established laboratory parameters.

When comparing our cytokine panel with [18F]-FDG PET/CT findings, we observed that peripheral eosinophils were significantly higher in PET-positive patients, consistent with prior reports of mild to moderate peripheral eosinophilia (20–38% of cases) reported in large IgG4-RD cohorts [28]. Among PET-positive patients, only one was receiving glucocorticoid therapy at the time of PET/CT acquisition (prednisone > 10 mg/day). These previous studies have linked eosinophilia with disease duration, greater organ involvement, high RI, elevated serum IgG4, and increased risk of relapse, suggesting it reflects systemic immune activation and ongoing inflammation [29–31]. Although not specific to IgG4-RD, elevated eosinophils may support a complementary role in reflecting metabolically active inflammation as detectable by [18F]-FDG PET/CT imaging.

Beyond eosinophil counts, several cytokine ratios were significantly associated with [18F]-FDG PET/CT-defined disease activity, including reduced IL-13/IFN-γ and IL-21/IFN-γ ratios and an elevated IFN-γ/IL-4 ratio. These patterns reflect a shift toward a Th1-predominant immune response and reduced Th2 and Tfh activity in PET-positive patients, which would be in line with recent reviews of IgG4-RD immunopathogenesis describing an imbalance between Th1 cells and Tfh2 response, with local secretion of IL-21 and IFN-γ at lesion sites [10,32]. Th1 cytokines such as IFN-γ promote macrophage activation and suppress fibrotic Th2 responses, whereas Tfh-derived IL-4 and IL-21 are crucial for B cell maturation, antibody production, and IgG4 class-switching [33–35]. Moreover, IL-13, produced by CD4+ T cells, mast cells, and ILC2 cells, activates M2 macrophages and contributes to fibrosis by promoting extracellular matrix deposition and tissue fibrosis via the release of profibrotic cytokines including IL-1β and IFN-γ [9,11,13]. In this context, the reduced IL-13/IFN-γ and IL-21/IFN-γ ratios observed in PET-positive subjects suggest a relative predominance of metabolically active, Th1-skewed inflammation over type 2/Tfh-linked signals associated with B cell help and tissue remodeling, consistent with the elevated IFN-γ/IL-4 ratio. Specifically, a lower IL-21/IFN-γ ratio may reflect diminished peripheral Tfh-mediated support for B cell/plasmablast responses (and/or compartmentalization of this axis within affected tissues), whereas a lower IL-13/IFN-γ ratio may be compatible with a less prominent type 2-associated profibrotic signature in this PET-defined active phenotype. Collectively, these findings support the notion that cytokine ratios, rather than absolute levels, better capture the interplay between inflammatory and fibrotic/immunoregulatory processes in IgG4-RD, particularly in metabolically active lesions detected by [18F]-FDG PET/CT [36]. Taken together, these observations align with prior evidence supporting a pathogenic Tfh–B cell axis in IgG4-RD, in which IL-21-related Tfh activity promotes plasmablast expansion and humoral activation, providing a plausible

https://doi.org/10.3390/medicina62020323

biological framework for interpreting the reduced IL-21/IFN-γ (and IL-13/IFN-γ) ratios in PET-positive disease [36].

In our cohort, the clinician's judgment of disease activity proved highly reliable, although among all laboratory tests only total IgG levels differed significantly between active and inactive patients, reflecting its value as a surrogate for polyclonal hypergammaglobulinemia driven in part by the IgG4 subclass [37]. By contrast, standard interleukin measurements and their ratios failed to distinguish activity states, mirroring systematic-review findings that cytokine profiles correlate poorly with clinical flares in IgG4-RD [12]. The exclusive significance of total IgG likely stems from its incorporation of IgG4 elevations within the broader immunoglobulin pool, as previously described in IgG4-RD cohorts [38]. This suggests that clinicians may intuitively rely on indicators of global humoral activation when evaluating disease activity in IgG4-RD. This finding underscores a potential disconnect between the immunological complexity of IgG4-RD and the practical tools currently guiding clinical decision-making. It also reinforces the need for accessible, reliable biomarkers that align more closely with real-world clinical assessments to improve disease monitoring.

Moreover, higher IgG4-RD RI was accompanied by increased humoral markers, including total IgG and IgG4. In keeping with current immunopathogenic concepts, this pattern should not be interpreted as evidence of a purely Th2-driven disorder; instead, active IgG4-RD appears to display a dominant Th1-oriented inflammatory milieu with an additional Th2/regulatory component that may amplify humoral activation during flares. These findings are consistent with Wallace et al., where increased concentrations of these markers have been shown to have strong correlations with RI scores and clinical disease activity [13]. However, although the IgG4-RD RI remains the most widely used tool to quantify disease activity, it has important limitations. Firstly, the inclusion of serum IgG4 in the score introduces circularity, as any correlation between RI and IgG4 is partly tautological. Secondly, it can lead to underestimation in patients with active disease but normal IgG4 levels, and overestimation among those with minimal symptoms but elevated IgG4. Finally, the RI does not always distinguish active inflammation from irreversible fibrotic damage: although validation studies recommended separate "activity" and "damage" scores per organ, this distinction is often subtle in clinical practice [21]. Consequently, RI interpretation must always be integrated with comprehensive clinical assessment, imaging, and histology.

In IgG4-RD active disease as assessed with the RI score, we also observed a significant elevation of IL-5—an essential Th2 secreted cytokine for eosinophil differentiation and survival and accompanying trends toward reduced IL-10/IL-5 and IL-21/IL-5 ratios, indicating a predominance of Th2 over regulatory or Tfh and an immune environment favoring eosinophil-driven inflammation and B cell class-switching [28]. IL-5 has previously been reported to be elevated in patients with IgG4-RD [38–40], with levels increasing in parallel with advancing clinical stage, and significantly higher in patients with a poor prognosis [41,42]. Finally, we observed a trend toward lower circulating plasmablast levels in patients with high RI scores. Although this appears counterintuitive given the established role of plasmablasts as disease activity markers independent of IgG4 serum levels, it may reflect prior or concomitant immunosuppressive therapy or interindividual variability in B cell activation dynamics [13,43].

Among conventional markers, both total IgG and IgG4 levels were significantly elevated in active patients ($p = 0.022$ and $p = 0.045$, respectively), and IgG4 also correlated with physician-assessed activity ($p = 0.02$). However, neither CRP nor ESR showed significant associations with activity, reinforcing their limited sensitivity in this setting.

https://doi.org/10.3390/medicina62020323

Notably, none of the immunological biomarkers, including cytokine ratios and plasmablast levels, correlated with the IgG4-RD Damage Index (DI). This likely reflects the distinct nature of DI as a cumulative, largely irreversible measure of organ damage, in contrast to the dynamic immune activity captured by circulating biomarkers. These findings reinforce the concept that active inflammation and structural damage represent biologically and clinically separate domains in IgG4-RD, each requiring tailored assessment tools [22].

Regarding pharmacological treatment, prednisone use in our cohort was associated with statistically significant reductions in IgG4 and C3 levels. The decline in serum IgG4 is consistent with previous studies showing that corticosteroid therapy reliably suppresses IgG4 production in most patients with IgG4-RD [32,44]. In contrast, the significant reduction in C3 may seem counterintuitive, as low complement levels are negatively correlated with indicators of disease activity and low levels normalize quickly after immunosuppressive therapy [45]. This apparent discrepancy may reflect persistently high pre-treatment disease activity leading to ongoing complement consumption, or residual immune activation despite corticosteroid therapy.

A key strength of this study is its comprehensive and clinically relevant design. Our multi-modal assessment, integrating real-world clinical judgment, the IgG4-RD Responder Index, [18F]-FDG PET/CT imaging, and response to therapy, allowed for a granular stratification of biomarker performance across different clinical scenarios. This was complemented by an extensive analysis of a broad panel of biomarkers. Notably, our focus on cytokine ratios, rather than absolute levels, offered deeper insight into the underlying immune polarization and helped identify distinct functional profiles, such as inflammatory versus fibrotic states, which are not captured by conventional markers. Collectively, we believe this approach advances our understanding of the disease's complex pathophysiology and lays the groundwork for developing more targeted biomarkers in the future. A further strength is the prospective nature of our data collection for this cross-sectional analysis. Clinical assessments and biological samples were obtained contemporaneously during the same patient visit. This methodology minimizes the latency between clinical evaluation and laboratory measurement, thereby strengthening the validity of the observed associations between biomarker profiles and disease states.

We acknowledge several limitations in this study. First, the modest sample size and single-center design may limit the generalizability of our findings. However, this is partially mitigated by our status as a national referral center with extensive multidisciplinary collaboration, which ensures a high quality of data and diagnostic certainty. Second, the clinical heterogeneity of our patient cohort, which included varied phenotypes and treatment histories, could be viewed as a limitation. Conversely, we consider this a strength, as it reflects the complex nature of IgG4-RD in a real-world setting. Evaluating biomarkers in such a diverse group is crucial for assessing their utility in the target population where they are ultimately intended for use. Finally, while our sample size may lack the statistical power to detect more subtle associations, the fact that our key findings reached statistical significance suggests they are robust, although they undoubtedly warrant validation in larger, multi-center cohorts.

5. Conclusions

This study identified total IgG, serum IgG4, IL-5 levels, and specific cytokine ratios as potential indicators of disease activity in IgG4-RD, including [18F]-FDG PET/CT findings and the IgG4-RD RI. Moreover, elevated eosinophil counts and a Th1-skewed cytokine profile (e.g., increased IFN-γ/IL-4 ratio) were associated with active metabolic lesions on [18F]-FDG-PET/CT, supporting their value in detecting clinically relevant in-

https://doi.org/10.3390/medicina62020323

flammation. Although plasmablast levels were previously proposed as sensitive markers of disease activity, they were slightly lower in patients with high RI scores and in those receiving immunosuppressive treatment with methotrexate and rituximab, suggesting that their interpretation must consider treatment status and immune modulation. Overall, these findings suggest that cytokine-based immunophenotyping, in combination with conventional markers and imaging, can enhance assessment of disease activity and guide personalized therapeutic strategies in IgG4-RD. Future longitudinal studies in larger cohorts are warranted to validate their prognostic value and define their role in clinical decision-making.

Author Contributions: Methodology, P.M.-A., M.L.-G., L.M.-M. and H.C.; software, P.M.-A., M.L.-G. and L.M.-M.; validation and formal analysis, M.L.-G.; investigation, P.M.-A., M.L.-G., L.M.-M. and H.C.; resources, P.M.-A., M.L.-G., L.M.-M., H.S.P., T.F.L., H.C.-M., A.C.L., S.C., B.M. and J.B.; data curation, T.F.L., A.C.L., S.C. and H.C.; writing—original draft preparation, P.M.-A., L.M.-M., H.S.P., T.F.L., H.C.-M., A.C.L., S.C., B.M. and J.B.; writing—review and editing, P.M.-A., M.L.-G. and L.M.-M.; visualization, all authors; supervision, L.M.-M. and M.L.-G.; project administration, I.C. and H.C.; funding acquisition, P.M.-A. and H.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by FUNDACIO INSTITUT DE RECERCA HOSP STA CREU I SANT PAU.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP), Barcelona, Spain (protocol code IIBSP-EIG-2022-92, date 1 August 2022). Given the retrospective design, all cases were anonymized.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available from the corresponding author upon reasonable request. Due to the retrospective clinical nature of the study and to protect patient privacy, the data are not publicly available.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

Abbreviations

The following abbreviations are used in this manuscript:

ACR/EULAR	American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism
C3	Complement component 3
C4	Complement component 4
CRP	C-reactive protein
CT	Computed tomography
ESR	Erythrocyte sedimentation rate
IFN-γ	Interferon gamma
IgG	Immunoglobulin G
IgG4	Immunoglobulin G4
IL	Interleukin
P25–P75	25th to 75th percentile (interquartile range)
PET	18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography
PET/CT	18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography
RI	Responder Index
SD	Standard deviation

https://doi.org/10.3390/medicina62020323

References

1. Umehara, H.; Okazaki, K.; Masaki, Y.; Kawano, M.; Yamamoto, M.; Saeki, T.; Matsui, S.; Sumida, T.; Mimori, T.; Tanaka, Y.; et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): General concept and details. *Mod. Rheumatol.* **2012**, *22*, 1–14. [CrossRef]
2. Wallace, Z.S.; Katz, G.; Hernandez-Barco, Y.G.; Baker, M.C. Current and future advances in practice: IgG4-related disease. *Rheumatol. Adv. Pract.* **2024**, *8*, rkae020. [CrossRef]
3. Parums, D.V. IgG4-Related Disease: A Review of Persistent Challenges in the Pathogenesis, Diagnosis, and Approaches to Treatment. *Med. Sci. Monit.* **2025**, *31*, e950212. [CrossRef]
4. Wallace, Z.S.; Zhang, Y.; Perugino, C.A.; Naden, R.; Choi, H.K.; Stone, J.H. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: An analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann. Rheum. Dis.* **2019**, *78*, 406–412. [CrossRef] [PubMed]
5. Lanzillotta, M.; Campochiaro, C.; Mancuso, G.; Ramirez, G.A.; Capurso, G.; Falconi, M.; Dagna, L.; Della-Torre, E. Clinical phenotypes of IgG4-related disease reflect different prognostic outcomes. *Rheumatology* **2020**, *59*, 2435–2442. [CrossRef] [PubMed]
6. Lanzillotta, M.; Mancuso, G.; Della-Torre, E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ* **2020**, *369*, m1067. [CrossRef]
7. Maehara, T.; Moriyama, M.; Nakamura, S. Review of a novel disease entity, immunoglobulin G4-related disease. *J. Korean Assoc. Oral. Maxillofac. Surg.* **2020**, *46*, 3–11. [CrossRef]
8. Tsuboi, H.; Honda, F.; Takahashi, H.; Ono, Y.; Abe, S.; Kondo, Y.; Matsumoto, I.; Sumida, T. Pathogenesis of IgG4-related disease. Comparison with Sjögren's syndrome. *Mod. Rheumatol.* **2020**, *30*, 7–16. [CrossRef]
9. Della-Torre, E.; Feeney, E.; Deshpande, V.; Mattoo, H.; Mahajan, V.; Kulikova, M.; Wallace, Z.S.; Carruthers, M.; Chung, R.T.; Pillai, S.; et al. B-cell depletion attenuates serological biomarkers of fibrosis and myofibroblast activation in IgG4-related disease. *Ann. Rheum. Dis.* **2015**, *74*, 2236–2243. [CrossRef] [PubMed]
10. Maehara, T.; Koga, R.; Nakamura, S. Immune dysregulation in immunoglobulin G4-related disease. *Jpn. Dent. Sci. Rev.* **2023**, *59*, 1–7. [CrossRef]
11. Ito, F.; Kamekura, R.; Yamamoto, M.; Takano, K.; Takaki, H.; Yabe, H.; Ikegami, I.; Shigehara, K.; Himi, T.; Takahashi, H.; et al. IL-10(+) T follicular regulatory cells are associated with the pathogenesis of IgG4-related disease. *Immunol. Lett.* **2019**, *207*, 56–63. [CrossRef]
12. Tang, J.; Cai, S.; Ye, C.; Dong, L. Biomarkers in IgG4-related disease: A systematic review. *Semin. Arthritis Rheum.* **2020**, *50*, 354–359. [CrossRef]
13. Wallace, Z.S.; Mattoo, H.; Carruthers, M.; Mahajan, V.S.; Della Torre, E.; Lee, H.; Kulikova, M.; Deshpande, V.; Pillai, S.; Stone, J.H. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann. Rheum. Dis.* **2015**, *74*, 190–195. [CrossRef]
14. Culver, E.L.; Sadler, R.; Bateman, A.C.; Makuch, M.; Cargill, T.; Ferry, B.; Aalberse, R.; Barnes, E.; Rispens, T. 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*, 1444–1452.e6. [CrossRef]
15. Lopez-Gomez, M.; Moya-Alvarado, P.; Park, H.S.; Martín, M.C.; Calleja, S.; Codes-Mendez, H.; Magallares, B.; Castellví, I.; Barros-Membrilla, A.J.; Laiz, A.; et al. Comparative Analysis of Classification Criteria in IgG4-Related Disease and Evaluating Diagnostic Accuracy from a Retrospective Cohort in Clinical Practice. *Diagnostics* **2024**, *14*, 2583. [CrossRef]
16. Wallace, Z.S.; Naden, R.P.; Chari, S.; Choi, H.K.; Della-Torre, E.; Dicaire, J.-F.; A Hart, P.; Inoue, D.; Kawano, M.; Khosroshahi, A.; et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* **2020**, *72*, 7–19. [CrossRef] [PubMed]
17. Khosroshahi, A.; Wallace, Z.S.; Crowe, J.L.; Akamizu, T.; Azumi, A.; Carruthers, M.N.; Chari, S.T.; Della-Torre, E.; Frulloni, L.; Goto, H.; et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* **2015**, *67*, 1688–1699. [CrossRef]
18. Khosroshahi, A.; Bloch, D.B.; Deshpande, V.; Stone, J.H. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum.* **2010**, *62*, 1755–1762. [CrossRef]
19. Carruthers, M.N.; Topazian, M.D.; Khosroshahi, A.; E Witzig, T.; Wallace, Z.S.; A Hart, P.; Deshpande, V.; Smyrk, T.C.; Chari, S.; Stone, J.H. Rituximab for IgG4-related disease: A prospective, open-label trial. *Ann. Rheum. Dis.* **2015**, *74*, 1171–1177. [CrossRef] [PubMed]
20. Carruthers, M.N.; Stone, J.H.; Deshpande, V.; Khosroshahi, A. Development of an IgG4-RD Responder Index. *Int. J. Rheumatol.* **2012**, *2012*, 259408. [CrossRef] [PubMed]
21. Wallace, Z.S.; Khosroshahi, A.; Carruthers, M.D.; Perugino, C.A.; Choi, H.; Campochiaro, C.; Culver, E.L.; Cortazar, F.; Della-Torre, E.; Ebbo, M.; et al. An International Multispecialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. *Arthritis Care Res.* **2018**, *70*, 1671–1678. [CrossRef] [PubMed]
22. Peng, L.; Li, J.; Zhou, J.; Fei, Y.; Dong, L.; Liu, Y.-Y.; Zhang, D.; Wang, Y.; Chi, S.; Wang, F.; et al. The development and initial validation of IgG4-related disease damage index: A consensus report from Chinese IgG4-RD Consortium. *RMD Open* **2024**, *10*, e003938. [CrossRef]

