



Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Artículo especial

## Enfermedad relacionada con IgG4: ¿es el rituximab la mejor estrategia terapéutica en los casos refractarios a terapia convencional? Resultados de una revisión sistemática

Laura Betancur-Vásquez<sup>a,\*</sup>, Daniel Gonzalez-Hurtado<sup>a</sup>, Daniela Arango-Isaza<sup>b</sup>,  
Adriana Rojas-Villarraga<sup>c</sup>, Deicy Hernandez-Parra<sup>d</sup>, Samuel Carmona<sup>d</sup> y J.C. Díaz-Coronado<sup>a,b,d</sup>

<sup>a</sup> Departamento de medicina interna, Universidad CES, Medellín, Colombia

<sup>b</sup> Departamento de investigación en medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia

<sup>c</sup> Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia

<sup>d</sup> Grupo de información clínica, Artmedica IPS, Medellín, Colombia

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 16 de julio de 2018

Aceptado el 29 de noviembre de 2018

On-line el 19 de enero de 2019

#### Palabras clave:

IgG4

Enfermedad relacionada con IgG4

Rituximab

Antígeno CD20

### R E S U M E N

**Introducción:** La enfermedad relacionada con IgG4 es una condición fibroinflamatoria caracterizada por infiltración linfoplasmocítica con predominio de células plasmáticas IgG4+, fibrosis y en la mayoría de los casos niveles séricos elevados de IgG4. Puede afectar cualquier órgano y llevar a manifestaciones clínicas variables. El tratamiento con esteroides es la piedra angular, sin embargo, el porcentaje de recidivas es alto. Estudios recientes han mostrado efectos favorables con rituximab.

**Objetivo:** Evaluar la efectividad relacionada con la respuesta al tratamiento con rituximab en los pacientes con enfermedad relacionada con IgG4 refractarios a uso de esteroides y otras terapias inmunosupresoras. **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos especializadas EMBASE, LILACS, PUBMED y OVID-Cochrane de publicaciones hasta diciembre de 2017.

**Resultados:** Posteriormente al análisis de calidad se seleccionaron 27 artículos (264 pacientes en total) para la revisión final de los cuales 23 correspondían a reportes de caso y series de caso (105 pacientes), 3 a estudios observacionales de seguimiento a una cohorte (129 pacientes) y un ensayo clínico (30 pacientes). La enfermedad relacionada con IgG4 se presenta predominantemente en pacientes de sexo masculino con una edad promedio entre 50 y 70 años. El compromiso orgánico es múltiple con un promedio de 3,5 órganos comprometidos, siendo lo más frecuente el compromiso orbitario, glandular y ganglionar. Los pacientes de los diferentes estudios incluidos recibieron diversos tratamientos previo al inicio de rituximab, entre ellos glucocorticoides y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. El porcentaje de respuesta en aquellos casos donde el rituximab se empleó como terapia de segunda línea fue del 90,7%; en el 10% de los pacientes se empleó rituximab como primera línea con un porcentaje de respuesta del 100%.

**Conclusión:** El uso de rituximab en pacientes refractarios a terapias de primera línea se asocia a un alto porcentaje de respuesta y a menor dependencia a glucocorticoides.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

### IgG4-related disease: Is rituximab the best therapeutic strategy for cases refractory to conventional therapy? Results of a systematic review

#### A B S T R A C T

**Introduction:** IgG4 related disease is a fibroinflammatory condition characterised by lymphoplasmocytic infiltration with predominance of IgG4+ plasma cells, fibrosis, and in most cases elevated IgG4 serum levels. It can affect any organ and result in varying clinical manifestations. Steroids are the cornerstone of treatment, however there is a high percentage of relapse. Recent studies have demonstrated favourable effects with rituximab.

#### Keywords:

IgG4

IgG4 related disease

Rituximab

CD20 antibody

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: laubet-v@hotmail.com (L. Betancur-Vásquez).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.11.011>

1699-258X/© 2018 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

**Objective:** To evaluate effectiveness related to the response to treatment with rituximab in patients with IgG4 related disease refractory to steroids and other immunosuppressant therapies.

**Materials and methods:** We undertook a systematic search of the specialist databases EMBASE, LILACS, PUBMED and OVID-Cochrane for publications up until December 2017.

**Results:** After the quality analysis, we selected 27 articles (264 patients in total) for the final review, of which 23 were case reports and case series (105 patients), 3 were observational follow-up cohort studies (129 patients), and there was one clinical trial (30 patients). IgG4 related disease presents predominantly in male patients aged between 50 and 70 years on average. Multiple organs are compromised with an average of 3.5 compromised organs. Orbital, glandular and lymph-node compromise is most frequent. Patients in the different studies we included had received various treatments prior to starting rituximab, including glucocorticoids and disease-modifying anti-rheumatic drugs. There was 90.7% response in the cases where rituximab was used as second line therapy; rituximab was used as first line treatment for 10% of the patients with a 100% response rate.

**Conclusion:** The use of rituximab for patients refractory to first-line treatments was associated with a high response percentage and less dependence on glucocorticoids.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es una condición fibroinflamatoria caracterizada por infiltración linfoplasmocítica con predominio de células plasmáticas IgG4+, fibrosis y en la mayoría de los casos niveles séricos elevados de IgG4<sup>1</sup>. Puede afectar en esencia cualquier órgano con un espectro de manifestaciones clínicas variable siendo lo más frecuente el compromiso pancreático, de glándulas salivares y adenopatías<sup>2</sup>.

