

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>



**ENFERMEDAD RELACIONADA CON LA IGG4:
CREACIÓN DE UN ALGORITMO DIAGNÓSTICO Y
TERAPÉUTICO EUROPEO Y NUEVAS TÉCNICAS
DE MEDICINA NUCLEAR**

TESIS DOCTORAL

Olimpia Orozco Gálvez

2024

Co-directores:

Ferrán Martínez Valle y Andreu Fernández Codina

Tutor:

Jaume Alijotas Reig

Programa de doctorado en Medicina, Departamento de Medicina

Universidad Autónoma de Barcelona

Agradecimientos

Todo llega, eso es algo que sabemos todos, y aún y así me encuentro a las puertas de completar esta etapa y todavía me sorprende.

Hace unos años, cuando comencé en la carrera nunca pensé que acabaría aquí y no me avergüenza decir que no ha sido únicamente mi mérito el que me ha hecho llegar a este punto.

Quiero agradecer a todo el servicio de Interna Sistémicas quienes me han enseñado todo o casi todo lo que sé y por los cual puedo hacer mi trabajo con orgullo: Al Dr. Selva, a la Dra. Solans, a la Dra. Simeón, al Dr. Pardos y al Dr. Mestre y a todos los residentes, ahora ya adjuntos, con quienes he compartido muchísimos momentos y frikadas. Mención especial a Dr. Segundo Buján, con quien he pasado innumerables tardes de cafés y dramas, cenas italianas y otros. Gracias también al Dr. Alijotas, mi tutor, quien me ha hecho más fácil todo este proceso (¡créeme que lo agradezco!).

Gracias a mis directores de tesis. Al Dr. Ferrán Martínez Valle quien no solo me ha sido parte fundamental de mi formación a nivel clínico, sino que también me ha acompañado y ayudado en el proceso investigador. A Andreu, gracias no sólo por ser mi director, si no mi residente mayor y lo más importante de todo mi amigo desde que llegué a Barcelona. No lo podría haber hecho sin vosotros.

Gracias a todos mis compañeros de Urgencias, quienes me han seguido apoyando y enseñando los últimos años, sobre todo a Santi sin el cual no sería quien soy hoy (¡al menos mi mejor parte!).

Gracias a todos mis resis de la guardia (mis niñ@s a estas alturas de la película), porque igual que yo os he enseñado a vosotros, vosotros me habéis hecho mejorar y habéis conseguido que todas esas tardes y noches sigan siendo divertidas.

Mención también a todos aquellos que me acompañaron como residente en la guardia, por soportarme y ayudarme a seguir durante años, especialmente: Xavi, Paula, Carol, Abiu y por supuesto Espe. La paz y amistad que me habéis dado es una cosa que no tiene precio.

Por supuesto, gracias a mi familia quienes han estado por mí, aunque fuera desde Alicante (¡ya podrás llamarme doctora, mamá!). Gracias también a todos mis amigos de la terreta que llevan años escuchándome decir que cuando acabe la tesis me vuelvo y que estaban empezando a no creerme (es que el tiempo pasa rápido y yo pues tengo un ritmo más relajado...)

Por último, pero no más importante, gracias Álex: este drama lo hemos pasado juntos y espero que estés para el siguiente.

Abreviaturas

IgG4-RD: enfermedad relacionada con la IgG4

TC: tomografía computarizada

PET/TC: tomografía por emisión de positrones/TC

IgG4-RI: *IgG4-responder index*

GC: glucocorticoides

FAME: fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad

RTX: rituximab

PAI1: pancreatitis autoinmune tipo 1

Fab: *fragment antigen binding*

Fc: *fragment crystallizable*

CTL: linfocitos T citotóxicos

IL: interleucina

VSG: velocidad de sedimentación glomerular

PCR: proteína C reactiva

ANCA: *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*

18-F FDG: 18-F fluorodeoxiglucosa

SUV: *standard uptake value*

MTV: *metabolic tumor volume*

TLG: *total lesion glycolysis*

JCC: *Japanese comprehensive criteria*

ICC: *international consensus criteria*

ACR: *American College of Rheumatology*

EULAR: *European Alliance of Associations for Rheumatology*

AZA: azatioprina

MTX: metotrexato

CYC: ciclofosfamida

MMF: micofenolato de mofetilo

LFN: leflunomida

MTV: *metabolic tumor volume*

aDS: *adapted Deauville Score*

Índice

Resumen	9
Abstract.....	10
1. Introducción	11
1.1 Historia.....	11
1.2 Epidemiología	12
1.3 Etiopatogenia	12
1.4 Clínica.....	14
1.5 Fenotipos clínicos	15
1.6 Laboratorio.....	17
1.7 Pruebas de imagen.....	20
1.8 Anatomía patológica	23
1.9 Criterios diagnósticos y clasificatorios	24
1.10 Tratamiento.....	26
1.11 Seguimiento, control y pronóstico.....	30
2 Hipótesis y justificación de los estudios	33
3 Objetivos.....	35
4 Material y métodos	36
4.1 PRIMER TRABAJO: Response to treatment in IgG4-related disease assessed by quantitative PET/CT scan”	36
4.2 SEGUNDO TRABAJO: “Development of an algorithm for IgG4-related disease management”	40
5 Resultados.....	43
5.1 PRIMER TRABAJO: Response to treatment in IgG4-related disease assessed by quantitative PET/CT scan”	43
5.2 SEGUNDO TRABAJO: “Development of an algorithm for IgG4-related disease management”	47
6 Discusión	55
7 Conclusiones	69
8 Líneas de futuro.....	70
9 Bibliografía.....	71
10 Anexos.....	82

10.1 Artículos científicos derivados de esta tesis doctoral	82
10.1.1 Response to treatment in IgG4-Related disease assessed by quantitative PET/CT scan.....	82
10.1.2 Development of an algorithm for IgG4-related disease management.....	88
10.1.3 Therapeutic options in IgG4-Related disease.....	98
10.2 Formulario validado IgG4-related disease responder index	113
10.3 Premios.....	115
10.4 Presentaciones en congresos.....	116
10.4.1 Análisis descriptivo de una cohorte de pacientes unicéntrica afectos de enfermedad relacionada con la IgG4.....	116

Resumen

La enfermedad relacionada con la IgG4 (IgG4-RD) es una enfermedad sistémica inmunomediada, caracterizada por la formación de masas fibroinflamatorias con disfunción del tejido afectado. Existe gran variabilidad en cuanto a las pruebas de imagen de elección y pautas terapéuticas para el tratamiento. En esta tesis doctoral hemos explorado la optimización de la interpretación de la tomografía por emisión de positrones/TC (PET-TC) y la elaboración de un consenso diagnóstico y terapéutico entre diversos expertos europeos. En el primer estudio, analizamos retrospectivamente estudios PET-TC realizados durante el seguimiento de IgG4-RD. Registramos la actividad de la enfermedad mediante parámetros semicuantitativos y volumétricos. Se creó un índice cualitativo (adapted Deauville Score, aDS) con una correlación positiva con la actividad de la IgG4-RD (IgG4-responder index, IgG4-RI). En el segundo, elaboramos un esquema de seguimiento y tratamiento de la IgG4-RD. Para ello realizamos una revisión de la literatura y coordinamos un consenso Delphi con los expertos europeos más experimentados en la materia. Tras 3 rondas de votaciones, se consensuaron una serie de recomendaciones y un algoritmo de seguimiento de la IgG4-RD.

En conclusión, el PET-TC presenta una buena correlación con la actividad de la IgG4-RD y podría incluirse en futuras escalas de actividad. El tratamiento inicial de la IgG4-RD se basa en el uso de glucocorticoides. Si hay factores de riesgo de recidiva se recomienda la adición de rituximab o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. El seguimiento ha de ser prolongado mediante clínica, pruebas de laboratorio y técnicas de imagen.

Abstract

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a systemic immune-mediated disease characterized by the development of fibroinflammatory masses with causing dysfunction of the affected tissues. There is a great variability regarding the use of imaging tests and therapeutic options for the management of this condition. In this doctoral thesis we have explored the optimization of positron emission tomography/CT (PET/CT) scan interpretation. In the first study, PET/CT studies performed in the context of IgG4-RD follow-up were retrospectively analyzed. Disease activity was recorded using semiquantitative and volumetric parameters. A qualitative index was created (adapted Deauville Score, aDS), showing a positive correlation with IgG4-RD activity (IgG4-responder index, IgG4-RI). In the second study, we developed an IgG4-RD management scheme. For this purpose, we performed literature review and coordinated a Delphi consensus with the most experienced European experts in this field. After 3 rounds of voting, we reached consensus for a series of recommendations statements and an IgG4-RD management algorithm.

In conclusion, PET/CT presents a good correlation with IgG4-RD activity and could be included in future activity scores. IgG4-RD treatment is based on glucocorticoids use. In patients with risk factors for relapse the addition of rituximab or disease-modifying antirheumatic drugs to the treatment is recommended. Follow-up should be continued for the long term through clinical assessment, laboratory tests, and imaging.

1. Introducción

1.1 Historia

La enfermedad relacionada con la IgG4 (IgG4-RD) fue descrita por primera vez como entidad propia en 2003, al confirmarse infiltración de linfocitos T y células plasmáticas para IgG4 en diversos tejidos extra pancreáticos en pacientes afectados de pancreatitis autoinmune tipo 1 (PAI1)(1,2). Gracias a esto, se consiguieron aunar dentro del espectro de la IgG4-RD múltiples entidades que se habían descrito previamente de forma independiente (Tabla 1), como la enfermedad de Mikulicz(3) y la fibrosis retroperitoneal idiopática o enfermedad de Ormond(4).

Tabla 1: Enfermedades clásicas consideradas en la actualidad como manifestaciones de IgG4-RD, adaptada de Kamisawa et al(5).

Enfermedades actualmente englobadas dentro de la IgG4-RD
-Pancreatitis autoinmune (pancreatitis linfoplasmocítica esclerosante)
-Fibrosis angiocéntrica eosinofílica (afectación de órbitas y tracto respiratorio superior)
-Mediastinitis fibrosante
-Paquimeningitis hipertrófica
-Nefritis tubulointersticial hipocomplementémica idiopática
-Pseudotumor inflamatorio (afectación de órbita, pulmones, riñón y otros órganos)
-Tumor de Kuttner (afectación de glándulas submandibulares)
-Enfermedad de Mikulicz (afectación de glándulas salivares y lacrimales)
-Fibroesclerosis multifocal (afectación común de órbitas, glándula tiroidea, retroperitoneo, mediastino y otros tejidos y órganos)
-Periaortitis y periarteritis
-Aneurisma aórtico inflamatorio
-Fibrosis retroperitoneal (Enfermedad de Ormond)
-Tiroiditis de Riedel
-Mesenteritis esclerosante

1.2 Epidemiología

La epidemiología de esta enfermedad todavía no está esclarecida. La mejor evidencia a este respecto fue publicada recientemente por el grupo estadounidense(6). Con un algoritmo validado para detectar casos de IgG4-RD en bases de datos de compañías aseguradoras del país desde 2015 a 2019 y a raíz de esto estimaron una prevalencia de 5.3/100000 personas y una incidencia de 0.78 a 1.39 por 100000 personas-año en 2015 y 2019 respectivamente. Por otro lado, se observó que los pacientes afectados tenían una edad media de 56.5 años y eran predominantemente mujeres (58%) y de raza caucásica (66%).

Curiosamente, en otras cohortes internacionales, se constató una mayor frecuencia de afectación masculina en comparación, con una ratio hombre mujer oscila desde 1.5-4:1(7). Wallace et al discuten que este hecho podría deberse a sesgos intrínsecos de cohortes publicadas puesto que la mayoría obtienen sus datos de centros de referencia grandes que pueden tender a incluir pacientes con afectación más grave o de cierta afectación orgánica concreta según las especialidades de estos centros. Esto podría haber dirigido los datos hacia la mayor afectación masculina, puesto que hay evidencia de que los órganos afectados pueden variar en función del sexo(8).

Se han descrito casos en edad pediátrica, si bien parecen muy infrecuentes(9,10).

1.3 Etiopatogenia

A pesar de sospecharse un origen inmunomediado a raíz de la elevación sérica de IgG4, la etiopatogenia y el papel que cumple la propia IgG4 en esta enfermedad no está aclarado.

En la actualidad el modelo más aceptado como mecanismo de la enfermedad se basa en la interacción de linfocitos B activados por un presunto antígeno, todavía desconocido, con linfocitos T CD4+ y CD8+ citotóxicos (CTL, *Cytotoxic T lymphocytes*) en el lecho de la lesión(11,12). Estos se expandirían dentro del tejido afecto junto a las células B plasmáticas IgG4+, produciendo el infiltrado denso linfoplasmocitario típico. Los CTL tienen la capacidad de secretar interleucina 1 β (IL), interferón gamma y factor de crecimiento transformante β , proteínas conocidas por su capacidad para activar fibroblastos. Asimismo, inducen la apoptosis de células mesenquimales *in situ*(13), a través de la liberación de perforina y granzima A, activando macrófagos que eliminarían las células apoptóticas y, por otro lado, tienen capacidad de secretar moléculas profibróticas como IL-10, CC-quimiocina 18 e IL-33(14,15). Se ha demostrado también que los linfocitos B, aparte del papel que se les presupone como activadores del compartimento T en tejidos, tienen potencial de fibrogénesis directo por la expresión de factor de crecimiento derivado de plaquetas, que actúa como un potente activador de fibroblastos; y de la lisil oxidasa homólogo 2, enzima implicada en la remodelación de la matriz extracelular(16). El resultado final de estos procesos, sería lo que observaríamos a nivel anatomopatológico como la característica fibrosis estoriforme de la IgG4-RD(17). La estimulación repetida de los CTL residentes en los tejidos mediado por las células B activas, produciría nuevos eventos de la enfermedad.

La expansión oligoclonal tanto de plasmablastos (siendo esta predominantemente de tipo IgG4+ y con signos de hipermutación somática en algunos estudios) (18) como de CTLs, parece indicar que todo se inicia como respuesta a un antígeno, si bien éste todavía no se ha descubierto.

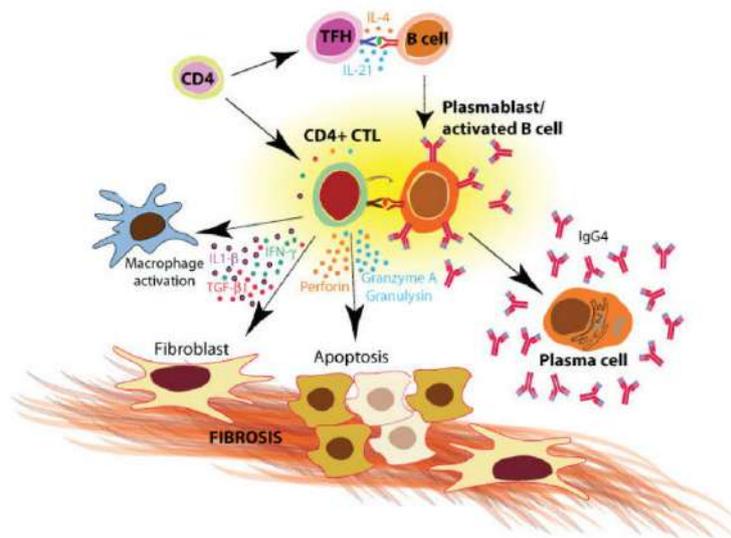


Figura 1: Mecanismo fisiopatológico de la IgG4-RD(11)

Se han descrito múltiples posibles dianas de anticuerpos: antiprohibitina(19), galectina 3(20), antianexina A11(21) y anti laminina 511-E8(22). No obstante, en un estudio con población que presentaba afectación orgánica variada solo se observaron anticuerpos contra estos auto antígenos en baja frecuencia y de manera similar a controles, pero se detectó que el subgrupo de pacientes con respuesta para múltiples autoantígenos tenía una forma más grave de enfermedad(23).

1.4 Clínica

La IgG4-RD se caracteriza por la creación de masas fibroinflamatorias que suelen producir disfunción por compresión o destrucción de tejidos(24). Aunque se ha descrito en virtualmente todos los órganos, ciertos cuadros clínicos dentro de la enfermedad son más frecuentes o característicos. En la Tabla 2 resumimos la afectación orgánica más típica y las manifestaciones asociadas.

Tabla 2. Manifestaciones por órganos más relevantes.

Órgano	Manifestaciones clínicas y radiológicas
Glándulas salivales y lacrimales	Engrosamiento de glándulas lacrimales y salivales, xerostomía, xeroftalmía(25,26).
Órbita	Pseudotumor orbitario, proptosis ocular, diplopía. Raramente pérdida de visión por compresión nervio óptico(27).
Meninges	Cefalea, paresia pares craneales, convulsiones, coma (28,29)
Tiroides	Hipotiroidismo, disfagia, disnea, afonía (30,31).
Pulmones/ mediastino	Puede ser asintomática. Tos, disnea, astenia, fibrosis pulmonar/mediastínica, derrame pleural, masa paravertebral(32–34).
Páncreas	Dolor en epigastrio/hipocondrio derecho, ictericia, insuficiencia pancreática endocrino y/o exocrina(35,36).
Vía biliar e hígado	Pérdida de peso, ictericia, estenosis ductal intra/extrahepática, pseudotumores hepáticos (37,38).
Aorta/vascular	Dolor torácico, lumbar, astenia, isquemia, aneurisma de isquemia(39).
Retroperitoneo/periaortitis	Dolor lumbar crónico, insuficiencia renal, anuria por compresión ureteral, edema en miembros inferiores, azoospermia (40,41)
Riñón	Nefritis tubulointersticial, hipocomplementemia, lesiones hipodensas corticales bilaterales, engrosamientos de la pelvis renal. Raramente lesión renal solitaria (42–45).
Hipófisis	Cefalea, panhipopituitarismo(28)
Mesenterio	Dolor abdominal, oclusión intestinal(46)
Linfadenopatías	Asintomático. Astenia, pérdida de peso, febrícula. Pueden ser generalizadas o locales, asociadas a otra afectación orgánica. Discutida su afectación aislada (47).

1.5 Fenotipos clínicos

En 2019, y gracias a los datos recabados en 2 cohortes internacionales transversales que se llevaron a cabo con tal de realizar criterios clasificatorios, se determinó la existencia de grupos fenotípicos diferenciado mediante análisis

de clases latente(8). Aplicando una metodología estadística, se identificaron 4 grupos según la afectación orgánica que presentaran los casos:

Grupo 1: Pancreato-hepato-biliar

Los pacientes clasificados en este grupo son aquellos con afectación principalmente digestiva. Aunque se creía una afectación típica de poblaciones asiáticas, dada la preponderancia de series originarias de este continente con pacientes con PAI 1(48,49), el análisis por fenotipos de la cohorte internacional observó que la etnia más afectada en este grupo era caucásica(8). Hay trabajos que indican una mayor prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en este grupo, así como un mayor requerimiento de atención urgente por brotes y hospitalizaciones en comparación con el resto(50,51).

Grupo 2: Aortitis y fibrosis retroperitoneal

Este grupo presenta afectación de predominio vascular, donde también se incluyen corazón y pericardio, así como retroperitoneal en forma de fibrosis. Como característica, es el grupo donde se observó la menor elevación de IgG4 sérica, pudiendo incluso ser normal(8) aunque, en un estudio italiano, se determinó que presentaba la mayor elevación de marcadores inflamatorios(50).

Grupo 3: Limitado a cabeza y cuello

En este subgrupo, encontramos a pacientes con afectación orbitaria, en forma de sinusitis, óptica o tiroidea; no tanto así la afectación glandular tipo Mikulicz que queda mejor representada en el grupo 4 o sistémico. Como características diferenciales en contraste con el resto, hay una predilección femenina, más joven y de etnia asiática(8). En un análisis realizado por el grupo italiano, se observó que, aunque no había diferencias en cuanto a recurrencia de la enfermedad o

frecuencia de tratamiento con RTX con respecto al resto de fenotipos valorados en su muestra, sí se observaba mayor acumulación de corticoides global y recaídas más tempranas dentro de éste(50).

Grupo 4: Mikulicz y afectación sistémica

Este fenotipo se presenta con afectación en forma glandular (Mikulicz), pleuropulmonar, renal y pancreática. También tiene una importante prevalencia asiática y de población más añosa. Destaca por ser el grupo que presenta habitualmente mayor aumento de IgG4 sérica además de mayor elevación de IgG4-RI(8,50).

1.6 Laboratorio

Parte de las alteraciones que objetivaremos en la IgG4-RD están en contexto del órgano afectado como, por ejemplo, el aumento de transaminasas en la afectación pancreato-hepato-biliar. Por otro lado, la utilidad y viabilidad de biomarcadores independientes que nos permitan el diagnóstico o que puedan predecir la actividad de la enfermedad todavía permanece en estudio(52).

Velocidad de sedimentación glomerular (VSG), proteína C reactiva (PCR) y niveles de complemento

Parámetros clásicos de inflamación como lo son la VSG y la PCR pueden estar elevados en pacientes afectos de IgG4-RD, aunque no de manera sistemática por lo que su valor diagnóstico y pronóstico es escaso(53–57).

En cuanto al complemento, se ha observado que su disminución puede predecir brotes en pacientes con afectación en forma de nefritis tubulointersticial(58).

IgG4 sérica

Igual que en la patogenia, no se conoce el valor exacto de los niveles séricos de IgG4 en cuanto al diagnóstico o pronóstico de la IgG4-RD. Otras enfermedades pueden tener esta alteración entre sus manifestaciones, como por ejemplo vasculitis ANCA (Anti-neutrophilic cytoplasmic antibody) y otras patologías autoinmunes, algunas infecciones o neoplasias(59), si bien el incremento es mayor en esta entidad.

Hasta la fecha existen dos meta-análisis que valoran el rendimiento diagnóstico de la prueba. El primero de ellos incluía 23 estudios con 6048 pacientes en total y mostró una sensibilidad agrupada de 85% y una especificidad agrupada 93%(60), aunque la heterogeneidad de los diseños y calidad estudios y la variabilidad en cuanto a los puntos de corte (rango entre 130-200 mg/dl) suponían importantes limitaciones. Un segundo meta-análisis más riguroso incluyó en cambio 9 estudios con un total de 1235 pacientes y 5696 controles, en donde la sensibilidad y especificidad agrupada para el punto de corte más aceptado entre 135-144 mg/dL fue de 87.2% y 82.6% respectivamente(61) con las mismas limitaciones.

Culver et al en 2016, realizaron un estudio prospectivo de mayor calidad metodológica con todas las muestras solicitadas para subclases de IgG4 del laboratorio de Inmunología de Oxford donde el valor predictivo positivo era marginalmente mejor (22.4%)(62). Carruthers et al, no observaron mejor rendimiento de la prueba al analizar la ratio entre IgG4 e IgG total(63).

Es importante mencionar que además el valor de IgG4 sérico no carece de errores analíticos. Se han descrito en muestras analizadas por inmunonefelometría, una de las técnicas más habituales para su determinación, valores falsamente disminuídos de IgG4 sérica(64). Esto se debe al llamado

efecto prozona, en el cual cuando hay un exceso de antígeno en valores muy elevados, en este caso la IgG4, en comparación con los anticuerpos que se unen al mismo se produce una inhibición de la reacción de unión y la medida resultante es erróneamente baja. El error se subsana diluyendo la muestra y los tests más recientes ya tienen en cuenta esta posibilidad y no presentan este problema(62,63).

En cuanto a su valor pronóstico, sí que hay evidencia que hay mayor riesgo de recidiva cuanto más elevados sean los niveles séricos iniciales(55,57,62), aunque su valor en el seguimiento longitudinal es menos consistente, pues no todos estos pacientes al recaer presentan nueva alteración en el valor(57).

Valores de IgE y eosinofilia

El incremento de IgE y la eosinofilia periférica al debut se han determinado como factores de riesgo de recidiva independientes en diferentes trabajos(57,65). Al menos un estudio prospectivo ha mostrado además la posible utilidad diagnóstica de la elevación de IgE sérica, observándose que niveles superiores a 480 KU/L asociado a la elevación sérica de IgG4, diferenciaban a los pacientes con IgG4-RD de controles enfermos que tenían un incremento sanguíneo de IgG4 por otra causa(65).

Plasmablastos

Uno de los marcadores biológicos más prometedores son los plasmablastos. En 2014, Mattoo et al, mediante citometría de flujo, describieron la existencia de una población oligoclonal de plasmablastos CD19⁺CD27⁺CD20⁻CD38^{hi} cuyos valores séricos eran directamente proporcionales a niveles de actividad en pacientes con IgG4-RD, comparados con controles sanos, y que además se incrementaban en

relación a los brotes(18). En 2015, se describe que los niveles de plasmablastos se encontraban elevados en pacientes con enfermedad activa, independientemente de los valores que presentaran de IgG4 sérica, por lo que se consideró que son buenos candidatos para considerarse como biomarcadores(66). Para un valor de corte de plasmablastos absolutos por mL de 900, se observó una sensibilidad de 95%, una especificidad del 82% y un valor predictivo positivo y negativo de 91% y 87% respectivamente.

En un estudio chino se describió otra clona de plasmablastos CD19⁺CD24⁻CD38^{hi} circulantes, que incluiría la descrita anteriormente, que también estaba expandida en una población de pacientes no tratados con IgG4-RD activa y que correlacionaba positivamente con niveles séricos de IgG4, número de órganos afectados e índice de actividad por escala(67).

Desgraciadamente, la falta de estandarización y la escasa disponibilidad de la técnica, hace que, de momento, la determinación de plasmablastos no sea universalmente aplicable.

1.7 Pruebas de imagen

La evaluación con pruebas de imagen es especialmente importante en la IgG4-RD, ya que pueden ayudar al diagnóstico diferencial con otras patologías, y al tratarse de una patología sistémica, permiten llevar a cabo un estudio de extensión adecuado(5).

Tomografía computarizada

La TC permite valorar la extensión de la enfermedad en la gran mayoría de los casos, estando descrito en la actualidad afectaciones típicas en diferentes órganos(68). Así, a nivel pulmonar, están bien categorizados los diferentes

patrones distintivos de esta enfermedad(69) como el nodular o el alveolo-intersticial. En abdomen se puede observar la presencia de un engrosamiento mural aórtico, aneurismas en la aorta o un rodete periaórtico/retroperitoneal(39), o bien una alteración típica renal con zonas de baja densidad cortical bilaterales(42) al realizarlo con contraste, entre otros.

Resonancia magnética

La resonancia magnética tiene una utilidad similar al TC para detectar alteraciones, pero, además, cuenta con ventaja en algunos órganos cuyas características intrínsecas hacen más sensible esta prueba que a otras modalidades de imagen. Es el caso de la paquimeningitis, hipofisitis o el pseudotumor orbitario, donde delimita y describe mejor las lesiones(28,29). Asimismo, es de gran ayuda para determinar la afectación pancreática, donde se observan signos típicos como el agrandamiento difuso con pérdida de lobulaciones, también denominado “páncreas en salchicha” o el realce capsular tardío o signo del halo(68,70)

Tomografía por emisión de positrones- Tomografía computarizada (PET/TC)

El PET/TC con utilización de glucosa marcada radioactivamente (18-F FDG: 18-fluorodeoxiglucosa) es una prueba que se ha utilizado desde hace años para el estadiaje y seguimiento en el campo de la oncohematología, permitiendo no sólo valorar afectación morfológica si no también metabólica, al mostrar la cantidad de glucosa consumida por procesos neoplásicos(71). Diferentes tipos de medidas son usadas con esta prueba, siendo una de las más frecuentes el SUV (*standard uptake value*), definido como el cociente o ratio de la actividad por

unidad de volumen de una región de interés entre la actividad por unidad del volumen corporal total y considerada una medida semicuantitativa.

$$SUV = \frac{\text{Actividad de la región de interés (ROI)} \left(\frac{mCi}{mL} \right) * \text{masa corporal (g)}}{\text{dosis inyectada (mCi)}}$$

Por otro lado, existen medidas volumétricas como el MTV (*metabolic tumor volumen*), que es la suma del volumen de todas las lesiones metabólicamente activas y el TLG (*total lesion glycolysis*) que es el producto del MTV por el SUV medio y nos indica la actividad metabólica global.

$$MTV \text{ total} = \sum_{k=1}^{n_{ROI}} MTV_{ROIk}$$

Dado que permite una evaluación global del organismo, el PET/TC se viene utilizando cada vez con más frecuencia en la IgG4-RD. Hay estudios donde incluso se ha observado que, comparado con otras pruebas de imagen convencionales, puede detectar lesiones en otros órganos que no habían sido previamente detectadas(72,73). Zhang et al describen que hasta un 71% de los pacientes fueron reevaluados con un mayor grado de afectación tras la realización de un 18-FDG PET/TC en su estudio prospectivo, lo que permitió acceder a nuevos lugares para biopsia en 7 de ellos (20%)(72). No sólo eso, además se ha visto que los parámetros como el TLG y el SUV máximo, muestran una tendencia a disminuir o aumentar de manera congruente con la actividad global de la enfermedad (72–74). De hecho, Berti et al, muestran una correlación estadísticamente significativa entre SUV corregido por efecto de volumen parcial con los niveles de plasmablastos, en una serie de 20 pacientes(75). Curiosamente, en este último estudio, aunque no se observó una correlación significativa entre los parámetros metabólicos (SUV corregido, TLG total y TLG

sin ganglios) y IgG4-RD RI e IgG4 sérica a nivel evolutivo, sí se constató una reducción proporcional entre ellos tras tratamiento.