https://doi.org/10.3390/medicina62020323

23. Tang, C.Y.L.; Chua, W.M.; Cheng, L.T.J.; Fong, W.; Zaheer, S.; Lam, W.W. (18)F-FDG PET/CT Manifestations of IgG4-related Disease. *Br. J. Radiol.* **2021**, *94*, 20210105. [CrossRef]
24. StataCorp. *Stata Statistical Software, Release 17*; StataCorp LLC: College Station, TX, USA, 2021.
25. R Core Team. *A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2021; Available online: https://www.r-project.org/ (accessed on 10 October 2021).
26. Kamisawa, T.; Zen, Y.; Pillai, S.; Stone, J.H. IgG4-related disease. *Lancet* **2015**, *385*, 1460–1471. [CrossRef]
27. Wallace, Z.S.; Deshpande, V.; Mattoo, H.; Mahajan, V.S.; Kulikova, M.; Pillai, S.; Stone, J.H. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol.* **2015**, *67*, 2466–2475. [CrossRef]
28. Ming, B.; Zhong, J.; Dong, L. Role of eosinophilia in IgG4-related disease. *Clin. Exp. Rheumatol.* **2022**, *40*, 1038–1044. [CrossRef]
29. Peng, Y.; Li, J.Q.; Zhang, P.P.; Zhang, X.; Peng, L.Y.; Chen, H.; Zhou, J.X.; Zhang, S.Z.; Yang, H.X.; Liu, J.J.; et al. Clinical outcomes and predictive relapse factors of IgG4-related disease following treatment: A long-term cohort study. *J. Intern. Med.* **2019**, *286*, 542–552. [CrossRef]
30. Zhang, X.; Zhang, P.; Li, J.; He, Y.; Fei, Y.; Peng, L.; Shi, Q.; Zhang, W.; Zhao, Y. Different clinical patterns of IgG4-RD patients with and without eosinophilia. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 16483. [CrossRef] [PubMed]
31. Zhang, N.; Peng, Y.; Li, R.; Nie, Y.; Li, J.; Yang, X.; Zhang, J.; Wang, Y.; Luo, Q.; Zhou, J.; et al. Elevated eosinophil-to-lymphocyte ratio (ELR) as a predictor of relapse for IgG4-related disease: A retrospective study across a decade. *Clin. Exp. Med.* **2025**, *25*, 193. [CrossRef] [PubMed]
32. Liu, C.; Zhang, P.; Zhang, W. Immunological mechanism of IgG4-related disease. *J. Transl. Autoimmun.* **2020**, *3*, 100047. [CrossRef]
33. Gieseck, R.L.; Wilson, M.S.; Wynn, T.A. Type 2 immunity in tissue repair and fibrosis. *Nat. Rev. Immunol.* **2018**, *18*, 62–76. [CrossRef]
34. Della-Torre, E.; Rigamonti, E.; Perugino, C.; Baghai-Sain, S.; Sun, N.; Kaneko, N.; Maehara, T.; Rovati, L.; Ponzoni, M.; Milani, R.; et al. B lymphocytes directly contribute to tissue fibrosis in patients with IgG(4)-related disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2020**, *145*, 968–981.e14. [CrossRef]
35. Akiyama, M.; Alshehri, W.; Ishigaki, S.; Saito, K.; Kaneko, Y. Human T follicular helper cells and their impact on IgE and IgG4 production across allergy, malignancy, and IgG4-related disease. *Allergol. Int.* **2025**, *74*, 25–32. [CrossRef] [PubMed]
36. Akiyama, M.; Suzuki, K.; Yamaoka, K.; Yasuoka, H.; Takeshita, M.; Kaneko, Y.; Kondo, H.; Kassai, Y.; Miyazaki, T.; Morita, R.; et al. Number of circulating follicular helper 2 T cells correlates with IgG4 and interleukin-4 levels and plasmablast numbers in IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol.* **2015**, *67*, 2476–2481. [CrossRef]
37. Kwon, O.C.; Park, M.C.; Kim, Y.G. Correlation between serologic parameters and disease activity of IgG4-related disease: Differences between patients with normal and elevated serum IgG4 concentrations. *Front. Immunol.* **2022**, *13*, 1020459. [CrossRef]
38. Chen, L.Y.C.; Mattman, A.; Seidman, M.A.; Carruthers, M.N. IgG4-related disease: What a hematologist needs to know. *Haematologica* **2019**, *104*, 444–455. [CrossRef]
39. Zen, Y.; Fujii, T.; Harada, K.; Kawano, M.; Yamada, K.; Takahira, M.; Nakanuma, Y. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* **2007**, *45*, 1538–1546. [CrossRef]
40. Tanaka, A.; Moriyama, M.; Nakashima, H.; Miyake, K.; Hayashida, J.; Maehara, T.; Shinozaki, S.; Kubo, Y.; Nakamura, S. Th2 and regulatory immune reactions contribute to IgG4 production and the initiation of Mikulicz disease. *Arthritis Rheum.* **2012**, *64*, 254–263. [CrossRef] [PubMed]
41. Yamamoto, M.; Takano, K.I.; Kamekura, R.; Aochi, S.; Suzuki, C.; Ichimiya, S.; Nakase, H.; Himi, T.; Takahashi, H. Interleukin 5-producing ST2(+) memory Th2 cells in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis. *Mod. Rheumatol.* **2019**, *29*, 856–860. [CrossRef] [PubMed]
42. Yamamoto, M.; Takano, K.; Kamekura, R.; Suzuki, C.; Ichimiya, S.; Himi, T.; Nakase, H.; Takahashi, H. Stage classification of IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis by the serum cytokine environment. *Mod. Rheumatol.* **2018**, *28*, 1004–1008. [CrossRef]
43. Mattoo, H.; Mahajan, V.S.; Della-Torre, E.; Sekigami, Y.; Carruthers, M.; Wallace, Z.S.; Deshpande, V.; Stone, J.H.; Pillai, S. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2014**, *134*, 679–687. [CrossRef] [PubMed]
44. Yoshifuji, H.; Umehara, H. Glucocorticoids in the treatment of IgG4-related disease-Prospects for new international treatment guidelines. *Mod. Rheumatol.* **2023**, *33*, 252–257. [CrossRef] [PubMed]
45. Peng, L.; Lu, H.; Zhou, J.; Zhang, P.; Li, J.; Liu, Z.; Wu, D.; Zhang, S.; Yang, Y.; Bai, W.; et al. Clinical characteristics and outcome of IgG4-related disease with hypocomplementemia: A prospective cohort study. *Arthritis Res. Ther.* **2021**, *23*, 102. [CrossRef] [PubMed]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

https://doi.org/10.3390/medicina62020323

5. Resumen global de los resultados

5. Resumen global de los resultados

5.1. Características basales de los pacientes

Las características basales de las dos cohortes utilizadas en los estudios de la presente tesis doctoral se resumen en la tabla 3. Los pacientes con ER-IgG4 de ambas cohortes presentaron un perfil epidemiológico similar, con predominio masculino (83,3% y 77,1%) y una media de edad al diagnóstico comparable (61,8 y 63 años).

La distribución fenotípica según la clasificación de Wallace fue consistente entre ambos estudios: el subtipo retroperitoneal fue el más frecuente en ambas cohortes (63,3% y 60%), seguido del pancreatobiliar (26,7% y 22,9%). El síndrome de Mikulicz fue algo más frecuente en el segundo estudio (14,3% frente a 6,7%).

En cuanto a las manifestaciones clínicas, los pacientes con ER-IgG4 de ambas cohortes presentaron prevalencias similares de aneurisma aórtico (33,3% y 37,1%) y afectación retroperitoneal y renal como territorios predominantes. La principal diferencia fue la mayor frecuencia de afectación renal en el primer estudio (46,7% frente a 11,4%). Los niveles séricos de IgG4 e IgG total fueron también elevados, con valores algo superiores en la cohorte del segundo estudio (IgG4: 129,1 frente a 90,5 mg/dL; IgG: 1539 frente a 1196 mg/dL).

Tabla 3. Resumen de las características basales de los pacientes con ER-IgG4 en las cohortes del estudio 1 y 2.

	Estudio 1			Estudio 2
	ER-IgG4 (n=30)	No ER-IgG4 (n=11)	p valor	ER-IgG4 (n=35)
Varones	25 (83,3%)	4 (36,3%)	**0,007**	27 (77,1%)
Edad al diagnóstico, mediana (RIC)	61,79 (45,70-73,8)			63,0 (52-72)
Clasificación fenotípica subgrupos - Grupo 1: pancreato-biliar - Grupo 2: retroperitoneo - Grupo 3: cabeza y cuello - Grupo 4: Mikulicz	8 (26,7%) 19 (63,3%) 1 (3,3%) 2 (6,7%)			8 (22,9%) 21 (60%) 1 (3,3%) 5 (14,3%)
Afectación glandular - 1 grupo glandular - >2 grupos glandulares	2 (6,7%) 2 (6,7%)	0 (0%)	1	3 (8,8%) 3 (8,8%)
Afectación pulmonar - Engrosamiento peribroncovascular y septal - Tejido de partes blandas torácico de aspecto paravertebral - Engrosamiento de la pared de la aorta torácica	5 (16,7%) 0 (0%) 0 (0%)	1 (9,1%) 0 (0%) 0 (0%)	1	5 (14,3%) 2 (5,7%) 0 (0%)
Afectación pancreática - Pérdida de la lobulación - Borde capsular de baja densidad - Lesión pancreática y biliar	10 (33,3%) 1 (3,3%) 2 (6,7%) 7 (23,3%)	3 (27,27%) 0 (0%) 2 (18,2%) 1 (9,1%)	0,557	10 (28,57%) 1 (2,9%) 2 (5,7%) 7 (20%)

Afectación renal - Hipocomplementemia - Estrechamiento pelvis renal - Corteza renal bilateral de baja densidad	14 (46,7%) 3 (10%) 3 (10%) 8 (26,6%)	1 (9,1%) 0 (0%) 1 (9,1%) 0 (0%)	0,267	17 (48,57%) 4 (11,4%) 3 (8,6%) 10 (28,6%)
Afectación retroperitoneal - Estrechamiento aorta abdominal - Tejido blando periférico en la aorta infrarrenal o ilíaca	17 (56,7%) 7 (23,3%) 10 (33,3%)	4 (36,4%) 2 (18,2%) 2 (18,2%)	0,593	20 (57,14%) 8 (22,9%) 12 (34,3%)
Fiebre	3 (10%)	0 (0%)	0,551	5 (14,3%)
Síndrome constitucional	3 (10%)	0 (0%)	0,551	7 (20%)
Lumbalgia	6 (20%)	0 (0%)	0,167	8 (22,9%)
Hidronefrosis	3 (10%)	0 (0%)	0,551	5 (14,3%)
Aneurisma	10 (33,3%)	3 (27,3%)	1	13 (37,1%)
Hipofisitis	1 (3,3%)	1 (9,1%)	0,47	1 (2,9%)
Paquimeningitis	1 (3,3%)	0 (0%)	0,268	1 (2,9%)
Pseudotumor orbitario	0 (0%)	0 (0%)	1	0 (0%)
Afectación úvea	0 (0%)	0 (0%)	1	0 (0%)
Afectación de la esclera	1 (9,1%)	0 (0%)	0,268	0 (0%)
IgG, mediana (RIC) mg/dL	1196 (979,2-1536,2)	1137 (1006,5-1250)	0,233	1539,1 (1272,33-1805,87)
IgG4, mediana (RIC) mg/dL	90.5 (40,8-154,5)	47.0 (33,5-86)	**0,05**	129,1 (84,64-173,56)

Estudio 1

5.2. Análisis de características basales y rendimiento de los criterios de clasificación

El primer estudio tuvo como objetivo evaluar el rendimiento de los criterios de clasificación de la ER-IgG4. Para ello se estudió una cohorte retrospectiva de 41 pacientes adultos atendidos en el servicio de reumatología de un hospital terciario. Se incluyeron pacientes de 18 años o más con sospecha clínica de ER-IgG4 y elevación sérica de IgG4 (>135 mg/dL), evaluados entre enero de 2000 y enero de 2024. La clasificación final de los casos en ER-IgG4 o no ER-IgG4 fue realizada por reumatólogos con experiencia, de acuerdo con el juicio clínico experto.

De los 41 pacientes incluidos, 30 fueron finalmente clasificados como ER-IgG4 y 11 como no ER-IgG4. En este último grupo, los diagnósticos finales fueron fibrosis retroperitoneal (n=5), aneurisma aórtico inflamatorio (n=3), pancreatitis autoinmune (n=2) e hipofisitis (n=1). La edad media al diagnóstico en el grupo ER-IgG4 fue de 61,79 ± 16,27 años.

En el análisis comparativo de los criterios de clasificación, los criterios de Umehara (2012) mostraron la mayor sensibilidad, al identificar 25 de los 30 pacientes con ER-IgG4 (83,33%; IC95%: 65,28-94,36). De estos, 17 pacientes (56,7%) fueron clasificados como posibles, 2 (6,7%) como probables y 6 (20%) como definitivos. Los criterios ACR/EULAR 2019 identificaron 20 pacientes, con una sensibilidad del 66,67% (IC95%:

47,19-82,71) y una puntuación media de 20 puntos (RIC: 20-44). Por último, los criterios de Okazaki (2009) presentaron la menor sensibilidad, al clasificar 18 pacientes como ER-IgG4 (60%; IC95%: 40,6-77,34). La tabla 4 resume el rendimiento clasificatorio de los criterios de Okazaki, Umehara y ACR/EULAR 2019.

Tabla 4. Caracterización del rendimiento clasificatorio de los criterios de Okazaki, Umehara y ACR/EULAR 2019.

Métrica	Okazaki	Umehara	ACR/EULAR 2019
ER-IgG4 identificados (n=30)	18 (60%)	25 (83,33%)	20 (66,67%)
Sensibilidad, % (IC95%)	60,0 (40,6-77,34)	83,33 (65,28-94,36)	66,67 (47,19-82,71)
Especificidad, % (IC95%)	100 (71,51-100)	100 (71,51-100)	100 (71,51-100)
Exactitud, % (IC95%)	70,73 (54,46-83,87)	87,80 (73,8-95,92)	75,61 (59,7-87,64)
Valor predictivo positivo, % (IC95%)	100 (81,47-100)	100 (86,28-100)	100 (83,16-100)
Valor predictivo negativo, % (IC95%)	47,83 (26,82-69,41)	68,75 (41,34-88,98)	52,38 (29,78-74,29)
Razón de verosimilitud negativa (IC95%)	0,40 (0,26-0,62)	0,17 (0,07-0,37)	0,33 (0,20-0,55)

El análisis mediante curvas ROC confirmó el mejor rendimiento global de los criterios de Umehara, con un área bajo la curva de 0,917. Le siguieron la puntuación numérica de los criterios ACR/EULAR 2019 (AUC: 0,864), la clasificación dicotómica ACR/EULAR 2019 (AUC: 0,833) y los criterios de Okazaki (AUC: 0,800). Todos los modelos mostraron una capacidad discriminativa estadísticamente significativa (p<0,001) (Figura 7).