El diagnóstico es en esencia histopatológico con hallazgos característicos de infiltración linfoplasmocítica con proporción de IgG4/IgG > 40%, fibrosis estoriforme y flebitis obliterante. Además se han empleado otras herramientas diagnósticas como las imágenes y niveles séricos de IgG4<sup>1-4</sup>. Existen 2 escalas diagnósticas (criterios de Umehara<sup>5</sup> y criterios de Okazaki<sup>6</sup>) y un consenso internacional<sup>7</sup> que permiten objetivar el diagnóstico. A su vez, se han establecido una serie de criterios órgano-específicos de acuerdo al órgano comprometido (pancreatitis, colangitis esclerosante, dacrioadenitis, oftálmica, renal, pulmonar relacionadas con IgG4)<sup>8</sup>.

El tratamiento es un campo aún poco explorado. Desde la descripción de la enfermedad, los esteroides han sido la piedra angular para el tratamiento, sin embargo la recidiva es alta con tasas del 23-52% especialmente cuando se suspenden<sup>9,10</sup>. Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no son efectivos en inducir remisión, pero sí pueden resultar beneficiosos en el mantenimiento<sup>11</sup>. Recientemente reportes de caso, series de caso y cohortes han mostrado posibles efectos favorables de la terapia con rituximab (RTX), sin embargo la evidencia no es concluyente. La presente revisión sistemática tiene como objetivo evaluar la eficacia y respuesta al tratamiento con RTX en los pacientes con ER-IgG4 que tienen ausencia de respuesta a glucocorticoides (GCC) y recaídas con otras terapias inmunomoduladoras.

## Materiales y métodos

### Búsqueda sistemática

Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos especializadas EMBASE, LILACS, PUBMED y OVID-Cochrane de publicaciones hasta 28 de diciembre de 2017. Para la construcción de la pregunta y estructuración de la búsqueda se siguió la estrategia PICO (P- Definición del problema o paciente: ER-IgG4; I- Intervención: RTX; C- Intervención de comparación [según procediera]; O- Outcomes=Resultados: todos los informados en los artículos a seleccionar). Como palabras clave se emplearon «IgG4», «IgG4

related disease», «igg4-related disease», «Rituximab», «cd20 antibody» y «drug therapy» para la búsqueda en inglés, y «enfermedad relacionada con igg4», «igg4» y «rituximab» para la búsqueda en español en LILACS. Como límites dentro de la estrategia se consideraron solamente artículos que estuvieran en inglés o español. La [tabla 1](#) resume las estrategias de búsqueda con los filtros aplicados y sus respectivos resultados acorde a los diferentes operadores booleanos y los respectivos calificadores de campos o tags. Se siguió la metodología de las guías PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)<sup>12</sup> para el desarrollo de la revisión sistemática de la literatura.

### Selección de estudios

Se evaluaron los títulos y abstracts de cada uno de los artículos que arrojó la búsqueda y se seleccionaron para la revisión sistemática aquellos reportes de caso, series de caso, casos y controles, estudios observacionales y ensayos clínicos en los que se comparara RTX con cualquier otra terapia para la ER-IgG4. Como criterios de exclusión, acorde a la estrategia PICO, no se tuvieron en cuenta aquellos artículos desarrollados en modelos animales, así como otros tópicos y desenlaces no relacionados con ER-IgG4. Se excluyeron artículos con idioma diferente a inglés o español. Para los estudios observacionales de seguimiento a una cohorte con varias publicaciones de la misma cohorte en diferentes años, se conservó el más actual para evitar sobrerrepresentación.

### Análisis de la información y evaluación de calidad

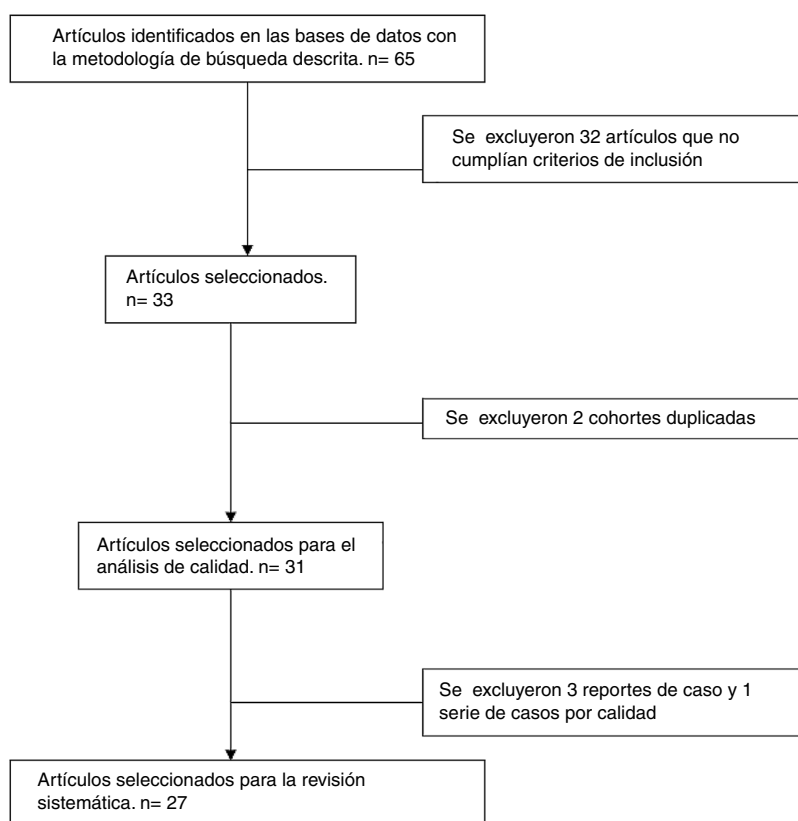
Los artículos seleccionados para la revisión fueron examinados por 2 investigadores de manera independiente (JD, LB, DG, DA, SC, AR), las diferencias se resolvieron por consenso. De cada uno de los estudios se extrajeron variables que incluyeron edad promedio, sexo, manifestaciones clínicas, criterios diagnósticos empleados, estrategias terapéuticas y respuesta terapéutica. Para la evaluación de calidad se utilizó para los reportes y series de casos la estrategia CARE<sup>13</sup>, para los estudios observacionales CASP<sup>14</sup> y para los ensayos clínicos CONSORT<sup>15</sup>. La [figura 1](#) muestra el flujograma PRISMA<sup>12</sup> para la selección de artículos.