Las limitaciones para su uso son su alto coste económico, la irradiación y la no disponibilidad en todos los centros. También hay que mencionar su capacidad reducida para valorar localizaciones como sistema nervioso central o el riñón, por la elevada captación fisiológica de glucosa de los mismos(73).

Otros

Se pueden utilizar otras pruebas de imagen aparte de las mencionadas. Los ultrasonidos, por ejemplo, son una prueba no invasiva que puede valorar alteraciones intraabdominales y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica se ha utilizado de forma extensa en la afectación biliar, en la cual hay descritos patrones de afectación característicos de la IgG4-RD(76).

1.8 Anatomía patológica

Independientemente de los órganos afectados, con algunas excepciones, éstos comparten una serie de características que dibujan un mismo proceso de base.

Características histopatológicas

Se consideran 3 hallazgos histopatológicos como los más característicos a nivel anatomopatológico: el infiltrado denso linfoplasmocitario, la fibrosis estoriforme, y la flebitis obliterativa(17). También se ha descrito flebitis obliterativa parcial y un aumento en la cantidad de eosinófilos(77) y la arteritis obliterativa siempre que el infiltrado sea linfoplasmocitario y no necrotizante(78).

Inmunohistoquímica

Además de las características histopatológicas, se considera esencial la tinción para células plasmáticas IgG4+ en tejido para el diagnóstico patológico. Atendiendo al hecho de que la infiltración por células IgG4+ puede estar aumentada en lesiones inflamatorias no relacionadas con esta enfermedad, se considera necesario un recuento elevado entre >10 a >200 células plasmáticas IgG4+ por campo de gran aumento según el tejido afectado y una ratio ≥ 0.4 entre las células plasmáticas IgG4+ y las IgG+ (17).

1.9 Criterios diagnósticos y clasificatorios

La diversidad de la IgG4-RD y el hecho de que puede confundirse inicialmente con múltiples patologías imitadoras, ha propiciado la creación de criterios diagnósticos(17,79).

Criterios diagnósticos japoneses: *Japanese Comprehensive Criteria (JCC)*

Fueron publicados en 2012 (79) por expertos japoneses especializados en IgG4-RD, actualizados en 2020 (80) para matizar el apartado histopatológico (ver Figura 2). Se complementan con la creación a lo largo de los años de varios criterios órgano específicos (PAI1(81), Mikulicz(82), afectación renal(83), oftálmica(84), biliar-esclerosante(85), respiratoria(86) y retroperitoneal periaórtica(87)).

Comparado con el resto, ponen más énfasis en la utilidad diagnóstica de la IgG4 sérica, mucho más discutida a día de hoy.

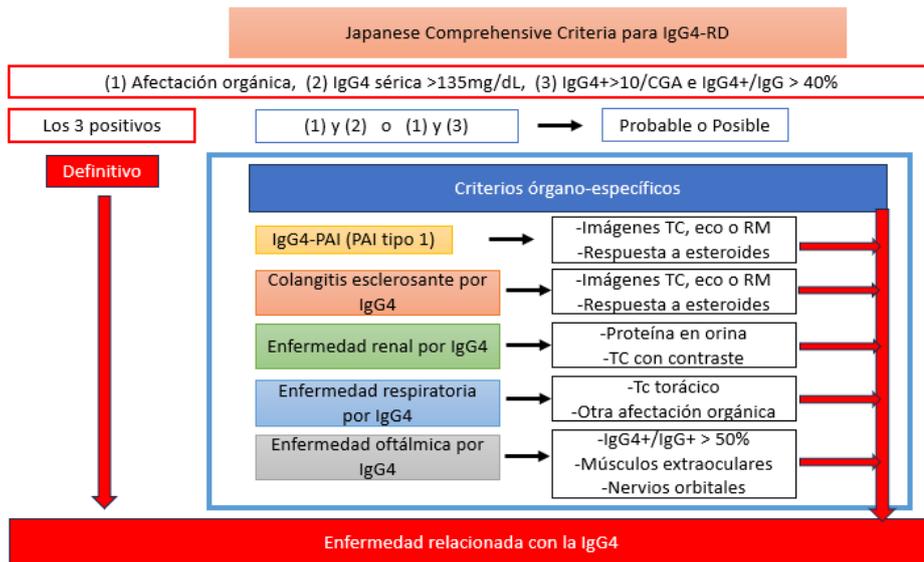


Figura 2. Japanese Comprehensive Criteria adaptado al español de Umehara et al 2018(88).

Criterios diagnósticos internacionales: *International Consensus Criteria (ICC)*

De manera paralela, en 2012, un grupo de trabajo internacional liderado por Deshpande y Stone, y que incluía también a los investigadores japoneses, establecieron unos criterios diagnósticos histopatológicos(17). Estos criterios no determinaban certeza, sino más bien hallazgos histopatológicos altamente sugestivos, probables o insuficientes. El énfasis en la biopsia muestra como ventaja la mejor diferenciación de patologías imitadoras.

Criterios clasificatorios *ACR/EULAR* (American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology)

Posteriormente, tras el auge de estudios y con el fin de homogeneizar la población incluida en ensayos clínicos, las Sociedades de Reumatología europea y americana diseñaron en 2020 los criterios clasificatorios

ACR/EULAR(89). A través de un esfuerzo colaborativo internacional, se recabaron 2 cohortes de pacientes (una de derivación y otra de validación) con un total de 1086 casos de IgG4-RD y 793 de patologías imitadoras, consiguiendo con ello generar una lista de criterios clínicos clasificatorios, radiológicos, serológicos y anatomopatológicos, bien sugestivos o bien excluyentes a los que se asignó una ponderación. Si un caso particular presenta al menos una afectación orgánica típica, no presenta criterios de exclusión y consigue un total de 20 puntos con la suma de diferentes ítems, se considera IgG4-RD, con una sensibilidad y especificidad de 0.86 y 0.99 respectivamente.

Los mismos autores determinan que a pesar de ser bastante exhaustivos, estos criterios tienen limitaciones, ya que no incluyen órganos menos frecuentes pero reportados previamente (como la afectación pituitaria o prostática) o que afectaciones no multiorgánicas pueden no llegar al punto de corte. Por lo tanto, no se debe excluir la posibilidad diagnóstica únicamente en base a estos.

1.10 Tratamiento

Aunque se ha descrito la IgG4-RD como una enfermedad con un curso de evolución crónico e insidioso y sólo fatal ocasionalmente, se conoce el potencial de morbilidad de la misma, dependiendo del órgano afectado(90). Si bien se considera que un pequeño porcentaje de pacientes con afectación limitada puede no ser tratado de manera inicial y encuadrarse dentro de una estrategia de observación cuidadosa(91), el umbral para decidir iniciar tratamiento debería ser bajo para evitar el daño crónico y la instauración de fibrosis(92).

En general, hay múltiples estrategias a seguir en cuanto al manejo terapéutico actual de esta enfermedad, pues, aunque la respuesta al tratamiento, es lo

habitual, las recurrencias también son comunes en un porcentaje que puede ir según estudios desde un 24 a un 63%(93). Los tratamientos más comúnmente utilizados son los siguientes:

Glucocorticoides

Son la primera línea de tratamiento, habiéndose establecido en la literatura buenas respuestas a su introducción tanto en estudios prospectivos como retrospectivos, con tasas de respuesta que suelen superar el 90%(48,54,94). De hecho, la ausencia de mejoría con su instauración se considera en la actualidad un criterio de exclusión para el diagnóstico(89).

La dosis de inicio está habitualmente en torno a 0.6 mg/kg sin que se haya visto diferencias con dosis más elevadas de inducción en relación a la tasa de remisión(95), aunque se contempla la posibilidad de la administración de dosis elevadas endovenosas en caso de ciertas manifestaciones de gravedad como la afectación de sistema nervioso central(29).

A pesar de ser un tratamiento con buena respuesta a la inducción, la recidiva de la enfermedad incluso en pacientes que reciben mantenimiento en monoterapia con GC puede ser de hasta el 23% a tres años(96). Además, aunque efectivo, hay una comprensible preocupación en torno a los efectos adversos derivados de la acumulación de dosis de corticoides, a la cual la población afecta de esta enfermedad es particularmente sensible, teniendo en cuenta la edad media relativamente avanzada y la posible afectación pancreática, habiéndose descrito efectos adversos como la diabetes esteroidea o infecciones(54,56).

FAMEs

Para disminuir el número de recidivas, así como la potencial toxicidad acumulativa de la terapia corticoidea a largo plazo, en muchas ocasiones se valora la adición de otro fármaco inmunosupresor para mantenimiento, o incluso el inicio con terapia combinada en ciertos tipos de pacientes(91).

Los FAMEs se han probado con un éxito heterogéneo en esta enfermedad. No hay evidencia suficiente de su uso en monoterapia en ningún caso. Por otro lado, en muchos casos la terapia combinada de los mismos con corticoides tiene una aplicación limitada dados los resultados provenientes de estudios retrospectivos, series de casos o cohortes no controladas (azatioprina (AZA)(97), metotrexate (MTX)(98), ciclofosfamida (CYC)(99) e iguratimod(100)). Dos terapias se desmarcan de esta tendencia con una evidencia más robusta en forma de ensayo clínico aleatorizado: el micofenolato de mofetilo (MMF)(101) y la leflunomida (LFN)(102) en combinación con GC han demostrado eficacia en comparación con la GC en monoterapia para alcanzar remisión o para aumentar el tiempo libre de recaídas (ver Tabla 3).

Rituximab

Aunque hay evidencia anecdótica de tratamiento con otros biológicos el tratamiento con el anticuerpo monoclonal antiCD20 es el que tiene mayor número de trabajos, aunque no controlados ni aleatorizados.

Tabla 3. Resumen de esquemas de tratamientos con FAMEs y mayor nivel evidencia apoyando su uso resumida, actualizada y adaptada al español de Fernández-Codina et al 2020(103)

TRATAMIENTO	TIPO DE ESTUDIO	NOMBRE/AÑO/PAÍS	Nº DE PACIENTES	INDUCCIÓN	MANTENIMIENTO
AZA	Cohorte retrospectiva	De Petris/2017/Italia	23 AZA 96 no AZA	Prednisona 1 mg/kg/día v.o. 2-4 semanas y disminución de 5 mg a la semana hasta retirada + AZA 2 mg/kg/día v.o.	AZA 2 mg/kg/día v.o. 35 meses
CYC	Ensayo abierto no aleatorizado unicéntrico	Yunyun/2017/China	50 CYC, 52 no CYC	Prednisona 0.5-1 mg/kg/día v.o. 4 semanas y disminución de 5 mg cada 2 semanas ± CYC 50-100 mg/día v.o. 3 meses	Prednisona 5-10 mg/día v.o. ± CYC 50-100 mg/día v.o. 9 meses
IGURATIMOD	Cohorte prospectiva	Zhang/2019/China	30	Betametasona 7 mg i.m + iguratimod 25 mg/12hr v.o. 24 semanas	N/A
LFN	Ensayo controlado aleatorizado abierto unicéntrico	Wang/2020/China	33 LFN 33 no LFN	Prednisona 0.5-0.8 mg/kg/día v.o. 4 semanas y disminución progresiva hasta 10 mg/día ± LFN 20 mg/día v.o. 6 meses	Prednisona 5-10 mg/día v.o. ± LFN 20 mg/día v.o. 12 meses
MTX	Serie de casos	Della-Torre/2015/Italia	10	Prednisona 1 mg/kg/día v.o. 2-4 semanas y disminución hasta 5 mg/día v.o. o retirada + MTX 21 mg/semana v.o. o s.c	Prednisona 5 mg/día v.o. + MTX 21 mg/semana v.o. o s.c 6 meses
MMF	Ensayo controlado aleatorizado abierto unicéntrico	Yunyun/2019/China	34 MMF 35 no MMF	Prednisona 0.8 mg/kg/día v.o. 4 semanas y disminución 5 mg cada 2 semanas hasta 7.5-10 mg/día v.o. ± MMF 1-1.5 g/día v.o. 6 meses	Prednisona 7.5-10 mg/día v.o. ± MMF 0.5 -1 g/día v.o. 6 meses

AZA: azatioprina, **CYC:** ciclofosfamida, **LFN:** leflunomida, **MTX:** metotrexato, **MMF:** micofenolato de mofetilo, **v.o:** vía oral, **i.m:** intramuscular, **s.c:** subcutáneo

Carruthers et al demostraron en un estudio prospectivo abierto con 30 pacientes la eficacia de este tratamiento con dos dosis de RTX de 1000 mg, obteniendo algún grado de mejoría de la enfermedad en el 97% y ausencia de brotes a 6 meses sin tratamiento corticoideo adyuvante entre los meses 2 a 6 en 77% de la muestra(104). Otros estudios retrospectivos han mostrado también altas tasas

de respuesta al tratamiento, así como aumento de tiempo libre de recidiva con infusiones de mantenimiento(105–107).

Terapias intervencionistas y cirugía

En algunas ocasiones puede ser necesario el tratamiento intervencionista con el emplazamiento de stents, por ejemplo, en caso de colangitis agudas graves por afectación hepato-biliar o catéteres doble J si hay disfunción renal severa por afectación retroperitoneal.

Una serie japonesa mostró que el tratamiento con stent biliares en adyuvancia con el tratamiento con GC fue seguro, siendo posible la retirada de los mismos en la gran mayoría de pacientes al mes sin nuevos episodios de disfunción(108). Cabe matizar que en el análisis de tratamientos y resultados del registro español de IgG4, la opción quirúrgica mostró peores tasas de respuesta en comparación con la adyuvancia de cirugía con corticoides, la terapia combinada de GC con AZA o la monoterapia corticoidea(109).

1.11 Seguimiento, control y pronóstico

Como ya hemos establecido, la IgG4-RD es una enfermedad que, aunque presenta buena respuesta a los fármacos, tiende a recidivar a lo largo de su evolución en porcentajes significativos que superan habitualmente el 25% de los afectados según series publicadas (93) por lo que será importante mantener un control prolongado a lo largo del tiempo de los pacientes.

Para valorar la actividad de la IgG4 se ha desarrollado una escala de actividad multidominio que se denominó IgG4 responder index (IgG4-RI)(110) basada en el Birmingham Vasculitis Activity Score(111). La actividad se mide añadiendo un valor a cada aparato posible afectado del 0-3:

- 0: normal o resuelto,
- 1: mejoría pero persistente,
- 2: nuevo o recurrencia sin tratamiento o sin cambios a pesar de tratamiento,
- 3: peor o nuevo a pesar de tratamiento

En caso de que se considere con necesidad de tratamiento urgente se dobla el valor del apartado y se suma la puntuación total. Cabe mencionar que esto es una modificación del diseño IgG4-RI inicial, puesto que éste tenía como limitaciones que podía infra o sobreestimar la actividad de la enfermedad en el seguimiento por el diseño de los valores, y además se incluía los valores de IgG4 sérica(112). Todas estas modificaciones han sido validadas a nivel internacional.

Además, durante estos años se han podido determinar ciertos factores de riesgo para las recaídas. La afectación multiorgánica de base, un IgG4-RI mayor de 9, la elevación sérica inicial de IgG4, IgE, IgG sérica total y eosinofilia o el aumento de plasmablastos CD19⁺CD27⁺CD20⁻CD38^{hi} y/o CD19⁺CD24⁻CD38^{hi} se han identificado en diversos artículos como factores de riesgo para recaídas(55,57,62,65–67,106,113).

Finalmente, un estudio estadounidense muy reciente ha aportado algo más de claridad al respecto de la mortalidad de esta enfermedad(6). Los pacientes afectados por IgG4-RD en comparación con sujetos no afectados controlados por el resto de variables muestran un incremento de mortalidad de los primeros 2.5 veces superior (HR 2.51, 95% CI 1.76-3.56). Los autores postulan que esto puede deberse tanto a la misma enfermedad como a complicaciones derivadas

de la terapia inmunosupresora o de agravamiento de factores de riesgo cardiovascular en relación con los GC.

2 Hipótesis y justificación de los estudios

La IgG4-RD es una enfermedad descrita en la primera década de este siglo, con importantes lagunas de conocimiento, sobre todo en cuanto a seguimiento y conducta clínica. Aunque su uso ha ido en aumento en la última década, los marcadores y escalas de las que disponemos en la actualidad para el seguimiento tienen limitaciones para establecer la actividad de la enfermedad de manera global y, en ciertos casos, distinguir daño crónico de inflamación persistente. El PET/TC es una técnica de imagen que puede ser útil en este contexto debido a su potencial para objetivar, no sólo la afectación morfológica, sino, al mismo tiempo, la afectación metabólica, lo cual puede servir para valorar respuesta a tratamiento. Pueden ser de gran ayuda las medidas semicuantitativas y volumétricas, así como el uso de escalas visuales, tal y como se hace en el campo de la hematología para la evaluación de los linfomas(114). Adicionalmente, el uso de estas medidas en PET/TC permitiría una valoración más objetiva interindividual y entre diferentes centros. Por lo tanto, postulamos que su uso puede suponer una mejora en la evaluación y seguimiento dentro de la IgG4-RD.

Además de en técnicas de imagen, en los últimos años han aparecido nuevos hallazgos en relación al tratamiento. En este sentido, han aparecido múltiples estudios que confirman la utilidad de diferentes fármacos ahorradores de corticoides. Desde el consenso de 2015 donde se planteaba el uso de GC y se dejaban otros tratamientos avanzados como una posibilidad en casos refractarios(91), existe la necesidad de adaptar el tratamiento a la nueva evidencia. Nuestro planteamiento es que la confección de unas recomendaciones terapéuticas actualizadas mediante el uso de la metodología

Delphi con expertos nos ha de permitir realizar un manejo de la IgG4-RD más preciso y ajustado a las características de cada paciente, en base a la experiencia en mundo real.

3 Objetivos

El objetivo principal de esta tesis doctoral es evaluar la utilidad del uso de diferentes medidas semicuantitativas y volumétricas de PET/TC para cuantificar la actividad inflamatoria de la IgG4-RD y su correlación con el IgG4-RI para después valorar su papel en el seguimiento actual de la enfermedad, revisando, actualizando y elaborando además recomendaciones de consenso no sólo en el manejo general sino en el tratamiento de inducción, mantenimiento e intervencionistas basadas en la evidencia más reciente y experiencia en la vida real.

Los objetivos secundarios son:

- Comparar el rendimiento de una escala visual adaptada de medida en PET/TC con el resto de las estudiadas.
- Estudiar el grado de acuerdo en las recomendaciones planteadas para el manejo de la IgG4-RD entre diferentes expertos europeos
- Creación de un algoritmo de manejo de la IgG4-RD

4 Material y métodos

Esta tesis doctoral se compone de dos trabajos publicados en revistas internacionales con revisión por pares. El primer artículo se titula “*Response to treatment in IgG4-related disease assessed by quantitative PET/CT scan*”(115) y el segundo “*Development of an algorithm for IgG4-related disease management*”(116).

4.1 PRIMER TRABAJO: *Response to treatment in IgG4-related disease assessed by quantitative PET/CT scan*”

Diseño del estudio y pacientes

Planteamos un estudio clínico retrospectivo para valorar la validez de diferentes parámetros medidos por PET/CT (semicuantitativos, volumétricos y cualitativos) para evaluar la respuesta al tratamiento en la IgG4-RD. Para ello, revisamos todos los pacientes recogidos en la base de datos de IgG4-RD del Hospital universitario Vall d’Hebron (Barcelona) desde julio de 2012 hasta octubre de 2018. Se seleccionaron pacientes con nuevo diagnóstico o con diagnóstico conocido de la enfermedad que estuvieran en brote. Se definió brote como aparición de actividad de la enfermedad en un nuevo órgano o empeoramiento de actividad pre-existente orgánica conocida en base a parámetros clínicos, bioquímicos y radiológicos correspondientes con un aumento de IgG4-RI ≥ 2 . Recogimos todos los episodios de brote que contaran al menos con 2 exploraciones con 18 F-FDG PET/TC: una de ellas realizada próxima al inicio del mismo y otra realizada tras al menos 3 meses de tratamiento. Se consideró respuesta completa cuando el IgG4-RI era igual a 0 o respuesta parcial como disminución de al menos un punto en esta escala. La indicación de esta prueba

se había decidido en base a práctica clínica habitual por su médico tratante y todos los pacientes habían sido reclutados en un registro prospectivo aprobado.

Variables clínicas y epidemiológicas

Se revisó la historia clínica de los pacientes seleccionados y se recogieron de manera retrospectiva datos clínicos (edad, sexo, raza y órganos afectados de los sujetos), analíticos (VSG, PCR e IgG4 sérica) en brote y remisión de aquellos que lo tuvieran y se registraron los tratamientos que se habían usado en cada caso. Se calculó el IgG4-RI correspondiente con el PET/TC basal y el de seguimiento, de acuerdo al artículo de Wallace et al(110).

PET/TC

El protocolo estandarizado de la realización de PET/TC requería un mínimo de 6 horas de ayuno previo a la administración endovenosa de 3.7 MBq/Kg (222-370 MBq) de 18 F-FDG. Los valores de glucosa debían ser menores de 140 mg/dL en todos los casos antes de la administración del radiofármaco. Las imágenes se obtuvieron usando una máquina Siemens Biograph mCT (*Siemens Medical Solutions*, Erlangen, Alemania), que combina un TC espiral de 64 cortes (210 KeV, 120 mAs, dosis CARE) con un PET. La prueba incluía el área corporal desde cráneo hasta el tercio superior de ambos fémures y la adquisición de las imágenes se realizó 60 minutos tras la infusión de la glucosa marcada. Todas las pruebas fueron interpretadas por un médico especialista en Medicina Nuclear usando un terminal informático Syngo.via (*Siemens Medical Solutions*, Erlangen, Alemania). El informe del PET/CT se hizo basándose en las recomendaciones de Lugano de 2011, donde se establecieron nuevos estándares de atención para evaluación y seguimiento de linfomas con mayor protagonismo de esta prueba

en contraposición con las clasificaciones previas y que son en la actualidad consideradas la referencia en este campo(71,117,118). Las variables de imagen que se recogieron fueron el tamaño de la lesión, el SUV máximo y el SUV medio, el TLG, el MTV y una valoración visual mediante una adaptación de la escala de Deauville (aDS: adapted Deauville Score)(114), validada para su uso en el seguimiento de linfomas Hodgkin y no Hodgkin(119), que consiste en una escala de 5 puntos dependiendo del grado de captación en comparación con mediastino e hígado como se describe a continuación.

- 1: no captación,
- 2: captación menor al mediastino,
- 3: captación mayor que el mediastino, pero menor que el hígado,
- 4: captación moderadamente mayor que el hígado,
- 5: captación marcadamente mayor que el hígado y/o nuevas lesiones.

Los parámetros volumétricos se calcularon utilizando un proceso de trabajo semiautomatizado personalizado en el software MIM encore (*MIM Software inc, Cleveland, Ohio*). Los contornos de todas las lesiones hipermetabólicas fueron automáticamente creados con un umbral fijado al 41% del SUV máximo. La valoración visual de las imágenes del PET se escaló a un valor fijo de SUV de 2.5. Al valorar respuesta mediante el aDS, se consideró completa cuando su valor era igual a 1 y parcial si había una disminución de al menos un punto en la escala.

Análisis estadístico

El software utilizado para el análisis estadístico fue STATA 14.0. Las variables pareadas dicotómicas fueron analizadas mediante el test de McNemar y las

continuas fueron comparadas usando t de Student. Para valorar la correlación entre variables continuas se usó el coeficiente de correlación de Spearman.

4.2 SEGUNDO TRABAJO: "Development of an algorithm for IgG4-related disease management"

Revisión de la literatura

En este trabajo, nos planteamos como objetivo sintetizar la práctica clínica habitual al respecto de la IgG4-RD desde la perspectiva de múltiples expertos europeos de diferentes especialidades y proporcionar recomendaciones de consenso en la conducta clínica y terapéutica de esta patología.

Se realizaron 2 revisiones de la literatura en preparación previas a la confección de este consenso. En primer lugar, se realizó una revisión sistemática de 2020 que encontró evidencia de nuevos tratamientos más allá de los glucocorticoides y reclamaba la necesidad de llegar a un nuevo consenso actualizado(103). Un año más tarde, se realizó una nueva revisión sistematizada de la literatura en colaboración con expertos europeos en la materia, algunos de los cuales formaron también parte del grupo de trabajo de IgG4-RD de la ACR/EULAR para crear los criterios clasificatorios(89), centrándose en los fármacos ya probados, así como futuros potenciales tratamientos(120).

Procedimiento del ejercicio Delphi

Formamos un comité de coordinación, dirigido por la investigadora de esta tesis ayudada por sus directores, elaborando diferentes enunciados y cuestiones al respecto de diferentes categorías de evaluación, tratamiento y seguimiento en IgG4-RD. Se les pidió a diferentes expertos europeos su participación. Se aportó a los participantes la literatura que apoyaba los mismos, así como el grado de evidencia de cada uno. Algunas aseveraciones, donde se identificó falta de evidencia en la literatura, se elaboraron basándose en nuestra práctica habitual

y experiencia, los cuales fueron matizados a lo largo de las diferentes rondas del ejercicio. Se realizaron un total de 3 rondas entre septiembre de 2021 y enero de 2022 de manera digital elaborando los cuestionarios con la ayuda de Google Forms®.

En la primera ronda se solicitó a todos los expertos contactados datos demográficos, de afiliación y de experiencia en el campo, así como su grado de acuerdo con cada una de las recomendaciones propuestas a través de una escala Likert de 9 puntos (siendo 1 completamente en desacuerdo, 5 ni de acuerdo ni en desacuerdo, y 9 completamente de acuerdo). Se consideró acuerdo si al menos el 75% de los participantes concordaban con el enunciado aportado (una puntuación en la escala Likert de 6 o mayor). También se realizaron diferentes preguntas con múltiple elección o abiertas para valorar las preferencias y diferentes formas de trabajo.

En la segunda ronda se les aportó los resultados de acuerdo de la ronda previa, así como recomendaciones modificadas en caso de ausencia de consenso previo o falta de clarificación en la primera ronda y nuevas preguntas para indagar en algunos temas que se habían introducido según sugerencias.

La tercera ronda se llevó a cabo para aclarar algunos enunciados finales. En último lugar se realizó una encuesta para determinar el grado de acuerdo con un algoritmo que integraba las recomendaciones más importantes.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos de los Google Forms® se introdujeron en una base de datos SPSS 22.0. El análisis estadístico se hizo utilizando este programa. Se informó el grado de consenso como el porcentaje de expertos que estaban de acuerdo

con la recomendación (Likert ≥ 6) y la mediana de acuerdo (0-9) usando la desviación estándar como medida de dispersión. Las preferencias para variables cualitativas de otras preguntas se expresaron como número y porcentaje de expertos que elegían una opción. El nivel de evidencia para cada enunciado fue puntuado de acuerdo con el centro Oxford para la Medicina basada en la Evidencia(121) y la fuerza de recomendación seguía las recomendaciones de las guías de la EULAR(122). Todas aquellas aseveraciones elaboradas de manera personalizada sin respaldo de la literatura fueron marcadas y no puntuadas.

5 Resultados

5.1 PRIMER TRABAJO: *Response to treatment in IgG4-related disease assessed by quantitative PET/CT scan*

En total se recogieron los datos de 18 pacientes, con un total de 23 brotes. La mediana de edad al diagnóstico fue de 55 años, y el 39% de ellos eran mujeres. Todos ellos cumplían criterios diagnósticos histológicos ICC y 17 de ellos (94%) los criterios clasificatorios de ACR/EULAR.

Caracterización de los brotes

La media de afectación de órganos de los brotes fue de 1.8 (rango 1-5), siendo los más afectados: ganglios linfáticos (35%), aorta y retroperitoneo (26%), vía biliar (17%), páncreas y glándulas salivares (13%), presentando daño de otros órganos en menor frecuencia. Todos los brotes se encuentran caracterizados en la Tabla 4.

La media de puntuación de IgG4-RI pretratamiento fue de 5.2 (rango 2-12). En cuanto a los parámetros analíticos, 18 de 23 contaban con VSG pre y postratamiento, al igual que PCR; mientras que 19 de 23 episodios tenían IgG4 sérica en ambos momentos, estando elevada en el momento del brote en 9 de estos (47%). Los diferentes parámetros clínicos y analíticos se encuentran reflejados en la Tabla 5.

Todos los brotes o recaídas fueron tratados con GC con dosis equivalentes de prednisona en torno a 40-60 mg/día, con descenso individualizado a criterio del médico tratante. En algunos casos se asoció tratamiento con FAMEs (RTX 1 g, 2 infusiones separadas por 2 semanas 30%, AZA 50-125 mg/d 22%, MMF 500-1500 mg/d 9%, MTX 10 mg/sem 4%).