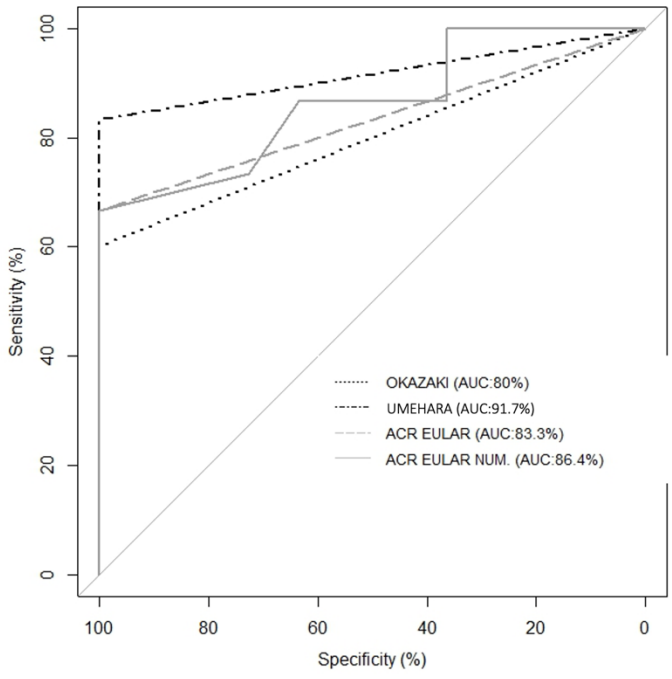


Figura 7. Área bajo la curva para los criterios de Okazaki, Umehara y ACR/EULAR 2019.

5.3. Aplicabilidad de los criterios de clasificación según el fenotipo clínico

A partir de la misma cohorte retrospectiva de 30 pacientes con ER-IgG4 confirmada por juicio clínico, se analizó el rendimiento de los criterios de clasificación según el fenotipo clínico. En la descripción fenotípica de la cohorte, 8 pacientes (26,7%) correspondían al subtipo 1 o enfermedad pancreato-hepato-biliar, 19 (63,3%) al subtipo 2 o enfermedad retroperitoneal con o sin aortitis, 1 (3,3%) al subtipo 3 o enfermedad limitada a cabeza y cuello, y 2 (6,7%) al subtipo 4 o síndrome de Mikulicz con afectación sistémica.

El grupo 2 fue el más frecuente. En este grupo se observó una mayor proporción de aneurismas, presentes en 9 pacientes (47,4%; p=0,037), así como una mayor frecuencia de hipertensión arterial respecto al subtipo 1, aunque sin alcanzar significación estadística (63,2% frente a 25,0%; p=0,066). Las manifestaciones pulmonares, descritas como engrosamiento peribroncovascular y septal, se observaron en 5 pacientes (26,3%). La hidronefrosis y el dolor lumbar se presentaron exclusivamente en este grupo, en 3 pacientes (15,8%) y 6 pacientes (31,6%), respectivamente.

A nivel clínico no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los otros grupos. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en los parámetros serológicos analizados. La media de IgG4 fue de 72 mg/dL en el grupo 1; 84 mg/dL en el grupo 2; 153 mg/dL en el grupo 3 y 297 mg/dL en el grupo 4 (p=0,45).

En cuanto al recuento medio de plasmablastos, este fue de 518 células/µL en el grupo 1; 1.005 células/µL en el grupo 2; 9.680 células/µL en el grupo 3 y 1.176,5 células/µL en el grupo 4 (p=0,179).

Al comparar los criterios de clasificación entre grupos, se observaron patrones diferenciados:

- Grupo 1: los criterios ACR/EULAR 2019 identificaron al 75% de los pacientes, frente al 50% identificado por los criterios de Umehara y Okazaki.
- Grupo 2: los criterios de Umehara clasificaron al 73,7%, los ACR/EULAR 2019 al 68,4% y los criterios de Okazaki al 63,2%.
- Grupo 3: el único caso de este grupo cumplió los criterios de Okazaki y Umehara, pero no los criterios ACR/EULAR 2019.
- Grupo 4: los dos pacientes cumplieron los criterios de Umehara (100%), mientras que 1 de los 2 pacientes cumplió los criterios de Okazaki (50%) y 1 cumplió los criterios ACR/EULAR 2019 (50%).

Estudio 2

5.4. Utilidad de los biomarcadores inmunológicos en la valoración de la actividad de la ER-IgG4

El segundo estudio tuvo como finalidad evaluar nuevos biomarcadores inmunológicos en la monitorización de la actividad de la ER-IgG4, en comparación con los parámetros convencionales. En este estudio transversal se incluyeron 35 pacientes entre octubre de 2022 y diciembre de 2024. Todos ellos fueron diagnosticados mediante juicio clínico experto y cumplían al menos uno de los criterios de clasificación utilizados en la práctica clínica: criterios de Okazaki, criterios de Umehara o criterios ACR/EULAR 2019.

La actividad se evaluó mediante valoración clínica, 18F-FDG PET-TC e IgG4-RD RI; además, se calculó el Damage Index para daño acumulado. Para el ER-IgG4 RI, se consideró enfermedad activa una puntuación superior a 4.

Los biomarcadores analizados incluyeron parámetros convencionales (eosinófilos periféricos, VSG, PCR, IgG total, IgG4, IgE total y complemento C3 y C4) y biomarcadores emergentes, concretamente plasmablastos circulantes y la cuantificación de un panel de citocinas séricas formado por IL-1β, IL-10, IL-13, IFN-γ, IL-5, IL-4 e IL-21, además del cálculo de todos los cocientes entre ellas.

Evaluación basal de la actividad

En el momento de la inclusión, la actividad se midió mediante criterio médico, 18F-FDG PET-TC, RI y DI.

- De los 35 pacientes, 12 (34,3%) presentaban actividad según la valoración médica.
- De los 28 pacientes a los que se realizó 18F-FDG PET-TC, 8 (28,6%) mostraron lesiones metabólicamente activas.
- El RI medio fue de 4,83 (DE 4). Diecinueve pacientes (54,3%) presentaron una puntuación superior a 4.
- El ER-IgG4 DI medio fue de 3,09 (DE 1,5).

Biomarcadores según actividad por 18F-FDG PET-TC

El grupo con lesiones activas en 18F-FDG PET-TC mostró de forma estadísticamente significativa mayores recuentos de eosinófilos (0,24 $\times 10^9$/L vs 0,15 $\times 10^9$/L; p=0,03) y un cociente IFN-γ/IL-4 más elevado (3,46 vs 0,98; p<0,001), así como cocientes IL-21/IFN-γ (0,03 vs 0,07; p=0,03) e IL-13/IFN-γ (0,04 vs 0,31; p=0,04) significativamente más bajos respecto al grupo sin lesiones activas.

Biomarcadores según valoración clínica

Cuando la actividad se valoró según el criterio clínico del médico responsable, el grupo con enfermedad activa presentó concentraciones de IgG total significativamente más elevadas que el grupo sin actividad clínica (1751,5 vs 1009 mg/dL; p=0,01), siendo esta la única variable con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Biomarcadores según IgG4-RD Responder Index

En el análisis según el ER-IgG4 RI, los pacientes con RI >4 presentaron concentraciones más elevadas de IgG total (1327 frente a 975 mg/dL; p=0,02), IgG4 sérica (117 frente a 60,5 mg/dL; p=0,01) e IL-5 (1,63 frente a 0,80 pg/mL; p=0,03) que aquellos con RI ≤4.

Asimismo, se observaron tendencias hacia la significación estadística en el recuento de plasmablastos, que fue menor en el grupo con RI >4 (223 frente a 1.096 células/µL; p=0,07), y en los cocientes IL-21/IL-5 (0,19 frente a 0,37; p=0,056) e IL-10/IL-5 (2,39 frente a 4,17; p=0,056).

Biomarcadores según IgG4-RD Damage Index

El *Damage Index*, calculado en un subgrupo de 24 pacientes con una duración mínima de seguimiento de seis meses, no mostró asociaciones estadísticamente significativas para ninguno de los parámetros evaluados.

5.5. Relación de los biomarcadores inmunológicos con el tratamiento y la evolución de la actividad

En este mismo estudio, se exploró la relación entre los biomarcadores inmunológicos y el tratamiento recibido en el momento de la extracción sanguínea. En la cohorte global de 35 pacientes, 25 estaban recibiendo prednisona y 10 no recibían glucocorticoides en el momento de la toma de muestra.

Dentro del grupo tratado con prednisona, 21 pacientes recibían prednisona a dosis bajas (5 mg/día) como único tratamiento, mientras que 4 pacientes recibían prednisona en combinación con rituximab. En el grupo sin prednisona, 7 pacientes no recibían ningún tratamiento inmunomodulador, al corresponder a casos en el momento del debut de la enfermedad, mientras que 3 pacientes estaban en tratamiento con metotrexato (Figura 8).

Para evitar el efecto confusor de otros tratamientos inmunomoduladores sobre el perfil de biomarcadores, se excluyeron del análisis los pacientes tratados con rituximab y aquellos tratados con metotrexato. De este modo, la comparación final se realizó entre dos grupos: pacientes en tratamiento únicamente con prednisona a dosis bajas (n=21) y pacientes sin tratamiento inmunomodulador en el momento de la extracción sanguínea (n=7).

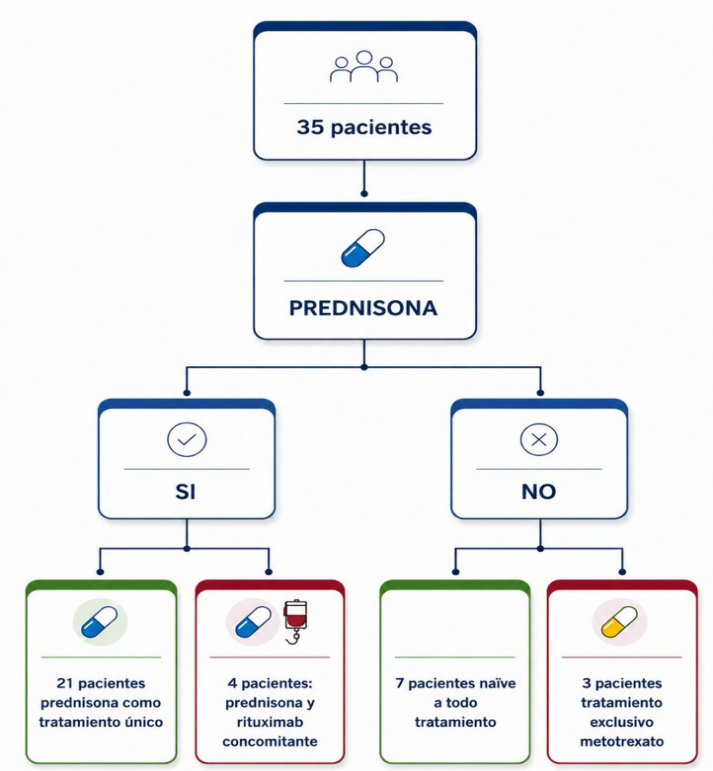


Figura 8. Selección de los pacientes incluidos en el subanálisis según exposición a prednisona y tratamiento concomitante.

En la comparación entre ambos grupos, los pacientes tratados únicamente con prednisona a dosis bajas presentaron concentraciones séricas de IgG4 inferiores a las de los pacientes sin tratamiento inmunomodulador en el momento de la extracción (70 mg/dL, RIC 26–104, frente a 128 mg/dL, RIC 32–286; p=0,04). También se observaron valores medios de C3 más bajos en el grupo tratado (118,19 mg/dL, DE 26,2, frente a 144,72 mg/dL, DE 17,1; p=0,007), sin diferencias significativas en los niveles de C4 (27,02 mg/dL, DE 6,4, frente a 31,1 mg/dL, DE 4,5; p=0,106). La IgG total mostró una tendencia a valores más bajos en los pacientes tratados con prednisona (998 mg/dL, RIC 887–1275, frente a 1189 mg/dL, RIC 998,5–1831; p=0,06).

En relación con los reactantes de fase aguda, la proteína C reactiva fue superior en los pacientes tratados con prednisona (8,58 mg/L, DE 16,2, frente a 1 mg/L, RIC 1–1,4; p=0,04), mientras que no se observaron diferencias significativas en la velocidad de sedimentación globular (20,80 mm/h, RIC 22,5, frente a 11 mm/h, RIC 7,5–13,0; p=0,80).

En cuanto a los nuevos biomarcadores estudiados, no se identificaron diferencias significativas en el recuento de plasmablastos (416 células/µL, RIC 0–1139, frente a 579 células/µL, RIC 571–1638; p=0,12), ni en el cociente plasmablastos/IgG4 (4,4, RIC 0–10,95, frente a 2,67, RIC 0,12–35,2; p=0,87). Tampoco se observaron diferencias significativas en las concentraciones absolutas de las citocinas analizadas. Sin embargo, algunos cocientes de citocinas mostraron tendencias hacia la significación estadística, concretamente IL-13/IL-10 (0,41 frente a 1,06; p=0,06), IL-21/IL-1β (0,84 frente a 0,67; p=0,08) e IL-13/IL-5 (1,5 frente a 2,01; p=0,09).

6. Resumen global de la discusión

6. Resumen global de la discusión

En este apartado se discutirán los principales resultados de la presente tesis doctoral empezando por las características basales de ambas cohortes. A continuación, se hará una división entre los resultados obtenidos del primer artículo sobre el rendimiento de los criterios de clasificación y del segundo, sobre los marcadores de actividad de la enfermedad.

6.1. Características generales de los pacientes de ambos estudios

La mayor proporción de varones observada en ambos estudios es concordante con lo descrito en la literatura, donde la ER-IgG4 se presenta con más frecuencia en hombres, especialmente en los fenotipos retroperitoneal/aórtico y pancreatobiliar descritos por Wallace et al. **(14)**. Los varones no solo presentan una mayor frecuencia de enfermedad, sino también un perfil inmunológico más activo, con mayores concentraciones de IgG4 sérica y mayor expansión de plasmablastos circulantes **(133)**. La mediana de edad al diagnóstico, situada en la sexta década de la vida en los dos estudios, es igualmente acorde con lo publicado previamente **(1, 52)**.

La distribución fenotípica fue similar en ambos estudios, con predominio del subtipo retroperitoneal con o sin aortitis, seguido del pancreatobiliar **(1)**. Las formas limitadas a cabeza y cuello, descritas con mayor frecuencia en mujeres, fueron minoritarias en los dos estudios **(52)**.

Los niveles séricos de IgG4 fueron elevados en los dos estudios, aunque la media no alcanzó el umbral clásico de 135 mg/dL. Este hallazgo ilustra las limitaciones de la IgG4 sérica como marcador aislado, especialmente en cohortes clínicas heterogéneas en las que una proporción relevante de pacientes puede presentar valores normales o discretamente elevados **(134)**. Los criterios diagnósticos vigentes mantienen la IgG4 >135 mg/dL como elemento de apoyo serológico, pero reconocen que su sensibilidad y especificidad son imperfectas **(107)**. Carruthers et al. observaron que la IgG4 sérica elevada presentaba buena sensibilidad, pero bajo valor predictivo positivo **(79)**, y Wallace et al. encontraron que solo el 51% de los pacientes con enfermedad activa presentaban valores elevados **(79)**. En la cohorte de Kwon et al. el 25,7% de los pacientes presentaban IgG4 normal, con una proporción que en series previas oscilaba entre el 9,7% y el 48,5%, lo que subraya que una IgG4 elevada puede identificar un subgrupo con mayor carga humoral o multiorgánica, pero que valores normales no excluyen actividad clínicamente relevante **(94, 135)**.

Estudio 1

6.2. Análisis de características diferenciales de la cohorte ER-IgG4 y rendimiento de los criterios de clasificación

En este primer estudio se evaluó el rendimiento de los criterios de Okazaki, Umehara y ACR/EULAR 2019 en una cohorte de 41 pacientes con sospecha de ER-IgG4, de los cuales 30 fueron finalmente confirmados como ER-IgG4 según el juicio clínico. El análisis se estructuró en dos apartados, por un lado, qué valores serológicos y de tratamiento discriminaban mejor los grupos; por otro, el rendimiento clasificatorio de los tres sistemas de criterios aplicados a la misma cohorte.