## Resultados

Con los criterios de búsqueda se recuperaron 65 resultados. Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión y eliminando artículos duplicados, se seleccionaron 33 estudios. Después se

**Tabla 1**  
Metodología de búsqueda

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Filtros	Resultados
EMBASE	((«IGG4») OR «igg4 related disease») OR «igg4-related disease») AND «Rituximab»[Mesh] OR «cd20 antibody») AND «Drug therapy»[subheading]	Ninguno	24
LILACS	w:(tw:(ti:(enfermedad relacionada con igg4)) OR (ti:(igg4)) AND (tw:(rituximab))) AND (instance:«regional»)) AND (instance:«regional»)	Ninguno	6
PUBMED	w:(tw:(ti:(enfermedad relacionada con igg4)) OR (ti:(igg4)) AND (tw:(rituximab))) AND (instance:«regional»)) AND (instance:«regional»)	Clinical trials, metanalysis, multicenter study, systematic reviews and case report	22
OVID-Cochrane	(«IGG4» or «igg4 related disease» or «igg4-related disease»).ti. and («Rituximab» or «cd20 antibody»).ab. and «therapy».af	Articles	19
Total			65

**Figura 1.** Diagrama PRISMA para la selección de artículos.

eliminaron 2 estudios por ser de cohortes duplicadas, quedando 31 para revisión, los cuales fueron sometidos a análisis de calidad. Para los reportes de caso y series de caso se excluyeron 4 estudios<sup>16–18</sup> por cumplir con menos del 80% de los criterios de la estrategia CARE<sup>13</sup>, para los estudios observacionales se cumplieron los criterios CASP<sup>14</sup> excepto en lo relacionado con la evaluación de variables confusoras, y para los ensayos clínicos la evaluación de calidad fue óptima según CONSORT<sup>15</sup>. Quedaron finalmente 27 artículos (264 pacientes en total) para la revisión final, de los cuales 23 correspondían a reportes de caso y series de caso (105 pacientes), 3 a estudios observacionales de seguimiento a una cohorte (129 pacientes) y un ensayo clínico (30 pacientes). En la [tabla 2](#) se describen las

características de los pacientes incluidos en los estudios, tipo de compromiso clínico según el sistema afectado, tratamientos previos, tipo de terapia con RTX, respuesta a la misma y recaídas.

#### Características clínicas y sociodemográficas

La edad de presentación osciló entre los 50 y 70 años, aunque hubo un reporte de caso que presentó una paciente pediátrica. La distribución por sexo fue en promedio del 75% para hombres. Las manifestaciones clínicas son amplias y variables encontrándose compromiso de la mayoría de órganos, siendo para las series de caso y observacionales más frecuente el compromiso de glandular

**Tabla 2**  
Características de los pacientes incluidos en los estudios, tipo de compromiso clínico, tratamientos previos, tipo de terapia con RTX y respuesta a la misma

Autor <sup>ref.</sup>	Año	Tipo de estudio	Edad, sexo	N	Tipo de compromiso	Tratamiento previo	Uso previo de GCC como monoterapia	Tipo de terapia con RTX	Tratamiento exitoso según autor (número de pacientes)	Sin respuesta (número de pacientes)	Tiempo de respuesta	Recaída
Jindal et al. <sup>30</sup>	2012	RC	72 años/M	1	Glandular, hepatobiliar, renal	1.PDN	Sí	RTX	0	0	SD	SD
Wallace et al. <sup>31</sup>	2012	RC	56 años/M	1	Orbitario y trigeminal	1. PDN+ MTX 2. MFM	No	RTX	1	0	12 sem	SD
Wong et al. <sup>32</sup>	2012	RC	33 años/M	1	Orbitario, glandular, cardiovascular y hematológico	1.PDN, DXM 2.PDN + AZA + INFalfa2a + CFM + PLX	No	RTX	1	0	12 sem	SD
Chen et al. <sup>33</sup>	2014	RC	74 años/M	1	Orbitario, glandular, ganglionar	1.MPDN 2.Melfelan + PDN	No	RTX + RT + PDN	1	0	2 sem	SD
Regev et al. <sup>34</sup>	2014	RC	50 año/M	1	SNC, glandular, hepatobiliar	1. MPDN 2. PDN	Sí	RTX	1	0	SD	SD
Jalilian et al. <sup>35</sup>	2015	RC	47 años/M	1	Glandular y piel	1. PDN+ AZA	No	RTX	1	0	2 sem	SD
Gillispie et al. <sup>36</sup>	2015	RC	7 años/F	1	SNC, SNP, renal, orbitario	1. MPDN 2. PDN	Sí	RTX	1	0	12 sem	SD
McMahon et al. <sup>37</sup>	2015	RC	58 años/M	1	Renal, ganglionar, pulmonar	1. PDN	Sí	RTX	1	0	52 sem	SD
Berta et al. <sup>38</sup>	2015	RC	40 años/M	1	Orbitario y glandular	1. PDN+ MTX	No	RTX + MTX + PDN + CX	1	0	SD	SD
Delgado García et al. <sup>39</sup>	2016	RC	44 años/F	1	Cardiovascular	Ninguno	No	RTX	1	0	12 sem	SD
Gospodarev et al. <sup>40</sup>	2016	RC	54 años/F	1	SNC	1.PDN + MTX	No	RTX	1	0	1 sem	SD
Igawa et al. <sup>41</sup>	2016	RC	58 años/M	1	Linfoma de la zona marginal de células B, ganglionar	1. PDN 2. R-CHOP y R-CHVP	No	RTX	1	0	SD	SD
Della-Torre et al. <sup>42</sup>	2016	RC	51 años/F	1	Glandular, pulmón	1. PDN	Sí	RTX	1	0	24 sem	SD
Gu et al. <sup>43</sup>	2017	RC	57 años/M	1	SNC, glandular, pulmón, genitourinario y gastrointestinal	1. MPDN + AZA	No	RTX + MPDN	1	0	SD	SD
Mochizuki et al. <sup>44</sup>	2017	RC	59 años/M	1	Hematológico, glandular, piel	1. PDN	Sí	RTX	1	0	SD	SD
Su et al. <sup>45</sup>	2017	RC	42 años/M	1	Renal	1. MPDN 2. PDN + CFM	No	RTX	1	0	6sem	SD
Wu et al. <sup>46</sup>	2017	RC	17 años/F	1	SNC, orbitario, glandular	Ninguno	No	RTX + MPDN + PDN + CFM + CX	0	0	8 sem	SD
Khosroshahi et al. <sup>47</sup>	2010	SC	60,5 años/75% M	4	Cardiovascular, orbitario, glandular, hepatobiliar	-PDN + AZA -PDN + MTX -MFM	No	-RTX + PDN + AZA (1) -RTX + PDN + MTX (2) -RTX + MFM (1)	4	0	4 sem	SD
Khosroshahi et al. <sup>25,a</sup>	2012	SC	60 años/70% M	10	Orbitario 50%, glandular 40%, ganglionar 30%, cardiovascular 30%, colangitis esclerosante 20%, retroperitoneal 20%, pulmonar 10%, pancreatitis autoinmune 10%, tiroiditis de Riedel 10%, piel 10%	-PDN -PDN + MTX -PDN + AZA -PDN + mercaptopurina -PDN + tamoxifeno -MFM	Sí, sin mejoría	-RTX + PDN (6) -RTX (4)	9	1	4 sem	4