Tabla 4. Características de los brotes de IgG4-RD antes y después del tratamiento

	Órgano afectado	SUV _{max0}	SUV _{max1}	MTV ₀	MTV ₁	TLG ₀	TLG ₁	aDS ₀	aDS ₁	IgG4-RI ₀	IgG4-RI ₁
1	Mesenterio*	8.1	3.4	83	0	408	0	5	2	4	1
2	Aorta*	10	8	105	9.4	697	61	5	4	4	1
3	Aorta*	13.7	8.5	101	16	636	86	5	4	2	2
4	Retroperitoneo*, ganglios linfáticos	4.7	2.7	1.5	0	2.3	0	3	1	8	1
5	Aorta*	11.7	9.5	1.16	1	5.6	4	5	5	3	3
6	Retroperitoneo*	3.8	2.8	2.4	0	6	0	3	2	2	2
7	Retroperitoneo*	10.1	5.4	25.3	6	151	18	5	4	2	1
8	Aorta*, pleura	11.8	6.6	142	0	724	0	5	4	8	4
9	Ganglios linfáticos*, paquimeninges, mediastino	15.5	2.2	4.7	0	33	0	5	1	10	1
10	Riñón*, ganglios linfáticos	12.3	2	15	2.2	68.7	9.4	5	1	4	2
11	Retroperitoneo*, pulmón	8.2	2.8	7.3	0	40	0	5	2	5	2
12	Retroperitoneo*, pulmón	8.4	4.5	7.7	0	41	0	5	3	4	1
13	Ganglios linfáticos*, conductos biliares	11	2.7	11.7	0	97.7	0	5	3	8	6
14	Órbita*	8.5	6.4	8	2	35	7	5	4	3	1
15	Aorta*	9.5	7.1	38	0	186	0	5	4	8	2
16	Aorta*	10.3	7	9.9	1.3	36	4.9	5	4	4	2
17	Tiroides*	12	4.5	54.9	1.4	386.5	6.7	5	4	2	1
18	Órbita*	7	3.5	5	0	15	0	5	2	2	0
19	Ganglios linfáticos*, páncreas, glándulas salivales, vesícula biliar	6.5	4.2	1.1	0	4.4	0	4	3	8	2
20	Vesícula biliar*	6.5	0	1.4	0	5.31	0	4	1	2	1
21	Retroperitoneo*	6.2	5.1	1.1	1	5.64	4	4	4	6	2
22	Arterias (mesentérica)*, ganglios linfáticos	9.1	2.7	43	0	232.8	0	5	2	12	4
23	Glándulas salivales*, páncreas, ganglios linfáticos, conductos biliares	3.4	5.6	10	1	33	3	3	3	8	5

* Indica el órgano con la mayor captación de glucosa usado para calcular SUV Máx

0 indica resultados basales; 1, seguimiento

SUV: Standard uptake value, MTV: Metabolic tumor volume, TLG: Total lesion glycolysis, aDS: adapted Deauville scale, IgG4-RI: IgG4 responder index

Tabla 5. Valoración cuantitativa de PET/TAC en pacientes con IgG4-RD antes y después de tratamiento

	Antes	Después	p	Correlación con IgG4-RI, r (p)
N. de órganos afectados	1.8	1.3	0.1	No aplicable
IgG4-RI	5.2	2	<0.001	No aplicable
VSG, mm/h	79.7	19.9	0.08	r = 0.504 (P = 0.001)
PCR, mg/dL	2.5	1	0.1	r = 0.307 (P = 0.051)
IgG4 en suero, mg/dL	478.8	86.4	0.1	r = 0.356 (P = 0.022)
Diámetro de la lesión principal, mm	29.6	19.2	0.09	r = 0.062 (P = 0.718)
SUVmax	9.1	4.7	<0.001	r = 0.422 (P = 0.004)
SUVmean	3.5	2.2	<0.001	r = 0.233 (P = 0.123)
aDS	4.7	2.9	<0.001	r = 0.457 (P = 0.002)
TLG	167.3	8.9	0.002	r = 0.352 (P = 0.017)
MTV	29.5	1.8	0.002	r = 0.347 (P = 0.018)

IgG4-RI: IgG4 responder index, VSG: velocidad de sedimentación globular, PCR: proteína C reactiva, SUV: *standard uptake value*, aDS: *adapted Deauville scale*, TLG: *total lesión glycolysis*, MTV: *metabolic tumor volume*

Respuesta al tratamiento y 18F-FDG PET/TC

En cuanto al PET/TC, la mediana de tiempo hasta la exploración en remisión de los diferentes episodios recogidos fueron de 7 meses (rango 3-31 meses) que en 18 de los casos se realizó tras retirada de tratamiento y en el resto con terapia de mantenimiento en diferentes esquemas (n=5. 2 con AZA 100-125 mg/d asociado a GC 5 mg/día, 3 solo con GC en mantenimiento entre 2.5-15 mg/d). Según puntuación de IgG4-RI, se observó respuesta en 87% de los casos (completa o IgG4-RI = 0 en 1 caso y parcial o IgG4-RI con reducción ≥ 1 punto en 19 casos), con 3 casos que se consideraron como no-respondedores. En cambio, al evaluar respuesta mediante aDS se consideró respuesta completa en 4 casos (aDS = 1) y parcial en 16 (aDS con reducción ≥ 1 punto). En los episodios catalogados como sin respuesta mediante la aDS, se constató reducción del

SUV máximo. No se observó una reducción significativa de ninguno de los parámetros analíticos valorados (VSG, PCR, IgG4 sérica) si bien todos tendían al descenso durante el control. En contraposición, al valorar los parámetros de imagen recogidos, se observó una reducción evolutiva estadísticamente significativa en todos ellos (SUV Máximo, SUV medio, aDS, TLG y MTV) excepto en el diámetro de la lesión principal, el cual, aunque también había disminuido, no alcanzó la significación estadística. Finalmente, se observó una correlación positiva con IgG4-RI para todas las medidas de imagen al ser analizadas de manera independiente excepto por el SUV medio, no así al evaluarlos como datos pareados.

5.2 SEGUNDO TRABAJO: *“Development of an algorithm for IgG4-related disease management”*

Un total de 9 expertos de diferentes especialidades de 4 países europeos (Francia, Italia, Reino Unido y España), los cuales siguen en su consulta un mínimo de 40 pacientes y tienen una trayectoria investigadora consolidada en IgG4-RD participaron en este ejercicio Delphi. Los enunciados seleccionados se distribuyeron en cuatro categorías: tratamiento de inducción (ver Tabla 6), tratamiento de mantenimiento (ver Tabla 7), tratamiento no farmacológico (ver Tabla 8) y recomendaciones generales (ver Tabla 9).

En los siguientes párrafos se muestran los aspectos más importantes de los mismos y evidencias que los respaldan.

Tratamiento de inducción

El espectro clínico de la IgG4-RD puede ser variado y hay que tener en consideración los órganos afectados y el grado de afectación para decidir si es preciso el inicio de tratamiento o si, en cambio, no sólo hay que iniciarlo, sino que, además, debería ser de manera urgente(51). Ningún estudio actual explora la carga mínima de enfermedad que se requiere para comenzar tratamiento farmacológico. La afectación de ciertos órganos como el páncreas o los riñones pueden suponer un mal pronóstico y en estos contextos clínicos no se discute la necesidad de iniciar terapia de manera temprana(50). Dentro de éstos, identificamos cuadros clínicos posibles que por su riesgo inminente de desarrollo de complicaciones graves precisarían de un tratamiento urgente como pudiera ser la paquimeningitis sintomática o la afectación orbitaria con compresión de nervio óptico asociado, entre otros. En el otro extremo, en ciertos casos seleccionados con afectación única como por ejemplo el engrosamiento

glandular submandibular asintomático, la gran mayoría de expertos consideró que un control estrecho podría ser una estrategia válida a seguir.

En cuanto a la terapia a elegir, todos los expertos estuvieron totalmente de acuerdo en que los GC continúan siendo la primera línea terapéutica, en torno a 0.5-0.6 mg/kg/día de acuerdo con la literatura(95). El objetivo después del inicio de esta terapia sería conseguir la reducción progresiva de la pauta de GC hasta la retirada completa o hasta una pauta de mantenimiento a dosis bajas, pero no existe una pauta estandarizada de bajada. Basado en estudio previo con GC en monoterapia, se alcanzó el consenso de una pauta inicial a la dosis máxima elegida durante 4 semanas con disminución posterior progresiva de 5 mg cada 2 semanas hasta alcanzar el equivalente a 7.5 mg de prednisona(94), si bien esta puede ser personalizable y se acepta el ajuste de este período de inducción según el perfil de paciente, los factores de riesgo de recidiva y, sobre todo, de la reducción del mismo en caso de eventos adversos con esta terapia.

Por otro lado, atendiendo a la tasa de recidivas y la necesidad en algunos casos de reducir la terapia con GC por toxicidad asociada, los clínicos consultados estaban a favor de considerar el tratamiento de inducción combinado con FAMES directamente (AZA, MTX, MMF, LFN, ciclofosfamida...), habiendo diferentes niveles de evidencia científica según la molécula utilizada(103).

Aunque se planteó la opción de realizar terapia de inducción directamente con RTX, ésta no alcanzó el umbral de acuerdo establecido, teniendo como evidencia principal un único ensayo clínico abierto ya descrito previamente en esta tesis(104). En una pregunta directa a los participantes en cuanto al uso de RTX en el tratamiento de inducción, dos tercios de los encuestados lo realizaban

siempre concomitantemente con GC oral, mientras el resto ocasionalmente omitían los esteroides.

Tabla 6 Consenso de los enunciados sobre el tratamiento de inducción en IgG4-RD

Enunciado	% de consenso	Mediana (DE) del nivel de consenso	Nivel de evidencia / Grado de recomendación
1. Pacientes con IgG4-RD asintomática que afecta a un solo órgano con una mínima cantidad de tumor/masa y una baja probabilidad de desarrollar disfunción del órgano a largo plazo podrían no requerir tratamiento	77.7	8 (2.7)	NA (Opinión de experto)
2. Pacientes con IgG4-RD sintomática que afecta un órgano diana o con alta probabilidad de disfunción del órgano a largo plazo requieren tratamiento	100	9 (0)	3/C
3. Presentaciones de IgG4-RD que justifican tratamiento emergente (inmediato) debido al riesgo de desarrollar complicaciones severas son: aortitis con aneurisma o isquemia de tejidos asociados; fibrosis retroperitoneal con lesión aguda del riñón; nefritis tubulointersticial con lesión aguda de riñón; paquimeningitis sintomática; enfermedad orbital que causa compresión del nervio óptico; compromiso pancreatobiliar que produce ictericia; y compromiso del pericardio o de la arteria coronaria	100	9 (0.4)	4/D
4. Adicionalmente, otras presentaciones de IgG4-RD pueden justificar comenzar el tratamiento con rapidez, pero no inmediatamente, incluyendo: aortitis sin aneurisma o isquemia de tejidos asociados; fibrosis retroperitoneal sin lesión aguda del riñón; nefritis tubulointersticial sin lesión aguda de riñón; paquimeningitis asintomática	100	9 (1)	NA (Opinión de experto)
5. El tratamiento de inducción para IgG4-RD debe ajustarse a las comorbilidades del paciente, la extensión de la enfermedad y a la presencia de indicadores de riesgo de recaída	88.8	9 (1.3)	3/C
6. La primera línea de tratamiento de la terapia de inducción para IgG4-RD son GC, solos o en combinación con otros agentes ahorradores de esteroides	100	9 (0.5)	2a/B
7. La dosis inicial de inducción de GC en IgG4-RD es generalmente 0.5-0.6 mg/Kg/día	100	9 (0.4)	1b/A
8. En caso de disfunción severa del órgano secundario a IgG4-RD (p. ej. hidronefrosis con lesión aguda de riñón, ictericia o paquimeningitis sintomática), las dosis de GC se pueden incrementar ocasionalmente hasta 1 mg/Kg/día oralmente o intravenoso	100	8 (0.8)	NA (Opinión de experto)
9. Los GC para IgG4-RD generalmente se empiezan oralmente a la dosis máxima elegida durante 4 semanas. Después se irá reduciendo progresivamente (p. ej. en 5 mg cada 2 semanas) hasta alcanzar una dosis de mantenimiento ≤ 7.5 mg/día	88.8	8 (1.3)	1b/A
10. La duración del tratamiento de inducción con GC se debe ajustar de acuerdo al compromiso del órgano o a la presencia de indicadores de riesgo de recaída, independientemente de la duración total del tratamiento de mantenimiento con prednisona	77.7	8 (2.8)	NA (Opinión de experto)
11. La duración del tratamiento de inducción de GC y la de mantenimiento se deben ajustar en caso de efectos secundarios relacionados con GC o en pacientes con alta probabilidad de desarrollarlos	100	9 (0.5)	NA (Opinión de experto)
12. El ritmo de reducción de dosis de GC puede individualizarse	100	8 (0.8)	NA (Opinión de experto)

13. Alternativamente RTX se puede usar como primera línea de tratamiento de inducción para IgG4-RD	55.6	7 (2.8)	2b/B
--	------	---------	------

IgG4-RD: IgG4 related disease GC: Glucocorticoides, RTX: rituximab, DE: desviación estándar, NA: no aplicable

Tratamiento de mantenimiento

El tratamiento de mantenimiento puede ser necesario en muchos casos por la probabilidad elevada de rebrotes. La identificación de factores de riesgo de recidiva en los pacientes puede ayudar a determinar que individuos pueden beneficiarse de un tratamiento de mantenimiento de entrada.

La presencia basal de niveles elevados de IgG4, IgE e IgG total sérica, eosinofilia, afectación multiorgánica, un IgG4-RI > 9 o el contaje elevado absoluto de plasmablastos CD19⁺CD27⁺CD20⁻CD38^{hi} y/o CD19⁺CD24⁻CD38^{hi}, fueron considerados por nuestros encuestados como indicadores de recaída y motivo suficiente para considerar la terapia de mantenimiento (55,57,62,65–67,106,113).

Aunque la terapia de mantenimiento debe ser ajustada a las características, extensión de enfermedad y comorbilidades de los pacientes, el consenso es que debe basarse en GC (en dosis ≤7.5 mg/día) siendo opcional la adición de fármacos ahorradores de corticoides (biológicos o FAMES).

En cuanto a las preferencias de los expertos que participaron en este estudio en relación a la elección en la adición de fármacos ahorradores de GC para mantenimiento, en primera línea el 67% eligió RTX y el 33% MMF; en segunda línea en orden de preferencia seleccionaron AZA (56%), MTX (33%) y MMF (11%); y finalmente MTX (50%), AZA (25%) y RTX (25%) en tercera. El 67% de ellos, en caso de haber indicación para tratamiento de mantenimiento, optaba por el inicio simultáneo de terapia combinada en el momento de la inducción y el

78% votó por mantenerlo al menos durante 2 años. Por último, en caso de brote en un paciente que ya se encontrara con tratamiento de mantenimiento, tras reinducción con GC, la mayoría optaba por cambio de tratamiento en vez de aumento de dosis del previo (78%).

Tabla 7 Consenso de los enunciados sobre el manejo del tratamiento de mantenimiento para IgG4-RD

Enunciado	% de consenso	Mediana (DE) del nivel de consenso	Nivel de evidencia / Grado de recomendación
14. El tratamiento de mantenimiento está justificado en algunos pacientes, especialmente aquellos con factores de riesgo de recaída incluyendo: IgG4 sérica elevada; compromiso sistémico/multiorgánico (2 o más órganos); IgG4-RI > 9; IgE sérica elevado; eosinofilia; IgG sérica total elevada; y/o elevación absoluta de plasmablastos CD19 ⁺ CD27 ⁺ CD20 ⁺ CD38 ^{hi} o CD19 ⁺ CD24 ⁺ CD38 ^{hi}	100	9 (1)	2a-3/C
15. El tratamiento de mantenimiento de IgG4-RD debe ser ajustado a las comorbilidades del paciente, extensión de la enfermedad y a la presencia de indicadores de recaída	100	9 (0.3)	NA (Opinión de experto)
16. El tratamiento de mantenimiento se basa en GC (\leq 7.5 mg/día) con o sin agentes ahorradores de GC (biológicos o FAMES)	77.7	8 (2.9)	1b-4/B

IgG4-RD: IgG4 related disease, IgG4-RI: IgG4 responder index, GC: Glucocorticoides, FAME: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, DE: desviación estándar, NA: no aplicable

Tratamiento no farmacológico

Aunque los clínicos consultados reconocen que ciertos procedimientos intervencionistas pueden ser necesarios en situaciones concretas de gravedad (como *stents* biliares en contexto de colangitis obstructivas o colocación de catéteres doble J en hidronefrosis por fibrosis retroperitoneal), estos tratamientos siempre deben ser complementarios a la terapia farmacológica, la cual si es aplicada rápidamente puede hacer innecesarias estas actuaciones(123). Se

reconoce también que la cirugía puede ser útil para tratamiento en algunas afectaciones de predominio más fibrosante.

Tabla 8 Consenso de los enunciados sobre tratamiento no farmacológico en IgG4-RD

<i>Enunciado</i>	<i>% de consenso</i>	<i>Mediana (DE) del nivel de consenso</i>	<i>Nivel de evidencia / Grado de recomendación</i>
<i>17. Procedimientos no farmacológicos como prótesis biliar/ureteral o derivación ventriculoperitoneal pueden ser útiles en ciertas situaciones con compromiso grave del órgano secundario a obstrucción de conducto</i>	88.8	9 (2.3)	4/D
<i>18. Las terapias no farmacológicas son complementarias al tratamiento farmacológico y no deberían sustituirlo</i>	88.8	9 (1.3)	4/D
<i>19. La resección quirúrgica puede ser útil tanto para el diagnóstico como para el tratamiento en pacientes seleccionados de IgG4-RD con presentaciones de un sólo órgano</i>	77.7	8 (3.1)	NA (Opinión de experto)

IgG4-RD: *IgG4 related disease*, DE: desviación estándar, NA: no aplicable

Consideraciones generales

Aunque todavía hay muchas incógnitas al respecto del seguimiento en la IgG4-RD, la utilización del IgG4-RI parece útil para monitorizar la respuesta (109). Asimismo, los expertos consultados consideraron que obtener muestras para análisis sanguíneos, así como pruebas de imagen tanto previo como tras tratamiento es recomendable. Se asume, a pesar de lo anterior, que no todos los biomarcadores descritos pueden estar al alcance de todos los centros y también se admite el uso de diferentes pruebas de imagen bajo este criterio y teniendo en cuenta los órganos que se pretenden evaluar. Si bien la RM puede ofrecer una ventaja en localizaciones como el sistema nervioso central, en general nuestros consultores fueron parciales al uso de PET/TC en caso de disponibilidad, dada la evidencia de estudios recientes que indican que puede

ayudar a identificar con mayor precisión la extensión y actividad de la enfermedad y evaluar respuesta(72,73,115).

El control y prevención de complicaciones derivada del uso de glucocorticoides, o de infecciones secundarias a la inmunosupresión es recomendable según los expertos y hay varias guías validadas para ello(122,124–126).

Finalmente, el tiempo de seguimiento para estos pacientes, en vista de la falta de información a día de hoy, sería de por vida para un 78% de los encuestados.

Tabla 9 Consenso de los enunciados sobre consideraciones generales durante el tratamiento de IgG4-RD

<i>Enunciado</i>	<i>% de consenso</i>	<i>Mediana (DE) del nivel de consenso</i>	<i>Nivel de evidencia / Grado de recomendación</i>
20. Se debería llevar a cabo una evaluación clínica extensiva y calcular el índice de respuesta de IgG4-RD antes de comenzar tratamiento y en cada visita	100	9 (1.2)	4/D
21. Antes de empezar tratamiento es aconsejable obtener muestras de sangre para analizar los distintos marcadores de recaída	100	9 (0.3)	NA (Opinión de experto)
22. En la valoración inicial de un paciente con IgG4 debería considerarse el estudio de imagen de cuerpo completo (TC o PET/TC con 18-F FDG si está disponible) para descartar compromiso de otros órganos	100	9 (0.7)	NA (Opinión de experto)
23. Los análisis de sangre de seguimiento deben incluir generalmente: hemograma, función renal y hepática, velocidad de eritrosedimentación o proteína C-reactiva y IgG4 sérica	100	9 (0.9)	4/D
24. Dependiendo del entorno clínico y la disponibilidad pueden solicitarse IgE sérica, IgG sérica total, determinación de C3 y C4 o plasmablastos CD19 ⁺ CD27 ⁺ CD20 ⁺ CD38 ^{hi} o CD19 ⁺ CD24 ⁺ CD38 ^{hi}	100	9 (0.9)	2a-4/C
25. Se debería hacer una prueba de imagen del órgano(s) comprometido(s) para valorar la respuesta del tratamiento entre 4 y 6 meses después de iniciar tratamiento	100	8 (1)	NA (Opinión de experto)
26. El momento de realización de las pruebas de imagen se pueden individualizar de acuerdo con la gravedad de las manifestaciones	100	9 (0.3)	NA (Opinión de experto)
27. El TC es una herramienta útil para evaluar el compromiso orgánico en IgG4-RD y está disponible en la mayoría de los centros	100	9 (0.5)	4/D
28. El PET/TC con 18-FDG es una herramienta útil para evaluar el compromiso del órgano en IgG4-RD. Puede aportar información adicional para valorar la actividad de la enfermedad	100	9 (0.3)	3/C
29. Debido a particularidades estructurales, algunos de los órganos comprometidos por IgG4-RD como el hígado, los conductos biliares o las meninges pueden precisar evaluación con RM	100	9 (0.3)	4/D
30. Se deben tomar precauciones estándar ajustadas a cada tratamiento específico antes de empezar un tratamiento para IgG4-RD incluyendo hemograma, función renal y hepática, vacunas, control de infecciones oportunistas, enfermedades infecciosas latentes, evaluación ósea y control glicémico	100	9 (0.3)	1a-3/C
31. En pacientes en riesgo se sugiere hacer screening para enfermedades infecciosas importadas antes de iniciar el tratamiento para IgG4-RD	100	9 (0.7)	NA (Opinión de experto)

IgG4-RD: IgG4 related disease TC: tomografía computarizada, PET/TC: Tomografía por emisión de positrones/TC, RM: resonancia magnética, 18-F FDG: 18-F fludeoxiglucosa, DE: desviación estándar, NA: no aplicable

6 Discusión

A pesar de que el nivel de conocimiento con respecto a la IgG4-RD ha aumentado exponencialmente en los últimos años, siguen existiendo múltiples áreas de incertidumbre respecto a su tratamiento y seguimiento. Entre los factores que contribuyen a ellos están la variabilidad de presentación y evolución, los diferentes fenotipos con distintas características, el conocimiento incompleto de su etiopatogenia, o la ausencia de estudios investigando pautas precisas de seguimiento en la práctica clínica habitual.

En el proyecto doctoral previo en el que participaron ambos directores de esta tesis(127), ya se inició un acercamiento al estado de la IgG4-RD en nuestro entorno, así como la efectividad de diferentes modalidades de tratamiento y el uso del IgG4-RI. Desde nuestro grupo de trabajo se identificaron como futuras líneas de trabajo la valoración del uso del PET y la necesidad de nuevos consensos. En la tesis actual hemos dado continuación a dichas investigaciones.

Actualmente contamos con una única escala de actividad validada, el IgG4-RI. Se trata de una escala clínica que valora múltiples categorías orgánicas en términos de estabilidad, mejoría o empeoramiento para dar una puntuación final. Aunque su uso es útil para valorar la actividad global, la existencia de lesiones residuales puede suponer un problema al puntuar correctamente los apartados y diferenciar adecuadamente entre daño crónico y afectación activa, lo cual supone que en muchas ocasiones se observen puntuaciones bajas pero superiores a cero de manera persistente, a pesar de la aparente remisión clínica(109). Por ello, es susceptible de mejorarse con otras herramientas que proporcionen mayor exactitud al cálculo.

Estudios previos ya han mostrado el potencial papel que jugaría el PET/TC en diferentes aspectos. Un estudio francés analizó retrospectivamente los PET/TC realizados dentro de su registro nacional de pacientes afectados por IgG4-RD en 2014 y observó una mayor sensibilidad para la detección de distintas lesiones comparado con el TC convencional (83% vs 73%)(73). Además, objetivaron que las lesiones metabólicamente activas tendían a desaparecer tras el inicio de tratamiento en 7 de los 12 paciente evaluados, si bien es cierto que el valor SUV máximo de las mismas no estaba disponible en todos ellos. También ese año, Zhang et al(72) diseñaron el primer estudio prospectivo donde se evaluaba el rendimiento del PET/TC con estudios basales y evolutivos tras 2-4 semanas de tratamiento con GC en pacientes en brote. La medida que usaron fue el TLG, constatándose un descenso drástico de éste en todos los casos, con una respuesta metabólica completa en 21 casos (72%) y parcial en el resto. Por otro lado, aunque objetivaron una disminución de los niveles séricos de IgG4, que en su estudio estaba elevado al inicio en todos los casos, no observaron una correlación significativa con el TLG. Estos resultados son similares a los de nuestro trabajo, donde se observó en la mayoría de casos una disminución del metabolismo de las lesiones y el TLG se redujo de 167 a 9 de manera global. En nuestro trabajo, al igual que en el de Zhang tampoco se encontró una correlación significativa con la IgG4 sérica, si bien en nuestro estudio no estaba recogido en todos los pacientes y entre ellos, solo 9 de 18 lo tenían elevado en el momento inicial. Otro estudio japonés retrospectivo con una muestra reducida tampoco mostró correlación entre los valores de TLG y la IgG4 sérica, aunque sí encontraron correlación con otro marcador menos utilizado, el receptor soluble de IL-2(74).

En contraposición a lo anterior, sí que parece que podría haber una relación entre la actividad metabólica medida por PET/TC y los plasmablastos circulantes. En 2017, en un estudio prospectivo italiano, Berti et al(75) reclutaron un total de 20 pacientes con un PET/TC basal, aunque sólo 10 de los mismos tuvieron una segunda exploración evolutiva tras tratamiento. En este caso, en contraste con los artículos previos, se valoró el SUV medio corregido por efecto de volumen parcial, así como el valor de TLG total y TLG excluyendo ganglios linfáticos, pretendiendo con ello una cuantificación más precisa al disminuir la influencia del tamaño de la lesión diana. En cuanto a resultados, observaron una correlación significativa entre los plasmablastos circulantes y el SUV corregido, así como el TLG excluyendo ganglios, que no el total. También constataron una disminución evolutiva global en los parámetros metabólicos en los casos en los que se hizo una exploración sucesiva. En este caso, al igual que lo referido en los trabajos previos y el nuestro, no se observó una correlación con la IgG4 sérica. Como ya se ha manifestado previamente, la utilidad de la IgG4 sérica para valorar actividad es controvertida en la actualidad(57) mientras que los parámetros metabólicos parecen correlacionar mejor tanto en nuestro artículo como en la literatura revisada. De forma remarcable, y en contraste con nuestro estudio, no vieron una correlación entre las medidas del PET/TC con el IgG4-RD RI. Esto podría explicarse porque utilizaron la versión del índice inicial y todavía no validado(112), con sus limitaciones, y a que su muestra es más reducida comparativamente.

Como novedad con respecto a los estudios previos, no sólo utilizamos como comparador el IgG4-RI validado, si no que aparte de valorar medidas cuantitativas y semicuantitativas más comunes, como el SUV máximo y el TLG

total, incluimos por primera vez en esta patología el uso de una escala visual, el aDS. Esta escala está adaptada con respecto a la escala visual utilizada en los linfomas, donde ha demostrado un buen rendimiento tanto en la evaluación inicial como en el seguimiento(71,117). Además, presenta la ventaja de ser fácilmente reproducible e interpretable entre distintos profesionales y equipamiento, con un alto grado de concordancia demostrado en estudios sobre procesos linfoproliferativos(118).

También valoramos otros parámetros metabólicos no explorados previamente en IgG4-RD, como el MTV, un parámetro cuantitativo que puede aportar una medida más exacta de actividad y que ha demostrado en patología linfoproliferativa tener un valor pronóstico tanto al diagnóstico(128) como en el seguimiento(119), por lo que son utilizados a la hora de definir los tratamientos.

Nuestros resultados se encuentran limitados por tratarse de un estudio con una muestra pequeña y de carácter retrospectivo, siendo esto último el motivo por el que las pruebas sucesivas se realizaron en diferentes intervalos de tiempo. Además, los pacientes presentaron una mejoría similar y, por lo tanto, a nivel estadístico hubo una ausencia de rango dinámico de severidad que limita el análisis de los resultados.

A pesar de ello, contamos con ventajas, como el hecho que se realizara con pacientes de un único centro por el mismo equipo tratante y evaluador de la imagen de PET/CT, así como que todos los pacientes estaban diagnosticados mediante biopsia, siguiendo los criterios del ICC.

De forma innovadora, junto con nuestro servicio de Medicina Nuclear, hemos adaptado una medida que ya ha demostrado su utilidad en el campo de la

hematología para crear nuestra propia escala visual en IgG4-RD, la técnica aDS que muestra un resultado muy prometedor para el seguimiento de los pacientes.