6.2.1. Características diferenciales de la cohorte ER-IgG4

El recuento de plasmablastos circulantes fue el parámetro con mayor capacidad discriminativa entre grupos, con valores significativamente más elevados en los pacientes con ER-IgG4 (993,0 frente a 24 células/µL; p=0,004). Wallace et al. demostraron que los plasmablastos se encuentran elevados en la enfermedad activa incluso en pacientes con IgG4 sérica normal, y que su descenso tras el tratamiento con rituximab se acompaña de una reducción paralela del IgG4-RD RI, lo que sugiere que podría ser un buen biomarcador tanto diagnóstico como de actividad (27, 51). Lin et al. confirmaron esta asociación en una cohorte de pacientes no tratados, donde los niveles de plasmablastos se correlacionaban con la IgG4 sérica, el número de órganos afectados y la respuesta al tratamiento con glucocorticoides (27, 51). Más recientemente, Soyfoo y Sarrand han destacado la capacidad discriminativa de los plasmablastos en esta enfermedad. A diferencia de otras enfermedades autoinmunes en las que se generan predominantemente por la vía extrafolicular impulsada por interferón, en la ER-IgG4 los plasmablastos derivan de una expansión antígeno-dirigida en centros germinales, con cambio de clase a IgG4 y repertorios de receptor B clonalmente restringidos. Este patrón oligoclonal, distinto del policlonal interferón-dependiente del lupus o el síndrome de Sjögren, explica tanto la elevada especificidad de los plasmablastos como biomarcador en esta enfermedad como su utilidad en el seguimiento de la respuesta terapéutica (136).

Todos los pacientes con ER-IgG4 recibieron glucocorticoides como tratamiento de inducción, lo que refleja que se trataba de pacientes con enfermedad clínicamente activa. La dosis media inicial de prednisona fue de 55 mg, un esquema compatible con los rangos descritos para inducción, habitualmente en torno a 0,6 mg/kg/día, aunque ajustable según la gravedad clínica y el órgano afectado (137). Sin embargo, el principal reto terapéutico en la ER-IgG4 no es la obtención de respuesta inicial, sino el mantenimiento del control durante la reducción de dosis y la minimización de la exposición acumulada a glucocorticoides. Wallace et al. observaron en una cohorte de vida real de 2025 que casi la mitad de los pacientes presentaban una exposición elevada a glucocorticoides durante el primer año tras el diagnóstico (138); este subgrupo acumuló significativamente más toxicidades relacionadas con el tratamiento (129, 139).

El uso de rituximab en el 13,3% de los pacientes fue similar al comunicado en la literatura, donde habitualmente se reserva para casos de enfermedad recidivante, refractaria o multiorgánica (128,129).Goni et al. en una cohorte europea multicéntrica de 115 pacientes publicada en 2025, confirmaron la eficacia del fármaco en los cuatro fenotipos principales de la ER-IgG4, con diferencias en la respuesta según el patrón de afectación orgánica (140). Lanzillotta et al. demostraron que el grado de depleción de linfocitos B a los seis meses tras rituximab predice el riesgo de recaída: los pacientes que no alcanzaron depleción completa presentaron una tasa de recaída del 60% frente al 17% en los que sí la lograron (p=0,02), lo que plantea la monitorización de los linfocitos B como herramienta para guiar el retratamiento (97). En la misma línea, el ensayo MITIGATE con inebilizumab confirmó el beneficio de la depleción B en la reducción de brotes y en la consecución de remisión libre de glucocorticoides (129).

6.2.2. Rendimiento de los criterios de clasificación

Los criterios de Umehara presentaron la mayor sensibilidad en nuestra serie (83,3%), seguidos de los ACR/EULAR 2019 (66,7%) y los de Okazaki (60,0%). Los tres sistemas alcanzaron una especificidad y un valor predictivo positivo del 100%, aunque este resultado debe interpretarse con precaución debido al tamaño muestral de la cohorte. Los criterios ACR/EULAR 2019 fueron desarrollados como herramienta de clasificación para investigación, no como criterios diagnósticos, y priorizan la especificidad mediante un proceso

secuencial basado en criterios de entrada, exclusión y un sistema de puntuación ponderado (84). En sus cohortes de validación originales, el umbral de ≥20 puntos presentó sensibilidades del 85,5% y 82,0%, con especificidades del 99,2% y 97,8% (84), resultados que se han mantenido en validaciones externas: Liu et al. en una cohorte china de 875 pacientes con ER-IgG4 y 302 controles, obtuvieron una sensibilidad del 76,6% y una especificidad del 98,0% (141).

La menor sensibilidad de los criterios ACR/EULAR 2019 en nuestra serie obedece, en parte, a la distribución fenotípica de la cohorte. Vikse et al. observaron en una cohorte noruega que solo el 27,8% de los pacientes con fenotipo retroperitoneal con o sin aortitis cumplían estos criterios, frente al 72,2% de la cohorte global, atribuyendo este menor rendimiento a la menor disponibilidad de biopsia representativa y al peso relativo asignado a las manifestaciones retroperitoneales dentro del sistema de puntuación (140, 142). Por su parte, los criterios de Umehara alcanzaron la mayor sensibilidad global en nuestra cohorte, pero a expensas de clasificar la mayoría de los pacientes como casos posibles o probables; la categoría de enfermedad definitiva exige confirmación histológica y elevación sérica de IgG4, dos requisitos de disponibilidad limitada en localizaciones como el retroperitoneo o la aorta, independientemente de la cohorte analizada (107, 117).

Por lo tanto, los tres sistemas no son intercambiables. Los criterios de Umehara ofrecen mayor sensibilidad global y son útiles en la práctica asistencial, especialmente cuando se contemplan las categorías posibles y probables, aunque a costa de una menor especificidad (152). Los criterios ACR/EULAR 2019 garantizan mayor seguridad clasificatoria para investigación, pero pueden excluir pacientes clínicamente compatibles con ER-IgG4, particularmente en fenotipos retroperitoneales o vasculares donde la confirmación histológica es difícil de obtener (142, 143).

6.3. Aplicabilidad de los criterios de clasificación según el fenotipo clínico

El análisis por subgrupos mostró un patrón diferencial en el rendimiento de los tres sistemas de criterios en función del fenotipo clínico, lo que sugiere que su utilidad varía en función del patrón de afectación orgánica predominante (142).

La distribución fenotípica de nuestra cohorte difirió de la descrita en la cohorte internacional de Wallace et al. donde el fenotipo pancreato-hepatobiliar (grupo 1) era el más frecuente (31%) y el retroperitoneal/aórtico representaba el 24% (14). En nuestra serie, el fenotipo retroperitoneal/aórtico fue el predominante (63,3%), una proporción acorde con los datos del Registro Español de Enfermedad Relacionada con la IgG4 (REERIGG4), en el que este fenotipo (26%) duplicó al pancreatobiliar (13%), aunque sin alcanzar el predominio observado en nuestra cohorte (144). Esta distribución diferencial respecto a las series asiáticas refleja diferencias geográficas en el espectro fenotípico de la enfermedad, probablemente condicionadas por factores genéticos, ambientales o asistenciales (145).

En cuanto al rendimiento por fenotipo, los criterios ACR/EULAR 2019 mostraron la mayor capacidad clasificatoria en el fenotipo pancreato-hepatobiliar (Grupo 1, 75%), resultado esperable dado que el sistema de puntuación incorpora dominios específicos para afectación pancreática, biliar, renal y torácica. En el fenotipo retroperitoneal/aórtico (Grupo 2), en cambio, fueron los criterios de Umehara los que alcanzaron el mayor rendimiento (73,7%), seguidos de los ACR/EULAR 2019 (68,4%). Los criterios de Okazaki, pese a ser los de menor sensibilidad global, mostraron un rendimiento comparable al de ACR/EULAR 2019 en este fenotipo, lo que apunta a una utilidad específica en este subgrupo. Este hallazgo es consistente con

lo descrito previamente por Vikse et al. quienes señalaron además que dicha baja sensibilidad selectiva puede introducir un sesgo sistemático en la representación fenotípica de los ensayos clínicos, favoreciendo la inclusión de pacientes con fenotipos más sistémicos y excluyendo a aquellos con afectación retroperitoneal predominante, frecuentemente más refractaria (142). En el contexto español, el REERIGG4 añadió que la calidad del informe anatomopatológico fue un determinante independiente del cumplimiento de los criterios ACR/EULAR 2019, lo que refuerza el papel de la histología como factor limitante del rendimiento clasificatorio en fenotipos con biopsias de difícil acceso (144, 146).

Los parámetros serológicos no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre subgrupos, aunque se observó una tendencia a presentar niveles de IgG4 y recuentos de plasmablastos más elevados en los fenotipos con mayor componente sistémico, con los valores más altos en el Grupo 4 y los más bajos en el Grupo 1, en línea con la literatura que ha documentado la correlación entre estos marcadores y la carga orgánica medida por el ER-IgG4 RI (52). La ausencia de significación estadística podría atribuirse al reducido tamaño muestral de cada subgrupo.

Aunque nuestra serie incluyó los cuatro fenotipos, los subtipos 3 y 4 estuvieron representados de forma muy limitada, lo que impide extraer conclusiones sólidas sobre la aplicabilidad de los criterios en estos fenotipos y pone de manifiesto la necesidad de confirmación en cohortes más amplias (147).

Estudio 2

6.4. Utilidad de los biomarcadores inmunológicos en la valoración de la actividad de la ER-IgG4

El segundo estudio incluyó 35 pacientes con ER-IgG4 confirmada con el objetivo de evaluar el rendimiento de nuevos biomarcadores en la monitorización de la actividad de la enfermedad, comparándolos con los parámetros serológicos convencionales, pruebas de imagen como el 18F-FDG PET-TC, el ER-IgG4 RI, el DI y la valoración clínica del médico responsable.

Al analizar los biomarcadores en función de la actividad definida por 18F-FDG PET-TC, los pacientes con captación patológica presentaron recuentos significativamente más elevados de eosinófilos periféricos. La eosinofilia periférica se detecta en aproximadamente el 20-40% de los pacientes con ER-IgG4 y se ha asociado a mayor carga de enfermedad, mayor número de órganos afectados, puntuaciones más altas en el RI y mayor riesgo de recaída (114). Más recientemente, el cociente eosinófilos/linfocitos se ha identificado como predictor independiente de recaída, con una tasa significativamente mayor en pacientes con valores elevados (HR 2,12; IC95%: 1,37–3,26; p=0,0005), lo que refuerza el papel de los eosinófilos como marcador de actividad y riesgo en esta enfermedad (148). Su asociación con la actividad metabólica en 18F-FDG PET-TC sugiere que podrían actuar como marcador complementario de inflamación sistémica activa, si bien su interpretación requiere integración con otros datos serológicos y de imagen dado que la eosinofilia no es específica de la ER-IgG4 (148, 149).

Además de la eosinofilia, determinados cocientes de citocinas se asociaron significativamente con la actividad definida por 18F-FDG PET-TC (149). Los pacientes con 18F-FDG PET-TC activo presentaron un cociente IFN-γ/IL-4 más elevado y cocientes IL-21/IFN-γ e IL-13/IFN-γ más reducidos. Este patrón sugiere un

predominio relativo de señales mediadas por IFN-γ en las lesiones metabólicamente activas, frente a señales más vinculadas a la activación de células Tfh (IL-21), la respuesta de tipo 2 (IL-4) y el remodelado tisular (IL-13) (150). La utilidad de estos cocientes no reside en identificar una citocina aislada como marcador de actividad, sino en reflejar el equilibrio entre vías inmunológicas con implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas distintas.

Cuando la actividad se definió mediante el RI, los pacientes con puntuaciones más altas presentaron concentraciones significativamente más elevadas de IgG total, IgG4 sérica e IL-5. La elevación de IL-5 es coherente con su papel en la diferenciación, activación y supervivencia de los eosinófilos, y con estudios previos que han documentado niveles aumentados de esta citocina en la ER-IgG4 activa (94). La asociación entre RI e IgG4 debe, no obstante, interpretarse con cautela, dado que el RI incorpora la IgG4 sérica en su sistema de puntuación, lo que introduce cierta circularidad. En este sentido, Kwon et al. observaron que la relación entre biomarcadores séricos y actividad varía según el nivel basal de IgG4: en pacientes con IgG4 normal, la IgG total fue el único parámetro que se correlacionó con el RI, mientras que en aquellos con IgG4 elevada se asociaron también IgG4, VSG, C3, C4 y el cociente IgG4/IgG (94).

Los reactantes de fase aguda clásicos (PCR y VSG) no mostraron asociaciones estadísticamente significativas, resultado coherente con su limitada sensibilidad en esta enfermedad y con revisiones sistemáticas que subrayan la necesidad de biomarcadores capaces de monitorizar la actividad, predecir el pronóstico y valorar la respuesta terapéutica de forma más precisa (151).

En nuestro estudio ninguno de los biomarcadores inmunológicos evaluados se correlacionó de forma significativa con el IgG4-RD Damage Index. Este resultado es coherente con la naturaleza del DI, que cuantifica el daño orgánico acumulado, estructural y en gran parte irreversible, mientras que los biomarcadores circulantes reflejan procesos inmunológicos dinámicos (152). Esta disociación entre actividad inflamatoria actual y daño crónico es un hallazgo relevante, ya que indica que la actividad de la enfermedad y las secuelas acumuladas no siempre reflejan el mismo proceso clínico y requieren una valoración diferenciada durante el seguimiento.

6.5. Relación de los biomarcadores inmunológicos con el tratamiento y la evolución de la actividad

El subanálisis según el tipo de tratamiento se centró en la comparación entre pacientes que recibían prednisona a dosis bajas y aquellos sin tratamiento activo, con el objetivo de explorar en qué medida la exposición a glucocorticoides en fase de mantenimiento modifica la expresión de los biomarcadores de actividad.

El hallazgo más consistente fue la menor concentración sérica de IgG4 en los pacientes tratados con prednisona a dosis bajas, resultado coherente con el descenso esperable de IgG4 tras el inicio del tratamiento inmunosupresor. Choi et al. observaron que la normalización de IgG4 a los seis meses del inicio del tratamiento se asociaba con menor riesgo de recaída, lo que apoya su utilidad como marcador dinámico, aunque su normalización no equivale necesariamente a ausencia de actividad residual (83). En el mismo sentido, Lanzillotta et al. documentaron que el aumento de células B de memoria tras la remisión inducida por glucocorticoides identifica pacientes con mayor riesgo de recaída, lo que subraya que la respuesta al tratamiento no puede evaluarse únicamente a través de IgG4 sérica y requiere la integración de otros parámetros inmunológicos (97).

Los pacientes tratados presentaron además valores más bajos de C3, sin diferencias relevantes en C4. La hipocomplementemia en la ER-IgG4 se detecta en hasta el 40% de los pacientes con enfermedad activa y se ha asociado con mayor número de órganos afectados, puntuaciones más elevadas en el RI y mayor frecuencia de recaída **(153)**.

Estudios recientes han relacionado la hipocomplementemia con mayor actividad, afectación multiorgánica y determinados patrones clínicos **(153)**. Katz et al. han señalado además que este hallazgo puede reflejar la extensión de la enfermedad más allá de la afectación renal, con una asociación más estrecha con IgG1 que con IgG4, fracción que es la que se correlaciona con el consumo de complemento y cuya activación de la vía clásica refleja la carga inflamatoria sistémica en su conjunto **(153)**.

No obstante, esta aparente discrepancia podría explicarse por una mayor actividad basal antes del inicio de la corticoterapia, con consumo persistente de complemento, o por la persistencia de cierto grado de activación inmunológica pese al tratamiento **(99)**.

En conjunto, estos datos ponen de manifiesto que el tratamiento condiciona de forma relevante la interpretación de los biomarcadores séricos. La exposición a glucocorticoides modifica parámetros como IgG4 y C3, mientras que las citocinas y sus cocientes podrían aportar información complementaria sobre la activación inmunitaria persistente con menor dependencia del estado terapéutico. La recogida simultánea de la muestra sanguínea y la valoración clínica constituye una fortaleza del estudio al reducir la variabilidad temporal entre la situación clínica y la medición analítica. No obstante, la interpretación de estos resultados debe ser prudente dado el diseño transversal y el tamaño reducido de los grupos comparados.