Tabla 2 (continuación)

Autor <sup>ref.</sup>	Año	Tipo de estudio	Edad, sexo	N	Tipo de compromiso	Tratamiento previo	Uso previo de GCC como monoterapia	Tipo de terapia con RTX	Tratamiento exitoso según autor (número de pacientes)	Sin respuesta (número de pacientes)	Tiempo de respuesta	Recaída
Wallace et al. <sup>23</sup>	2014	SC	50 años/57% M	21	Orbitario 100%, glandular 60%, ganglionar 10%, cardiovascular 5%, pulmonar 5%, renal 5%, hepatobiliar 5%, piel 5%	-PDN -PDN + MTX -PDN + AZA -PDN + ciclosporina -PDN + CX -MTX + CX	Sí (2), mejoría en (2)	-RTX (16) -RTX + CX (3)	16	3	SD	SD
Hart et al. <sup>48</sup>	2014	SC	67 años/66% M	3	Glandular 100%, retroperitoneal 33%, SNC 33%	-PDN -PDN + AZA -CX	Sí (1), mejoría en (1)	-RTX + PDN + AZA (1)	SD	SD	SD	SD
Carruthers et al. <sup>28</sup>	2016	SC	56 años/68% M	31	Orbitario 45%, glandular 74% ganglionar 61%, cardiovascular 6%, pulmonar 32%, gastrointestinal 19%, hepatobiliar 13%, piel 35%	-PDN -No terapia sistémica (7)	Sí, mejoría no especificada	-RTX (11)	6	SD (5)	SD	SD
Ebbo et al. <sup>27</sup>	2017	SC	55 años/M	19	SNC 5%, orbitario 100%, glandular 63%, ganglionar 68%, pulmonar 5%, hepatobiliar 5%, renal 10,5%, retroperitoneal 10,5%	-PDN -PDN + MTX -PDN + AZA -MFM	SD	-RTX (8)	7	1	SD	SD
Wallace et al. <sup>24a</sup>	2016	Cohorte retrospectiva	56 años/67% M	60	Orbitario 19%, glandular 40%, ganglionar 19%, pulmonar 16%, hepatobiliar 13,5%, renal 8%, retroperitoneal 16%	-PDN	Sí (34), sin mejoría	-RTX (41) -RTX + PDN (19)	57	3	SD	22
Ebbo et al. <sup>26a</sup>	2017	Cohorte retrospectiva	58 años/72,7% M	33	SNC 12%, orbitario 12% glandular 97%, ganglionar 54,5%, cardiovascular 12%, pulmonar 9%, hepatobiliar 39,4%, renal 30,3%	-PDN -PDN + MTX -PDN + AZA -PDN + CFM -PDN + -MFM -CX	Sí (no especificado), sin mejoría	-RTX + PDN (30) -RTX + AZA (2) -RTX + MFM (1)	29	4	4 sem	12
Perugino et al. <sup>20</sup>	2016	Cohorte retrospectiva	54 años/78% M	36	Vasculitis primaria (13) 36%, vasculitis secundaria (29) 80%, vasculitis primaria y secundaria (5) 14%	-PDN -PDN + tamoxifeno -PDN + CX -Ningún tratamiento	Sí, mejoría completa en 6 vasculitis secundarias	<i>Vasculitis primaria</i> -RTX (5) -RTX + PDN (5) <i>Vasculitis secundaria</i> -RTX (3)	-Vasculitis primaria 10 -Vasculitis secundaria: 3	SD	SD	SD
Carruthers et al. <sup>19a</sup>	2015	Ensayo clínico piloto	61 años/87% M	30	Orbitario 27%, glandular 60%, ganglionar 60%, otorrinológico 23%, cardiovascular 10%, pulmonar 17%, renal 23%, hepatobiliar 33%, gastrointestinal 5,5%, retroperitoneal 10%	-PDN	SD	MPD + RTX	29	1	24 sem	7

AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida; CX: cirugía; DXM: dextrometorfano; ER-IgG4: enfermedad relacionada con IgG4; F: femenino; GCC: glucocorticoide; INFa2a: interferón alfa subtipo 2a; M: masculino; MFM: micofenolato; MPDN: metilprednisolona; MTX: metotrexato; PDN: prednisolona; PLX: plasmaféresis; RC: reporte de caso; RT: radioterapia; RTX: rituximab; R-CHOP: rituximab-ciclofosfamida-doxorubicina-vincristina-prednisolona; R-CHVP: rituximab-ciclofosfamida-adriamicina-etopósido-prednisolona; SC: serie de casos; SD: sin dato; SNC: sistema nervioso central; SNP: sistema nervioso periférico.

<sup>a</sup> Estudios en los cuales se usó el índice de respuesta en ER-IgG4.

(páncreas, glándulas lacrimales, salivares y submandibulares), linfático (ganglionar) y compromiso orbitario. El compromiso fue predominantemente multiorgánico con un promedio de órganos afectados de 3,5. Las formas monoorgánicas fueron infrecuentes y se presentaron únicamente en 3 reportes de caso (compromiso cardiovascular, sistema nervioso central y renal).

### Estrategias diagnósticas

En todos los estudios incluidos, el diagnóstico representó un reto y en muchos de ellos inicialmente se planteó otro diagnóstico alternativo. El diagnóstico definitivo fue histopatológico con criterios que incluían infiltrados linfoplasmocíticos y fibrosis asociada, aunque también se emplearon otras herramientas como las imagenológicas, niveles séricos de IgG4 y plasmablastos en un caso.

### Estrategias terapéuticas y desenlaces

#### Terapias de primera línea

Se incluyeron 27 estudios con 264 pacientes de los cuales un 90% recibió tratamiento previo diferente a RTX. Dentro de los tratamientos previos, los GCC se emplearon en un 65,5% de los casos (172/264 pacientes) y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en un 36,7% (97/264), siendo la respuesta a estas estrategias terapéuticas del 10%. En los pacientes refractarios al manejo se recurrió al uso de RTX. En un 10,6% se emplearon los GCC como monoterapia con respuesta en un 57%. El RTX como terapia de primera línea se empleó en un 10% con respuesta en el 100%.

#### Rituximab como terapia de segunda línea

El RTX se empleó como terapia de segunda línea en los pacientes asociándose en la mayoría de los casos con esteroide; se presentó respuesta en un 77% de los casos. Otras terapias como la plasmáferesis y la cirugía fueron infrecuentes aunque esta última fue frecuente en las formas vasculíticas puras. Se encontró una mayor proporción de pacientes que presentaron respuesta a RTX en monoterapia o terapia combinada frente al uso de monoterapia con GCC. Ver [tabla 3](#)

#### Regímenes de tratamiento

Los regímenes empleados y las dosis fueron variables y definidos generalmente por el médico tratante. En la mayoría de los estudios se emplearon GCC (en algunos casos en pulsos) y RTX siendo el esquema más frecuente 1 g por 2 dosis mensuales o quincenales.

#### Estimación de la respuesta

La medición de la respuesta al tratamiento no fue uniforme en los estudios. Se estimó de manera subjetiva por el investigador, considerando criterios de resolución como parámetros clínicos e imagenológicos, disminución de niveles de plasmablastos o de IgG4, menores recaídas y posibilidad de permanecer libre de uso de GCC.

**Tabla 3**

Tipo de terapias usadas y tasas de respuesta a las mismas

Medicamento	% de pacientes	% de respuesta
GCC solo	10,6 (28/264)	57,1 (16/28)
RTX como terapia inicial	10,2 (27/264)	100 (27/27)
RTX como segunda línea	77,6 (205/264)	90,7 (186/205)

GCC: glucocorticoide; RTX: rituximab.

### Respuesta clínica según el tipo de compromiso

En los pacientes en los cuales predominó el compromiso orbitario, ganglionar y glandular (incluyendo afección pancreática), se presentó una mayor proporción de respuesta al tratamiento. Adicionalmente se realizó un análisis de la respuesta al tratamiento entre las formas vasculíticas y las formas fibrosantes sin encontrar diferencias significativas en sus proporciones. Ver [tabla 4](#).

En total se lograron documentar 264 pacientes, de los cuales solo 18 casos presentaron formas vasculíticas puras, donde el compromiso predominante fue vasculitis y aortitis con formación de aneurismas. El compromiso primario fue definido como inflamación del vaso como foco principal de la enfermedad y el secundario definido por efectos de la inflamación adyacente. En esta presentación es de resaltar que en su mayoría requirieron manejo quirúrgico independiente del uso de RTX. Inclusive Carruthers et al.<sup>19</sup> informan de un paciente con foco de ER-IgG4 a nivel carotídeo con manifestación del tipo amaurosis fugaz que persistió a pesar del RTX y resolvió con endarterectomía. De los pacientes que no fueron sometidos a cirugía, 3 presentaron mejoría en las imágenes vasculares posteriores al RTX<sup>20</sup>.