Tras considerar todo lo anterior, el PET-TC podría ser la prueba de elección para estadiaje inicial y selección del lugar de biopsia estándar por su mayor sensibilidad. Además, la cuantificación total de enfermedad (*“burden of disease”*) previo al inicio de tratamiento a través del MTV o el TLG podría determinar en el futuro la selección de un tratamiento inicial más ajustado al paciente (p. ej. tratamiento combinado en caso de enfermedad extensa), aunque esto debería desarrollarse propiamente y con un umbral adecuado para las diferentes medidas en futuros trabajos. En el seguimiento, la implantación del aDS puede ser una herramienta útil y versátil en la práctica clínica habitual, siendo muy fácilmente reproducible entre diferentes profesionales. Dado que el PET/TC se está utilizando en el diagnóstico y seguimiento de vasculitis de grandes vasos(129,130) y teniendo en cuenta nuestros hallazgos que muestran una buena correlación de los parámetros metabólicos con la escasa de actividad, no parece extraño que pueda aplicarse a otros campos de la patología sistémica inflamatoria.

Tras explorar las posibilidades del PET-TC en la IgG4-RD en nuestro primer estudio, nos planteamos el estado actual de guías y consensos en el ámbito del diagnóstico, de seguimiento y tratamiento integral de esta enfermedad. A pesar de que múltiples estudios recientes han reportado datos sobre el tratamiento y seguimiento de la IgG4-RD, las decisiones terapéuticas y de seguimiento en esta enfermedad son poco claras, no existiendo unas guías de práctica clínica globales actualizadas.

En 2015, se publicó el único consenso internacional(91) para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la IgG4-RD, agrupando especialistas de Europa, Asia y Norteamérica. En esta publicación se revisó la evidencia más importante hasta la fecha y se establecieron diversas recomendaciones con distinto grado de acuerdo. En líneas generales, se determinaban las afectaciones más susceptibles de tratamiento urgente y se establecía la primera línea de tratamiento de inducción con GC. También se reflejaba la necesidad en ciertos pacientes de terapia de mantenimiento o de reinducción en caso de recidiva, principalmente con GC nuevamente, pudiéndose valorar la adición de un agente ahorrador de corticoides en segunda línea.

En 2019 y 2020 respectivamente aparecieron nuevas guías para IgG4-RD, centradas en la afectación de vía biliar y digestiva: una japonesa(37) y otra europea(38). La japonesa está completamente dedicada a la colangitis esclerosante mientras que la europea actualiza todo el conocimiento hasta la fecha de todas las afectaciones de sistema digestivo por IgG4-RD, contando con un apartado de afectación sistémica.

Si bien nuestro consenso presenta similitudes con los previos, aporta y expande en las diferentes categorías de tratamiento, valoración y seguimiento gracias a los estudios que han ido surgiendo desde entonces. Además, se ha complementado con el conocimiento de expertos ciertas áreas de incertidumbre existentes, intentando clarificar aspectos donde las guías previas eran más vagas.

En cuanto a la decisión de tratar y la urgencia, coincidimos con el consenso internacional(91) en las afectaciones limitadas en las que se puede valorar seguimiento y en las afectaciones orgánicas que requerirían una valoración

urgente si bien ampliamos como entidad específica para la cual considerar tratamiento inmediato la afectación orbitaria con compresión del nervio óptico. Aparte mencionamos presentaciones que requerirían tratamiento temprano, si bien no con la urgencia referida teniendo en cuenta que no muestran daño orgánico inminente. La guía europea(38) coincidía en que pacientes con PAI asintomáticos y sin signos de disfunción orgánica podían ser observados sin tratamiento mientras que la japonesa(37) indicaba que prácticamente todos lo requerirían.

La primera línea de inducción, en consonancia con los trabajos mencionados, siguen siendo los GC. Estudios prospectivos recientes han mostrado la inducción de remisión a 12 meses con prednisolona(94), y la ausencia de diferencias, en términos de respuesta, de dosis elevadas (0.8-1 mg/kg/día) comparado con dosis medias (0.5-0.6 mg/kg/día)(95). Por ello, en nuestro artículo se decantaron por esta última al igual que los consensos referidos, admitiéndose que puede estar justificado el uso de manera puntual de dosis mayores o incluso pulsos endovenosos.

Si bien la información es limitada en este respecto, se consideró adecuado una disminución progresiva de GC, tras 4 semanas de tratamiento a dosis máxima, a razón de 5 mg cada 2 semanas hasta alcanzar el equivalente a 7.5 mg de prednisona, basándonos en la literatura(94), admitiéndose la posibilidad de individualizar según casos. El objetivo final sería la retirada del GC en caso de ausencia de factores de recidiva en torno a las 18 semanas de tratamiento, o el mantenimiento a la menor dosis posible dependiendo del caso, punto en el cual se coincide con el consenso internacional(91) y la guía europea(38), mientras

que la japonesa(37) aboga por mantener tratamiento hasta 3 años independientemente de las características del paciente para evitar las recidivas.

A diferencia de los consensos previos, valoramos la opción de iniciar terapia combinada de inducción en casos seleccionados. Comparando con 2015(91), existe nueva evidencia que se posiciona a favor de esta actitud. Según Omar et al. en su meta-análisis, indica que la mayor tasa de remisión se conseguiría con la terapia combinada de inmunosupresores no biológicos con corticoides en comparación con la monoterapia con GC (OR 3.4), monoterapia con FAMEs (OR 55.3) o RTX (OR 7.38) si bien lo heterogéneo de los métodos y calidad de estudios incluidos indica que estos resultados podrían variar con un mayor conocimiento en el futuro(131). El MMF y la LFN cuentan ambos con evidencia de mayor calidad en forma de ensayos clínicos aleatorizados. En el primer caso, la combinación de MMF a dosis de 1000-1500mg/día con GC mostró una tasa de respuesta a 3 meses mayor que la rama con GC en monoterapia, aunque se igualaban a 6 meses(101). En el segundo caso, la rama con terapia combinada de GC con LFN a 20 mg día, se mostró superior en la reducción de recaídas en objetivo primario y secundariamente menor tiempo para alcanzar respuesta completa(102). La opción de inducción con RTX no alcanzó suficiente grado de acuerdo entre los clínicos que consultamos. En el consenso internacional, aunque se valoró la posibilidad de que algunos pacientes podrían requerir terapia combinada de entrada, no se alcanzó acuerdo en este punto(91). Esto se debió a diferencias en las prácticas entre diferentes países (disponibilidad de medicaciones, financiación, etc...), especialmente de aquellos médicos que ejercían en Japón. En ninguna de las guías centradas en patología digestiva se recomienda la terapia combinada inicial(37,38).

El tratamiento de mantenimiento es un punto importante a valorar en la IgG4-RD dada su naturaleza recidivante. A lo largo de los años se han identificado factores de riesgo de recidiva, la presencia de los cuales podría indicarnos que un paciente es tributario de recibir tratamiento de mantenimiento. Comparado con el consenso internacional de 2015(91), aparte de la afectación multiorgánica u orgánica grave inicial, la elevación sérica de IgG4 o la historia previa de rebrote, en vista de la literatura actual, consideramos también la elevación de IgE e IgG total sérica, la eosinofilia, un IgG4-RI > 9 o el contaje elevado absoluto de plasmablastos CD19⁺CD27⁺CD20⁻CD38^{hi} y/o CD19⁺CD24⁻CD38^{hi}, como indicadores de recaída y motivo suficiente para considerar la terapia de mantenimiento (55,57,62,65–67,106,113). En cuanto al tratamiento óptimo, consideramos que ha de basarse en GC con o sin inmunosupresores, similar a lo referido en los consensos internacional y europeos. En un estudio retrospectivo, Kubota et al. observaron que la terapia con GC de mantenimiento en torno a 5 mg/día tenían una buena relación de riesgo-beneficio para mantener tasas de recaída por debajo del 30% con menor cantidad de efectos adversos en comparación con la retirada del tratamiento(96). Un ensayo clínico aleatorizado que comparaba también mantenimiento con GC (5-7.5mg/día) vs retirada a las 26 semanas mostró igualmente una menor tasa de recidivas en la primera rama(132). La utilización de múltiples FAMEs, al igual que para la inducción, se ha probado en trabajos de calidad heterogénea(103), encontrándose nuevamente mejor evidencia para el MMF y la LFN por los mismos estudios descritos en el apartado de inducción(101,102). En cuanto al RTX, Carruthers et al no sólo mostraron una buena tasa de respuesta a la inducción, sino remisión completa al año en el 60% de los participantes(104),

con recaídas en un 23%. Además, otros estudios han mostrado la reducción de brotes con terapia de mantenimiento, si bien las series han sido pequeñas hasta la fecha(105–107). A este respecto, un último estudio de 2024 prospectivo, abierto y aleatorizado dirigido por investigadores chinos(133) ha demostrado una clara disminución de la incidencia de recaídas entre pacientes estables (al menos 12 meses de remisión) en los que se optaba por terapia de mantenimiento, con inmunosupresores no biológicos, con o sin GC asociados, comparados con aquellos en los que se intentó la retirada completa. Aunque refieren que su trabajo no tenía la potencia suficiente para determinar la no inferioridad de la terapia inmunosupresora sin GC comparada con la combinada, confían en que el seguimiento futuro de los participantes pueda aclarar esta hipótesis. En el metanálisis de Omar et al, los resultados mostraron una menor tasa de recaídas en caso del tratamiento con RTX en régimen de mantenimiento (OR 0.1), comparado con la terapia de mantenimiento con GC en monoterapia, GC combinado con FAMEs no biológicos o RTX de inducción(131). La preferencia como tratamiento aditivo en primera línea de nuestros expertos era principalmente RTX (67%) o MMF (33%), similar a las guías referenciadas, exceptuando la japonesa que continuaba abogando por la reinducción con GC, refiriendo que los datos al respecto del resto de terapias era limitado. También es cierto que tras conceder que en Occidente era mucho más habitual el uso de estas terapias, se admitía en el mismo artículo que la principal limitación era la ausencia de financiación para los mismos dentro del sistema de salud japonés.

Con respecto al tratamiento no farmacológico o intervencionista, consideramos que puede ser útil en alguna situación concreta de disfunción orgánica grave que limite nuestros tiempos de espera de efecto del tratamiento estándar, pero que

debe estar supeditado a la terapia farmacológica. En la guía europea(38) proponen un acercamiento claramente restrictivo a la opción endoscópica con *stents* en vía biliar, considerándose que en la gran mayoría de los casos mejorará la bioquímica hepática en menos de 15 días, como se ha visto en algunos estudios(123) mientras que la japonesa(37) era más proclive a la utilización de los mismos.

Finalmente, en cuanto a consideraciones generales para la evaluación y el seguimiento, como novedades con respecto al resto de consensos valoramos el uso del IgG4-RI en el contexto clínico para seguimiento puesto que, aunque su desarrollo se realizó para la utilización en estudios, hay evidencias en cuanto la aplicación del mismo aplicado a la práctica clínica estándar(109). En cuanto a marcadores bioquímicos, pensamos a diferencia de las guías expuestas, que aparte del IgG4 sérico y el complemento, así como hemograma y bioquímica completa, en caso de disponibilidad es recomendable la realización de IgE e IgG séricas totales, así como poblaciones de plasmablastos CD19⁺CD27⁺CD20⁻CD38^{hi} y/o CD19⁺CD24⁻CD38^{hi}.

Una adecuada valoración radiológica es importante al diagnóstico para determinar la afectación y extensión de la enfermedad. Aunque consideramos que un TC corporal puede ser suficiente y que, en algunas ocasiones, el órgano a valorar precisará de RM para su mejor caracterización, el PET/TC puede aportar mayor información e incluso guiar la obtención de muestra histológica. A pesar de que en esto está de acuerdo la guía europea(38), la ausencia de suficientes estudios en el momento en el que se publicó el consenso internacional(91), impidió la recomendación seriada de su uso. Puede que, debido a las características de la vía biliar, la guía japonesa(37) no menciona

esta opción radiológica. Además, aunque no hay evidencia en este punto, por pragmatismo clínico, aportamos la recomendación de seguimiento por imagen a los 4-6 meses de inicio de tratamiento para valorar respuesta, si bien se entiende que en algunos casos de mayor severidad este tiempo ha de ser más reducido.

Con todo ello, confeccionamos el primer algoritmo orientativo de tratamiento integral de la IgG4-RD, con un alto grado de acuerdo por todos los expertos europeos, que incluye no sólo las indicaciones de tratamiento si no recomendaciones en cuanto a las terapias conocidas hasta la fecha y recomendaciones de ajuste de GC, intentando sintetizar de manera clara el acercamiento a esta enfermedad para cualquier clínico que pueda enfrentarse a ella (ver Figura 3).

En resumen, nuestro consenso, si bien coincide en muchos puntos con los previos, aporta unas indicaciones más definidas para valorar afectación urgente, así como la opción de terapia combinada con inmunosupresores de inducción. El conocimiento actual en cuanto a factores de riesgo de recaída y fenotipos clínicos, en contraste con lo que se sabía en 2015, nos permite guiar en la selección del paciente que necesita un control más estrecho y que pueden requerir un tratamiento más contundente de inicio. A pesar de que no podemos determinar una elección concreta de terapia ahorradora de corticoides asociada de inducción, reflejamos las opciones más usadas por los expertos clínicos consultados y la evidencia actual. Asimismo, en comparación con las últimas guías publicadas, se ha optado por un acercamiento general a la enfermedad, siendo otros apartados menos específicos, permitiéndose abarcar una aplicación más extensa en una enfermedad compleja.

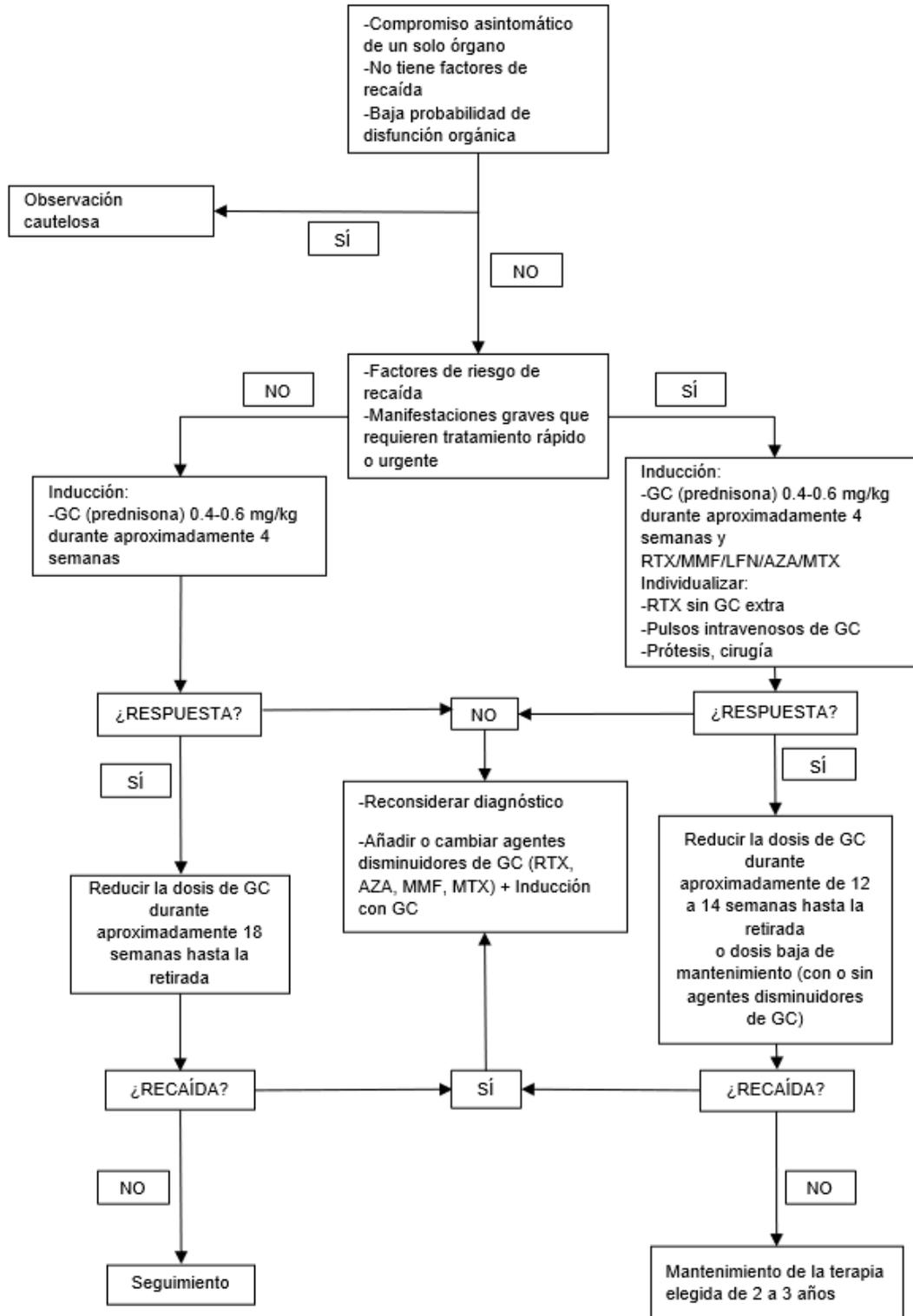
Cabe mencionar que, aunque se propuso la posibilidad de inducción con RTX en primera línea, ésta no alcanzó el grado de acuerdo necesario. Esto también podría estar en relación con la diferente financiación que tiene dentro de los sistemas sanitarios y la procedencia diversa de nuestros expertos. Por poner un ejemplo, en Reino Unido, sólo se financia en tercera línea y tras fallo de otras terapias no biológicas.

Este trabajo cuenta con algunas limitaciones, como la reducida muestra de expertos participantes y la reducida evidencia que apoya muchos de los enunciados propuestos. Además, muchos de ellos fueron creados por el comité de expertos, con los posibles sesgos relacionados con la práctica habitual de cada cual y de los medios disponibles para cada uno. Al tratarse de un grupo de consenso europeo, no se incluyen las zonas geográficas con una mayor incidencia como pueden ser China y Japón.

Por otro lado, en cuanto a fortalezas de nuestro trabajo, muchos de los enunciados presentan una indicación precisa y han conseguido un alto grado de acuerdo dentro de un grupo diverso de participantes todos ellos con una amplia experiencia en este campo y reconocidos mundialmente. Aunque se podría considerar que la inclusión únicamente de expertos de origen europeo puede ser un hándicap, presenta como ventaja, dado similares formas de trabajar y pacientes similares, mayor facilidad para el acuerdo y, por lo tanto, resultados más homogéneos y consistentes.

Con todo lo expuesto y a pesar de sus limitaciones, consideramos que este algoritmo es una herramienta útil para el abordaje de los retos habituales a los que se enfrenta el clínico que trata a estos pacientes.

Figura 3. Algoritmo de manejo terapéutico de IgG4-RD, adaptado al español de Orozco-Gálvez et al(116).



7 Conclusiones

1. El PET/TC con utilización de diferentes medidas metabólicas semicuantitativas, volumétricas y visuales valoradas durante brote de actividad correlacionan con la respuesta a tratamiento medida con el IgG4-RI. Por lo tanto, pueden ser útiles como herramienta de seguimiento en el futuro o de manera complementaria a dicha escala.
2. Las medidas semicuantitativas como el SUV pueden ser subjetivas y más predisuestas a artefactos y, en cambio, la medición volumétrica como el MTV o TLG o la evaluación visual con la escala aDS pueden proporcionar datos más precisos y reproducibles.
3. Estos parámetros volumétricos y cuantitativos tienen el potencial de contribuir a optimizar la toma de decisiones terapéuticas y de ser integradas en las escalas de actividad.
4. Los GC continúan siendo la primera opción de tratamiento de inducción en la IgG4-RD. El RTX u otros FAMEs no biológicos como MMF o LFN pueden usarse en combinación con los GC para inducir la remisión ocasionalmente en pacientes seleccionados con factores de riesgo.
5. La terapia de mantenimiento con GC, asociado o no a fármacos ahorradores de esteroides, disminuye la posibilidad de recaída.
6. La colaboración con expertos internacionales nos ha permitido valorar diversas perspectivas y establecer redes de trabajo para mejorar la calidad de la investigación y de la práctica clínica en IgG4-RD.

8 Líneas de futuro

1. Validación de nuestros resultados con estudios con mayor número de pacientes. Validación de la escala aDS.
2. Diseño de estudios prospectivos con mayor muestra para determinar el umbral de diferentes medidas metabólicas (TLG, MTV) que permitan seleccionar tratamientos.
3. Valorar la confección de nuevas escalas de actividad o la modificación del IgG4-RI para la inclusión de un dominio de PET/TC.
4. Necesidad de ensayos clínicos con fármacos ya utilizados u otros en desarrollo para confirmar la efectividad, duración y dosis adecuada de cada uno de ellos.
5. Estudio de los fenotipos clínicos para terapias y seguimiento individualizados.
6. Investigación de biomarcadores para diagnóstico y monitorización.
7. Creación de estudios epidemiológicos que evalúen los efectos adversos a fármacos, infecciones y riesgos específicos de los pacientes con IgG4-RD para realizar recomendaciones concretas y estrategias de prevención dirigidas.
8. Desarrollo de un nuevo consenso internacional, incluyendo a Asia y América, que aúne la nueva evidencia y proponga nuevas recomendaciones en base a esto.

9 Bibliografía

1. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*. 2003;38(10):982–4.
2. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High Serum IgG4 Concentrations in Patients with Sclerosing Pancreatitis. *New England Journal of Medicine*. 2001 Mar 8;344(10):732–8.
3. Mikulicz J. Über eine eigenartige Erkrankung der Tränen- und Mundspeicheldrüsen. *Berl Klin Wochen*. 1888;(schr 25):759.
4. Ormond JK. Bilateral Ureteral Obstruction due to Envelopment and Compression by an Inflammatory Retroperitoneal Process. *Journal of Urology*. 1948 Jun;59(6):1072–9.
5. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *The Lancet*. 2015 Apr;385(9976):1460–71.
6. 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;82(7):957–62.
7. Floreani A, Okazaki K, Uchida K, Gershwin ME. IgG4-related disease: Changing epidemiology and new thoughts on a multisystem disease. *J Transl Autoimmun*. 2021;4(December 2020):100074.
8. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2019 Mar;78(3):406–12.
9. Karim F, Loeffen J, Bramer W, Westenbergh L, Verdijk R, van Hagen M, et al. IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016 Mar 25;14(1):18.
10. de Sainte Marie B, Ebbo M, Grados A, Rebours V, Reumaux H, Briantais A, et al. A descriptive study of IgG4-related disease in children and young adults. *Autoimmun Rev*. 2022 Apr;21(4):103035.
11. Mattoo H, Stone JH, Pillai S. Clonally expanded cytotoxic CD4 + T cells and the pathogenesis of IgG4-related disease. *Autoimmunity*. 2017 Jan 2;50(1):19–24.
12. Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Dec;16(12):702–14.
13. Perugino CA, Kaneko N, Maehara T, Mattoo H, Kers J, Allard-Chamard H, et al. CD4+ and CD8+ cytotoxic T lymphocytes may induce mesenchymal cell apoptosis in IgG4-related disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021 Jan;147(1):368–82.
14. Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Tsuboi H, Iizuka M, et al. Preferential M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz’s disease. *Clin Immunol*. 2015 Jan;156(1):9–18.

15. Furukawa S, Moriyama M, Miyake K, Nakashima H, Tanaka A, Maehara T, et al. Interleukin-33 produced by M2 macrophages and other immune cells contributes to Th2 immune reaction of IgG4-related disease. *Sci Rep*. 2017 Feb 13;7(February):42413.
16. Della-Torre E, Rigamonti E, Perugino C, Baghai-Sain S, Sun N, Kaneko N, et al. B lymphocytes directly contribute to tissue fibrosis in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):968-981.e14.
17. Deshpande V, Zen Y, Chan JKC, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Modern Pathology*. 2012 Sep 18;25(9):1181–92.
18. Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, Sekigami Y, Carruthers M, Wallace ZS, et al. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Sep;134(3):679–87.
19. Du H, Shi L, Chen P, Yang W, Xun Y, Yang C, et al. Prohibitin Is Involved in Patients with IgG4 Related Disease. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(5):e0125331. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25932630>
20. 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.
21. 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 8;67(4):728–35.
22. Shiokawa M, Kodama Y, Sekiguchi K, Kuwada T, Tomono T, Kuriyama K, et al. Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. *Sci Transl Med*. 2018;10(453):1–11.
23. 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;72(4):687–93.
24. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012 Feb 9;366(6):539–51.
25. Geyer JT, Ferry JA, Harris NL, Stone JH, Zukerberg LR, Lauwers GY, et al. Chronic sclerosing sialadenitis (Küttner tumor) is an IgG4-associated disease. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2010 Feb;34(2):202–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20061932>
26. Himi T, Takano K, Yamamoto M, Naishiro Y, Takahashi H. A novel concept of Mikulicz's disease as IgG4-related disease. *Auris Nasus Larynx* [Internet]. 2012 Feb;39(1):9–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2011.01.023>
27. Wallace ZS, Deshpande V, Stone JH. Ophthalmic manifestations of IgG4-related disease: single-center experience and literature review. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2014 Jun;43(6):806–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.11.008>
28. Baptista B, Casian A, Gunawardena H, D'Cruz D, Rice CM. Neurological Manifestations of IgG4-Related Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2017;19(4).

29. Lu LX, Della-Torre E, Stone JH, Clark SW. IgG4-Related hypertrophic pachymeningitis clinical features, diagnostic criteria, and treatment. *JAMA Neurol.* 2014;71(6):785–93.
30. Deshpande V, Huck A, Ooi E, Stone JH, Faquin WC, Nielsen GP. Fibrosing variant of Hashimoto thyroiditis is an IgG4 related disease. *J Clin Pathol.* 2012 Aug;65(8):725–8.
31. Dahlgren M, Khosroshahi A, Nielsen GP, Deshpande V, Stone JH. Riedel’s thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 Sep;62(9):1312–8.
32. Muller R, Ebbo M, Habert P, Daniel L, Briantais A, Chanez P, et al. Thoracic manifestations of IgG4-related disease. *Respirology [Internet].* 2023 Feb;28(2):120–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36437514>
33. Inoue D, Zen Y, Abo H, Gabata T, Demachi H, Kobayashi T, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology [Internet].* 2009 Apr;251(1):260–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19221056>
34. Inoue D, Zen Y, Komori T, Yoshida K, Yoneda N, Kitao A, et al. CT Findings of Thoracic Paravertebral Lesions in IgG4-Related Disease. *AJR Am J Roentgenol [Internet].* 2019 Sep;213(3):W99–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31120784>
35. Floreani A, Okazaki K, Uchida K, Gershwin ME. IgG4-related disease: Changing epidemiology and new thoughts on a multisystem disease. *J Transl Autoimmun [Internet].* 2021;4(December 2020):100074. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2020.100074>
36. Kamisawa T, Takuma K, Egawa N, Tsuruta K, Sasaki T. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet].* 2010 Jul;7(7):401–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2010.81>
37. Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, et al. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2019 Jan;26(1):9–42.
38. Löhr J, Beuers U, Vujasinovic M, Alvaro D, Frøkjær JB, Buttgerit F, et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J.* 2020 Jul;8(6):637–66.
39. Perugino CA, Wallace ZS, Meyersohn N, Oliveira G, Stone JR, Stone JH. Large vessel involvement by IgG4-related disease. *Medicine.* 2016 Jul;95(28):e3344.
40. Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, Shinagare S, Sainani N, Hasserjian RP, et al. Rethinking Ormond’s disease: “idiopathic” retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease. *Medicine.* 2013 Mar;92(2):82–91.
41. Fernández-Codina A, Martínez-Valle F, Castro-Marrero J, Detorres I, Vilardell-Tarrés M, Ordi-Ros J. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: A clinicopathological study in 24 Spanish cases. *Clin Rheumatol.* 2013;32(6):889–93.
42. Kawano M, Saeki T. IgG4-related kidney disease--an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015 Mar;24(2):193–201.