6.6. Limitaciones de ambos estudios

Los estudios que componen esta tesis doctoral comparten una serie de limitaciones que deben tenerse en cuenta en la interpretación de sus resultados. La primera de ellas es el tamaño reducido de las cohortes analizadas, circunstancia que, si bien es parcialmente esperable dada la baja prevalencia de la ER-IgG4, limita la potencia estadística del análisis y restringe la posibilidad de llevar a cabo análisis estratificados con garantías. La segunda limitación compartida es el diseño monocéntrico de ambos trabajos, lo que puede comprometer la generalización externa de los resultados. No obstante, esta restricción queda parcialmente atenuada por el hecho de que el centro participante dispone de una amplia experiencia en enfermedades autoinmunes sistémicas, además de comités multidisciplinares que participan tanto en el diagnóstico como en el manejo de la ER-IgG4, lo que se traduce en una elevada calidad de los datos recogidos y en una mayor certeza diagnóstica.

En cuanto a las limitaciones específicas del primer estudio, la más relevante atañe al proceso de selección de los pacientes, fundamentado en la presencia de una alta sospecha clínica de ER-IgG4 y, en la mayoría de los casos, en la constatación de niveles elevados de IgG4 sérica. Este criterio de selección pudo favorecer la inclusión de pacientes con mayor probabilidad pretest y fenotipos más reconocibles, en detrimento de formas clínicas más sutiles, atípicas o con IgG4 sérica en rango normal pese a enfermedad activa. Asimismo, dicho sesgo de selección podría haber contribuido al valor predictivo positivo del 100% observado para los tres sistemas de criterios evaluados, por lo que este resultado debe interpretarse con cautela y no extrapolarse de forma directa a poblaciones no seleccionadas o de menor probabilidad pretest.

En el segundo estudio, la principal limitación reside en la heterogeneidad clínica y terapéutica de la cohorte, integrada por pacientes con fenotipos distintos, diferente carga de enfermedad y una exposición variable a tratamientos inmunosupresores. Esta variabilidad constitutiva pudo ejercer una influencia sobre los niveles de citocinas y plasmablastos determinados, efecto que se ve amplificado por el carácter transversal del diseño. Con todo, esta misma heterogeneidad refleja la complejidad real de la ER-IgG4 en el contexto asistencial, lo que confiere a los resultados un mayor valor de aplicabilidad clínica.

En conjunto, los hallazgos derivados de ambos estudios deben considerarse generadores de hipótesis y, como tales, requieren validación prospectiva en cohortes más amplias, de carácter multicéntrico y, en particular para el estudio de biomarcadores, con un diseño longitudinal que permita explorar la dinámica temporal de las variables analizadas.

7. Conclusiones

7. Conclusiones

1. Los criterios de Umehara mostraron la mayor sensibilidad para clasificar pacientes con ER-IgG4 (83,3%; AUC 0,917), seguidos de los ACR/EULAR 2019 (66,7%; AUC 0,864) y los de Okazaki (60%; AUC 0,800). Los tres obtuvieron una especificidad del 100%.

2. El rendimiento de los criterios varió en función del fenotipo clínico: los ACR/EULAR 2019 mostraron mayor capacidad clasificatoria en el subgrupo 1 o pancreatobiliar (75%), mientras que los criterios de Umehara fueron superiores en el subtipo 2 o retroperitoneal con o sin aortitis (73,7%).

3. Los eosinófilos y los cocientes IFN-γ/IL-4, IL-21/IFN-γ e IL-13/IFN-γ mostraron asociación estadísticamente significativa con la actividad metabólica definida por 18F-FDG PET-TC. La IgG total fue el único parámetro con capacidad discriminativa según el criterio clínico del médico responsable. La IgG total, la IgG4 sérica y la IL-5 se asociaron de forma estadísticamente significativa con el IgG4-RD Responder Index.

4. Ningún biomarcador evaluado mostró correlación significativa con el Damage Index, lo que respalda que la actividad inflamatoria y el daño orgánico acumulado son dimensiones independientes que requieren instrumentos de medición diferenciados. En nuestra cohorte, los plasmablastos no mostraron asociación estadísticamente significativa con ninguna de las variables analizadas, por lo que no se confirmó su utilidad como biomarcador.

5. Los pacientes en tratamiento con prednisona a dosis bajas presentaron concentraciones séricas significativamente inferiores de IgG4 y C3, hallazgo que evidencia su efecto modulador sobre los biomarcadores evaluados.

8. Líneas futuras

8. Líneas futuras

Esta tesis doctoral abre varias líneas de continuidad centradas en mejorar el conocimiento clínico, diagnóstico y pronóstico de la enfermedad relacionada con IgG4. A partir de los resultados obtenidos, se plantean diferentes proyectos futuros orientados a ampliar la cohorte, validar los hallazgos en un contexto multicéntrico y profundizar en el papel de los biomarcadores inmunológicos en la monitorización de la enfermedad.

Registro nacional multicéntrico de enfermedad relacionada con IgG4

Una de las principales líneas de futuro será la ampliación de la cohorte mediante la creación de un registro nacional multicéntrico de pacientes con enfermedad relacionada con IgG4. La baja prevalencia de la enfermedad y su importante heterogeneidad clínica hacen necesario disponer de series más amplias, procedentes de distintos centros, que permitan representar mejor la variabilidad real de la enfermedad.

Este registro permitiría validar de forma más robusta el rendimiento de los diferentes criterios de clasificación, especialmente los criterios de Okazaki, Umehara y ACR/EULAR 2019, aplicados a una población más amplia y diversa. Además, facilitaría el análisis de su comportamiento según el fenotipo clínico, la afectación orgánica predominante, la disponibilidad de biopsia, la elevación o no de IgG4 sérica y la presencia de formas fibróticas o multiorgánicas.

La recogida homogénea de datos clínicos, analíticos, radiológicos e histopatológicos contribuiría a estudiar con mayor precisión la evolución de la enfermedad, los patrones de recaída, la respuesta al tratamiento y el desarrollo de daño acumulado. De este modo, el registro podría constituir una herramienta útil tanto para la investigación clínica como para mejorar el conocimiento de la ER-IgG4 en la práctica asistencial habitual.

Estudio longitudinal de biomarcadores de actividad

Otra línea prioritaria será desarrollar un estudio longitudinal que permita evaluar la evolución de los biomarcadores inmunológicos de actividad a lo largo del curso de la enfermedad. Este estudio debería centrarse especialmente en pacientes sin tratamiento previo, con el fin de analizar el comportamiento basal de dichos biomarcadores sin la influencia de glucocorticoides, rituximab u otros tratamientos inmunomoduladores.

La determinación seriada de biomarcadores en distintos momentos evolutivos facilitaría comparar el rendimiento de los parámetros clásicos de monitorización (incluyendo IgG4 sérica, IgG total, reactantes de fase aguda y complemento) con nuevos biomarcadores inmunológicos, especialmente citocinas y cocientes derivados de ellas. El objetivo sería establecer si estos nuevos marcadores son capaces de reflejar con mayor precisión la actividad inflamatoria de la enfermedad, así como los cambios asociados a la respuesta terapéutica y a la aparición de recaídas. Así, sería posible valorar si las citocinas y sus cocientes ofrecen información adicional, o superior, a la de los parámetros clínicos convencionales, definiendo puntos de corte óptimos y comparando su rendimiento diagnóstico. Este enfoque permitiría asimismo analizar su correlación con herramientas clínicas validadas, como el IgG4-RD Responder Index, y con parámetros de imagen, especialmente en pacientes evaluados mediante 18F-FDG PET-TC. Uno de los objetivos principales

de esta línea será distinguir con mayor precisión entre actividad inflamatoria y daño crónico establecido, especialmente en fenotipos con predominio fibrótico, como la fibrosis retroperitoneal o la afectación vascular. Esta diferenciación resulta esencial para evitar interpretar como actividad persistente hallazgos que, en realidad, pueden corresponder a secuelas estructurales irreversibles de la enfermedad.

Evaluación de nuevas dianas terapéuticas

Una tercera línea de futuro será explorar si los biomarcadores inmunológicos identificados como potencialmente útiles para la monitorización de la actividad podrían tener también implicaciones terapéuticas. En particular, determinadas citocinas relacionadas con la actividad inflamatoria, la respuesta humoral, la eosinofilia o la fibrosis podrían no solo actuar como marcadores de seguimiento, sino también como posibles dianas terapéuticas en subgrupos concretos de pacientes.

Este planteamiento permitiría avanzar desde una aproximación descriptiva de los biomarcadores hacia una línea más traslacional, orientada a comprender si las vías inmunológicas implicadas en la actividad de la ER-IgG4 pueden ser moduladas terapéuticamente. Así, citocinas como IL-5, IL-10, IL-13, IL-21 o IL-33, entre otras, podrían analizarse en futuros estudios para determinar su relación con fenotipos clínicos específicos, respuesta al tratamiento, recaída o progresión fibrótica.

La identificación de estas vías podría contribuir, en el futuro, al desarrollo de estrategias terapéuticas más dirigidas. Actualmente, el tratamiento de la ER-IgG4 se basa fundamentalmente en glucocorticoides, rituximab y recientemente inebilizumab, pero todavía no existen protocolos establecidos para pacientes con enfermedad recidivante, refractaria o con predominio fibrótico. La caracterización de nuevas dianas inmunológicas podría abrir la puerta a tratamientos más personalizados, ajustados al perfil biológico y clínico de cada paciente.

Difusión científica y consolidación de la línea de investigación

En el futuro, se fomentará la difusión científica de los resultados en congresos nacionales e internacionales, así como la publicación de nuevos trabajos derivados de esta línea de investigación.

Asimismo, se promoverá la dirección de nuevas tesis doctorales centradas en el estudio de biomarcadores, genética, microbioma, modelos asistenciales y nuevas estrategias de monitorización y tratamiento en la ER-IgG4. Estas iniciativas contribuirán a consolidar el grupo de investigación, asegurando la continuidad y el desarrollo sostenido de esta línea innovadora.

9. Bibliografía

9. Bibliografía

1. Peyronel F, Della-Torre E, Maritati F, Urban ML, Bajema I, Schleinitz N, et al. IgG4-related disease and other fibro-inflammatory conditions. Nat Rev Rheumatol. 2025 May 1;21(5):275–90. doi:10.1038/s41584-025-01240-x. PMID: 40195520.

2. Maritati F, Peyronel F, Vaglio A. IgG4-related disease: a clinical perspective. Rheumatology (Oxford). 2020 May 1;59(Suppl 3):iii123–31. doi:10.1093/rheumatology/kez667. PMID: 32348524.

3. Scherl C. Rare diseases of the salivary glands and of facial nerve. Laryngorhinootologie. 2021 Apr;100(S 01):S1–S28. doi:10.1055/a-1337-6994.

4. Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas--an autonomous pancreatic disease? Am J Dig Dis. 1961 Jul;6(7):688–98. doi:10.1007/BF02232341. PMID: 13746542.

5. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: A variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. Hum Pathol. 1991;22(4):387–95. doi:10.1016/0046-8177(91)90087-6. PMID: 2050373.

6. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe SI, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. Dig Dis Sci. 1995 Jul;40(7):1561–8. doi:10.1007/BF02285209. PMID: 7628283.

7. 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 Oct;38(10):982–4. doi:10.1007/S00535-003-1175-Y. PMID: 14614606.

8. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. N Engl J Med. 2012;366(6):539–51. doi:10.1056/NEJMRA1104650. PMID: 22316447.

9. 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. doi:10.1155/2012/358371. PMID: 22899936.

10. Masamune A, Kikuta K, Hamada S, Tsuji I, Takeyama Y, Shimosegawa T, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. J Gastroenterol. 2020 Apr 1;55(4):462–70. doi:10.1007/S00535-019-01658-7. PMID: 31872350.

11. Zhang YO, Iwasaki T, Kawaguchi T, Takahashi H, Kawaguchi S, Kanno A, et al. IgG4-related disease in the Japanese population: a whole-genome sequencing study. Lancet Rheumatol. 2026 Jan 1;8(1):e11–22. doi:10.1016/S2665-9913(25)00195-X. PMID: 41197642.

12. Wallace ZS, Miles G, Smolkina E, Petruski-Ivleva N, Madziva D, Cook C, et al. Incidence, prevalence and mortality of IgG4-related disease in the USA: A claims-based analysis of commercially insured adults. Ann Rheum Dis. 2023 Jul 1;82(7):957–62. doi:10.1136/ard-2023-223950. PMID: 37137671.

13. Kawahara H, Mizushima I, Tsuge S, Shin S, Yoshinobu T, Hoshiba R, et al. Clues to mortality trends and their related factors in IgG4-related disease: A Japanese single-centre retrospective study. Mod Rheumatol. 2023 Nov 1;33(6):1154–61. doi:10.1093/MR/ROAC132. PMID: 36300954.

14. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: An analysis of two international cross-sectional cohorts. Ann Rheum Dis. 2019;78(3):406–12. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214603. PMID: 30612117.

15. Characterization of Phenotypic Differences in IgG4-Related Disease Across the Sexes - ACR Meeting Abstracts [Internet]. [cited 2026 May 3]. Available from: https://acrabstracts.org/abstract/characterization-of-phenotypic-differences-in-igg4-related-disease-across-the-sexes/.

16. Clinical Phenotypes of IgG4-related Disease in a Multi-ethnic Singapore Cohort - ACR Meeting Abstracts [Internet]. [cited 2026 May 3]. Available from: https://acrabstracts.org/abstract/clinical-phenotypes-of-igg4-related-disease-in-a-multi-ethnic-singapore-cohort/.

17. 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 Sep 1;15(9):1444-1452.e6. doi:10.1016/j.cgh.2017.02.007. PMID: 28223204.

18. Hubers LM, Schuurman AR, Buijs J, Mostafavi N, Bruno MJ, Vermeulen RCH, et al. Blue-collar work is a risk factor for developing IgG4-related disease of the biliary tract and pancreas. JHEP Reports. 2021 Dec 1;3(6):100385. doi:10.1016/J.JHEPR.2021.100385. PMID: 34816110.

19. Mancuso G. A comprehensive review of IgG4 related disease unraveling the role of B and T lymphocytes in the pathogenesis of the disease. J Biomed Res Environ Sci. 2024 Nov 10;5(11):1430–53. doi:10.37871/jbres2032.

20. Akiyama M, Alshehri W, Ishigaki S, Saito K, Kaneko Y. The immunological pathogenesis of IgG4-related disease categorized by clinical characteristics. Immunol Med. 2025;48(1):11–23. doi:10.1080/25785826.2024.2407224. PMID: 39306708.

21. Akiyama M, Alshehri W, Ishigaki S, Saito K, Kaneko Y. Human T follicular helper cells and their impact on IgE and IgG4 production across allergy, malignancy, and IgG4-related disease. Allergology International. 2025 Jan 1;74(1):25–32. doi:10.1016/j.alit.2024.07.005. PMID: 39164143.

22. Hočevar A, Grošelj A, Hawlina G, Koželj M, Škoberne A, Pižem J, et al. Intermediate-term follow-up and damage in IgG4-related disease: a single centre experience. Clin Exp Rheumatol. 2026 Mar 18. In press. doi:10.55563/clinexprheumatol/912c0k. PMID: 41930646.

23. Ishiguro N, Moriyama M, Furusho K, Furukawa S, Shibata T, Murakami Y, et al. Activated M2 Macrophages Contribute to the Pathogenesis of IgG4-Related Disease via Toll-like Receptor 7/Interleukin-33 Signaling. Arthritis Rheumatol. 2020 Jan 1;72(1):166–78. doi:10.1002/ART.41052. PMID: 31339007.

24. Wallace ZS, Katz G, Hernandez-Barco YG, Baker MC. Current and future advances in practice: IgG4-related disease. Rheumatol Adv Pract. 2024;8(2):rkae020. doi:10.1093/rap/rkae020. PMID: 38601138.

25. 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 Sep 1;138(3):825–38. doi:10.1016/j.jaci.2015.12.1330. PMID: 26971690.

26. Minaga K, Watanabe T, Hara A, Yoshikawa T, Kamata K, Kudo M. Plasmacytoid dendritic cells as a new therapeutic target for autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. Front Immunol. 2021 Jul 23;12:713779. doi:10.3389/fimmu.2021.713779. PMID: 34367181.

27. 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 Feb 10;19(1):25. doi:10.1186/s13075-017-1231-2. PMID: 28183334.

28. Liu H, Perugino CA, Ghebremichael M, Wallace ZS, Montesi SB, Stone JH, et al. Disease Severity Linked to Increase in Autoantibody Diversity in IgG4-Related Disease. Arthritis Rheumatol. 2020 Apr 1;72(4):687–93. doi:10.1002/ART.41140. PMID: 31612628.

29. Della-Torre E, Feeney E, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan V, Kulikova M, et al. B-cell depletion attenuates serological biomarkers of fibrosis and myofibroblast activation in IgG4-related disease. Ann Rheum Dis. 2015 Dec 1;74(12):2236–43. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205799. PMID: 25143523.