### Discusión

La ER-IgG4, aunque fue descrita alrededor del año 2000, permanece aún como una condición emergente. En los últimos años han aumentado las publicaciones relacionadas con las características clínicas, serológicas e histopatológicas de la enfermedad, aunque no se han realizado recomendaciones fuertes frente a su tratamiento de primera y segunda línea. Si bien la terapia con GCC se considera como primera opción terapéutica, no se desconoce la alta tasa de recidivas (23-52%) especialmente cuando se suspenden<sup>9,10,21</sup>. Por tal razón se encuentra en la literatura gran número de combinaciones de inmunosupresores, donde parece sobresalir el uso de RTX en terapia única o combinada. Se decidió evaluar la evidencia existente del tratamiento con RTX sobre la efectividad terapéutica en los pacientes con ER-IgG4, con el fin de soportar o rechazar su uso en casos refractarios a GCC y otras terapias.

El Consenso Internacional para el manejo de ER-IgG4<sup>21</sup> recomienda los GCC como terapia de primera línea con un acuerdo interexperto del 94% a dosis de 30 a 40 mg/día de prednisolona durante 2-4 semanas con desmonte gradual por 3-6 meses luego de iniciado el tratamiento. Considerando la alta frecuencia de recurrencias con este tratamiento y su toxicidad a mediano y largo plazo, el consenso recomienda el uso de ahorradores de esteroides especialmente cuando no puede realizarse un desmonte adecuado debido a la persistencia en la actividad de la enfermedad o presencia de recaídas, aunque en este punto el acuerdo interexperto es solo del 46%. Un estudio de pacientes con recaída de pancreatitis autoinmune tratados con azatioprina, micofenolato o 6 mercaptopurina frente a GCC en monoterapia, no demostró diferencias en supervivencia libre de recaídas entre los 2 grupos<sup>11</sup>.

En una revisión sistemática sobre intervenciones terapéuticas en ER-IgG4 en la que se incluyeron 62 estudios con 3.034 pacientes, se encontró uso de esteroides en un 74%, terapias no farmacológicas como radioterapia y cirugía en un 11%, no intervención en 13% y otras terapias en el 2%. La efectividad del tratamiento con esteroides en monoterapia fue del 97%, sin embargo las recidivas fueron del 33% a pesar de periodos cortos de seguimiento. Las recaídas fueron tratadas con GCC con respuesta en un 95%, azatioprina con un 81% y RTX en 9 pacientes con un 100% de respuesta<sup>22</sup>.

Teniendo en cuenta que la mayor parte de los pacientes con ER-IgG4 requerirán el uso de GCC para el mantenimiento de la remisión, se han usado otras opciones terapéuticas como ahorradores de GCC con resultados poco alentadores. En una serie de casos de 21 pacientes con ER-IgG4 el uso de medicamentos ahorradores como

**Tabla 4**  
Análisis comparativo de formas vasculíticas puras vs. formas fibrosantes

Tipo de afección	n	Tipo de compromiso	Terapia con RTX	Respuesta
Formas vasculíticas puras	18	Coronaria pura (1), aortitis (4), oclusión carotídea, carotiditis, aneurismas coronarios, flebitis iliaca, aortitis, arteritis pulmonar (13)	-RTX + CX (1) -RTX + PDN (14) -RTX + PDN + CX (3)	83,33% (15/18)
Formas fibrosantes	246	Orbitario, ganglionar, glandular (más frecuente)	-RTX + PDN -RTX + MTX -RTX + AZA -RTX + MFM -RTX + CX -RTX + PDN + AZA -RTX + PDN + MTX -RTX + CX -RTX + MTX + PDN + CX -RTX + MPDN + PDN + CFM + CX -RTX + RT + PDN	80,48% (198/246)

AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida; CX: cirugía; MFM: micofenolato; MPDN: metilprednisolona; MTX: metotrexato; PDN: prednisolona; RT: radioterapia; RTX: rituximab.

metotrexato, ciclosporina y azatioprina no logró alcanzar la meta de desmonte del GCC<sup>23</sup>. Estos hallazgos son consistentes con los obtenidos en la presente revisión sistemática, donde el 65,4% de los pacientes incluidos en los artículos de la revisión recibieron esteroides como terapia inicial y en el 36% de los estudios revisados se encontró la introducción de ahorradores en diferentes protocolos siendo la respuesta a estas estrategias terapéuticas del 10%. En los pacientes refractarios al manejo se recurrió al uso de RTX.

Grandes series de casos y estudios de cohorte<sup>24,45,47</sup> han demostrado una alta frecuencia de respuesta a RTX asociado a menores recaídas de la enfermedad y gran posibilidad de desmonte de GCC a largo plazo. En los resultados que arrojó la revisión se confirman los beneficios de la terapia con RTX como segunda línea en pacientes refractarios a otras terapias como GCC, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad S, entre otros, resaltando la respuesta del 90,7% cuando se usa como terapia de segunda línea. Inclusive en un análisis del total de casos reportados, se encontró que un 10% de los pacientes fueron tratados con RTX como terapia de primera línea, obteniendo respuesta en el 100% de los pacientes, hallazgo que se convierte en la puerta de entrada para pensar en el uso de RTX desde fases tempranas luego del diagnóstico.

Pocos estudios de los analizados en la revisión reportaron recaídas con RTX, aunque se resalta que los cortos periodos de seguimiento pueden influir en este hallazgo. Lo anterior contrasta con proporciones descritas en la literatura en rangos que van del 10 al 41%<sup>19,24,27</sup>. Se han encontrado algunos factores relacionados con el riesgo de recaída, entre ellos las concentraciones séricas elevadas de IgG4, IgE y eosinófilos, la ausencia de dosis periódicas del medicamento y especialmente el índice de respuesta en ER-IGG4 > 9 antes del uso de RTX<sup>27</sup>. Este índice solo fue aplicado y reportado en 3 de los 27 estudios incluidos en la revisión.