43. 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;4(1):48–58.
44. 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;13(February):828122.
45. Shoji S, Nakano M, Usui Y. IgG4-related inflammatory pseudotumor of the kidney. *Int J Urol.* 2010 Apr;17(4):389–90.
46. Abe A, Manabe T, Takizawa N, Ueki T, Yamada D, Nagayoshi K, et al. IgG4-related sclerosing mesenteritis causing bowel obstruction: a case report. *Surg Case Rep.* 2016 Dec 30;2(1):120.
47. Cheuk W, Chan JKC. Lymphadenopathy of IgG4-related disease: An underdiagnosed and overdiagnosed entity. *Semin Diagn Pathol.* 2012;29(4):226–34.
48. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2009 Nov;58(11):1504–7.
49. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K, et al. IgG4-related disease: Dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (United States).* 2015;94(15):1–8.
50. 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 (United Kingdom).* 2020;59(9):2435–42.
51. Della-Torre E, Mancuso G, Lanzillotta M, Ramirez GA, Arcidiacono PG, Capurso G, et al. Urgent manifestations of immunoglobulin G4-related disease. *Scand J Rheumatol.* 2021 Jan;50(1):48–51.
52. Tang J, Cai S, Ye C, Dong L. Biomarkers in IgG4-related disease: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(2):354–9.
53. 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 & Rheumatology.* 2015 Sep;67(9):2466–75.
54. Ebbo M, Daniel L, Pavic M, Sève P, Hamidou M, Andres E, et al. IgG4-related systemic disease: Features and treatment response in a French cohort: Results of a multicenter registry. *Medicine.* 2012;91(1):49–56.
55. Sasaki T, Akiyama M, Kaneko Y, Yasuoka H, Suzuki K, Yamaoka K, et al. Risk factors of relapse following glucocorticoid tapering in IgG4-related disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36:S186–9.
56. Campochiaro C, Ramirez GA, Bozzolo EP, Lanzillotta M, Berti A, Baldissera E, et al. IgG4-related disease in Italy: Clinical features and outcomes of a large cohort of patients. *Scand J Rheumatol.* 2016;45(2):135–45.

57. Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Lu L, Deshpande V, et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2016;55(6):1000–8.
58. Saeki T, Kawano M, Mizushima I, Yamamoto M, Wada Y, Nakashima H, et al. The clinical course of patients with IgG4-related kidney disease. *Kidney Int*. 2013 Oct;84(4):826–33.
59. Ebbo M, Grados A, Bernit E, Vély F, Boucraut J, Harlé JR, et al. Pathologies Associated with Serum IgG4 Elevation. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:1–6.
60. Xu WL, Ling YC, Wang ZK, Deng F. Diagnostic performance of serum IgG4 level for IgG4-related disease: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2016 Aug 25;6(April):32035.
61. Hao M, Liu M, Fan G, Yang X, Li J. Diagnostic Value of Serum IgG4 for IgG4-Related Disease: A PRISMA-compliant Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine*. 2016 May;95(21):e3785.
62. 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;111(5):733–43.
63. 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;74(1):14–8.
64. Khosroshahi A, Cheryk LA, Carruthers MN, Edwards JA, Bloch DB, Stone JH. Brief Report: spuriously low serum IgG4 concentrations caused by the prozone phenomenon in patients with IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Jan;66(1):213–7.
65. 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;15(9):1444-1452.e6.
66. 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;74(1):190–5.
67. 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.
68. Martínez-de-Alegría A, Baleato-González S, García-Figueiras R, Bermúdez-Naveira A, Abdulkader-Nallib I, Díaz-Peromingo JA, et al. IgG4-related Disease from Head to Toe. *Radiographics*. 2015;35(7):2007–25.
69. Inoue D, Zen Y, Abo H, Gabata T, Demachi H, Kobayashi T, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology*. 2009 Apr;251(1):260–70.
70. Manfredi R, Frulloni L, Mantovani W, Bonatti M, Graziani R, Pozzi Mucelli R. Autoimmune pancreatitis: pancreatic and extrapancreatic MR imaging-MR cholangiopancreatography findings at diagnosis, after steroid therapy, and at recurrence. *Radiology*. 2011 Aug;260(2):428–36.

71. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3048–58.
72. Zhang J, Chen H, Ma Y, Xiao Y, Niu N, Lin W, et al. Characterizing IgG4-related disease with 18F-FDG PET/CT: a prospective cohort study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Aug 25;41(8):1624–34.
73. Ebbo M, Grados A, Guedj E, Gobert D, Colavolpe C, Zaidan M, et al. Usefulness of 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography for staging and evaluation of treatment response in IgG4-related disease: a retrospective multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jan;66(1):86–96.
74. Nakatsuka Y, Handa T, Nakamoto Y, Nobashi T, Yoshihiji H, Tanizawa K, et al. Total lesion glycolysis as an IgG4-related disease activity marker. *Mod Rheumatol*. 2015 Jul;25(4):579–84.
75. Berti A, Della-Torre E, Gallivanone F, Canevari C, Milani R, Lanzillotta M, et al. Quantitative measurement of 18F-FDG PET/CT uptake reflects the expansion of circulating plasmablasts in IgG4-related disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(12):2084–92.
76. Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, Miyabe K, Simizu S, Joh T. Diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 21;19(43):7661–70.
77. Deshpande V, Khosroshahi A, Nielsen GP, Hamilos DL, Stone JH. Eosinophilic angiocentric fibrosis is a form of IgG4-related systemic disease. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2011 May;35(5):701–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502911>
78. Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2010 Dec;34(12):1812–9. Available from: <https://journals.lww.com/0000478-201012000-00009>
79. 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.
80. 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;31(3):529–33.
81. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011 Apr;40(3):352–8.
82. Masaki Y, Sugai S, Umehara H. IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights. *J Rheumatol*. 2010 Jul;37(7):1380–5.
83. 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.

84. 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.
85. Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012 Sep;19(5):536–42.
86. Matsui S, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. *Respir Investig*. 2016 Mar;54(2):130–2.
87. Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, Notohara K, Saeki T, Zen Y, et al. Clinical and Pathological Characteristics of IgG4-Related Periaortitis/Periarteritis and Retroperitoneal Fibrosis Diagnosed Based on Experts' Diagnosis. *Ann Vasc Dis*. 2019 Dec 25;12(4):460–72.
88. Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawano M, et al. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease - Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. *Mod Rheumatol*. 2017 May;27(3):381–91.
89. 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;72(1):7–19.
90. Zhang W, Stone JH. Management of IgG4-related disease. *Lancet Rheumatol*. 2019 Sep;1(1):e55–65.
91. 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;67(7):1688–99.
92. Shimizu Y, Yamamoto M, Naishiro Y, Sudoh G, Ishigami K, Yajima H, et al. Necessity of early intervention for IgG4-related disease-delayed treatment induces fibrosis progression. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2013;52(4):679–83.
93. Martínez-Valle F, Fernández-Codina A, Pinal-Fernández I, Orozco-Gálvez O, Vilardell-Tarrés M. IgG4-related disease: Evidence from six recent cohorts. *Autoimmun Rev*. 2017 Feb;16(2):168–72.
94. Masaki Y, Matsui S, Saeki T, Tsuboi H, Hirata S, Izumi Y, et al. A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*. 2017;27(5):849–54.
95. Wu Q, Chang J, Chen H, Chen Y, Yang H, Fei Y, et al. Efficacy between high and medium doses of glucocorticoid therapy in remission induction of IgG4-related diseases: a preliminary randomized controlled trial. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(5):639–46.
96. Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Hirano K, Hirooka Y, et al. Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients. *J Gastroenterol*. 2017;52(8):955–64.

97. De Pretis N, Amodio A, Bernardoni L, Campagnola P, Capuano F, Chari ST, et al. Azathioprine maintenance therapy to prevent relapses in autoimmune pancreatitis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2017;8(4).
98. Della-torre E, Campochiaro C, Bozzolo EP, Dagna L, Scotti R, Nicoletti R, et al. Methotrexate for maintenance of remission in igg4-related disease. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2015;54(10):1934–6.
99. Yunyun F, Yu C, Panpan Z, Hua C, Di W, Lidan Z, et al. Efficacy of Cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–8.
100. Zhang P, Gong Y, Liu Z, Liu Y, Lin W, Li J, et al. Efficacy and safety of iguratimod plus corticosteroid as bridge therapy in treating mild IgG4-related diseases: A prospective clinical trial. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(8):1479–88.
101. Yunyun F, Yu P, Panpan Z, Xia Z, Linyi P, Jiabin Z, et al. Efficacy and safety of low dose Mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: A randomized clinical trial. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2019;58(1):52–60.
102. Wang Y, Zhao Z, Gao D, Wang H, Liao S, Dong C, et al. Additive effect of leflunomide and glucocorticoids compared with glucocorticoids monotherapy in preventing relapse of IgG4-related disease: A randomized clinical trial. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Dec;50(6):1513–20.
103. Fernández-Codina A, Orozco-Gálvez O, Martínez-Valle F. Therapeutic Options in IgG4-Related Disease. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2020 Jun 5;
104. 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(6):1171–7.
105. 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. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018 Dec;16(12):1947–53.
106. Ebbo M, Grados A, Samson M, Groh M, Loundou A, Rigolet A, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One*. 2017;12(9):1–17.
107. Campochiaro C, Della-Torre E, Lanzillotta M, Bozzolo E, Baldissera E, Milani R, et al. Long-term efficacy of maintenance therapy with Rituximab for IgG4-related disease. *Eur J Intern Med*. 2020;74(August):92–8.
108. Kuraishi Y, Muraki T, Ashihara N, Ozawa M, Nakamura A, Watanabe T, et al. Validity and safety of endoscopic biliary stenting for biliary stricture associated with IgG4-related pancreatobiliary disease during steroid therapy. *Endosc Int Open*. 2019;07(11):E1410–8.
109. Fernández-Codina A, Pinilla B, Pinal-Fernández I, López C, Fraile-Rodríguez G, Fonseca-Aizpuru E, et al. Treatment and outcomes in patients with IgG4-related disease using the IgG4 responder index. *Joint Bone Spine*. 2018;85(6):721–6.

110. Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, Perugino CA, Choi H, Campochiaro C, et al. An International Multispecialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Nov 26;70(11):1671–8.
111. Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA, Min YI, Uhlfelder ML, Hellmann DB, et al. A disease-specific activity index for Wegener’s granulomatosis: Modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. *Arthritis Rheum*. 2001 Apr;44(4):912–20.
112. Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, Khosroshahi A. Development of an IgG4-RD Responder Index. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:1–7.
113. Yamamoto M, Takano KI, Kamekura R, Suzuki C, Tabeya T, Murakami R, et al. Predicting therapeutic response in IgG4-related disease based on cluster analysis. *Immunol Med*. 2018 Mar;41(1):30–3.
114. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on interim-PET scan in lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009 Jan 13;50(8):1257–60.
115. 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):e307–11.
116. Orozco-Gálvez O, Fernández-Codina A, Lanzillotta M, Ebbo M, Schleinitz N, Culver EL, et al. Development of an algorithm for IgG4-related disease management. *Autoimmun Rev*. 2023 Mar;22(3):103273.
117. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3059–68.
118. Barrington SF, Qian W, Somer EJ, Franceschetto A, Bagni B, Brun E, et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Oct;37(10):1824–33.
119. Aldin A, Umlauff L, Estcourt LJ, Collins G, Moons KGM, Engert A, et al. Interim PET-results for prognosis in adults with Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan 13;1(1):CD012643.
120. Lanzillotta M, Fernández-Codina A, Culver E, Ebbo M, Martinez-Valle F, Schleinitz N, et al. Emerging therapy options for IgG4-related disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021 May 4;17(5):471–83.
121. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford [Internet]. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>
122. Duru N, Van Der Goes MC, Jacobs JWG, Andrews T, Boers M, Buttgereit F, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of

- medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1905–13.
123. Yukutake M, Sasaki T, Serikawa M, Minami T, Okazaki A, Ishigaki T, et al. Timing of radiological improvement after steroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(6):727–33.
 124. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39–52.
 125. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American college of rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):625–39.
 126. Ledingham J, Gullick N, Irving K, Gorodkin R, Aris M, Burke J, et al. BSR and BHPR guideline for the prescription and monitoring of non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jun 1;56(6):865–8.
 127. Fernández Codina A. Malaltia relacionada amb la IgG4. TDX (Tesis Doctorals en Xarxa). 2019;
 128. Guo B, Tan X, Ke Q, Cen H. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with lymphoma: A meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210224.
 129. Duftner C, Dejaco C, Sepriano A, Falzon L, Schmidt WA, Ramiro S. Imaging in diagnosis, outcome prediction and monitoring of large vessel vasculitis: a systematic literature review and meta-analysis informing the EULAR recommendations. *RMD Open*. 2018;4(1):e000612.
 130. Mestre-Torres J, Simó-Perdigó M, Martínez-Valle F, Navales I, Loureiro-Amigo J, Solans-Laqué R. Risk of ischaemic events at giant cell arteritis diagnosis according to PET/CT findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Jul;46(8):1626–32.
 131. Omar D, Chen Y, Cong Y, Dong L. Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD: A systematic review and network meta-analysis. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2020;59(4):718–26.
 132. Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, Tsuji I, Mizuno N, Iiyama T, et al. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2017 Mar;66(3):487–94.
 133. Peng L, Nie Y, Zhou J, Wu L, Chen X, Wang F, et al. Withdrawal of immunosuppressants and low-dose steroids in patients with stable IgG4-RD (WInS IgG4-RD): an investigator-initiated, multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2024 May;83(5):651–60.

10 Anexos

10.1 Artículos científicos derivados de esta tesis doctoral

10.1.1 Response to treatment in IgG4-Related disease assessed by quantitative PET/CT scan.

Orozco-Gálvez O, Fernández-Codina A, Simó-Perdigó M, Pinal-Fernández I, Martínez- Valle F. Response to treatment in IgG4-Related disease assessed by quantitative PET/CT scan. Clin Nucl Med. 2021; 46(6):e307-e311.

DOI: 10.1097/RLU.0000000000003537

Response to Treatment in IgG4-Related Disease Assessed by Quantitative PET/CT Scan

Olimpia Orozco-Gálvez, MD,* Andreu Fernández-Codina, MD, MSc, PhD,*† Marc Simó-Perdigo, MD,‡ Iago Pinal-Fernández, MD, MSc, PhD,§ and Fernando Martínez-Valle, MD, PhD*

Objective: The aim of this study was to assess disease activity by different PET/CT measurements in IgG4-related disease (IgG4-RD) flares and their correlation with the IgG4-RD responder index (IgG4-RI).

Patients and Methods: Patients were retrospectively recruited from a single center in Barcelona, Spain. They all had IgG4-RD flares with an ^{18}F -FDG PET/CT examination performed within the 2 first weeks of the flare onset and another one after at least 3 months of treatment between 2012 and 2018. Epidemiologic, clinical, laboratory, and therapeutic data were collected at baseline and at follow-up. Semiquantitative and volumetric measurements from PET/CT explorations were recorded. In addition, a 5-point visual scale was (adapted Deauville score) used. The IgG4-RI was used as the criterion standard to assess response before and after treatment.

Results: Eighteen patients with a total of 23 flares were included. The median time to second PET/CT examination was 7 months. Remission (complete and partial) according to IgG4-RI was observed in 20 flares (87%). All PET/CT measurements (SUV_{max} and SUV_{mean} , total lesion glycolysis, MTV, and adapted Deauville score) were statistically significantly lower on the follow-up evaluation, except for the size of the lesion. The correlation of all these parameters with the IgG4-RI was positive except for SUV_{mean} and the size of the lesion.

Conclusions: Semiquantitative, volumetric, and visual parameters in PET/CT scans correlated with response to treatment assessed by IgG4-RI. Volumetric and visual items are less subject to variations and could be used to improve activity scores and treatment strategies.

Key Words: IgG4-related disease, PET/CT scan, volumetric, treatment

(*Clin Nucl Med* 2021;46: e307–e311)

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a systemic immune-mediated illness of unknown etiology. Exposure to some antigens could trigger an innate and acquired autoimmune response.^{1,2} This inflammatory cascade would lead to tissue damage and fibrosis, which in the end would form fibrous tumors in different organs. Multisystemic involvement can be present in 41% to 88% of the patients.³ IgG4-RD

might mimic some other conditions such as inflammatory, neoplastic, or infectious disorders,⁴ and for this reason, to carry out an extensive differential diagnosis is important. The diagnosis is based on typical pathology findings (storiform fibrosis, lymphoplasmacytic infiltration, and obliterative phlebitis with IgG4 plasma cell infiltrates) in the right clinical setting.⁵ Recently, the first set of classification criteria for IgG4-RD has been validated by an ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatology) joint taskforce.⁶

Treatment response in IgG4-RD can be assessed by serum IgG4 levels (if elevated at baseline), or by experimental biomarkers such as plasmablast or cytotoxic T-lymphocyte population quantification by flow cytometry.⁷ In addition, only 1 activity score, the IgG4-RD responder index (IgG4-RI), has been validated for research in this disease.⁸ It is based on the Birmingham Vasculitis Activity Score, and it relies on the physician's impression on physical, laboratory, imaging findings, and symptoms reported by patients.

Studies with PET/CT scans enhanced with ^{18}F -FDG have shown a reduction of intense glucose uptake areas in IgG4-RD patients who were treated with immunosuppressive drugs.⁹ Despite the potential usefulness of ^{18}F -FDG-enhanced PET/CT scans in assessing IgG4-RD response to treatment, the right timing for imaging and whether quantitative measurements could improve these readings remain unclear. Using standardized measures in PET/CT for other diseases, such as Deauville score (DS) for lymphoma,¹⁰ have homogenized reporting responses to treatment.

In this article, we aim to describe the response to treatment in flaring IgG4-RD patients evaluated with ^{18}F -FDG-enhanced PET/CT. These measurements could provide more guidance on therapeutic outcomes.

PATIENTS AND METHODS

Patients

We retrospectively reviewed all the patients included from July 2012 to October 2018 in our center's IgG4-RD database, a tertiary teaching hospital in Barcelona, Spain (Hospital Universitari Vall d'Hebron). These patients were already enrolled in a prospective registry approved by the ethics committee of the hospital (PR (AG)19/2014), compliant with the declaration of Helsinki in medical research involving human subjects. Patients with a new diagnostic and with previously known IgG4-RD who were flaring were included. All the subjects had at least 2 ^{18}F -FDG PET/CT examinations, one close to the diagnosis of the flare (± 2 weeks) another after at least 3 months of treatment. The indication of ^{18}F -FDG PET/CT scans was made by the treating physician (F.M.V.), based on our clinic's IgG4-RD usual practice. We defined flares by new or increasing clinical/biochemical/radiologic activity in a new organ or in an already preexisting affected organ, corresponding to an IgG4-RI ≥ 2 . Complete response (CR) was considered when IgG4-RI = 0 and partial response (PR) as a decrease of at least 1 point in IgG4-RI, both after treatment.

Received for publication October 6, 2020; revision accepted December 25, 2020. From the *Division of Systemic Autoimmune Diseases, Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; †Division of Rheumatology and General Internal Medicine-Windsor Campus, Western University, London, Ontario, Canada; ‡Department of Nuclear Medicine, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; and §Muscle Disease Unit, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, Bethesda, MD.

Both authors O.O.G. and A.F.C. contributed equally to the elaboration of this manuscript.

Conflicts of interest and sources of funding: A.F.C. received consulting fees from Actelion and Boehringer Ingelheim. F.M.V. received consulting fees from Pfizer and Amlylam. O.O.G. received consulting fees from Actelion. I.P.F. and M.S.P. declare no conflicts of interest.

Correspondence to: Marc Simó-Perdigo, MD, Department of Nuclear Medicine, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035, Barcelona, Spain. E-mail: marc.simo@quironsalud.es.

Copyright © 2021 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 0363-9762/21/4606–e307

DOI: 10.1097/RLU.0000000000003537

Clinical and Epidemiologic Data

We retrospectively collected data from patients' clinical records, including clinical data (sex, age, race, organs affected), laboratory data (erythrocyte sedimentation rate [ESR], C-reactive protein [CRP], serum IgG4 levels) and drugs used to treat the flare. The IgG4-RI was calculated according to Wallace et al⁸ at the time of the baseline PET/CT and at the time of the follow-up investigation.

PET/CT Scans

The standardized PET/CT scan protocol required a minimum of 6 hours of fasting before the IV administration of 3.7 MBq/Kg (222–370 MBq) of ¹⁸F-FDG. Glucose level values below 140 mg/dL were required in all cases before the radiopharmaceutical drug infusion. Before scanning, patients were to rest for a minimum of 60 minutes. Images were obtained using a Siemens Biograph mCT (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) device, which combines a 64-slice (210 KeV, 120 mAs, CARE dose) spiral CT with a dedicated PET. The examination included the body area from the skull to the upper third of both femurs. The acquisition of the images was done 60 minutes after ¹⁸F-FDG was infused. The images generated were interpreted by a nuclear medicine specialist (M.S.P.) using an Syngo.via (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) workstation.

CT and PET scan reporting was based on the Lugano recommendation for response assessment.^{11–13} SUV_{max} and SUV_{mean} were the semiquantitative parameters analyzed. They corresponded to the intensity of ¹⁸F-FDG uptake measured in the volume of interest of the hot spots or areas with a higher uptake. Volumetric parameters provide an estimation of the quantity of inflamed tissue. MTV corresponded to the metabolically active volume of sum of all the ¹⁸F-FDG uptaking lesions. Total lesion glycolysis (TLG) was defined as the product of SUV_{mean} by MTV. Volumetric parameters were calculated using a custom semiautomated workflow in the MIM Encore software (MIM Software Inc, Cleveland, OH). Lesions were identified by visual assessment with PET images scaled to a fixed SUV value of 2.5. Contours of all hypermetabolic lesions were automatically created by a fixed threshold method at 41% of SUV_{max} . Visual assessment was performed using a custom-made adaptation of DS¹⁰ for IgG4-RD that we designated as adapted DS (aDS). The 5-point scale compared the FDG uptake of the IgG4-RD lesions to the ones of the liver and mediastinum.

- No uptake: 1 point
- Uptake \leq mediastinum: 2 points
- Uptake $>$ mediastinum \leq liver: 3 points
- Uptake moderately higher than liver: 4 points
- Uptake markedly higher than liver and/or new lesions: 5 points

When assessing response to treatment with aDS, we considered CR when aDS = 1 and PR as a decline of at least 1 point in the scale. An example of this 5-point scale is shown in Figure 1.

Statistical Analysis

McNemar test was used to analyze paired dichotomous variables and continuous variables were compared using Student *t* test. Spearman was used to assess the correlation between continuous variables. The software used for statistical analysis was STATA 14.0.

RESULTS

Eighteen patients with a total of 23 flare episodes were eligible among the 40 patients included at that moment in our IgG4-RD database. The median age at diagnosis was 55 years (range, 29–76). Thirty-nine percent (7 patients) were female. In terms of racial distribution, 78% (14 patients) were White, 17% (3) Hispanic, and 6% (1) North African/Middle East. All of them fulfilled the international pathology consensus diagnostic criteria,⁵ 88% (15 patients) met the Japanese comprehensive criteria,¹⁴ and 94% (17) met the 2019 ACR/EULAR classification criteria.⁶

Characterization of the Flares

Organ involvements during flares were as follows: lymph nodes, 35% (8 patients); retroperitoneum and aorta, 26% (6); biliary ducts, 17% (4); pancreas and salivary glands, 13% (3); orbital pseudotumor, arteries, gallbladder, lungs, and kidney, 9% (2); and pachymeninges, thyroid, mediastinum, mesenterium, and pleura, 4% (1). All flares are characterized in Table 1.

The different clinical and laboratory items are shown in Table 2. The mean of organs affected for each flare was 1.8 (range, 1–5), and the mean baseline IgG4-RI score was 5.2 (range, 2–12). Baseline (pretreatment) and posttreatment ESRs were available in 18 (78%) of 23 flares; CRP in 18 of 23; and serum IgG4 levels in 19 of 23

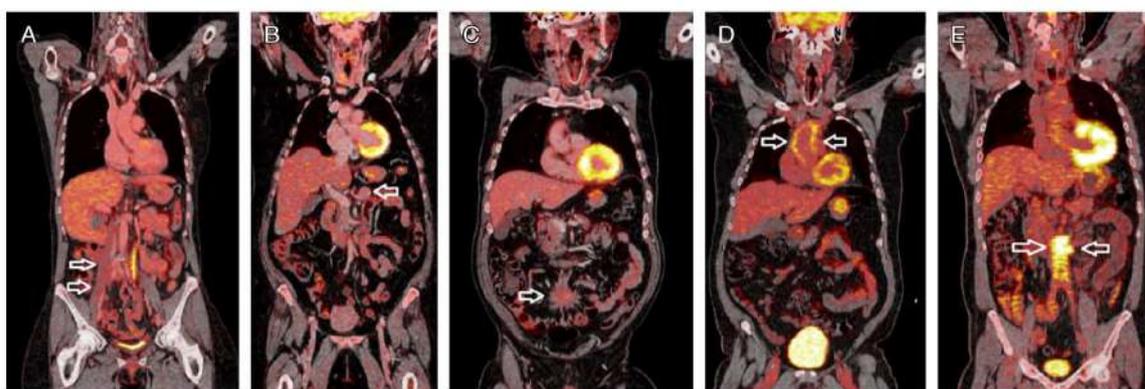


FIGURE 1. Example of aDS from our cases. White arrows indicate the location that was compared with liver uptake. **A,** Retroperitoneum involvement in psoas muscle. No uptake (aDS 1). **B,** Pancreatic body and tail involvement. Uptake similar to mediastinum (aDS 2). **C,** Mesenterium involvement. Uptake similar to liver (aDS 3). **D,** Ascending aorta wall involvement. Uptake moderately higher than liver (aDS 4). **E,** Abdominal periaortic involvement. Uptake markedly higher than liver (aDS 5).

TABLE 1. Features of IgG4-Related Disease Flares Before and After Treatment

Involved Organs	SUV _{max0}	SUV _{max1}	MTV ₀	MTV ₁	TLG ₀	TLG ₁	aDS ₀	aDS ₁	IgG4-RI ₀	IgG4-RI ₁
1 Mesenterium*	8.1	3.4	83	0	408	0	5	2	4	1
2 Aorta*	10	8	105	9.4	697	61	5	4	4	1
3 Aorta*	13.7	8.5	101	16	636	86	5	4	2	2
4 Retroperitoneum,* lymph nodes	4.7	2.7	1.5	0	2.3	0	3	1	8	1
5 Aorta*	11.7	9.5	1.16	1	5.6	4	5	5	3	3
6 Retroperitoneum*	3.8	2.8	2.4	0	6	0	3	2	2	2
7 Retroperitoneum*	10.1	5.4	25.3	6	151	18	5	4	2	1
8 Aorta,* pleura	11.8	6.6	142	0	724	0	5	4	8	4
9 Lymph nodes,* pachymeninges, mediastinum	15.5	2.2	4.7	0	33	0	5	1	10	1
10 Kidney,* lymph nodes	12.3	2	15	2.2	68.7	9.4	5	1	4	2
11 Retroperitoneum,* lung	8.2	2.8	7.3	0	40	0	5	2	5	2
12 Retroperitoneum,* lung	8.4	4.5	7.7	0	41	0	5	3	4	1
13 Lymph nodes,* biliary ducts	11	2.7	11.7	0	97.7	0	5	3	8	6
14 Orbit*	8.5	6.4	8	2	35	7	5	4	3	1
15 Aorta*	9.5	7.1	38	0	186	0	5	4	8	2
16 Aorta*	10.3	7	9.85	1.3	36	4.9	5	4	4	2
17 Thyroid*	12	4.5	54.9	1.4	386.5	6.7	5	4	2	1
18 Orbit*	7	3.5	5	0	15	0	5	2	2	0
19 Lymph nodes,* pancreas, salivary glands, gallbladder	6.5	4.2	1.14	0	4.41	0	4	3	8	2
20 Gall bladder*	6.5	0	1.43	0	5.31	0	4	1	2	1
21 Retroperitoneum*	6.2	5.1	1.1	1	5.64	4	4	4	6	2
22 Arteries (mesenteric),* lymph nodes	9.1	2.7	43	0	232.81	0	5	2	12	4
23 Salivary glands,* Pancreas, lymph nodes, biliary ducts	3.4	5.6	10	1	33	3	3	3	8	5

*Indicates the organ corresponding to the highest glucose uptake used to calculate. 0 indicates baseline; 1, follow-up.

individuals (>135 mg/dL in 9 [47%]). All flares were treated with glucocorticoids (GCs) at an initial dose of 0.4 mg/kg per day (40–60 mg daily) with an individualized taper down. Some cases were also treated with steroid-sparing drugs: azathioprine 50–125 mg/d, 22% (5 patients); mycophenolate mofetil 500–1500 mg/d, 9% (2); methotrexate 10 mg/wk, 4% (1); and rituximab 1 g 2 infusions separated by 2 weeks, 30% (7).

Treatment Response and ¹⁸F-FDG PET/CT

The median time to the second PET/CT scan was 7 months (range, 3–31). The follow-up scan was done off treatment in 18 cases (78%) and on maintenance treatment in 5 (22%, 2 on azathioprine [100–125 mg/d] plus GC [5 mg/d] and 3 only on GC [2.5–15 mg/d]). Remission (complete and partial) after treatment according to changes in IgG4-RI was observed in 87% (n = 20) of the flare episodes (complete in 1 case and partial in 19). Three cases were classified as nonresponders (13%). Nevertheless, in these cases, the interpretation of the PET/CT changes was technically difficult due to the location of the involved tissues. None of the laboratory parameters changed significantly over time, instead they all trended down. Case-by-case variations are shown in Table 1.

Regarding the PET/CT scan results, the size of the lesion, expressed by the maximum diameter, tended to decrease but did not reach statistical significance. All the remaining measurements (SUV_{max}, SUV_{mean}, aDS, TLG, and MTV) were statistically significantly lower at the second evaluation (Table 2). With the use of aDS, CR was seen in 4 cases (17%), and PR in 16 (70%). Those cases deemed as nonresponders assessed by aDS showed a numeric reduction of SUV_{max} (Table 2). The correlation with the IgG4-RI was positive for all the previously mentioned items except for SUV_{mean} when analyzing the different PET/CT examinations

independently. No significant correlation was found when we analyzed the interval change as paired data.