30. Tsuboi H, Honda F, Takahashi H, Ono Y, Abe S, Kondo Y, et al. Pathogenesis of IgG4-related disease. Comparison with Sjögren's syndrome. Mod Rheumatol. 2020 Jan 2;30(1):7–16. doi:10.1080/14397595.2019.1650694. PMID: 31425659.

31. 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(3):679–87. doi:10.1016/j.jaci.2014.03.034. PMID: 24815737.

32. Maehara T, Moriyama M, Nakamura S. Review of a novel disease entity, immunoglobulin G4-related disease. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2020 Feb;46(1):3–11. doi:10.5125/jkaoms.2020.46.1.3. PMID: 32158675.

33. Kamekura R, Takahashi H, Ichimiya S. New insights into IgG4-related disease: emerging new CD4+ T-cell subsets. Curr Opin Rheumatol. 2019 Jan;31(1):9–15. doi:10.1097/BOR.0000000000000558. PMID: 30422824.

34. Kawano M. IgG4-related Disease: Recent Topics on Immunological Aspects of This Disorder and Their Application in New Treatment Strategies. Intern Med. 2025;64(1):31–9. doi:10.2169/INTERNALMEDICINE.3154-23. PMID: 38369350.

35. Yi J, Jia L, Mao T, Li Z. Beyond the Th2 paradigm: CD4+ cytotoxic T lymphocytes as key drivers of tissue damage and fibrosis in IgG4-related disease. Front Immunol. 2026 Feb 12;17:1781462. doi:10.3389/FIMMU.2026.1781462.

36. 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. 2019 Feb;143(2):736–745.e6. doi:10.1016/j.jaci.2018.05.011. PMID: 29852256.

37. Hubers LM, Vos H, Schuurman AR, Erken R, Oude Elferink RP, Burgering B, et al. Annexin A11 is targeted by IgG4 and IgG1 autoantibodies in IgG4-related disease. Gut. 2018 Apr 1;67(4):728–35. doi:10.1136/GUTJNL-2017-314548. PMID: 28765476.

38. Motta R V., Culver EL. IgG4 autoantibodies and autoantigens in the context of IgG4-autoimmune disease and IgG4-related disease. Front Immunol. 2024;15:1272084. doi:10.3389/FIMMU.2024.1272084. PMID: 38433835.

39. Kaneko N, Moriyama M, Maehara T, Chen H, Miyahara Y, Nakamura S. Orchestration of immune cells contributes to fibrosis in IgG4-related disease. Immuno. 2022 Feb 10;2(1):170–84. doi:10.3390/immuno2010013.

40. Della-Torre E, Bozzalla-Cassione E, Sciorati C, Ruggiero E, Lanzillotta M, Bonfiglio S, et al. A CD8α- Subset of CD4+SLAMF7+ Cytotoxic T Cells Is Expanded in Patients With IgG4-Related Disease and Decreases Following Glucocorticoid Treatment. Arthritis Rheumatol. 2018 Jul 1;70(7):1133–43. doi:10.1002/ART.40469. PMID: 29499100.

41. Li X, Liu Y, Tang Y, Xia Z. Transformation of macrophages into myofibroblasts in fibrosis-related diseases: emerging biological concepts and potential mechanism. Front Immunol. 2024 Sep 25;15:1474688. doi:10.3389/FIMMU.2024.1474688. PMID: 39386212.

42. Lanzillotta M, Culver E, Sharma A, Zen Y, Zhang W, Stone JH, et al. Fibrotic phenotype of IgG4-related disease. Lancet Rheumatol. 2024 Jul 1;6(7):e469–80. doi:10.1016/S2665-9913(23)00299-0.

43. Vidarsson G, Dekkers G, Rispens T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. Front Immunol. 2014;5:520. doi:10.3389/fimmu.2014.00520. PMID: 25368619.

44. Schauer U, Stemberg F, Rieger CHL, Borte M, Schubert S, Riedel F, et al. IgG subclass concentrations in certified reference material 470 and reference values for children and adults determined with the binding site reagents. Clin Chem. 2003 Nov;49(11):1924–9. doi:10.1373/CLINCHEM.2003.022350. PMID: 14578325.

45. Ünlü S, Sánchez Navarro BG, Cakan E, Berchtold D, Meleka Hanna R, Vural S, et al. Exploring the depths of IgG4: insights into autoimmunity and novel treatments. Front Immunol. 2024;15:1346671. doi:10.3389/fimmu.2024.1346671. PMID: 38698867.

46. Qin L, Tang LF, Cheng L, Wang HY. The clinical significance of allergen-specific IgG4 in allergic diseases. Front Immunol. 2022 Oct 25;13:1032909. doi:10.3389/fimmu.2022.1032909. PMID: 36389804.

47. Strobl MR, Demir H, Sánchez Acosta G, Drescher A, Kitzmüller C, Möbs C, et al. The role of IgG1 and IgG4 as dominant IgE-blocking antibodies shifts during allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2023 May 1;151(5):1371-1378.e5. doi:10.1016/j.jaci.2023.01.005. PMID: 36657603.

48. James LK, Till SJ. Potential Mechanisms for IgG4 Inhibition of Immediate Hypersensitivity Reactions. Curr Allergy Asthma Rep. 2016 Mar 1;16(3):1–7. doi:10.1007/S11882-016-0600-2. PMID: 26892721.

49. Oskam N, Damelang T, Streutker M, Ooijevaar-de Heer P, Nouta J, Koeleman C, et al. Factors affecting IgG4-mediated complement activation. Front Immunol. 2023 Jan 26;14:1087532. doi:10.3389/fimmu.2023.1087532. PMID: 36776883.

50. Rispens T, Huijbers MG. The unique properties of IgG4 and its roles in health and disease. Nat Rev Immunol. 2023 Nov 1;23(11):763–78. doi:10.1038/S41577-023-00871-Z. PMID: 37095254.

51. 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 Jan 1;74(1):190–5. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2014-205233. PMID: 24817416.

52. 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. 2015 Sep;67(9):2466–75. doi:10.1002/art.39205. PMID: 25988916.

53. 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. doi:10.1111/ALL.12342. PMID: 24382311.

54. Yoshikawa T, Watanabe T, Minaga K, Kamata K, Kudo M. Cytokines produced by innate immune cells in IgG4-related disease. Mod Rheumatol. 2019 Mar 4;29(2):219–25. doi:10.1080/14397595.2018.1536364. PMID: 30334477.

55. Hara S. Immunopathogenesis of IgG4-related disease in the era of single-cell RNA sequencing and highly multiplex immunofluorescence. Expert Rev Clin Immunol. 2025 Oct 3;21(10):1383–401. doi:10.1080/1744666X.2025.2567589. PMID: 40999941.

56. Kouro T, Takatsu K. IL-5- and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy. Int Immunol. 2009;21(12):1303–9. doi:10.1093/INTIMM/DXP102. PMID: 19819937.

57. 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 Feb;69(2):269–72. doi:10.1111/ALL.12320. PMID: 24266692.

58. Bateman AC, Culver EL. Challenges and pitfalls in the diagnosis of IgG4-related disease. Semin Diagn Pathol. 2024 Mar 1;41(2):45–53. doi:10.1053/j.semdp.2023.11.005. PMID: 38000975.

59. Lanzillotta M, Vujasinovic M, Löhr JM, Della-Torre E. Update on autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. United European Gastroenterol J. 2025 Feb;13(1):107–15. doi:10.1002/ueg2.12738. PMID: 39707927.

60. Vemulapalli V, Natha C, Shirwaikar Thomas A. Autoimmune pancreatitis: a review. J Clin Med. 2025 Apr 29;14(9):3076. doi:10.3390/jcm14093076. PMID: 40364113.

61. Wu S, Qin X, Jin Z, Yang L. A comprehensive review of IgG4-related pancreatitis: pathogenesis, diagnosis, and therapeutic advances. Front Immunol. 2025;16:1590902. doi:10.3389/FIMMU.2025.1590902. PMID: 40599784.

62. Herta T, Schröder M, Geisel D, Engelmann C, Tacke F. Management of IgG4-related cholangitis: diagnosis, therapy, and long-term surveillance. Gastroenterol Rep (Oxf). 2025 Jan 11;13. doi:10.1093/GASTRO/GOAF032. PMID: 40191403.

63. Naitoh I, Nakazawa T. Classification and Diagnostic Criteria for IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. Gut Liver. 2021;16(1):28. doi:10.5009/GNL210116. PMID: 34380781.

64. Puxeddu I, Capecchi R, Carta F, Tavoni AG, Migliorini P, Puxeddu R. Salivary Gland Pathology in IgG4-Related Disease: A Comprehensive Review. J Immunol Res. 2018 Apr 1;2018:6936727. doi:10.1155/2018/6936727. PMID: 29805984.

65. Wang K, Wang Z, Zeng Q, Zhu L, Gao J, Wang Z, et al. Clinical characteristics of IgG4-related retroperitoneal fibrosis versus idiopathic retroperitoneal fibrosis. PLoS One. 2021 Feb 1;16(2):e0245601. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0245601. PMID: 33600452.

66. Wang Y, Tian F, Li H. Unraveling the complexity of IgG4-related aortitis and periarteritis: from pathogenesis to clinical practice. Front Immunol. 2025;16:1625456. doi:10.3389/FIMMU.2025.1625456. PMID: 40688077.

67. Peng L, Zhang P, Li J, Liu Z, Lu H, Zhu L, et al. IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a distinct spectrum of IgG4-related disease. Arthritis Res Ther. 2020 May 4;22(1):103. doi:10.1186/S13075-020-02197-W. PMID: 32366271.

68. Perugino CA, Wallace ZS, Meyersohn N, Oliveira G, Stone JR, Stone JH. Large vessel involvement by IgG4-related disease. Medicine. 2016 Jul 1;95(28). doi:10.1097/MD.0000000000003344. PMID: 27428181.

69. Katz G, Hernandez-Barco Y, Palumbo D, Guy T V., Dong L, Perugino CA. Proliferative features of IgG4-related disease. Lancet Rheumatol. 2024 Jul 1;6(7):e481–92. doi:10.1016/S2665-9913(24)00022-5. PMID: 38574744.

70. Goto H, 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. doi:10.1007/s10384-014-0352-2. PMID: 25392273.

71. Andrew NH, Sladden N, Kearney DJ, Selva D. An analysis of IgG4-related disease (IgG4-RD) among idiopathic orbital inflammations and benign lymphoid hyperplasias using two consensus-based diagnostic criteria for IgG4-RD. Br J Ophthalmol. 2015 Mar 1;99(3):376–81. doi:10.1136/BJOPHTHALMOL-2014-305545. PMID: 25185258.

72. Kottahachchi D, Topliss DJ. Immunoglobulin G4-related thyroid diseases. Eur Thyroid J. 2016 Dec;5(4):231–9. doi:10.1159/000452623. PMID: 28101487.

73. Czarnywojtek A, Pietrończyk K, Thompson LDR, Triantafyllou A, Florek E, Sawicka-Gutaj N, et al. IgG4-related sclerosing thyroiditis (Riedel-Struma): a review of clinicopathological features and management. Virchows Arch. 2023 Aug 1;483(2):133. doi:10.1007/S00428-023-03561-2. PMID: 37204493.

74. Dragos C, Joseph C, Elwell H, Dey M, Kouranloo K. Pulmonary manifestations, treatments and outcomes of IgG4-related disease–a systematic literature review. Rheumatol Int. 2024 Oct 1;44(10):1875. doi:10.1007/S00296-024-05611-7. PMID: 38769126.

75. Chen Y, Cai S, Dong L, Umehara H. Update on classification, diagnosis, and management of immunoglobulin G4-related disease. Chin Med J (Engl). 2022 Jan 4;135(4):381–92. doi:10.1097/CM9.0000000000001891. PMID: 34985023.

76. Salvadori M, Tsalouchos A. Immunoglobulin G4-related kidney diseases: an updated review. World J Nephrol. 2018 Jan 6;7(1):29–40. doi:10.5527/wjn.v7.i1.29. PMID: 29359118.

77. Buglioni A, Jenkins SM, Nasr SH, Zhang P, Gibson IW, Alexander MP, et al. Clinicopathologic Features of IgG4-Related Kidney Disease. Kidney Int Rep. 2024 Aug 1;9(8):2462–73. doi:10.1016/J.EKIR.2024.05.011.

78. Cheuk W, Chan JKC. Lymphadenopathy of IgG4-related disease: An underdiagnosed and overdiagnosed entity. Semin Diagn Pathol. 2012 Nov;29(4):226–34. doi:10.1053/j.semdp.2012.07.001. PMID: 23068302.

79. 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 Jan 1;74(1):14–8. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204907. PMID: 24651618.

80. Lopez-Gomez M, Moya-Alvarado P, Park HS, Martín MC, Calleja S, Codes-Mendez H, et al. Comparative analysis of classification criteria in IgG4-related disease and evaluating diagnostic accuracy from a retrospective cohort in clinical practice. Diagnostics (Basel). 2024 Nov 17;14(22):2583. doi:10.3390/diagnostics14222583. PMID: 39594249.

81. Stone JH, Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M. Diagnostic approach to the complexity of IgG4-related disease. Mayo Clin Proc. 2015 Jul;90(7):927–39. doi:10.1016/j.mayocp.2015.03.020. PMID: 26141331.

82. Moya-Alvarado P, Lopez-Gomez M, Martínez-Martinez L, Park HS, Leyva TF, Martín MC, et al. Immunological biomarkers to assess activity and treatment response in IgG4-related disease. Medicina (Kaunas). 2026 Feb 4;62(2):323. doi:10.3390/medicina62020323. PMID: 41752722.

83. Choi SJ, Ahn SM, Oh JS, Hong S, Lee CK, Yoo B, et al. Serum IgG4 level during initial treatment as a predictor of relapse in IgG4-related disease. PLoS One. 2023 Mar 1;18(3):e0282852. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0282852. PMID: 36893163.

84. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. Arthritis Rheumatol. 2020 Jan 1;72(1):7–19. doi:10.1002/ART.41120. PMID: 31793250.

85. Chang CT, Chan TM, Yu HH, Yu KH. Diagnostic utility of serum IgG4 level in IgG4-related diseases: a comprehensive systematic review and meta-analysis. RMD Open. 2023 Dec 12;9(4):e003498. doi:10.1136/RMDOPEN-2023-003498.

86. Czarnywojtek A, Agaimy A, Pietrończyk K, Nixon IJ, Vander Poorten V, Mäkitie AA, et al. IgG4-related disease: an update on pathology and diagnostic criteria with a focus on salivary gland manifestations. Virchows Arch. 2024 Mar 1;484(3):381–99. doi:10.1007/S00428-024-03757-0. PMID: 38316669.

87. Baker MC, Cook C, Fu X, Perugino CA, Stone JH, Wallace ZS. The Positive Predictive Value of a Very High Serum IgG4 Concentration for the Diagnosis of IgG4-Related Disease. J Rheumatol. 2023 Mar 1;50(3):408–12. doi:10.3899/JRHEUM.220423. PMID: 36319016.

88. Culver EL, Sadler R, Simpson D, Cargill T, Makuch M, Bateman AC, et al. Elevated Serum IgG4 Levels in Diagnosis, Treatment Response, Organ Involvement, and Relapse in a Prospective IgG4-Related Disease UK Cohort. Am J Gastroenterol. 2016 May 1;111(5):733–43. doi:10.1038/AJG.2016.40. PMID: 27091321.

89. Chen LYC, Mattman A, Seidman MA, Carruthers MN. IgG4-related disease: what a hematologist needs to know. Haematologica. 2019 Mar 1;104(3):444–55. doi:10.3324/HAEMATOL.2018.205526. PMID: 30705099.

90. Abraham M, Khosroshahi A. Diagnostic and treatment workup for IgG4-related disease. Expert Rev Clin Immunol. 2017 Sep;13(9):867–75. doi:10.1080/1744666X.2017.1354698. PMID: 28701054.

91. Maslinska M, Dmowska-Chalaba J, Jakubaszek M. The role of IgG4 in autoimmunity and rheumatic diseases. Front Immunol. 2022 Jan 25;12:787422. doi:10.3389/fimmu.2021.787422. PMID: 35145508.

92. Zhao EJ, Cheng C V., Mattman A, Chen LYC. Polyclonal hypergammaglobulinaemia: assessment, clinical interpretation, and management. Lancet Haematol. 2021 May 1;8(5):e365–75. doi:10.1016/S2352-3026(21)00056-9. PMID: 33894171.