En un estudio multicéntrico realizado en Francia se encontró que los pacientes que recibieron retratamiento, no necesariamente relacionado con recaídas, lograron una mayor supervivencia libre de las mismas (41 vs. 21 meses)<sup>27</sup>. Aunque los datos del presente estudio no permiten evaluar la efectividad del RTX frente al desenlace de tiempo libre de recaídas, sería importante en un trabajo futuro responder esta pregunta frente a un esquema de mantenimiento a largo plazo.

En la revisión sistemática se analizó la respuesta al tratamiento con RTX según las formas de presentación encontrando compromiso orbitario en el 30%, glandular en el 53% y ganglionar en el 32,5% de todos los pacientes, similar a lo reportado por otras series<sup>28</sup>. En estas manifestaciones clínicas se evidenció alta proporción de pacientes con respuesta, sin embargo, por ser las formas más frecuentes de presentación de la enfermedad no es posible concluir

que el RTX tenga un mayor efecto en este grupo. Se realizó, además, un análisis comparativo entre formas vasculíticas puras donde se encontraron similares tasas de respuesta, sin embargo no es posible concluir de manera categórica la respuesta al tratamiento con RTX en las formas vasculíticas primarias, dado que en su mayoría recibieron tratamientos quirúrgicos concomitantes o previos y terapias con GCC antes o durante el uso de RTX por las severas complicaciones vasculares como los aneurismas. Sin embargo se destaca la buena respuesta con este abordaje multimodal en la mayoría de los casos.

Aunque no fue el objetivo de la investigación, es importante mencionar la heterogeneidad encontrada al momento de definir mejoría o remisión de la enfermedad ante el tratamiento con GCC, RTX u otras terapias por los diferentes autores y la ausencia en la aplicación de medidas objetivas de respuesta terapéutica a lo largo de los estudios. Esto fue evidenciado en el hecho de que en tan solo 2 estudios observacionales de seguimiento a cohorte y un ensayo clínico se aplica el índice de respuesta en ER-IGG4. Este instrumento fue diseñado para evaluar la actividad de la enfermedad y considera los potenciales órganos comprometidos y los niveles de IgG4 en mg/dl. Para su validación fue aplicado de manera retrospectiva en un registro de 15 pacientes del Hospital de Massachusetts, obteniendo un coeficiente de Pearson de 0,93 entre 2 reumatólogos evaluadores<sup>29</sup>. La inclusión de los niveles de IgG4 en el score ha generado debate, dado que el rol patológico de dicha molécula no ha sido claramente establecido y parece comportarse como un epifenómeno en la enfermedad pudiendo ser explicado por un estímulo inflamatorio primario desconocido<sup>1</sup>. De esta manera, es necesario generalizar la objetivación de la respuesta especialmente en futuros ensayos clínicos con el fin de establecer resultados que permitan hacer comparaciones y sacar conclusiones más precisas.

Con esta revisión se puede concluir que la terapia con RTX en pacientes con ER-IgG4 que han presentado recaída con el uso de GCC u otras terapias modificadoras de la enfermedad tiene beneficios relacionados en cuanto a la respuesta terapéutica. Menos clara es la relación con recaídas por el tiempo de seguimiento de los estudios, aunque a mediano plazo mostró mejores resultados que otras terapias. De igual forma se mostró efectivo en terapia de primera línea.