DISCUSSION

Assessing the response to treatment of active IgG4-RD is highly challenging. The presence of multiple clinical phenotypes¹⁵ added to the lack of standardized biomarkers¹⁶ or imaging tests applicable to all the cases considerably limits the ability to rate therapeutic outcomes. IgG4-RI is the only validated activity score available. In this study, we report the correlation of different semi-quantitative, quantitative, and visual PET/CT scan parameters with

TABLE 2. Quantitative Assessment of PET/CT Scans in IgG4-RD Patients Before and After Treatment

	Before	After	P	Correlation With IgG4-RI, r (P)
No. organs affected	1.8	1.3	0.1	Not applicable
IgG4-RI	5.2	2	<0.001	Not applicable
ESR, mm/h	79.7	19.9	0.08	r = 0.504 (P = 0.001)
CRP, mg/dL	2.5	1	0.1	r = 0.307 (P = 0.051)
Serum IgG4, mg/dL	478.8	86.4	0.1	r = 0.356 (P = 0.022)
Main lesion diameter, mm	29.6	19.2	0.09	r = 0.062 (P = 0.718)
SUV _{max}	9.1	4.7	<0.001	r = 0.422 (P = 0.004)
SUV _{mean}	3.5	2.2	<0.001	r = 0.233 (P = 0.123)
aDS	4.7	2.9	<0.001	r = 0.457 (P = 0.002)
TLG	167.3	8.9	0.002	r = 0.352 (P = 0.017)
MTV	29.5	1.8	0.002	r = 0.347 (P = 0.018)

the IgG4-RI. These studies, obtained from serial ^{18}F -FDG-enhanced PET/CT scans in patients with active IgG4-RD disease, confirmed a response after treatment in all cases. PET scan can provide a more accurate view of improvement after treatment and potentially guide the therapy, depending on the disease load.

Conventional imaging, such as MRI or CT, can provide an idea of the extent of the disease. In IgG4-RD, the presence of residual lesions of unknown clinical significance in conventional imaging is frequent (ie, retroperitoneal involvement), resulting in persistently low IgG4-RI counts (>0) in patients in clinical remission.¹⁷ The presence of active metabolism in those lesions helps to discern quiescent lesions from active ones. Thus, ^{18}F -FDG PET/CT imaging has been proposed as a promising addition in IgG4-RD for diagnosis and treatment follow-up. In 2014, a study retrospectively analyzed ^{18}F -FDG PET/CT examinations performed in IgG4-RD patients included in a French registry.⁹ The sensitivity for the FDG PET/CT to detect IgG4-RD organ involvement was 83%, compared with 73% for CT. Furthermore, despite the SUV_{max} from the lesions with high glucose uptake was not available for all patients, the metabolically active lesions tended to disappear after treatment in 7 over 12 patients. The same year, Zhang et al¹⁸ performed the first prospective PET scan study, based on the quantification of TLG after 2 to 4 weeks of corticosteroid treatment in subjects with active IgG4-RD. Like in our study, all patients had active metabolic lesions on baseline, and systemic involvement was more frequent. The control PET/CT showed a complete metabolic resolution with a dramatic decrease of TLG. Similarly, TLG decreased from 167 to 9 in our study. Serum IgG4 levels can be misleading in assessing disease activity,¹⁹ and their usefulness is controversial. Zhang et al did¹⁸ not find any correlation between TLG and serum IgG4 levels, despite the drop of serum IgG4 levels, elevated on all patients at the beginning. Oppositely, only 7 over 18 individuals had an elevated serum IgG4 at baseline in the present series. This parameter only trended to decrease over time, but it had a moderate correlation with IgG4-RI. Likewise, a small Japanese retrospective study exploring TLG correlation with different biomarkers only found strong correlation with serum sIL-2r.²⁰

Finally, in 2017, a prospective Italian study reported 20 patients with a baseline PET/CT, but only 10 had a follow-up exploration after IgG4-RD treatment.²¹ Median SUV (using partial volume correction) and TLG significantly dropped after treatment (GCs and immunosuppressants). They also found correlation between the quantity of plasmablasts measured by flow cytometry with median SUV and TLG (excluding lymph nodes). The use of partial volume correction was aimed to provide a more accurate ^{18}F -FDG uptake quantification than for standard SUV_{mean} or SUV_{max} calculation. In a similar way, we have used for the first time the aDS to have a more standardized reading, as SUV values can differ from one organ to another (ie, lymph nodes). Moreover, aDS is a simple and versatile scale that is not conditioned by different PET scan techniques or machines, making it applicable beyond research. Berti et al²¹ used the 2011 version of the IgG4-RI, which did not correlate with the quantitative measurements. The use of an updated and validated version of the IgG4-RI and the higher N allowed us to find a significant correlation. As the only validated activity score, which can be calculated without depending on flow cytometry, IgG4-RI seems the ideal comparator for general use. The possibility of adding a PET/CT domain in the IgG4-RI or a new activity score for IgG4-RD should be explored.

Baseline²² and follow-up²³ PET scan quantitative and visual measurements in lymphoma have proven to influence treatment and survival. The evidence supporting its use in inflammatory conditions such as large vessel vasculitis is increasing.²⁴ The added value of being more sensitive detecting different involved organs on baseline^{9,18} combined with the possibility to quantify the amount of inflamed tissue by PET scan can lead to personalize treatments

in IgG4-RD. If before treating active IgG4-RD we knew that a patient had multisystemic involvement or a high burden of disease, the choice of treatment could be adjusted (ie, GCs plus a steroid-sparing agent or rituximab instead of only GCs). This disease quantification could also help to homogenize patients to be included in therapeutic clinical trials. With properly designed prospective studies with a greater N, a threshold for TLG or MTV or DS could be established to recommend one treatment versus another. Moreover, patients already treated with GCs with some residual activity might benefit from quantitative PET/CT measures to advocate for maintenance treatment.

The limitations of this study include the retrospective design, the absence of a fixed interval of time between PET/CT scans, the small size of the sample, the use of a nonvalidated scale as aDS, and the difficulty to assess some organs such as pachymeninges or kidneys. Lastly, because the fact that the level of improvement of the subjects was similar between them, there was an absence of dynamic range of severity. Our series also have several strengths such as the fact that patients were managed in the same center, by the same team and with the same PET/CT and clinical protocols, and that all patients had biopsy-proven IgG4-RD.

CONCLUSIONS

Semiquantitative, volumetric, and visual parameters in ^{18}F -FDG PET/CT scans during IgG4-RD flares correlate with response to treatment assessed by the IgG4-RI. SUV readings can be subject to artifacts, and volumetric specifications such as TLV or aDS can provide more accurate readings. Volumetric parameters might contribute to tailor treatments and to develop improved activity scores in the future. Prospective studies with different degrees of involvement and response are needed to further clarify and confirm our findings.

ACKNOWLEDGMENTS

This manuscript was elaborated within the Medicine PhD program of the Autonomous University of Barcelona.

REFERENCES

- Della-Torre E, Rigamonti E, Perugini C, et al. B lymphocytes directly contribute to tissue fibrosis in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:968–981.e14.
- Mattoo H, Stone JH, Pillai S. Clonally expanded cytotoxic CD4+ T cells and the pathogenesis of IgG4-related disease. *Autoimmunity*. 2017;50:19–24.
- Martínez-Valle F, Fernández-Codina A, Pinal-Fernández I, et al. IgG4-related disease: evidence from six recent cohorts. *Autoimmun Rev*. 2017;16:168–172.
- Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, et al. IgG4-related disease. *Lancet*. 2015;385:1460–1471.
- Deshpande V, Zen Y, Chan JKC, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25:1181–1192.
- Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2020;72:7–19.
- Fernández-Codina A, Orozco-Gálvez O, Martínez-Valle F. Therapeutic options in IgG4-related disease. *Curr Treat Options Rheumatol*. 2020;6:191–204.
- Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, et al. An international multispecialty validation study of the IgG4-related disease responder index. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70:1671–1678.
- Ebbo M, Grados A, Guedj E, 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.
- Meignan M, Gallamini A, Meignan M, et al. Report on the first international workshop on interim-PET scan in lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009;50:1257–1260.
- Barrington SF, Mikhael NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014;32:3048–3058.

12. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32:3059–3068.
13. Barrington SF, Qian W, Somer EJ, et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37:1824–1833.
14. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012;22:21–30.
15. Wallace ZS, Zhang Y, Penagino CA, et al. *Ann Rheum Dis*. 2019;78: 406–412.
16. Tang J, Cai S, Ye C, et al. Biomarkers in IgG4-related disease: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50:354–359.
17. Fernández-Cocina A, Pinilla B, Pinal-Fernández I, et al. Treatment and outcomes in patients with IgG4-related disease using the IgG4 responder index. *J Bone Spine*. 2018;85:721–726.
18. Zhang J, Chen H, Ma Y, 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.
19. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, et al. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74:14–18.
20. Nakatsuka Y, Handa T, Nakamoto Y, et al. Total lesion glycolysis as an IgG4-related disease activity marker. *Mod Rheumatol*. 2015;25:579–584.
21. Berti A, Della-Torre E, Gallivanone F, et al. Quantitative measurement of ¹⁸F-FDG PET/CT uptake reflects the expansion of circulating plasmablasts in IgG4-related disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:2084–2092.
22. Guo B, Tan X, Ke Q, et al. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with lymphoma: a meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14:e0210224.
23. Aldin A, Umlauff L, Estcourt LJ, et al. Interim PET-results for prognosis in adults with Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1:CD012643.
24. Duftner C, Dejaco C, Sepriano A, et al. Imaging in diagnosis, outcome prediction and monitoring of large vessel vasculitis: a systematic literature review and meta-analysis informing the EULAR recommendations. *RMD Open*. 2018;4:e000612.

10.1.2 Development of an algorithm for IgG4-related disease management

Orozco-Gálvez O, Fernández-Codina A, Lanzillota M, et al. Development of an algorithm for IgG4-related disease management. *Autoimmune Rev.* 2023;22(3):103273.

DOI: 10.1016/j.autrev.2023.103273



Development of an algorithm for IgG4-related disease management

Olimpia Orozco-Gálvez^{a,1}, Andreu Fernández-Codina^{a,b,1}, Marco Lanzillotta^c, Mikael Ebbo^d, Nicolas Schleinitz^d, Emma L. Culver^{e,h}, Vinciane Rebours^f, David P. D'Cruz^g, Emanuel Della-Torre^c, Fernando Martínez-Valle^{a,*}

^a Division of Systemic Autoimmune Diseases, Internal Medicine Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

^b Divisions of Rheumatology (London and Windsor campuses) and General Internal Medicine (Windsor Campus), Western University, London, Ontario, Canada

^c Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases, UNIRAR, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan, Italy

^d Internal Medicine Department, Hôpital de la Timone, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Aix Marseille Université, Marseille, France

^e Translational Gastroenterology Unit, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, United Kingdom

^f Pancreatology Department, Beaujon Hospital, Clichy, Université de Paris, France

^g Rheumatology Department, Louise Coote Lupus Unit, Guy's Hospital, London, United Kingdom

^h University of Oxford, Oxford, United Kingdom

ARTICLE INFO

Keywords:

IgG4 related disease
Treatment
Immunoglobulin
Algorithm

ABSTRACT

Objectives: IgG4-related disease (IgG4-RD) is a rare fibro-inflammatory condition affecting multiple organs lacking standardized management. In this article, we review the evidence available to provide European expert-based statements on the management of IgG4-RD which were integrated in a final algorithm.

Methods: A panel of nine European experts in IgG4-RD from different specialties was asked to elaborate a set of consensus statements through a Delphi exercise. Three rounds of survey were taken. Consensus was reached when $\geq 75\%$ of the responders agreed with a statement.

Results: Thirty-one statements on induction treatment, maintenance treatment, non-pharmacological treatment, and general considerations were assessed. Patients should be treated promptly in situations when there is an immediate organ threatened, or when organ damage is anticipated. Glucocorticoids (GC) are considered the first line of treatment and should be progressively tapered. Maintenance treatment is recommended for patients with high disease activity or with risk factors for relapse. Rituximab is effective for induction and maintenance of remission, but its use can be limited by economics. Low dose GC with or without GC-sparing agents can be used for maintenance therapy. Stenting or surgery should be ancillary to pharmacological treatment. Follow up should be based on physical examination, blood works, and imaging studies. Furthermore, it should be tailored on individual patient clinical history. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computerized tomography may provide additional information over other imaging modalities.

Conclusions: These new statements and algorithm reached a high degree of agreement and may help guiding the clinical management of IgG4-RD.

1. Introduction

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a multi-organ fibro-inflammatory condition characterized by mass lesions and strictures, that gained increasing attention over the last 20 years [1]. The pathophysiology of IgG4-RD has been only partially elucidated and is based on interactions between B and T lymphocytes that ultimately lead to tissue fibrosis and

organ damage [2,3]. IgG4-RD is considered a rare disease but its real prevalence remains unknown [4,5]. Conducting clinical trials to investigate new treatments or management strategies is therefore challenging. The publication of the 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) classification criteria for IgG4-RD has been a landmark that will facilitate translational research and clinical trials by providing homogeneous

* Corresponding author at: Division of Systemic Autoimmune Diseases, Internal Medicine Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, 119 Passatge de la Vall d'Hebron, 08035 Barcelona, Spain.

E-mail address: Fernando.martinez@vallhebron.cat (F. Martínez-Valle).

¹ Both authors contributed equally to the elaboration of this manuscript.

<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103273>

Received 21 December 2022; Accepted 12 January 2023

Available online 20 January 2023

1568-9972/© 2023 Elsevier B.V. All rights reserved.

groups of patients with a high likelihood of having the correct diagnosis [6].

The current landscape of treatments for IgG4-RD is based on studies that have been conducted mainly in North America and Japan, differing in inclusion criteria, sample size, and primary endpoints [7]. In 2015, as a result of an international collaborative effort, the International Consensus Guidance Statement on the management and treatment of IgG4-RD was released, and still represents the only available expert opinion-based recommendations for this condition [8].

Additionally, a number of studies have been published afterwards widening the therapeutic options available for IgG4-RD patients, which were not considered in the original recommendations [9].

The aim of the present collaborative work is to summarize the current clinical practice on IgG4-RD from the perspective of multiple European experts from different specialties and to provide updated consensus statements on the management of this increasingly recognized condition. Finally, an integrative algorithm is provided to summarize the recommendations.

2. Methods

Two preparatory review works preceded this consensus. First, a systematic review was performed in 2020 finding evidence for new treatments beyond glucocorticoids (GC) and the need for an updated consensus on IgG4-RD treatment [7]. Second, in 2021, an updated systematic review focusing on different proven and potential future treatments was conducted [9]. A wider group of IgG4-RD experts including the authors of extensive patient series published in France [10], United Kingdom [11], Italy [12], and Spain [13] participated in the project. Some of the experts were also part of the ACR/EULAR IgG4-RD classification criteria working group [6]. A search on <http://Pubmed.gov> and <http://Clinicaltrials.gov> was done using the combination of the following MeSH terms: 'IgG4-related disease', 'therapy', 'treatment'. Only studies in English were included. A total of 6 small clinical trials, 5 cohort studies, and 7 case series were identified as completed studies. General recommendations on drug preferences and use were provided but a need for more specific consensus and guidance was identified.

For this Delphi exercise, a steering committee was created. The committee was led by Olimpia Orozco-Gálvez, aided by Andreu Fernández-Codina and Fernando Martínez-Valle. Experts were contacted by email and provided with digital survey forms elaborated using Google Forms®. The surveys were designed and interpreted by the steering committee. Results from previous rounds of surveys were provided every time to the participants. Experts were asked to answer three consecutive rounds of the survey between September 2021 and January 2022. The steering committee elaborated multiple statements on IgG4-RD management covering several categories (induction, maintenance, and other general recommendations). All participants were provided with the supporting literature and level of evidence for each statement. There were gaps in literature to support certain aspects of IgG4-RD management (e.g. speed of GC taper down, use of steroid-sparing agents, or interval of time between follow up imaging tests). In this setting, the steering committee provided statements based on common practice and their experience. These custom-made statements were refined during the Delphi process.

The first round of survey inquired demographics, affiliation, and level of expertise of the participants (e.g. degree, specialty, city and country, practice settings, number of IgG4-RD patients followed, number of new IgG4-RD patients per year), as well as level of agreement on the proposed statements. Participants indicated the strength of agreement or disagreement with the statements in a 9-point Likert-type scale (1 = strongly disagree, 2 = disagree, 3 = moderately disagree, 4 = slightly disagree, 5 = neither agree nor disagree, 6 = slightly agree, 7 = moderately agree, 8 = agree, 9 = strongly agree). Agreement was reached if at least 75% of participants agreed with a statement (score 6 or higher). Multiple choice and open questions were also provided to

assess for preferences and to reflect different clinical practices.

The second round of survey provided the frequencies of agreement along with modified statements in case of absence of consensus or lack of clarity in the first round of survey. Some new queries delving deeper into some topics were added following suggestions after the first round.

The third round of survey was conducted to clarify some final statements. The three survey questionnaires can be found as supplementary materials (Appendix A).

A final survey was conducted to vote the rate of agreement on an algorithm integrating the most important recommendations.

Data obtained from Google Forms® was introduced in a password-protected SPSS 22.0 database, accessible only to the steering committee. Statistical analysis was performed using this software. Agreement on the statements was reported as the % of experts agreeing on a statement (Likert scale ≥ 6), and the median agreement score (0–9) using standard deviation (SD) as a dispersion measurement. Preferences for qualitative variables for other questions were expressed in N and percentages of experts choosing on option. The level of evidence for each statement was rated based on the 2009 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine [14], while the strength of the recommendations followed EULAR guidelines [15] (Table 1). Custom-made statements not based on IgG4-RD literature were indicated as such and not graded.

3. Results

Nine academic hospital-based European experts from France ($n = 3$), Italy ($n = 2$), Spain ($n = 2$), and United Kingdom ($n = 2$) participated in this Delphi exercise: 4 internists, 2 rheumatologists, 1 gastroenterologist, 1 hepato-pancreatobiliary physician, and 1 immunologist. Five experts actively followed 41 to 100 IgG4-RD patients and 4 followed >100 IgG4-RD patients.

The statements were pooled in four different categories: induction (Table 2) [8,12,13,16–26], maintenance (Table 3) [18,25–38], non-pharmacological treatment (Table 4) [8,13,19,39–41], and general recommendations (Table 5) [8,31,39,40,42–49]. Each section is discussed in detail below and the most relevant evidence supporting each recommendation is briefly described. Finally, an integrative IgG4-RD management algorithm based on the consensus statements is suggested (Fig. 1). This was approved by all the experts (median agreement 9).

Table 1
Categories of evidence and strength of recommendations based on OCEBM 2009 [14,15].

CATEGORIES OF EVIDENCE	
Category	Evidence
1A	From meta-analysis of randomized controlled trials
1B	From at least one randomized controlled trial
2A	From at least one controlled study without randomization
2B	From at least one type of quasi-experimental study
3	From descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies or case-control studies
4	From expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities
STRENGTH OF RECOMMENDATIONS	
Strength	Directly based on
A	Category I evidence
B	Category II evidence or extrapolated recommendations from category I evidence
C	Category III evidence or extrapolated recommendations from category I or II evidence
D	Category IV evidence or extrapolated recommendations from category II or III evidence

Table 2
Agreement on the statements for induction treatment in IgG4-RD

Statement	% agreement	Median (SD) agreement level	Level of evidence/ Strength of recommendation [References]
1. Patients with asymptomatic IgG4-RD single-organ involvement with a minimum amount of tumor/mass and a low likelihood of developing long-term organ dysfunction may not require treatment	77.7	8 (2.7)	NA (Expert opinion)
2. Patients with symptomatic IgG4-RD target organ involvement or with a high likelihood of long-term organ dysfunction require treatment	100	9 (0)	3/C [8,12,13,16–20]
3. IgG4-RD presentations which warrant emergent (immediate) treatment due to the risk of developing severe complications are: aortitis with an associated aneurysm or tissue ischemia; retroperitoneal fibrosis with acute kidney injury; tubulointerstitial nephritis with acute kidney injury; symptomatic pachymeningitis; orbital disease causing optical nerve compression, pancreato-biliary involvement causing jaundice, and coronary artery or pericardium involvement	100	9 (0.4)	4/D [8]
4. Additionally, some other IgG4-RD presentations will warrant starting treatment promptly but not immediately, including: aortitis without an associated aneurysm or tissue ischemia; retroperitoneal fibrosis without acute kidney injury; tubulointerstitial nephritis without acute kidney injury; asymptomatic pachymeningitis	100	9 (1)	NA (Expert opinion)
5. IgG4-RD induction treatment should be adjusted to the patient's comorbidities, disease extension, and to the presence of relapse indicators	88.8	9 (1.3)	3/C [21,22]
6. The first treatment line for IgG4-RD induction therapy are GC, alone or in combination with other steroid-sparing agents	100	9 (0.5)	2a/B [23–26]
7. The initial GC induction dose in IgG4-RD is	100	9 (0.4)	1b/A [24]

Table 2 (continued)

Statement	% agreement	Median (SD) agreement level	Level of evidence/ Strength of recommendation [References]
generally 0.5–0.6 mg/Kg/day			
8. In the event of severe organ dysfunction secondary to IgG4-RD (e.g. hydronephrosis with severe acute kidney injury, jaundice, or symptomatic pachymeningitis), GC doses can be occasionally increased up to 1 mg/Kg/day orally or intravenously	100	8 (0.8)	NA (Expert opinion)
9. GC for IgG4-RD are generally started orally at the maximum chosen dose for 4 weeks. Then GC will be progressively tapered down (e.g. by 5 mg every 2 weeks) until a maintenance dose < 7.5 mg/day is reached	88.8	8 (1.3)	1b/A [24]
10. GC induction treatment duration may be adjusted according to organ involvement or to the presence of relapse predictors, independently from the total prednisone maintenance treatment duration.	77.7	8 (2.8)	NA (Expert opinion)
11. GC induction and maintenance treatment duration may be adjusted in the event of GC-related side effects or in patients with a high likelihood to develop them	100	9 (0.5)	NA (Expert opinion)
12. The speed of the GC taper down may be individualized	100	8 (0.8)	NA (Expert opinion)
13. Alternatively, Rituximab (RTX) can be used as a first-line induction treatment for IgG4-RD.	55.6	7 (2.8)	2b/B [27]

3.1. Induction treatment

3.1.1. Decision to treat and timing (statements 1 to 5)

IgG4-RD may have multiple clinical presentations depending on the organs involved. Organ damage can appear shortly after diagnosis due to significant disease activity or may insidiously develop due to sub-clinical disease activity. Often, IgG4-RD may present as an urgent situation requiring immediate treatment [16]. The involvement of organs such as the pancreas, meninges, aorta, or kidneys might entail a poor prognosis [17]. No studies have assessed which is the minimal disease burden to start treatment. Most experts considered that for low-grade disease cases such as minimal lymph node involvement or asymptomatic submandibular gland enlargement, treatment might be deferred. They all supported starting treatment in the event of vital organ compromise.

Comorbidities, disease extent, and relapse factors (see “3.2.1 Recurrence and Relapse Risk Factors”) must be considered when selecting the most appropriate intervention. For example, older patients could be at a higher risk of adverse effects from GC treatment such as

Table 3
Agreement on the statements for maintenance treatment management in IgG4-RD

Statements	% agreement	Median (SD) agreement level	Level of evidence/ Strength of recommendation [References]
14. Maintenance treatment is warranted in some patients, especially those with relapse risk factors including: elevated serum IgG4; multi organ/systemic involvement (2 or more organs); IgG4 responder index > 9; elevated serum IgE; eosinophilia; elevated total serum IgG; and/or increased CD19 ⁺ CD27 ⁺ CD20 ⁺ CD38 ^{hi} or CD19 ⁺ CD24 ⁺ CD38 ^{hi} plasmablast counts	100	9 (1)	2a-3/C [18,28–31]
15. IgG4-RD maintenance treatment may/must be adjusted to the patient's comorbidities, disease extension, and to the presence of relapse indicators	100	9 (0.3)	NA (Expert opinion)
16. Maintenance treatment is based on GC (< 7.5 mg/day) with or without GC-sparing agents (biologic or DMARDs)	77.7	8 (2.9)	1b-4/B [25–27,32–38]

Table 4
Agreement on the statements for non-pharmacological treatment in IgG4-RD

Statements	% agreement	Median (SD) agreement level	Level of evidence/ Strength of recommendation [References]
17. Non-pharmacologic procedures like biliary/ ureteral stenting or ventricular-peritoneal shunting can be useful in certain situations with severe organ involvement secondary to duct obstruction	88.8	9 (2.3)	4/D [8,13,19,39–41]
18. Non-pharmacologic therapies are ancillary to pharmacological treatment and should not replace it	88.8	9 (1.3)	4/D [8,13,39–41]
19. Surgical resection can be useful both for diagnosis and treatment in selected IgG4-RD patients with single-organ localized presentations	77.7	8 (3.1)	NA (Expert opinion)

diabetes, hypertension, osteoporosis, or infections.

3.1.2. First-line induction treatment (statements 6 to 13)

All experts strongly agreed upon using GC as first-line therapy in IgG4-RD. Response to GC is considered characteristic of IgG4-RD, and failure to see improvement after a course of GC should be interpreted as a red-flag warranting exclusion of other disease entities, especially malignancies [6]. Prospective studies using GC have been published recently. GC have been shown to induce remission at 12 months using prednisolone [23]. Due to the potential adverse effects from GC, a single-center open label randomized clinical trial (RCT) explored the use of

Table 5
Agreement on the statements for general considerations during IgG4-RD treatment

Statements	% agreement	Median (SD) agreement level	Level of evidence/ Strength of recommendation [References]
20. Conducting an extensive clinical evaluation and calculating the IgG4-RD responder index score should be done before starting any treatment and at each visit	100	9 (1.2)	4/D [8,39,42]
21. Before starting any treatment, it is advisable to obtain a blood sample to test for the different relapse markers	100	9 (0.3)	NA (Expert opinion)
22. In the initial assessment of an IgG4-RD patient, whole body imaging (CT or 18-FDG PET-CT, if available) should be considered to rule out other organ involvement	100	9 (0.7)	NA (Expert opinion)
23. Follow up blood work will generally include: complete blood count, liver, and renal function, erythrocyte sedimentation rate or C-reactive protein, and serum IgG4	100	9 (0.9)	4/D [8]
24. Depending on the clinical setting and availability serum IgE, serum total IgG, C3 and C4 determinations or CD19 ⁺ CD27 ⁺ CD20 ⁺ CD38 ^{hi} or CD19 ⁺ CD24 ⁺ CD38 ^{hi} plasmablasts might be ordered	100	9 (0.9)	2a-4/C [8,31,43]
25. An imaging test of the involved organ/s should be performed to assess treatment response 4 to 6 months after treatment initiation	100	8 (1)	NA (Expert opinion)
26. Imaging test timing may be individualized according to the severity of the manifestations	100	9 (0.3)	NA (Expert opinion)
27. CT is a useful tool to evaluate organ involvement in IgG4-RD and it is available in most centers	100	9 (0.5)	4/D [8,39]
28. 18-FDG PET-CT is a useful tool to evaluate organ involvement in IgG4-RD. It may provide additional information to assess disease activity	100	9 (0.3)	3/C [44–46]
29. Due to particular structural characteristics, some organs with IgG4-RD involvement like the liver, biliary ducts or meninges may need to be evaluated with magnetic resonance imaging	100	9 (0.3)	4/D [8,39,40]
30. Standard precautions adjusted to each specific treatment should be taken before starting IgG4-RD treatment including blood counts, renal and liver function, vaccines, opportunistic infections, latent infectious diseases, bone health, and glycemic control	100	9 (0.3)	1a-3/C [42,43,49,50]

(continued on next page)

Table 5 (continued)

Statements	% agreement	Median (SD) agreement level	Level of evidence/ Strength of recommendation [References]
31. In patients at risk, screening for imported infectious diseases is suggested before IgG4-RD treatment is started	100	9 (0.7)	NA (Expert opinion)

high (0.8-1 mg/Kg/day) vs medium (0.5-0.6 mg/Kg/day) doses of prednisone [24]. Based on this study, the expert panel recommended using the lower induction dosage, since no differences were found in terms of response. Higher doses can be anecdotally used for critical manifestations with some benefit, but participants acknowledged that for most cases, medium GC doses would still be the first choice. The GC taper down can lead to full discontinuation or to a maintenance treatment. There is no standardized approach to GC tapering but faster decreases have been related to an increase in relapse rates. The few studies available on GC monotherapy used a 10% dose reduction every 2 weeks [23,24]. The group reached consensus on a 4-week course at the

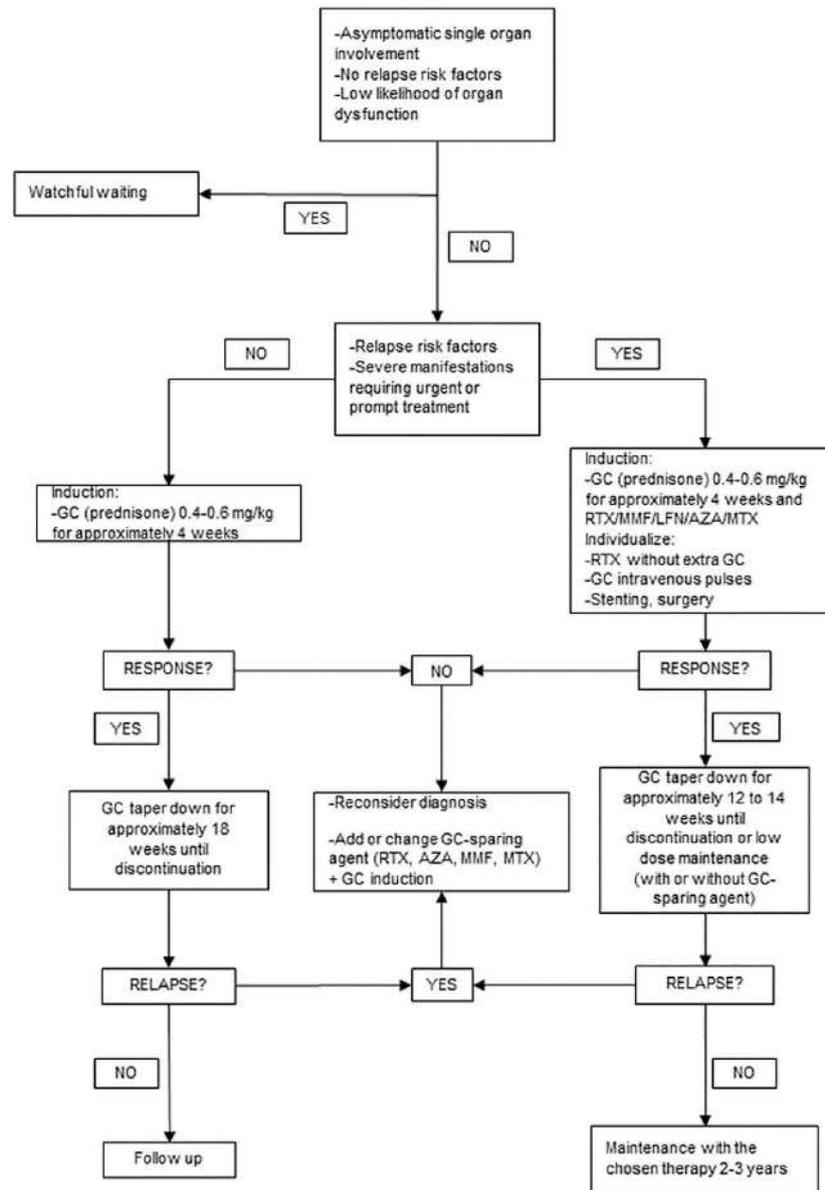


Fig. 1. IgG4-RD therapeutic management algorithm.