93. Peng Y, Wang M, Sun R, Nie Y, Zhang N, He X, et al. Revealing the distinct clinical patterns and relapse risk factors in seronegative IgG4-RD patients: A retrospective cohort study over a decade. J Intern Med. 2024 Aug 1;296(2):200–12. doi:10.1111/JOIM.13814. PMID: 38924246.

94. Kwon OC, Park MC, Kim YG. Correlation between serologic parameters and disease activity of IgG4-related disease: Differences between patients with normal and elevated serum IgG4 concentrations. Front Immunol. 2022 Oct 12;13:1020459. doi:10.3389/FIMMU.2022.1020459. PMID: 36311699.

95. Masaki Y, Kurose N, Yamamoto M, Takahashi H, Saeki T, Azumi A, et al. Cutoff Values of Serum IgG4 and Histopathological IgG4+ Plasma Cells for Diagnosis of Patients with IgG4-Related Disease. Int J Rheumatol. 2012;2012:580814. doi:10.1155/2012/580814. PMID: 22654917.

96. Lee YH, Song GG. Diagnostic accuracy of IgG4/IgG and IgG4 in patients with IgG4-related disease: a meta-analysis. Z Rheumatol. 2025 Mar 12;84(5):226–33. doi:10.1007/s00393-025-01637-9. PMID: 40072571.

97. Lanzillotta M, Ramirez GA, Milani R, Dagna L, Della-Torre E. B cell depletion after treatment with rituximab predicts relapse of IgG4-related disease. Rheumatology. 2025 Apr 1;64(4):2290–4. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/KEAE248. PMID: 38781535.

98. Wang Y, Zhao Z, Gao D, Wang H, Liao S, Luo G, et al. Clinical value of plasmablasts in predicting disease relapse in patients with IgG4-related disease. Clin Rheumatol 2022 42:1. 2022 Sep 8;42(1):135–43. doi:10.1007/S10067-022-06339-0. PMID: 36074221.

99. Peng L, Lu H, Zhou J, Zhang P, Li J, Liu Z, et al. Clinical characteristics and outcome of IgG4-related disease with hypocomplementemia: a prospective cohort study. Arthritis Res Ther 2021 23:1. 2021 Apr 7;23(1):102-. doi:10.1186/S13075-021-02481-3. PMID: 33827676.

100. Fujisawa Y, Mizushima I, Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, et al. Hypocomplementemia is related to elevated serum levels of IgG subclasses other than IgG4 in IgG4-related kidney disease. Mod Rheumatol. 2021;31(1):241–8. doi:10.1080/14397595.2019.1709942. PMID: 31903809.

101. Sugimoto M, Watanabe H, Asano T, Sato S, Takagi T, Kobayashi H, et al. Possible participation of IgG4 in the activation of complement in IgG4-related disease with hypocomplementemia. Mod Rheumatol. 2016 Mar 3;26(2):251–8. doi:10.3109/14397595.2015.1076924. PMID: 26357950.

102. Fujita Y, Fukui S, Umeda M, Tsuji S, Iwamoto N, Nakashima Y, et al. Clinical characteristics of patients with IgG4-related disease complicated by hypocomplementemia. Front Immunol. 2022 Feb 24;13:828122. doi:10.3389/fimmu.2022.828122. PMID: 35296071.

103. Tanaka Y, Stone JH. Perspectives on current and emerging therapies for immunoglobulin G4–related disease. Mod Rheumatol. 2023 Mar 2;33(2):229–36. doi:10.1093/MR/ROAC141. PMID: 36408992.

104. Evans RDR, Cargill T, Goodchild G, Oliveira B, Rodriguez-Justo M, Pepper R, et al. Clinical Manifestations and Long-term Outcomes of IgG4-Related Kidney and Retroperitoneal Involvement in a United Kingdom IgG4-Related Disease Cohort. Kidney Int Rep. 2019 Jan 1;4(1):48–58. doi:10.1016/J.EKIR.2018.08.011.

105. Pathology Outlines - IgG4 related disease [Internet]. [cited 2026 May 24]. Available from: https://www.pathologyoutlines.com/topic/kidneyigg4related.html.

106. Arias-Intriago M, Gomolin T, Jaramillo F, Cruz-Enríquez AC, Lara-Arteaga AL, Tello-De-la-Torre A, et al. IgG4-Related Disease: Current and Future Insights into Pathological Diagnosis. Int J Mol Sci. 2025 Jun 1;26(11):5325. doi:10.3390/IJMS26115325. PMID: 40508133.

107. Umehara H, Okazaki K, Kawa S, Takahashi H, Goto H, Matsui S, et al. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. Mod Rheumatol. 2021 May 4;31(3):529–33. doi:10.1080/14397595.2020.1859710. PMID: 33274670.

108. Al-Mujaini A, Al-Khabori M, Shenoy K, Wali U. Immunoglobulin G4-Related Disease: An Update. Oman Med J. 2018 Mar 1;33(2):97. doi:10.5001/OMJ.2018.20. PMID: 29657677.

109. 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. doi:10.1007/s10157-011-0521-2. PMID: 21898030.

110. Naik M, Hesni S, Tamimi A, Hameed M, Tomlinson J, Poo S, et al. Imaging manifestations of IgG4-related disease. Clin Radiol. 2023 Aug 1;78(8):555–64. doi:10.1016/J.CRAD.2023.03.003. PMID: 37217396.

111. Tang CSW, Sivarasan N, Griffin N. Abdominal manifestations of IgG4-related disease: a pictorial review. Insights Imaging. 2018 Aug;9(4):437–48. doi:10.1007/s13244-018-0618-1.

112. Bai Z, Zhou T, Yu Z, Chen Y, Dong L. Clinical value of 18F-FDG PET/CT in IgG4-related disease. Ann Nucl Med. 2022 Jul 1;36(7):651–60. doi:10.1007/S12149-022-01749-1. PMID: 35604531.

113. Chen M, Tang CYL, Fong WWS, Lam WWC. Semi-quantitative indices of 2-[18F]FDG PET/CT in assessing cardiovascular and non-cardiovascular manifestations of IgG4-related disease and treatment response. EJNMMI Res. 2023 Mar 17;13(1):22. doi:10.1186/s13550-023-00972-9.

114. Lee J, Hyun SH, Kim S, Kim DK, Lee JK, Moon SH, et al. Utility of FDG PET/CT for differential diagnosis of patients clinically suspected of IgG4-related disease. Clin Nucl Med. 2016;41(5):e237–43. doi:10.1097/RLU.0000000000001153. PMID: 26914555.

115. Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Takaoka M. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. J Gastroenterol. 2011 Mar;46(3):277–88. doi:10.1007/S00535-011-0386-X. PMID: 21452084.

116. Okazaki K, Umehara H. Are classification criteria for IgG4-RD now possible? The concept of IgG4-related disease and proposal of comprehensive diagnostic criteria in Japan. Int J Rheumatol. 2012;2012:357071. doi:10.1155/2012/357071. PMID: 22690221.

117. 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. doi:10.1007/S10165-011-0571-Z. PMID: 22218969.

118. An International, Multi-Specialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index - ACR Meeting Abstracts [Internet]. [cited 2026 Apr 20]. Available from: https://acrabstracts.org/abstract/an-international-multi-specialty-validation-study-of-the-igg4-related-disease-responder-index/.

119. Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, Khosroshahi A. Development of an IgG4-RD Responder Index. Int J Rheumatol. 2012;2012:259408. doi:10.1155/2012/259408.

120. Peng L, Li J, Zhou J, Fei Y, Dong L, Liu YY, et al. The development and initial validation of IgG4-related disease damage index: a consensus report from Chinese IgG4-RD Consortium. RMD Open. 2024 Mar 8;10(1). doi:10.1136/RMDOPEN-2023-003938. PMID: 38458761.

121. Mitamura K, Arai-Okuda H, Yamamoto Y, Norikane T, Takami Y, Fujimoto K, et al. Disease activity and response to therapy monitored by [18F]FDG PET/CT using volume-based indices in IgG4-related disease. EJNMMI Res. 2020;10(1):153. doi:10.1186/S13550-020-00743-W. PMID: 33296037.

122. Orozco-Gálvez O, Fernández-Codina A, Simó-Perdigo M, Pinal-Fernández I, Martínez-Valle F. Response to Treatment in IgG4-Related Disease Assessed by Quantitative PET/CT Scan. Clin Nucl Med. 2021 Jun 1;46(6):e307. doi:10.1097/RLU.0000000000003537. PMID: 33630792.

123. Cheng MF, Guo YL, Yen RF, Wu YW, Wang HP. Pretherapy 18F-FDG PET/CT in Predicting Disease Relapse in Patients With Immunoglobulin G4-Related Disease: A Prospective Study. Korean J Radiol. 2023 Jun 1;24(6):590–8. doi:10.3348/KJR.2022.0576. PMID: 37271212.

124. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, Matsui S, Fujisawa Y, et al. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. Arthritis Res Ther. 2017 Dec 1;19(1):262. doi:10.1186/S13075-017-1467-X. PMID: 29191210.

125. Zhang W, Stone JH. Management of IgG4-related disease. Lancet Rheumatol. 2019 Sep 1;1(1):e55–65. doi:10.1016/S2665-9913(19)30017-7. PMID: 38229361.

126. Lanzillotta M, Macinga P, Poulsen JL, Vinge-Holmquist O, Demirci AF, Tacelli M, et al. Maintenance treatment for type 1 autoimmune pancreatitis: effectiveness and development of the PrescrAIP relapse prediction model. Clin Gastroenterol Hepatol. 2026 May;24(5):1321–31. doi:10.1016/j.cgh.2025.09.005. PMID: 40953780.

127. 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. 2015 Jul 1;67(7):1688–99. doi:10.1002/ART.39132. PMID: 25809420.

128. 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 Jun 1;74(6):1171–7. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206605. PMID: 25667206.

129. Stone JH, Khosroshahi A, Zhang W, Della-Torre E, Okazaki K, Tanaka Y, et al. Inebilizumab for treatment of IgG4-related disease. N Engl J Med. 2025 Mar 27;392(12):1168–77. doi:10.1056/NEJMoa2409712. PMID: 39541094.

130. Yue Z, Tong F, Chen Y, Shen Y, Li J, Zeng C, et al. Risk factors for IgG4-related disease relapse: a systematic review and meta-analysis. Scand J Immunol. 2022 Sep;96(3):e13200. doi:10.1111/sji.13200.

131. Majumder S, Mohapatra S, Lennon RJ, Piovezani Ramos G, Postier N, Gleeson FC, et al. Rituximab Maintenance Therapy Reduces Rate of Relapse of Pancreaticobiliary Immunoglobulin G4-related Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018 Dec 1;16(12):1947–53. doi:10.1016/j.cgh.2018.02.049. PMID: 29526692.

132. Liu Y, Jin K, Yang Y, Yang A. Efficacy and safety of rituximab induction therapy and effect of rituximab maintenance for IgG4-related disease: a systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med. 2024 Sep 1;127:63–73. doi:10.1016/j.ejim.2024.06.006. PMID: 38871563.

133. Wang L, Zhang P, Zhang X, Lin W, Tang H, Li J, et al. Sex disparities in clinical characteristics and prognosis of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 403 patients. Rheumatology (Oxford). 2019 May 1;58(5):820–30. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/KEY397. PMID: 30561747.

134. Parums D V. IgG4-Related Disease: A Review of Persistent Challenges in the Pathogenesis, Diagnosis, and Approaches to Treatment. Med Sci Monit. 2025 Jun 18;31. doi:10.12659/MSM.950212. PMID: 40528331.

135. Diagnostic Utility of Serum IgG4 in IgG4-Related Disease - ACR Meeting Abstracts [Internet]. [cited 2026 Apr 28]. Available from: https://acrabstracts.org/abstract/diagnostic-utility-of-serum-igg4-in-igg4-related-disease/?utm_source=chatgpt.com.

136. Soyfoo M, Sarrand J. Plasmablasts as translational biomarkers in autoimmune diseases: from cellular dynamics to clinical decision-making. Curr Issues Mol Biol. 2026 Jan 12;48(1):77. doi:10.3390/cimb48010077.

137. González-García A, Starita-Fajardo G, Lucena López D, Iranzo Alcolea MP, López-Paraja M, Peña-Rodríguez M, et al. New developments in the treatment of IgG4-related disease: a comprehensive clinical approach. J Clin Med. 2025 Sep 25;14(19):6774. doi:10.3390/jcm14196774.

138. Wallace ZS, Park JY, Serra E, Gagnon-Sanschagrin P, Guérin A, Patterson K, et al. Burden of glucocorticoid use and risk of toxicities among patients with immunoglobulin-G4-related disease: a retrospective US-based claims study. Rheumatol Ther. 2025 Apr 8;12(3):547–60. doi:10.1007/s40744-025-00763-9.

139. Motor J, Gajewska A, Cienkowski K, Langner S, Durko Ł, Malecka-Wojciesko E. IgG4-related disease: focus on digestive system involvement. Front Immunol. 2025 Jun 18;16:1584107. doi:10.3389/fimmu.2025.1584107. PMID: 40612937.

140. Goni E, Vikse J, Lanzillotta M, Fevang BTS, Midtvedt Ø, Mahajne J, et al. Effectiveness and safety of rituximab across the four phenotypes of IgG4-related disease: a European multi-center cohort study. Eur J Intern Med. 2026 Jan 1;143:106459. doi:10.1016/J.EJIM.2025.106459. PMID: 40829952.

141. Liu Z, Nie Y, Peng Y, Lu H, Zhang P, Li J, et al. The external validation of the 2019 ACR/EULAR classification criteria for IgG4-related disease in a large cohort from China. Semin Arthritis Rheum. 2023 Aug 1;61:152202. doi:10.1016/J.SEMARTHRIT.2023.152202. PMID: 37167774.

142. Vikse J, Midtvedt Ø, Fevang BTS, Garen T, Palm Ø, Wallenius M, et al. Differential sensitivity of the 2020 revised comprehensive diagnostic criteria and the 2019 ACR/EULAR classification criteria across IgG4-related disease phenotypes: results from a Norwegian cohort. Arthritis Res Ther. 2023 Dec 1;25(1):163. doi:10.1186/S13075-023-03155-Y. PMID: 37670401.

143. Kogami M, Abe Y, Ando T, Makiyama A, Yamaji K, Tamura N. Performance of classification and diagnostic criteria for IgG4-related disease and comparison of patients with and without IgG4-related disease. Scientific Reports 2023 13:1. 2023 Feb 13;13(1):2509-. doi:10.1038/s41598-023-29645-2. PMID: 36782006.

144. Fernández-Codina A, Pinilla B, Pinal-Fernández I, Carballo I, Feijoo-Massó C, Toledano-Macías M, et al. Performance of the 2019 ACR/EULAR classification criteria for IgG4-related disease and clinical phenotypes in a Spanish multicentre registry (REERIGG4). Rheumatology (Oxford). 2021 Jan 1;60(1):217–23. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/KEAA247. PMID: 32658963.

145. Elbanna KY, Kowa JY, Mirajkar N, Khalili K, Kim TK. Radiology domain in the diagnosis of IgG4-RD according to the 2019 American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism classification. Insights Imaging. 2024 Mar 26;15(1):94. doi:10.1186/s13244-024-01638-3.

146. 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. 2015 Aug 1;94(32). doi:10.1097/MD.0000000000001275. PMID: 26266361.

147. Lanzillotta M, Campochiaro C, Mancuso G, Ramirez GA, Capurso G, Falconi M, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease reflect different prognostic outcomes. Rheumatology (Oxford). 2020 Sep 1;59(9):2435–42. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/KEAA221. PMID: 32591828.

148. Zhang N, Peng Y, Li R, Nie Y, Li J, Yang X, et al. Elevated eosinophil-to-lymphocyte ratio (ELR) as a predictor of relapse for IgG4-related disease: a retrospective study across a decade. Clin Exp Med. 2025 Jun 9;25(1):193. doi:10.1007/s10238-025-01741-9. PMID: 40488799.

149. Zhang X, Zhang P, Li J, He Y, Fei Y, Peng L, et al. Different clinical patterns of IgG4-RD patients with and without eosinophilia. Scientific Reports 2019 9:1. 2019 Nov 11;9(1):16483-. doi:10.1038/s41598-019-52847-6. PMID: 31712579.

150. 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. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209139. PMID: 27358392.

151. Tang J, Cai S, Ye C, Dong L. Biomarkers in IgG4-related disease: A systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2020 Apr 1;50(2):354–9. doi:10.1016/J.SEMARTHRIT.2019.06.018. PMID: 31280934.