Hacen falta ensayos clínicos controlados aleatorizados que permitan confirmar lo que se ha venido reportando hasta ahora en la literatura. La terapia anti-CD20 parece ser una de las mejores estrategias terapéuticas en ER-IgG4 no solo para la enfermedad recurrente y refractaria, sino como tratamiento inductor, dados los potenciales beneficios en cuanto a respuesta terapéutica, reducción de recaídas y reducción de la toxicidad del tratamiento con GCC.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet*. 2015;385:1460–71.
- Ardila-Suarez O, Abril A, Gómez-Puerta JA. Enfermedad relacionada con IgG4: revisión concisa de la literatura. *Reumatol Clin*. 2017;13:160–6.
- González-Moreno J, Losada López I, Ortego Centeno N. Enfermedad relacionada con IgG4. *Med Clin (Barc)*. 2015;145:539–44.
- Lang D, Zwerina J, Pieringer H. IgG4-related disease: Current challenges and future prospects. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:189–99.
- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012;22:21–30.
- Khandelwal A, Shanbhogue AK, Takahashi N, Sandrasegaran K, Prasad SR. Recent advances in the diagnosis and management of autoimmune pancreatitis. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202:1007–21.
- Deshpande V, Zen Y, Chan JKC, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25:1181–92.
- Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawano M, et al. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease—Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. *Mod Rheumatol*. 2017;27:381–91.
- Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: Clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology*. 2008;134:706–15.
- Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K, et al. IgG4-related disease: Dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:1–8.
- Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, Clain JE, Gleeson FC, Klebig RR, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: The Mayo Clinic experience. *Gut*. 2013;62:1607–15.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine*. 2009.
- Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D. The CARE guidelines: Consensus-based clinical case reporting guideline development. *J Med Case Rep*. 2013;7:223.
- Critical Appraisal Skills, Programme., CASP., qualitative research, checklist. 2018.
- Cobos-Carbó A. Ensayos clínicos aleatorizados (CONSORT). *Med Clin (Barc)*. 2005;125:21–7.
- Aouidad I, Schneider P, Zmuda M, Gottlieb J, Viguier M. IgG4-related disease with orbital pseudotumors treated with rituximab combined with palpebral surgery. *JAMA Dermatol*. 2017;153:355.
- Ebbo M, Grados A, Guedj E, Gobert D, Colavolpe C, Zaidan M, et al. Usefulness of 2-[18 F]-fluoro-2-deoxy-d-glucose-positron emission tomography/computed tomography for staging and evaluation of treatment response in IgG4-related disease: A retrospective multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:86–96.
- Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, Mahajan VS, Della Torre E, Lee H, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:190–5.
- Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, Witzig TE, Wallace ZS, Hart PA, et al. Rituximab for IgG4-related disease: A prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1171–7.
- Perugino CA, Wallace ZS, Meyersohn N, Oliveira G, Stone JR, Stone JH. Large vessel involvement by IgG4-related disease. *Med (United States)*. 2016;95(28).
- 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 [Internet]*. 2015;67:1688–99.
- Brito-Zerón P, Kostov B, Bosch X, Acar-Denizli N, Ramos-Casals M, Stone JH. Therapeutic approach to IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e4002.
- Wallace ZS, Deshpande V, Stone JH. Ophthalmic manifestations of IgG4-related disease: Single-center experience and literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43:806–17.
- Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Lu L, Deshpande V, et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2016;55:1000–8.
- Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, Unizony S, Bloch DB, Stone JH. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: Lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91:57–66.
- Ebbo M, Grados A, Samson M, Groh M, Loundou A, Rigolet A, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One*. 2017;12:1–17.
- Ebbo M, Patient M, Grados A, Groh M, Desblaches J, Hachulla E, et al. Ophthalmic manifestations in IgG4-related disease: Clinical presentation and response to treatment in a French case-series. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e6205.
- Carruthers MN, Park S, Slack GW, Dalal BI, Skinnider BF, Schaeffer DF, et al. IgG4-related disease and lymphocyte-variant hypereosinophilic syndrome: A comparative case series. *Eur J Haematol*. 2016;98:378–87.
- Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, Khosroshahi A. Development of an IgG4-RD responder index. *Int J Rheumatol*. 2012:2012.
- Jindal N, Yadav D, Passero C, Krasinikas A, Craig F, Bastacky S, et al. Membranous nephropathy: A rare renal manifestation of IgG4-related systemic disease. *Clin Nephrol*. 2012;77:321–8.
- Wallace ZS, Khosroshahi A, Jakobiec FA, Deshpande V, Hatton MP, Ritter J, et al. IgG4-related systemic disease as a cause of “idiopathic” orbital inflammation, including orbital myositis, and trigeminal nerve involvement. *Surv Ophthalmol*. 2012;57:26–33.
- Wong PCW, Fung AT, Gerrie AS, Moloney G, Maberley D, Rossman D, et al. IgG4-related disease with hypergammaglobulinemic hyperviscosity and retinopathy. *Eur J Haematol*. 2012;90:250–6.
- Chen TSC, Figueira E, Lau OCF, McKelvey PA, Smees RI, Dawes LC, et al. Successful “Medical” orbital decompression with adjunctive rituximab for severe visual loss in IgG4-related orbital inflammatory disease with orbital myositis. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2014;30:e122–5.
- Regev K, Nussbaum T, Cagnano E, Giladi N, Karni A. Central nervous system manifestation of IgG4-related disease. *JAMA Neurol*. 2014;71:767–70.
- Jalilian C, Prince HM, McCormack C, Lade S, Cheah CY. IgG4-related disease with cutaneous manifestations treated with rituximab: Case report and literature review. *Australas J Dermatol*. 2013;55:132–6.
- Gillispie MC, Thomas RD, Hennon TR. Successful treatment of IgG-4 related sclerosing disease with rituximab: A novel case report. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:549–50.
- McMahon BA, Novick T, Scheel PJ, Bagnasco S, Atta MG. Rituximab for the treatment of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1366.
- Berta AI, Agaimy A, Braun JM, Manger B, Kruse FE, Holbach L. Bilateral orbital IgG4-related disease with systemic and corneal involvement showing an excellent response to steroid and rituximab therapy: Report of a case with 11 years follow-up. *Orbit*. 2015;34:299–301.
- Delgado-García G, Sánchez-Salazar S, Rendón-Ramírez E, Castro-Medina M, Sáenz-Ibarra B, Barboza-Quintana Á, et al. Myocardial ischemia as presenting manifestation of IgG4-related disease: A case-based review. *Clin Rheumatol*. 2016;35:2857–64.
- Gospodarev V, Câmara J, Chakravarthy V, Perry A, Wood M, Dietz R, et al. Treatment of IgG4-related pachymeningitis in a patient with steroid intolerance: The role of early use of rituximab. *J Neuroimmunol*. 2016;299:62–5.
- Igawa T, Hayashi T, Ishiguro K, Maruyama Y, Takeuchi M, Takata K, et al. IgG4-producing lymphoma arising in a patient with IgG4-related disease. *Med Mol Morphol*. 2016;49:243–9.
- Della-Torre E, Lanzillotta M, Campochiaro C, Bozzalla E, Bozzolo E, Bandiera A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e4633.
- Gu WJ, Zhang Q, Zhu J, Li J, Wei SH, Mu YM. Rituximab was used to treat recurrent IgG4-related hypophysitis with ophthalmopathy as the initial presentation: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e6934.
- Mochizuki H, Kato M, Higuchi T, Koyama R, Arai S, Okada S, et al. Overlap of IgG4-related disease and multicentric Castlemans disease in a patient with skin lesions. *Intern Med*. 2017;56:1095–9.
- Su T, Yang L, Cui Z, Wang S, Zhao M. Concurrent IgG4-related tubulointerstitial nephritis and IgG4 myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive crescentic glomerulonephritis. 2017:20.
- Wu PC, Tien PT, Li YH, Chen RY, Cho DY. IgG4-related cerebral pseudotumor with perineural spreading along branches of the trigeminal nerves causing compressive optic neuropathy. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:1–7.
- Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, Stone JH. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1755–62.
- Hart PA, Smyrk TC, Chari ST. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis without IgG4 tissue infiltration or serum IgG4 elevation: IgG4-related disease without IgG4. *Mod Pathol*. 2014;28:238–47.