GC: glucocorticoids; RTX: rituximab; MMF: mycophenolate mofetil; LFN: leflunomide; AZA: azathioprine; MTX: methotrexate.

physician's maximum chosen dose (usually 30–40 mg/day), followed by a suggested taper down of 5 mg every 2 weeks until safer prednisone equivalent doses of ≤ 7.5 mg/day were reached. This was a fair consensus scheme, but certainly customizable. Experts acknowledged that the total duration of the GC induction therapy could be personalized, depending on disease-specific factors or patient-related factors.

All experts considered the possibility of combining GC with disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) for IgG4-RD induction. There are some small observational or retrospective studies exploring the use of molecules such as azathioprine (AZA), cyclophosphamide, iguratimod, or methotrexate (MTX) [7]. Two studies using mycophenolate mofetil (MMF) and leflunomide provided more robust evidence. A single-center open-label RCT adding MMF 1–1.5 g/day to a 4-week prednisone course followed by a taper down like the one described in statement 9 [25]. Patients on GC + MMF achieved remission quicker (after 3 months), but no differences were observed after 6 months versus controls just on GC. Another single-center RCT for leflunomide + GC versus GC alone proved to reduce the relapse rate in the combo arm [34].

The possibility of directly inducing IgG4-RD remission with rituximab (RTX) did not reach the agreement threshold, although the median agreement was considerable (56%). RTX is a chimeric monoclonal antibody targeting CD20 positive cells. The best evidence supporting this treatment is a single-arm open label clinical trial [27]. For induction, only 4 in 30 patients were on GC. All patients received 100 mg of methylprednisolone in each of the two RTX 1 g infusions as part of the infusion scheme (14 days apart). Seventy-seven percent of the participants reached the primary outcome (improvement in the IgG4 responder index, without relapses, and being GC-free from months 2 to 6). When inquired about the concomitant use of RTX and additional oral GC, two thirds of the experts supported that option, while only one third occasionally skipped oral GC.

To summarize the evidence for induction therapy, a network meta-analysis in 2019 [26] found that GC along with non-biologic steroid-sparing agents were associated with higher remission rates compared to patients induced with GC alone (OR 3.4), non-biologic steroid-sparing agents alone (OR 55.3), or RTX (OR 7.38).

3.2. Maintenance treatment

3.2.1. Recurrence and relapse risk factors (statement 14)

Relapses in IgG4-RD are frequent, appearing in about 40–60% of patients across different series [18]. Elevated serum IgG4 levels, IgE, and circulating eosinophils at baseline have a Hazard Ratio for IgG4-RD flares of 6.2, 8.2, and 7.9, respectively [28]. High total serum IgG levels were associated with the need for more intensive treatment and more relapses in a phenotype cluster analysis [29]. An IgG4 responder index > 9 had a strong association with flares (HR 3.7) in another study [30]. Finally, an increase in plasmablast counts in peripheral blood correlates with active IgG4-RD, but measurement of circulating plasmablasts is currently mostly restricted to research [31]. All experts agreed to continue maintenance treatment after induction if such risk factors for relapse were present at disease onset.

3.2.2. Pharmacological maintenance treatment (statements 15 to 16)

Maintenance treatment should be tailored based on patients' characteristics, disease extent, disease activity, and presence of relapse-related risk factors. Consensus was reached for using low doses of steroids or other DMARDs as the preferential maintenance of remission strategy. GC proved to increase the relapse-free time in a small multicenter RCT comparing maintenance doses of oral prednisolone 5–7 mg/day for 3 years vs GC discontinuation before week 24, all after GC induction [33]. The experts were asked to pick their preferred DMARDs for maintenance treatment and indicated RTX (67%) and MMF (33%) as 1st line; AZA (56%), MTX (33%) and MMF (11%) as 2nd line; MTX (50%), AZA (25%) and RTX (25%) as 3rd line. Sixty-seven percent of the experts

agreed upon starting maintenance treatment simultaneously with induction treatment and upon maintaining it for at least 2 years (78%). In the event of IgG4-RD relapse whilst on maintenance therapy, following a successful GC re-induction, most experts opted for switching to another DMARD instead of up titrating the initial GC-sparing agent dose (78%).

A single course of RTX (as described for induction) kept 60% of patients in complete remission after 12 months, and only 23% experienced relapses [27]. The flare rate increased over time in some observational studies, and retreatment or scheduled maintenance treatment might be needed [30,32]. Omar's meta-analysis in 2019 [26] showed that maintenance RTX had the lowest relapse rate (OR 0.1) compared to all the other treatments (GC, GC and non-biologic DMARDs, RTX induction). The survey responders preferred to use repeated RTX scheduled maintenance doses (56%) over re-inducing remission with RTX when patients flared (44%). Limited observational data is available on the right dosage (e.g. 500 mg to 1 g) and interval timing (e.g. every 6 months [32]).

The use of multiple DMARDs has been trialed in small observational studies and trials [7]. Like in the induction section, two small RCTs comparing MMF or leflunomide + low dose GC vs low dose GC showed a significant reduction of clinical relapses at one year [25,34].

3.3. Non-pharmacological treatment (statements 17 to 19)

Stenting can be useful to bridge patients to remission when there is organ dysfunction secondary to an obstructive process [41]. Stents can be placed either during induction in patients with episodes of cholangitis or obstructive acute kidney injury, or in cases of fibrotic stenosis not responding to pharmacological treatment. Nevertheless, experts considered that pharmacological treatments act rapidly and should be attempted first for most of the cases. The individualized use of these techniques should not prevent the use of pharmacological therapies concomitantly. Surgery can be helpful for IgG4-RD management in a few instances (e.g. fibrosclerotic encasement), having worse outcomes in absence of medical treatment [13].

3.4. General considerations (statements 20 to 31)

Participants in the survey supported all the statements addressing general aspects to be considered in IgG4-RD treatment. The IgG4 responder index (RI) is an activity score based on the Birmingham Vasculitis Activity Score [42]. This tool can be used to monitor response to treatment, and it is a relapse predictor. Although it was mainly designed for research purposes, since it is the only activity score available, it can be helpful between visits in real-life scenarios [13]. Obtaining baseline blood work and imaging before and during treatment is recommended. Experts acknowledged that some blood biomarkers might not be available to all centers. The performance of repeated imaging tests was considered, but the exact technique may vary depending on the organs involved. Newer evidence suggests that 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computerized tomography (18-FDG-PET) scans could provide more information on the degree of activity and extent of IgG4-RD [45,46]. Furthermore, volumetric parameters and visual scale scores like the adapted Deauville score, have shown response to treatment in observational series [44]. Experts considered using 18-FDG-PET instead of more common computerized tomography or magnetic resonance imaging if it was available.

Specific management of complications like exocrine pancreatic insufficiency, diabetes, or renal failure will be needed in patients presenting with organ-specific damage. The implementation of measures to prevent adverse effects and infections from treatments was highly recommended. These recommendations are available in different guidelines [47–50].

The advisable time of follow up for IgG-RD patients is unknown but 78% of the respondents suggested life-long surveillance.

4. Discussion

Providing guidance on IgG4-RD management is challenging given the limited amount of scientific evidence available and its rarity. With these consensus statements, we provide an updated set of recommendations and a practical algorithm, based on the opinion of experienced European clinicians. Pharmacologic treatment is effective and constitutes the cornerstone of IgG4-RD management. The use of lower doses of GC and the growing use of DMARDs are the most significant therapeutic additions. Treatment and follow up can be personalized based on the extent of the disease, the patient's characteristics and access to drugs and follow up tests.

In 2015, the International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-RD suggested that patients might warrant different treatment approaches depending on the involvement of critical organs, symptoms, and potential future organ dysfunction [8]. Our consensus provides an update on the use of GC and new treatment options by introducing DMARDs and RTX in the suggested treatment algorithms following most recent data and complementing with personal experience when a knowledge gap was identified.

GC are still in the first line for induction treatment. We propose a standardized GC taper down scheme which can be used as a guide. With the description of risk factors for relapse and a better understanding of the different IgG4-RD phenotypes we can identify patients needing a closer monitoring. These patients might warrant a more intensive treatment regimen to prevent relapses and to diminish medication-related adverse effects. In the 2015 consensus, agreement was not reached in terms of which drugs should be used for maintenance treatment. Participants from Asian countries favored the use of low dose GC. The use of GC-sparing agents has since expanded. RTX can be used for induction and maintenance, with several long-term patient series supporting it [30,38]. Access to RTX remains challenging as healthcare systems in the UK for example, will only reimburse it for third line treatment in the absence of better data versus other non-biologic DMARDs. Moreover, new clinical trials have provided further evidence to support the use of non-biologic DMARDs in IgG4-RD.

Guidelines limited to IgG4-RD-related gastrointestinal involvement have been released in the last few years [39,40]. They both point towards the use of the same drugs, with geographical differences. The 2019 Japanese Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis [40] advocated for the use of GC to treat patients with symptomatic IgG4-related sclerosing cholangitis and those with systemic IgG4-RD involvement. Low dose prednisone was recommended for maintenance acknowledging that RTX was not reimbursed. The 2020 United European Gastroenterology Society guidelines [39] recommend GC for induction treatment adding immunosuppressors (RTX or agents like AZA, MMF or MTX) in patients with relapses or systemic involvement.

Our consensus has some limitations including the small numbers of participants, and the limited literature supporting each recommendation. Some statements had to be created by the steering committee and might include biases related to the way they practice and the means available to them. Otherwise, they represent a first step to address these questions which conform the usual challenges at the patient's bedside. Furthermore, they have been validated by the whole expert group. Members of the panel are from different geographical locations, represent a range of specialties providing an enriched viewpoint for this multisystemic condition, and all have large IgG4-RD clinical practices and take part in solid IgG4-RD research. European clinicians have classically managed IgG4-RD differently to physicians from other continents. In order to pursue a higher level of agreement, we opted to only include European experts.

4.1. Unmet needs

There are still multiple gaps in IgG4-RD knowledge. There is a need

for randomized clinical trials using current and upcoming drugs to confirm their effectiveness, dosages, and duration of treatment. Some presentations or IgG4-RD phenotypes could have a better response to certain treatments. Moreover, the development of new disease activity tools or biomarkers applicable to clinical practice, and patient reported outcomes will allow more adjusted treatments. Additionally, most of the precautions for severe adverse effects and infections mostly come from preexisting literature on other rheumatic diseases. IgG4-RD-specific epidemiological studies are needed to clarify these points. Finally, the development of an updated worldwide consensus on IgG4-RD management is warranted. This should include the different scientific societies, allied health practitioners, and patients' representatives.

5. Conclusions

GC represent the first line treatment option for patients with IgG4RD. To prevent relapses, DMARDs can be added in patients at a higher risk for flaring. RTX or non-biologic DMARDs like MMF, leflunomide, AZA or MTX can be used for induction of remission along with GC. Low dose GC with or without DMARDs are useful for maintenance to prevent flares. Patients relapsing after GC treatment should be treated with DMARDs. Follow up is based on the correlation between physical examination, imaging tests and laboratory tests, and in most patients will continue lifelong.

Funding sources

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Declaration of Competing Interest

Fernando Martínez-Valle received research grants from Viela Bio (Horizon Therapeutics) and honoraria from Medpace. Emma L. Culver received research support from the National Institute Health Research (NIHR) Oxford Biomedical Research Centre (BRC). None of the other authors has competing interests for this manuscript.

Data availability

Data will be made available on request.

Acknowledgements

This manuscript was elaborated within the Medicine PhD program of the Autonomous University of Barcelona.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103273>.

References

- [1] Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003;38:982-4. <https://doi.org/10.1007/s00535-003-1175-y>.
- [2] Mattoo H, Stone JH, Pillai S. Clonally expanded cytotoxic CD4+ T cells and the pathogenesis of IgG4-related disease. *Autoimmunity*. 2017;50:19-24. <https://doi.org/10.1089/08916934.2017.1280029>.
- [3] Della-Torre E, Rigamonti E, Perugino C, Baghai-Sain S, Sun N, Kaneko M, et al. B lymphocytes directly contribute to tissue fibrosis in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:968-981.e14. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.07.004>.
- [4] Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH. 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;78:406-12. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214603>.

- [5] 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;2012:1–5. <https://doi.org/10.1155/2012/358371>.
- [6] Wallace ZS, Haden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Dcaire J-F, et al. The 2019 American college of rheumatology/european league against rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ) 2020;72:7–19. <https://doi.org/10.1002/art.41120>.
- [7] Fernández-Codina A, Orozco-Gálvez O, Martínez-Valle F. Therapeutic options in IgG4-related disease. *Curr Treat Options Rheumatol* 2020;6:191–204. <https://doi.org/10.1007/s40674-020-00147-w>.
- [8] Khoshshahi A, Wallace ZS, Gowse J, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MH, et al. Second international symposium on IgG4-related disease, international consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ) 2015;vol. 67:1688–99. <https://doi.org/10.1002/art.39132>.
- [9] Lanzillotta M, Fernández-Codina A, Culver E, Ebo M, Martínez-Valle F, Schleinitz M, et al. Emerging therapy options for IgG4-related disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2021;17:171–83. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1902310>.
- [10] Ebo M, Daniel I, Pavic M, Sève P, Hamidou M, Andres E, et al. IgG4-related systemic disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. *Medicine* (Baltimore) 2012;91:49–56. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3182433477>.
- [11] Bateman AC, Culver EL. IgG4-related disease: experience of 100 consecutive cases from a specialist Centre. *Histopathology*. 2017;70:798–813. <https://doi.org/10.1111/his.13136>.
- [12] Campochiaro C, Ramirez GA, Bozzolo EP, Lanzillotta M, Berti A, Baldissera E, et al. IgG4-related disease in Italy: clinical features and outcomes of a large cohort of patients. *Scand J Rheumatol* 2016;45:135–45. <https://doi.org/10.3109/03009742.2015.1055796>.
- [13] Fernández-Codina A, Piralla B, Pinal-Fernández I, López C, Fraile-Rodríguez G, Fonseca-Aizpuru E, et al. Treatment and outcomes in patients with IgG4-related disease using the IgG4-related index. *Jt Bone Spine* 2018;85:721–6. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.01.014>.
- [14] Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford, (n.d.). <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009> (accessed July 11, 2022).
- [15] van der Heijde D, Alstaha D, Carmona L, Edwards CJ, Kvien TK, Kouloumas M, et al. Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis* 2014;74(2015):8–13. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206350>.
- [16] Della-Torre E, Mancuso G, Lanzillotta M, Ramirez GA, Arcidiacono PG, Capurso G, et al. Urgent manifestations of immunoglobulin G4-related disease. *Scand J Rheumatol* 2020;00:48–51. <https://doi.org/10.1080/03009742.2020.1771763>.
- [17] Lanzillotta M, Campochiaro C, Mancuso G, Ramirez GA, Capurso G, Paleoni M, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease reflect different prognostic outcomes. *Rheumatology* (Oxford) 2020;59:2435–42. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa221>.
- [18] Martínez-Valle F, Fernández-Codina A, Pinal-Fernández I, Orozco-Gálvez O, Vilardell-Tarrés M. IgG4-related disease: evidence from six recent cohorts. *Autoimmun Rev* 2017;16. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.12.008>.
- [19] Evans RDR, Gargill T, Goodchild G, Oliveira B, Rodríguez-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;4:48–58. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.08.011>.
- [20] Hirano K, Tada M, Isayama H, Yagioka H, Sasaki T, Kogure H, et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut*. 2007;56:1719–24. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.115246>.
- [21] Liu W, Chen W, He X, Qu Q, Hong T, Li B. Poot response of initial steroid therapy for IgG4-related sclerosing cholangitis with multiple organs affected. *Med* (United States) 2017;96:12–5. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006400>.
- [22] Wang L, Zhang P, Wang M, Feng R, Lai Y, Peng L, et al. Failure of remission induction by glucocorticoids alone or in combination with immunosuppressive agents in IgG4-related disease: a prospective study of 215 patients. *Arthritis Res Ther* 2018;20:1–12. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1567-2>.
- [23] Masaki Y, Matsui S, Sasaki T, Tsuboi H, Hirata S, Izumi Y, et al. A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 2017;27:849–54. <https://doi.org/10.1080/14397595.2016.1259602>.
- [24] Wu Q, Chang J, Chen H, Chen Y, Yang H, Fei Y, et al. Efficacy between high and medium doses of glucocorticoid therapy in remission induction of IgG4-related diseases: a preliminary randomized controlled trial. *Int J Rheum Dis* 2017;20: 639–46. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13088>.
- [25] Yunyun F, Yu C, Panpan Z, Xia Z, Linyi P, Jiaxin Z, et al. Efficacy and safety of low dose mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: a randomized clinical trial. *Rheumatol* (United Kingdom) 2019;58:52–60. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kyz227>.
- [26] Omar D, Chen Y, Cong Y, Dong L. Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD: a systematic review and network meta-analysis. *Rheumatol* (United Kingdom) 2020;59:718–26. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez280>.
- [27] Carruthers MH, Topazian MD, Khoshshahi 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. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206605>.
- [28] 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. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev438>.
- [29] Yamamoto M, Takano K-I, Kamekura R, Suzuki C, Tabeya T, Murakami R, et al. Predicting therapeutic response in IgG4-related disease based on cluster analysis. *Immunol Med* 2018;41:30–3. <https://doi.org/10.1080/09114300.2018.1451613>.
- [30] Ebo M, Grados A, Samson M, Groh M, Loundou A, Rigot E, 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183844>.
- [31] 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. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205233>.
- [32] Campochiaro C, Della-Torre E, Lanzillotta M, Bozzolo E, Baldissera E, Milani R, et al. Long-term efficacy of maintenance therapy with rituximab for IgG4-related disease. *Eur J Intern Med* 2020;74:92–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.12.029>.
- [33] Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, Tsuji I, Mizuno N, Iiyama T, et al. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2017;66:487–94. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312049>.
- [34] Wang Y, Li K, Gao D, Luo G, Zhao Y, Wang X, et al. Combination therapy of leflunomide and glucocorticoids for the maintenance of remission in patients with IgG4-related disease: a retrospective study and literature review. *Intern Med*. 2017;47:680–9. <https://doi.org/10.1111/imj.13430>.
- [35] De Pretis N, Amadio A, Bernardoni L, Campagnola P, Capurso E, Chari ST, et al. Azathioprine maintenance therapy to prevent relapses in autoimmune pancreatitis. *Clin Transl Gastroenterol* 2017;8. <https://doi.org/10.1038/ctg.2017.17>.
- [36] Yunyan F, Yu C, Panpan Z, Hua C, Di W, Lidan Z, et al. Efficacy of cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. *Sci Rep* 2017;7:1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06520-5>.
- [37] Della-torre E, Campochiaro C, Bozzolo EP, Dagna I, Scotti R, Nicolletti R, et al. Methotrexate for maintenance of remission in IgG4-related disease. *Rheumatol* (United Kingdom) 2015;54:1934–6. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev244>.
- [38] Majumder S, Mohapatra S, Lennon RJ, Piovezani Ramos G, Postier N, Gleason FC, et al. Rituximab maintenance therapy reduces rate of relapse of pancreaticobiliary immunoglobulin G4-related disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;16:1947–53. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.02.049>.
- [39] Löhr J, Benets U, Vujasinovic M, Alvaro D, Frækjær JB, Buttgerit E, et al. European guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SGE evidence-based recommendations. *United Eur Gastroenterol J* 2020;8:637–66. <https://doi.org/10.1177/2050646220934911>.
- [40] Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, et al. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2019;26:9–42. <https://doi.org/10.1002/jhbp.596>.
- [41] Kuraishi Y, Muraiki T, Ashihara M, Ozawa M, Nakamura A, Watanabe T, et al. Validity and safety of endoscopic biliary stenting for biliary stricture associated with IgG4-related pancreaticobiliary disease during steroid therapy. *Endosc Int Open* 2019;07:E1410–8. <https://doi.org/10.1055/a-0966-8494>.
- [42] Wallace ZS, Khoshshahi A, Carruthers MD, Peruggio CA, Choi H, Campochiaro C, et al. An international multispecialty validation study of the IgG4-related disease responder index. *Arthritis Care Res* (Hoboken) 2018;70:1671–8. <https://doi.org/10.1002/acr.23543>.
- [43] Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, Sekigami Y, Carruthers M, Wallace ZS, et al. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:679–87. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.03.034>.
- [44] 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;46:e307–11. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002537>.
- [45] Ebo M, Grados A, Guedj E, Gobert D, Colavolpe C, Zaidan M, et al. Usefulness of 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography for staging and evaluation of treatment response in IgG4-related disease: a retrospective multicenter study. *Arthritis Care Res* (Hoboken) 2014;66: 86–96. <https://doi.org/10.1002/acr.22058>.
- [46] Zhang J, Chen H, Ma Y, Xiao Y, Niu M, Lin W, et al. Characterizing IgG4-related disease with 18F-FDG PET/CT: a prospective cohort study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1624–34. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2729-3>.
- [47] Duru N, Van Der Goes MC, Jacobs JWG, Andrews T, Boers M, Buttgerit E, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1905–13. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203249>.
- [48] Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. Update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with

- autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2019;79(2020): 39–52. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215882>.
- [49] Singh JA, Furst DE, Bhacat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(2012):625–39. <https://doi.org/10.1002/acr.21641>.
- [50] Ledingham J, Gulliek N, Irving K, Gorodkin R, Aris M, Burke J, et al. BSR and BHPR guideline for the prescription and monitoring of non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:865–8. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew479>.

10.1.3 Therapeutic options in IgG4-Related disease.

Fernández-Codina A, Orozco-Gálvez O, Martínez-Valle F. Therapeutic options in IgG4-related disease. *Curr. Treat. Options Rheumatol.*, Jun. 2020

DOI: 10.1007/s40674-020-00147-w



Therapeutic Options in IgG4-Related Disease

Andreu Fernández-Codina, MD, MSc, PhD^{1,2,3,*}
Olímpia Orozco-Gálvez, MD, PhD(c)¹
Fernando Martínez-Valle¹

Address

^{1,2}General Internal Medicine department, Systemic Autoimmune Diseases unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035, Barcelona, Spain

Email: Andreu.fernandezcodina@lhsc.on.ca

²Rheumatology division, University of Western Ontario, London, ON, Canada

³General Internal Medicine department-Windsor campus, University of Western Ontario, Windsor, ON, Canada

© Springer Nature Switzerland AG 2020

This article is part of the Topical Collection on *Vasculitis*

Keywords IgG4-related disease · Treatment · Autoimmunity · DMARDs · Rituximab · Glucocorticoids

Abstract

Purpose of review IgG4-related disease (IgG4-RD) is an autoimmune fibrosing condition which is being increasingly recognized. This condition has been classically managed with glucocorticoids (GC) with variable dosing and frequent relapses. Multiple observational reports studied different GC doses and steroid-sparing agents. Rituximab (RTX) was reported as an effective induction treatment, with less relapses after 1 year of treatment. In the absence of guidelines, an international management consensus was made in 2015.

Recent findings In the last few years, significant advances have been made to clarify IgG4-RD pathophysiology. The new classification criteria will enable investigators to design new clinical trials with more homogeneous populations. Furthermore, B and T lymphocytes have a central role in the inflammatory cascade. More solid evidence has been published supporting treatment with GC, RTX, and some other steroid-sparing agents like mofetil mycophenolate. The combination of GC and immunosuppressants has been pointed by a meta-analysis as the most effective treatment for IgG4-RD, although the number and quality of studies remains limited.

Summary The use of GC and steroid-sparing agents is effective in IgG4-RD, although the choice between rituximab and other immunosuppressants can be influenced by many factors. Novel agents will be trialed in the following years.

Published online: 05 June 2020

Introduction

Immunoglobulin-G-4-related disease (IgG4-RD) is a rare fibro-inflammatory condition. There are few epidemiologic studies available, but a Japanese nationwide survey showed a prevalence of 6 cases per 100,000 inhabitants for IgG4-RD [1]. This entity encompasses several classical diseases like type 1 autoimmune pancreatitis, Kuttner's pseudotumor or Mikulicz's disease and Riedel's thyroiditis. The first reports of this common denominator date back to 2003 [2]. They all share pathology findings, including storiform fibrosis, lymphoplasmacytic infiltrates and obliterative phlebitis. IgG4-RD immunohistochemical features include IgG4-positive plasma cells and an IgG4/IgG-positive plasma cell ratio $\geq 40\%$ [3]. The exact pathological mechanisms which lead to fibrosis are still unclear but recent advances have shed some light on the different pathways involved. IgG4-RD seems an antigen-driven disease. Several antigens including galectin-3 [4], laminin 511 [5], among others, have been identified as potential triggers of the inflammatory response. This inflammation is driven by the activation of B and T lymphocytes, resulting in the oligoclonal production of T cytotoxic lymphocytes and B cell precursors (plasmablasts) [6, 7]. These cells, along with other contributors like Th2 lymphocytes, T follicular helper lymphocytes, or M2 macrophages, enable the production of IgG4-secreting plasma cells and multiple cytokines. Finally, the pro-inflammatory cells migrate to the target tissues, where there is fibroblast activation and secondary fibrosis, leading to tissue damage and organ dysfunction [8, 9]. The role of serum IgG4 is controversial, as it does not have a significant pro-inflammatory function, other mimicker conditions can raise its levels, and 10 to 50% of the patients will have normal levels [10, 11]. Two sets of diagnostic criteria are available: the Japanese comprehensive criteria [12] (based on organ involvement, serum IgG4 levels, and/or IgG4 immunostaining) and the diagnostic pathology consensus [3] (based on pathology and IgG4 immunostaining correlated with clinical findings). Both of them are used in clinical practice for diagnostic

purposes. In 2019, the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) classification criteria for IgG4-RD were published [13]. This is the first set of international classification criteria for IgG4-RD. They have a multiple-step approach (entry criteria, exclusion criteria, and inclusion criteria) and they are score-based (inclusion criteria score ≥ 20 points summarizing histopathology, immunostaining, serum IgG4 concentration, and different typical organ involvement). Specificity was 98% and sensitivity 82%. ACR/EULAR classification criteria were designed to provide homogenized cohorts of patients for research but can guide the diagnostic process by ruling out other mimicker conditions.