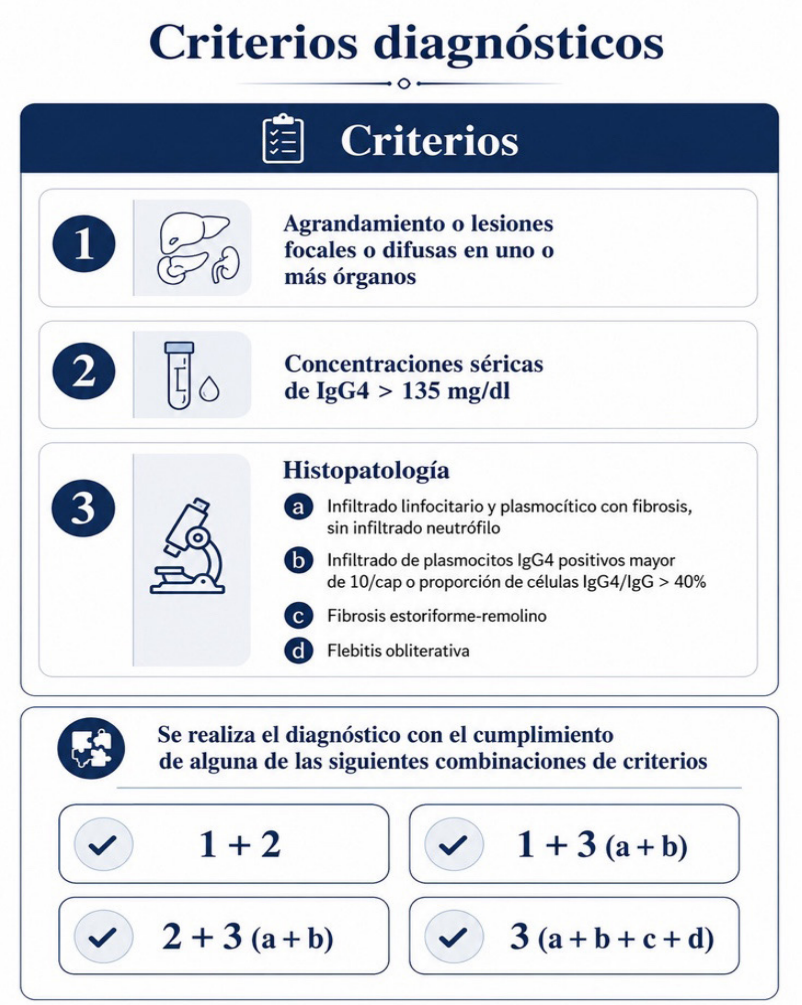
152. Li J, Huang S, Wang Y, Peng L, Zhou J, Luo Q, et al. Evaluating and predicting disease damage accumulation of IgG4-RD over ten years: utility of the IgG4-related Disease Damage Index. Clin Exp Rheumatol. 2026 Jan 21;44(1):58–67. doi:10.55563/clinexprheumatol/tfiy6x. PMID: 40737078.

153. Katz G, Perugino C, Wallace ZS, Jiang B, Guy T, McMahon GA, et al. Multiorgan involvement and circulating IgG1 predict hypocomplementaemia in IgG4-related disease. Ann Rheum Dis. 2024 Nov 14;83(12):1773–80. doi:10.1136/ard-2024-225846. PMID: 39079893.

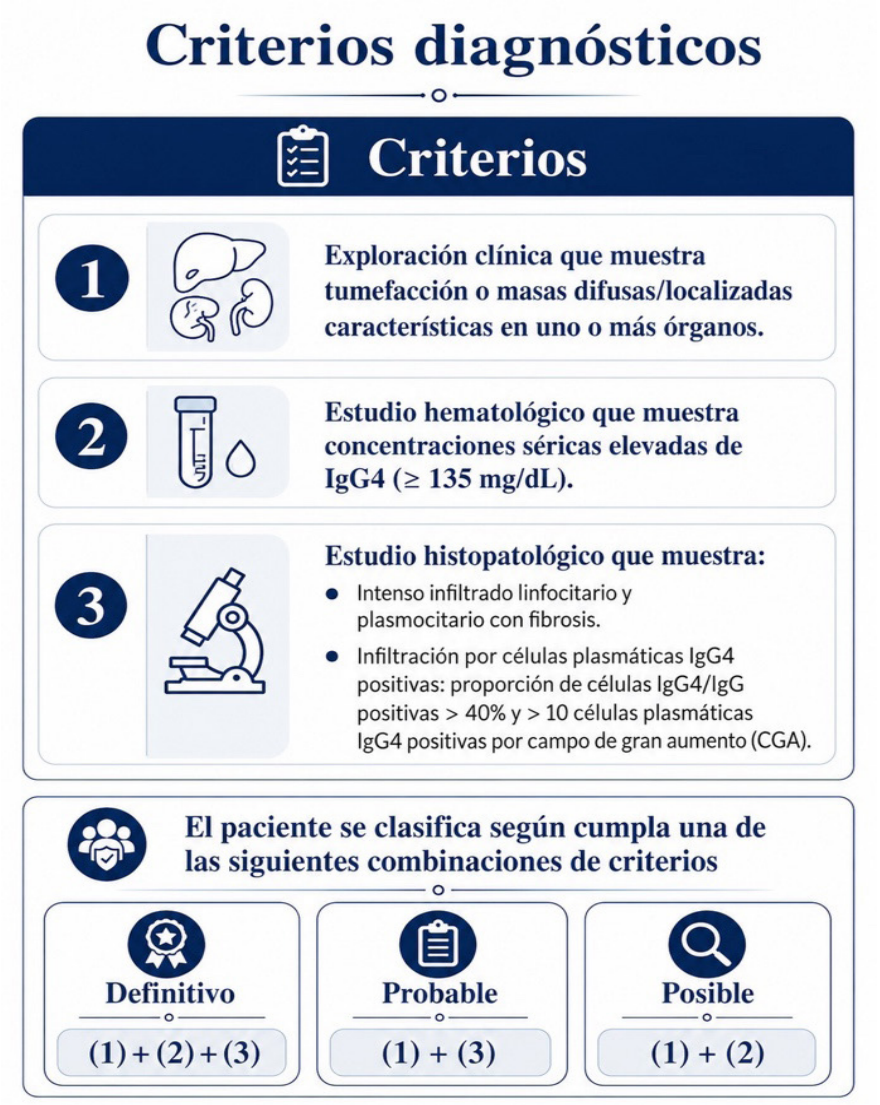
10. Anexos

10. Anexos

10.1. Anexo 1. Tabla diseñada a partir del original, criterios de clasificación Okazaki 2009.



10.2. Anexo 2. Tabla diseñada a partir del original, criterios de clasificación Umehara 2011-2012.



10.3. Anexo 3. Criterios de clasificación ACR/EULAR 2019, extraídos del artículo original **(84)**.

Step	Categorical assessment or numerical weight
Step 1. Entry criteria	
Characteristic* clinical or radiological involvement of a typical organ (eg, pancreas, salivary glands, bile ducts, orbits, kidney, lung, aorta, retroperitoneum, pachymeninges or thyroid gland (Riedel's thyroiditis)) OR pathological evidence of an inflammatory process accompanied by a lymphoplasmacytic infiltrate of uncertain aetiology in one of these same organs	**Yes**† or No
Step 2. Exclusion criteria: domains and items‡	Yes or **No**§
Clinical	
Fever	
No objective response to glucocorticoids	
Serological	
Leucopenia and thrombocytopenia with no explanation	
Peripheral eosinophilia	
Positive antineutrophil cytoplasmic antibody (specifically against proteinase 3 or myeloperoxidase)	
Positive SSA/Ro or SSB/La antibody	
Positive double-stranded DNA, RNP or Sm antibody	
Other disease-specific autoantibody	
Cryoglobulinemia	
Radiological	
Known radiological findings suspicious for malignancy or infection that have not been sufficiently investigated	
Rapid radiological progression	
Long bone abnormalities consistent with Erdheim-Chester disease	
Splenomegaly	
Pathological	
Cellular infiltrates suggesting malignancy that have not been sufficiently evaluated	
Markers consistent with inflammatory myofibroblastic tumour	
Prominent neutrophilic inflammation	
Necrotizing vasculitis	
Prominent necrosis	
Primarily granulomatous inflammation	
Pathologic features of macrophage/histiocytic disorder	
Known diagnosis of the following:	
Multicentric Castleman's disease	
Crohn's disease or ulcerative colitis (if only pancreatobiliary disease is present)	
Hashimoto thyroiditis (if only the thyroid is affected)	
If case meets entry criteria and does not meet any exclusion criteria, proceed to step 3.	
Step 3. Inclusion criteria: domains and items¶	
Histopathology	
Uninformative biopsy	0
Dense lymphocytic infiltrate	+4
Dense lymphocytic infiltrate and obliterative phlebitis	+6
Dense lymphocytic infiltrate and storiform fibrosis with or without obliterative phlebitis	+13
Immunostaining**	0–16, as follows:
	Assigned weight is 0 if the IgG4+:IgG+ ratio is 0%–40% or indeterminate and the number of IgG4+ cells/hpf is 0–9.‡‡ Assigned weight is 7 if: (1) the IgG4+:IgG+ ratio is ≥41% and the number of IgG4+cells/hpf is 0–9 or indeterminate or (2) the IgG4+:IgG+ ratio is 0–40% or indeterminate and the number of IgG4+ cells/hpf is ≥10 or indeterminate. Assigned weight is 14 if: (1) the IgG4+:IgG+ ratio is 41%–70% and the number of IgG4+ cells/hpf is ≥10 or (2) the IgG4+:IgG+ ratio is ≥71% and the number of IgG4+ cells/hpf is 10–50. Assigned weight is 16 if the IgG4+:IgG+ ratio is ≥71% and the number of IgG4+ cells/hpf is ≥51.
Serum IgG_4 concentration	
Normal or not checked	0
>Normal but <2× upper limit of normal	+4
2–5× upper limit of normal	+6
≥>5× upper limit of normal	+11
Bilateral lacrimal, parotid, sublingual and submandibular glands	

Step	Categorical assessment or numerical weight
No set of glands involved	0
One set of glands involved	+6
Two or more sets of glands involved	+14
Chest	
Not checked or neither of the items listed is present	0
Peribronchovascular and septal thickening	+4
Paravertebral band-like soft tissue in the thorax	+10
Pancreas and biliary tree	
Not checked or none of the items listed is present	0
Diffuse pancreas enlargement (loss of lobulations)	+8
Diffuse pancreas enlargement and capsule-like rim with decreased enhancement	+11
Pancreas (either of above) and biliary tree involvement	+19
Kidney	
Not checked or none of the items listed is present	0
Hypocomplementemia	+6
Renal pelvis thickening/soft tissue	+8
Bilateral renal cortex low-density areas	+10
Retroperitoneum	
Not checked or neither of the items listed is present	0
Diffuse thickening of the abdominal aortic wall	+4
Circumferential or anterolateral soft tissue around the infrarenal aorta or iliac arteries	+8
Step 4: Total inclusion points	
A case meets the classification criteria for IgG4-RD if the entry criteria are met, no exclusion criteria are present, and the total points is ≥20	

*Refers to enlargement or tumour-like mass in an affected organ except in (1) the bile ducts, where narrowing tends to occur, (2) the aorta, where wall thickening or aneurysmal dilatation is typical and (3) the lungs, where thickening of the bronchovascular bundles is common.
†If entry criteria are not fulfilled, the patient cannot be further considered for classification as having IgG4-RD.
‡Assessment for the presence of exclusion criteria should be individualised depending on a patient's clinical scenario.
§If exclusion criteria are met, the patient cannot be further considered for classification as having IgG4-RD.
¶Only the highest weighted item in each domain is scored.
**Biopsies from lymph nodes, mucosal surfaces of the gastrointestinal tract and skin are not acceptable for use in weighting the immunostaining domain.
††'Indeterminate' refers to a situation in which the pathologist is unable to clearly quantify the number of positively staining cells within an infiltrate, yet can still ascertain that the number of cells is at least 10/hpf. For a number of reasons, most often pertaining to the quality of the immunostain, pathologists are sometimes unable to count the number of IgG4+ plasma cells with precision yet even so, can be confident in grouping cases into the appropriate immunostaining result category.
hpf, high-power field; IgG4-RD, IgG4-related disease.

10.4. Anexo 4. Responder Index. Imagen extraída del artículo original **(119).**

IgG4-RD responder index

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

Case number: _____

Scoring rules
Scoring 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)
Urgent disease: disease that requires treatment immediately to prevent serious organ dysfunction (Y = yes; N = no)
(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)

	Activity			Damage
Organ/site	Organ/site score (0-4)	Symptomatic (Yes/No)	Urgent (Yes/No)	Present (Yes/No)
Pachymeninges				
Pituitary gland				
Orbits and lacrimal glands				
Salivary glands				
Thyroid				
Lymph nodes				
Lungs				
Aorta and large blood vessels				
Retroperitoneum, mediastinum, and mesentery				
Pancreas				
Bile duct and liver				
Kidney				
Skin				
Other sclerosis/mass formation				

Descriptor	Level mg/dl	Score
Serum IgG4 concentration		

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

Total activity score

Organ/sites (×2 if urgent) + serum IgG4 score: _____

Total number of urgent organs: _____

Total number of damaged organs: _____

FIGURE 1: IgG4-related Disease Responder Index (IgG4-RD RI) Scoring Sheet this is a sample sheet of the IgG4-RD RI on which physicians score patient's disease activity at a given clinic visit.

10.5. Anexo 5. Tabla diseñada a partir del original del Damage Index. Imagen adaptada del artículo original **(120)**.

Damage Index for IgG4-RD (IgG4-RD DI) by CIC	
Item	**Score**
1. Nervous system	
Persistent/residual meningeal thickening (imaging)	1
Cranial or peripheral nerve damage (not including optic nerve)	1
2. Pituitary gland	
Anterior pituitary dysfunction	1
Central diabetes insipidus	1
3. Orbit	
Visual impairment (if blindness, rate 2)	1 (2)
Diplopia or exophthalmos	1
4. Lacrimal/salivary gland	
Dry mouth with objective evidence of xerostomia	1
Dry eyes with objective evidence of xerophthalmia	1
5. Mastoid/auris media	
Persistent mastoiditis (imaging)	1
Hearing loss	1
6. Nose/nasal sinus	
Persistent nasal sinus/turbinal lesions (imaging) with relevant clinical symptoms	1
7. Thyroid gland	
Hypothyroidism (exclusion of other causes)	1
Persistent enlargement of thyroid gland compressing bronchia	1
8. Lung	
Persistent lung fibrosis/pleural thickening/masses/bronchial lesions (imaging)	1
Pulmonary hypertension	1
Impaired lung function (FVC <80% or FEV1 <80% or DLCO <70% predicted values)	1
9. Cardiovascular system	
Luminal stenosis, formation of aneurysms (imaging), or need for interventional procedure or surgery	1
Constrictive pericarditis	1
10. Retroperitoneum/mediastinum	
Persistent retroperitoneal or mediastinal masses	1
Hydronephrosis/long-term D-J tube placement (more than 6 months)	1
11. Pancreas	
Pancreatic atrophy, persistent enlargement, or pseudocyst (imaging)	1
Long-term pancreatic enzyme replacement due to exocrine insufficiency	1
12. Liver/biliary tree	
Intra- and/or extrahepatic biliary duct stricture (imaging)	1
Persistent elevation of liver enzyme/bile duct enzyme/bilirubin over two times the normal upper limit	1
Compensated cirrhosis (Child-Pugh grade A) or regional portal hypertension	1
Decompensated cirrhosis (Child-Pugh grade B/C)	2
13. Kidney	
Persistent renal parenchyma/pelvis masses (imaging)	1
24-hour urinary protein >0.5 g	1
eGFR 30–60 mL/(min·1.73 m^2) (calculated by CKD-EPI)	2
eGFR 15–30 mL/(min·1.73 m^2) or need for renal replacement therapy	3
14. Others	
Irreversible damage to other organs not listed above (cumulative if > one site)	1
New-onset malignancy (cumulative in case of more than one kind of malignancy)	1
Disease-related or treatment-related cerebrovascular/cardiovascular event (if more than once, rate 2)	1 (2)
Persistent drug-related myelosuppression (more than six months)	1
Glucocorticoid-related ischaemic osteonecrosis	1
Glucocorticoid-related osteoporosis with fractures or vertebral collapse	1
Cataracts caused by glucocorticoids	1
Disease-related or treatment-related diabetes mellitus	1
Partial or total resection of organs due to IgG4-RD (cumulative if > one site), including but not limited to orbitotomy, pulmonary wedge resection, Whipple procedure, nephrectomy, pituitary surgery, and thyroidectomy	1

I don’t have dreams, I have goals.
H.S.



UAB
Universitat Autònoma
de Barcelona