Since IgG4-RD is still a novel disease, several factors have conditioned the ability to evaluate novel treatments. First, the lack of previous classification criteria prevented from ensuring that patients recruited in different studies had the same standardized characteristics. Hopefully, the new ACR/EULAR criteria will address this problem. Second, there was no validated outcome measurement for IgG4-RD, and outcomes have been reported in heterogeneous ways. The IgG4-responder index (IgG4-RI) is a measurement tool developed for research, based on the preexisting granulomatosis with polyangiitis BVAS scale [14], recently redesigned and validated, which might be used in future trials [15]. In third place, there is no universal biomarker to monitor IgG4-RD activity. Multiple research groups have reported the correlation between serum plasmablast levels [16], cytotoxic T lymphocyte populations [17], and changes in positron emission tomography/computerized tomography uptake (PET-CT) [18] with the level of activity of the disease and response to treatment. The validation and generalization of these techniques will provide more indicators to test new treatments.

In this review, we aim to provide the current available scientific evidence for treatment of IgG4-RD and to give a practical approach to the management of these patients.

Methods

A literature review was performed using [Pubmed.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) searching for the MESH terms "IgG4-related disease" and "treatment." The studies representing either a greater level of evidence (clinical trial, observational study, case series) or the

largest number of patients were selected for each treatment. The search was performed on December 30, 2019.

Evidence level was categorized as per the 2014 EULAR recommendations [19]:

- 1A: From meta-analysis of randomized controlled trials
- 1B: From at least one randomized controlled trial
- 2A: From at least one controlled study without randomization
- 2B: From at least one type of quasi-experimental study
- 3: From descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies, or case-control studies
- 4: From expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities

Treatment

All the different drugs are summarized in Table 1 including the most representative studies, N of enrolled patients, and treatment schemes.

Glucocorticoids (GC)

This is the classical treatment, initially reported in patients with type 1 autoimmune pancreatitis (AIP) [20]. GC are characteristically effective for the induction of IgG4-RD. The proposed dosages and treatment duration for AIP (prednisone 0.6 mg/Kg/day for 2–4 weeks and then progressive taper down) have been trialed in IgG4-RD recently (Table 1). Masaki et al. showed that 93% of the individuals had a partial or complete response to prednisolone after 1 year of treatment [21], with an average maintenance dose of 7 mg/day. A small RCT by Wu et al. [22] has recently confronted higher doses of prednisone (0.8–1 mg/Kg/day) with moderate doses (0.6–0.5 mg/Kg/day), showing no statistically significant differences at 24 weeks. Both treatment regimens were able to reduce serum IgG4-RI and IgG4 levels with a similar magnitude of effect. Concerns over the potential long-term side effects (alterations in the glucose and lipid metabolism, osteoporosis, skin frailty) and relapses after induction have prompted the proposal of low doses of GC or adding other drugs for maintenance. In a Japanese study, 459 autoimmune pancreatitis patients were treated with GC [23]. Twenty-three percent of the subjects on GC maintenance treatment (median prednisone 5 mg/day) relapsed, versus 34% in the group who did stop maintenance treatment after GC induction and 92% of the relapses occurred in the first 3 years after induction (Evidence category 1B).

Disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs)

Multiple corticosteroid-sparing agents have been reported to be useful in IgG4-RD (Table 1). Again, the rationale for the use of these drugs has been based on AIP studies. A prospective British study included 115 patients with type 1 AIP and IgG4-related sclerosing cholangitis (both in the IgG4-RD spectrum). Ninety-seven percent of the patients responded to steroids, but 50% relapsed after a median of 4.6 months. Seventy-one percent of the relapse cases were treated with azathioprine (AZA) plus GC, with a relapse rate of 20% during a

Table 1. Treatments options in IgG4-RD and highest level of evidence supporting their use

Treatment	Type of study	Name/year /country	Patients enrolled (N)	Induction	Maintenance
Glucocorticoids	Prospective cohort study	Masaki/2017/Japan	58	Prednisolone 0.6 mg/Kg/day po and 10% decrease every 2 weeks	Prednisolone 10 mg/day po for at least 12 weeks
	Single-center open-label RCT	Wu/2017/China	42	Prednisone 0.5–0.6 mg/kg/day po vs. 0.8–1 mg/kg/day for 4 weeks and 10% decrease every 2 weeks	Prednisone 7.5–10 mg/day po until week 24
DMARDs AZA	Retrospective cohort study	De Petris/2017/Italy	23 AZA, 96 no AZA	Prednisone 1 mg/Kg/day po for 2–4 weeks and decrease by 5 mg per week until discontinuation + AZA	AZA 2 mg/Kg/day po for 35 months
				2 mg/Kg/day	
CYC	Single-center open-label non-RCT	Yunyun/2017/China	50 CYP, 52 no CYP	Prednisone 0.5–1 mg/kg/day po for 4 weeks and decrease 5 mg every 2 weeks ± CYC	Prednisone 5–10 mg/day po ± CYC
				50–100 mg/day po for 3 months	50–100 mg/day po for 9 months
Iguratimod	Prospective cohort study	Zhang/2019/China	30	Betamethasone 7 mg im + iguratimod 25 mg bid po for 24 weeks	N/A
LFN	Retrospective cohort study	Wang/2017/China	18	Prednisolone 31 mg/day po for 1 month and taper down for 6 months + LEF	Prednisolone 8 mg/day po + LFN 10–20 mg/day po for 6 months
MTX	Case series	Della-Torre/2015/Italy	10	10–20 mg/day po	Prednisone 5 mg/day po + MTX 21 mg/week po or sc for 6 months
MMF	Single-center open-label RCT	Yunyun/2019/China	34 MMF, 35 no MMF	Prednisone 1 mg/Kg/day po for 2–4 weeks and decrease to 5 mg/day po or discontinuation for 6 months + MTX 21 mg/week po or sc	Prednisone 5 mg/day po + MTX 21 mg/week po or sc for 6 months
				Prednisone 0.8 mg/Kg/day po for 4 weeks and decrease 5 mg every 2 weeks until MMF 1–1.5 g/day po for 6 months	Prednisone 7.5–10 mg/day po + MMF 0.5–1 g/day po for 6 months

Table 1. (Continued)

Treatment	Type of study	Name/year/country	Patients enrolled (N)	Induction	Maintenance
Biologics RTX	Single-center open-label	Carruthers/2015/USA	30	Methylprednisolone 100 mg IV + RTX 1 g IV on days 0 and 14	N/A
	Retrospective cohort study	Campochiaro /2019/Italy	7 RTX maintenance, 7 RTX relapse only	Methylprednisolone 100 mg IV + RTX 1 g IV on days 0 and 14 and prednisone <7.5 mg/day po or discontinued after 3 months	Methylprednisolone 100 mg IV + RTX 1 g IV days 0 and/or 14 every 6 months or every relapse for 12 months. Prednisone 5 mg/day po or discontinued

DMARDs: disease modifying anti-rheumatic drugs, *RCT*: randomized clinical trial, *AZA*: azathioprine, *CYC*: cyclophosphamide, *MMF*: mofetil mycophenolate, *RTX*: rituximab, *LFV*: leflunomide, *MTX*: methotrexate, *po*: per os, *sc*: subcutaneous, *im*: intramuscular, *IV*: intravenous, *N/A*: not applicable

median follow-up of 32.5 months. After the first reports using AZA, different drugs have been trialed aiming for less relapses and less long-term side effects from GC.

AZA is an inhibitor of the purine synthesis. The core of the evidence supporting its use in IgG4-RD comes from cohort studies. De Pretis et al. [24] reported the use of AZA in combination with GC for the treatment of relapsing AIP or multiorgan disease. Three patients discontinued AZA due to side effects (anaphylaxis, hepatitis, and nausea/vomiting). After 6 months of treatment, serum IgG4 levels in the AZA group were statistically significantly lower than before starting the treatment. The relapse rate was 30% on AZA, with a mean follow-up of 30 months (Evidence category 3).

A non-randomized trial explored the use of oral cyclophosphamide (CYC) in IgG4-RD. CYC is an alkylating agent used in cancer therapy and in other autoimmune diseases to treat severe manifestations [25]. The main potential side effects are leukopenia, infection, liver alterations, ovarian failure, hemorrhagic cystitis, and long-term use after a certain threshold cumulative dose increases the risk of cancer. The primary outcome of the CYC study was the relapse rate. Thirty eight percent of the patients in the GC only group vs. 12% in the GC + CYC group relapsed after 12 months. The time to the first flare was statistically significantly longer in the GC + CYC group (11 vs. 7 months, $p = 0.018$). Disease remission was a secondary endpoint, defined as IgG4-RD RI < 3 or decline ≥ 2 points and successfully completed a glucocorticoid taper without relapse. The CYC group achieved remission rates of 88% at 12 months vs. 60% in the GC only group (p not reported). Patients with more than 6 involved organs and high serum IgG4 were more likely to relapse in the GC only group, and direct combined treatment was proposed for this subset of cases. In the CYC group, liver enzyme alterations and gastrointestinal reactions were reported in 2 patients each. Mild infections and diabetes mellitus were reported similarly in both groups (Evidence category 2A). The problem with the study is that it was not randomized so there could have been biases with respect to prescribing CYC.

Iguratimod is a molecule with anti-inflammatory effects available in China. Its mechanism of action affects the anti-tumor necrosis factor pathway and multiple chemokines including interleucin-6 and interleukin-1 β . A prospective cohort study has shown some benefits along with intramuscular betamethasone for IgG4-RD induction treatment [26]. The study was limited to 24 weeks, patients had a response rate (total + partial) of 88% at 12 and 24 weeks, with a statistically significant reduction of IgG4-RI (10 vs. 3.6 vs. 3.1), serum IgG4 (12,250 mg/dL vs. 4725 vs. 6020) and CD19⁺CD24⁻CD38^{hi} plasmablasts (7.2% vs. 3.8% at 12 weeks). Unfortunately, there was no control group to assess the effect of GC alone or other drugs for comparison. From the safety perspective, iguratimod was found to be very well tolerated as only 5 of 24 had side effects (3 individuals had oral ulcers and 2 had stomach discomfort) (Evidence category 2B).

Leflunomide (LFN) is another pyrimidine synthesis inhibitor. A retrospective cohort study [27] combining LFN with GC for induction obtained a decrease in IgG4-RI (15 to 2.7), while two thirds of the patients were on complete remission and one third on partial remission after 6 months of follow-up. Three patients initially received intravenous GC pulses due to severe manifestations. Only 3 patients relapsed after 6 months while on LFN and

maintenance GC, but just 7 individuals were followed for more than 12 months. Serum IgG4 also decreased during follow-up. The main side effects reported were liver enzyme alterations and rash in one patient each (Evidence category 3).

Methotrexate (MTX) acts as a folate antagonist. In a small Italian series [28], ten patients were induced with oral prednisone and subcutaneous or oral MTX mostly as second-line therapy (after six out of ten relapsed during GC treatment and 2 to other DMARDs). All patients responded to GC treatment (IgG4-IR reduction ≥ 2). Six months after adding MTX, two patients were in disease remission (IgG4-RI < 3 and off GC) and 8 were in partial remission (IgG4-RI ≥ 3). No relapses or side effects were reported after a mean follow-up of 21 months (Evidence category 4).

Mofetil mycophenolate (MMF) inhibits de novo purine synthesis. This is the only DMARD with a RCT [29]. In this study, which was non-placebo controlled and open label, Yunyun et al. trialed GC vs. GC + MMF in IgG4-RD treatment-naïve patients where 83% had ≥ 3 organs involved. IgG4-RI scores < 3 points and declining ≥ 2 were recognized as complete remission while IgG4-RD RI scores declining ≥ 2 points but remaining ≥ 3 were considered partial remission. After 3 months, the response rate was significantly higher in the combo group (83 vs. 97%), although statistical differences were neutralized at 6 and 12 months. Clinical relapse was defined as re/appearance of clinical symptoms or imaging findings and serological relapse as isolated serum IgG4 level increase. The differences in total relapse rates (clinical and serological) after 12 months were close to statistical significance (40 vs. 21%, $p = 0.056$), while clinical relapse rates were statically significantly different (34 vs. 12%, $p = 0.034$). No differences were found in terms of side effects. The most frequent ones were infection, GC-induced diabetes, and gastrointestinal reactions (Evidence category 1B).

Finally, sporadic use of cyclosporin ($N = 1$) [30], tacrolimus ($N = 5$) [31], and 6-mercaptopurine ($n = 4$) [32], all in combination with GC, have been reported in small numbers of patients for the treatment of relapses after GC induction (Evidence category 4).

Biologics

Rituximab (RTX) is a chimeric monoclonal antibody against CD20, with a B lymphocyte depleting effect. Carruthers et al. reported a single-arm open-label trial using intravenous RTX in 30 IgG4-RD patients, 73% of whom had relapsed on GC monotherapy [33]. These patients had a mean of 3.5 organs involved, mean initial IgG4-RI was 11. All patients received intravenous GC with each of the two RTX infusions, only 4 were on oral prednisone, and none was on GC treatment 2 months after the first infusion. The primary outcome (decline of IgG4-RI ≥ 2 points compared with baseline; and no disease flares before month 6; and no GC use between months 2 and 6) was met in 77% of the participants. Those who did not meet it were still on GC between months 2 and 6. Ninety-seven percent of the patients responded with an IgG4-RI reduction ≥ 2 points after the first 6 months after the RTX infusion. Patients who had elevated baseline serum IgG4 (63%) experienced a statistically significant reduction of this parameter after 6 months (a decrease of CD19⁺CD27⁻CD20⁻CD38^{hi} plasmablast populations after RTX treatment has also been characterized [16]).

IgG4-RI decreased between baseline and all subsequent visits (especially in the first 30 days). After 12 months of follow-up, 60% of the participants achieved complete remission (IgG4-RI = 0 and off GC) and 67% if excluding the criterion of isolated serum IgG4 elevation. Only 23% relapsed, within 1 year. The only adverse event attributed to RTX was a urinary infection prompting admission. In 2019, a small retrospective study ($N = 14$) [34] pointed toward an increased relapse-free rate after a follow-up of 18 months in patients with RTX and either treated with maintenance RTX 1000 mg every 6 months versus patients receiving infusions in the event of new symptoms (100 vs. 29%, $p = 0.006$) (Evidence category 2A).

A very limited experience based on case reports is available for abatacept (CD80-CD86 co-stimulation blockade, $N = 1$) [35], dupilumab (IL4-IL13 blocker, $N = 1$) [36], and infliximab (tumor necrosis factor alpha inhibitor, $N = 2$) [37] (Evidence category 4).

Others

Bortezomib, a chemotherapeutic agent used in multiple myeloma, has been used in a single IgG4-RD patient [38] (Evidence category 4).

In some clinical scenarios, interventional procedures or surgery might be needed. The mass effect in IgG4-RD affected tissues can cause life-threatening conditions like hydronephrosis and secondary renal failure (IgG4-related retroperitoneal fibrosis) or jaundice and liver/pancreas dysfunction plus cholangitis (IgG4-related pancreatobiliary disease). For hydronephrosis, as in idiopathic retroperitoneal fibrosis, ureteral stenting or surgical ureterolysis and ureteral intraperitonealization have been reported to be useful, generally along with pharmacological treatment [39, 40]. For jaundice due to biliary duct stenosis, endoscopic biliary stenting can be performed. A Japanese prospective cohort [41] with 59 patients with IgG4-pancreatobiliary disease with biliary strictures associated with jaundice or obstructive liver enzyme abnormalities studied the benefits of stenting with or without GC treatment. One month after stenting, patients who were treated with GC vs. no steroids had less incidence of recurrent biliary obstruction (100 vs. 82%, $p = 0.0015$) and 96% of them had their stents removed (Evidence category 3).

Current treatment approach

After reviewing all the different treatment options for IgG4-RD up to 2019, it is noticeable that the global level of scientific evidence is low. In 2015, an international panel of experts did a systematic review and a set of surveys to develop some treatment recommendations (Table 2) in the absence of formal guidelines [42]. In terms of treating patients, IgG4-RD extension can be minimal and asymptomatic, not warranting treatment. Some involvement can be transient but relapsing, leading to tissue damage on the long term. In the light of this sequence of events, treatment would be desirable. Patients with symptomatic active IgG4-RD should be treated, generally with GC. The use of steroid-sparing agents since the beginning was controversial, with less than half of the experts agreeing on that. The limited experience with DMARDs was acknowledged, and the steroid-sparing agent with a more robust evidence was RTX. In cases of potential risk for irreversible organ damage (aortitis, retroperitoneal

Table 2. Statements on IgG4-RD treatment recommendations from the 2015 International Consensus Guidance Statement [42]

Statement as per Khosroshahi et al. [42]	% agreement
All patients with symptomatic, active IgG4-RD require treatment, some urgently.	87
A subset of patients with asymptomatic IgG4-RD require treatment	
GC are the first-line agent for remission induction in all patients with active, untreated IgG4-RD unless contraindications to such treatment are present	94
Some but not all patients require the combination of GC and a steroid-sparing immunosuppressive agent from the start of treatment. This is because GC monotherapy will ultimately fail to control the disease and long-term GC toxicities pose a high risk to patients	46
Following a successful course of induction therapy, certain patients benefit from maintenance therapy	94
Retreatment with GC is indicated in patients who relapse off treatment following successful remission induction. Following relapse, the introduction of a steroid-sparing agent for continuation in the remission maintenance period should be considered	81

GC glucocorticoids

fibrosis, proximal biliary strictures, tubulointerstitial nephritis, pachymeningitis, pancreatic enlargement, and/or pericarditis) a combination of GC, RTX, and invasive techniques might be used. The use of drugs for maintenance was supported, especially by prescribing low dose GC in Asian countries. Finally, in the event of relapses, patients should be retreated with GC and steroid-sparing agents could be started, without stating any preference.

In 2020, IgG4-RD treatment landscape has incorporated some new studies to provide us with novel options to treat our patients. New prospective studies on GC dosing have confirmed the utility of GC and helped to narrow the dosage down to 0.5–0.6 mg/kg/day for induction [22]. The rate of GC tapering is still variable, as is the case in giant cell arteritis [43]. Moreover, evidence favoring the usefulness of DMARDs has provided some new alternatives. Despite the remarkable results of RTX for induction [33], there are relapses if patients are followed for longer than the initial studies. In the French IgG4-RD registry, long-term efficacy of RTX revealed that 42% relapse after 24 months of follow-up (median relapse time 19 months) [44]. In addition, retreatment with RTX might reduce the incidence of flares [34], similar to antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis [45]. With all these treatment options, clinical practice can be variable [46]. Omar et al. [47] published a network meta-analysis in 2019 concluding that RTX maintenance therapy had the lowest relapse rate of all treatments (OR = 0.10, 95% CI (0.01, 1.63)), whereas GC + DMARDs were associated with a lower relapse rate compared with GC alone (OR = 0.39, 95% CI (0.20, 0.80)). Patients treated with GC + DMARDs had a higher remission rate than those given GCs (OR = 3.36, 95% CI (1.44, 7.83)), DMARDs (OR = 55.31, 95% CI (13.73, 222.73)) alone or RTX induction therapy only (OR = 7.38, 95% CI (1.56, 34.94)). Obviously, the quality of the data within the studies analyzed was low and heterogeneous. The rate of adverse events was similar. We also know some predictors of IgG4-RD relapse like baseline elevated serum IgE, IgG4, eosinophilia [48], or a IgG4-Ri > 9 [44]. In the light of all these findings, we have created a potential new treatment

algorithm for IgG4-RD (Table 3), updating the previous recommendations and exposing our point of view and usual practice. There is still no unique validated treatment approach; thus, other experts might treat patients differently. Furthermore, IgG4-RD management can be variable due to multiple causes including regional differences in drug availability, financial coverage for treatments (individual, insurers or public healthcare systems), disease presentation, comorbidities, and drug tolerance.

Treatment response monitoring

Response to treatment is usually monitored clinically and with imaging techniques according to the individual manifestations of each patient. Computerized tomography is generally available worldwide, while access to magnetic resonance imaging or PET-CT can be limited. Interestingly, PET-CT has prospectively shown changes in 18-fluorodeoxyglucose uptake in response to GC treatment [18] and a correlation with plasmablast quantification [49]. There are no universal biomarkers for IgG4-RD, and general tests as acute phase reactants or complement are unspecific [50]. Serum IgG4 has been reported to diminish in patients with IgG4-RD treated with different drugs [22, 25, 29, 33]. On one hand, serum IgG4 quantification is available. On the other, a significant number of IgG4-RD patients will have normal baseline serum IgG4 levels making this test potentially useful for only some cases [11]. The quantification of different pre-B cell populations using flow cytometry is a technique less accessible, mostly available in reference centers or within IgG4-RD research groups. CD19⁺CD27⁻CD20⁻CD38^{hi} [16] and CD19⁺CD24⁻CD38^{hi} plasmablasts [51] have proven to have oligoclonal increased populations pre-treatment which decrease significantly after treatment. Flow cytometry also allows to track CD8 α ⁻CD4⁺SLAMF7⁺ cytotoxic T effector/memory lymphocyte populations, which have a similar response to GC treatment [17].

Lastly, IgG4-RI was initially designed as a response index based on the Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis [14] and

Table 3. Updated proposal for IgG4-RD treatment

Degree of involvement	Treatment
Asymptomatic and without organ dysfunction	None. Strict follow-up
Symptoms/no urgent organ dysfunction [*] ; absent relapse predictor factors [†]	Prednisone 0.5–0.6 mg/kg/day for 1 month and Progressive taper of glucocorticoids. Maintain low doses of GC (<7.5 mg/day) for 1 to 3 years
Symptoms/no urgent organ dysfunction [*] ; presence of relapse predictor factors [†] ; relapse	Prednisone 0.5–0.6 mg/kg/day for 1 month and progressive taper down + any of RTX, MMF, AZA, MTX (depending on availability and physicians experience) maintenance for at least 2 years
Symptoms/urgent organ dysfunction [*]	Prednisone 0.6–1 mg/Kg/day for 1 month and progressive taper + RTX. Maintenance treatment for at least 2 years

RTX rituximab, *MMF* mofetil mycophenolate, *AZA* azathioprine, *MTX* methotrexate
^{*}Aortitis, retroperitoneal fibrosis, proximal biliary strictures, tubulointerstitial nephritis, pachymeningitis, pancreatic enlargement, and/or pericarditis
[†]Baseline elevated serum IgE, IgG4, eosinophilia, or IgG4-RI > 9

included the serum IgG4 domain [52], with scores from 0 to 4 for each domain. Some flaws were detected once its use was more widespread such as scoring 3 points as a new organ was involved, and during the follow-up, regardless of improvement, the score went down to 2 (persistent or unchanged from last visit) [46]. This IgG4-RI was redesigned and validated in 2018 [15] (the reference includes the form) by simplifying the total scoring system from 0 to 3 (0 = unaffected or resolved; 1 = improved but persistent; 2 = new or recurrence (while off of treatment) or unchanged; 3 = worse or new (despite treatment)). Moreover, the scores were doubled in case of needing urgent treatment due to severe organ dysfunction. The updated IgG4-RI encompasses all the potential organs involved in IgG4-RD and also evaluates the presence of organ damage, excluding serum IgG4 levels. This item will standardize research outcome reports but can also help in treatment response monitoring.

Emerging therapies

With the latest discoveries in terms of IgG4-RD pathophysiology, including the central role of B cells and cytotoxic T lymphocytes, some of the future potential therapeutic targets include CD19⁺ cells and SLAMF7⁺ cells [53]. According to [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), a phase two open-label clinical trial was completed studying the effect of XmAb[®]5871 (NCT02725476), a monoclonal antibody targeting CD19 and the FcγRIIb inhibitory receptor of B cells, resulting in plasmablast inhibition. Final results have not been fully published, but data show a response (IgG4-RI decrease ≥ 2 points) in 80% of the patients. Another phase I study exploring the combination of RTX and lenalidomide (a thalidomide-like drug) for IgG4-RD (NCT02705638) was completed in April 2019, but results are not available. There is an ongoing phase 2 open-label clinical trial with abatacept (NCT03669861) with an estimated completion date of June 2020. Finally, according to the US Securities and Exchange commission [54], a phase 2b clinical trial might be started in 2020 using inebilizumab, a humanized monoclonal antibody against CD19⁺ cells.

Conclusion

Treatment options in IgG4-RD have evolved during the last 15 years from classic use of GC to immune suppressive medications and RTX. There is some moderate quality evidence favoring the use of GC for induction and maintenance, as well as for RTX in combination with GC. MMF has been shown to have clinical benefit with *P* values that were not quite significant in small clinical trials. There are no robust guidelines for IgG4-RD management. The use of GC in combination with immunosuppressors (biologics or DMARDs) along with occasional procedures when organ obstruction occurs seems to be supported by the existing literature. Disease severity, acuity, and organ involved as well as drug access and geography can modify the treatment of choice. Since significant advances have been made in the field of IgG4-RD pathophysiology, new drugs against novel therapeutic targets will be trialed in the years to come.

Compliance with Ethical Standards

Conflict of Interest

Dr. Fernandez Codina reports grants from Scleroderma Society of Ontario, grants from Saint Joseph's Health Care London Foundation, personal fees from Actelion, grants from Medicina, other from Catalan-Balearic Society of Internal Medicine, outside the submitted work. The other authors declare no conflicts of interest relevant to this manuscript.

Human and Animal Rights

All reported studies/experiments with human or animal subjects performed by the authors have been previously published and compiled with all applicable ethical standards (including the Helsinki declaration and its amendments, institutional/national research committee standards, and international/national/institutional guidelines).

References and Recommended Reading

- 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;2012:1–5.
- Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsunata K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*. 2003;38:982–4.
- Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25:1181–92.
- 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*. Elsevier Inc. 2019;143:736–745.e6.
- Shiokawa M, Kodama Y, Sekiguchi K, Kuwada T, Tomono T, Kuriyama K, et al. Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. *Sci Transl Med*. 2018;10:1–11.
- 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* Elsevier Ltd. 2014;134:679–87.
- Mattoo H, Stone JH, Pillai S. Clonally expanded cytotoxic CD4⁺ T cells and the pathogenesis of IgG4-related disease. *Autoimmunity*. 2017;50:19–24.
- Della-Torre E, Lanzillotta M, Doglioni C. Immunology of IgG4-related disease. *Clin Exp Immunol*. 2015;181:191–206.
- Della-Torre E, Rigamonti E, Perugino C, Baghai-Sain S, Sun N, Kaneko N, et al. B lymphocytes directly contribute to tissue fibrosis in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*: Elsevier Inc.; 2019.
- Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2014;74:14–8.
- Martínez-Valle F, Fernández-Codina A, Pinal-Fernández I, Orozco-Gálvez O, Vilardell-Tarrés M. IgG4-related disease: evidence from six recent cohorts. *Autoimmun Rev*. 2017;16:168–72.
- Uemehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012;22:21–30.
- Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Dicaire J-F, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ). 2019;0:1–13.
- Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA, Min Y-I, Uhlfelder ML, Hellmann DB, et al. A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis activity score. *Arthritis Rheum*. 2001;44:912–20.
- Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, Perugino CA, Choi H, Campochiaro C, et al. An International Multispecialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2018;70:1671–8.
- 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.
- Della-Torre E, Bozzalla-Cassione E, Sciorati C, Ruggiero E, Lanzillotta M, Bonfiglio S, et al. A CD8 α - Subset of CD4+SLAMF7+ Cytotoxic T Cells Is Expanded in Patients With IgG4-Related Disease and Decreases Following Glucocorticoid Treatment. *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ). 2018;70:1133–43.
- Zhang J, Chen H, Ma Y, Xiao Y, Niu N, Lin W, et al. Characterizing IgG4-related disease with 18F-FDG

- PEI/CT: a prospective cohort study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:1624–34.
19. van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L, Edwards CJ, Kvien TK, Kouloumas M, et al. 2014 update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:8–13.
 20. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Ito T, Inui K, Irie H, et al. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014;49:961–70.
 21. Masaki Y, Matsui S, Saeki T, Tsuboi H, Hirata S, Izumi Y, et al. A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. *Mod Rheumatol Taylor & Francis*. 2017;27:849–54.
 22. Wu Q, Chang J, Chen H, Chen Y, Yang H, Fei Y, et al. Efficacy between high and medium doses of glucocorticoid therapy in remission induction of IgG4-related diseases: a preliminary randomized controlled trial. *Int J Rheum Dis*. 2017;20:639–46.
 23. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009;58:1504–7.
 24. de Pretis N, Amodio A, Bernardoni L, Campagnola P, Capuano F, Chari ST, et al. Azathioprine maintenance therapy to prevent relapses in autoimmune pancreatitis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2017;8:e90.
 25. Yunyun F, Yu C, Panpan Z, Hua C, Di W, Lidan Z, et al. Efficacy of cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. *Sci Rep*. 2017;7:6195.
 26. Zhang P, Gong Y, Liu Z, Liu Y, Lin W, Li J, et al. Efficacy and safety of iguratimod plus corticosteroid as bridge therapy in treating mild IgG4-related diseases: a prospective clinical trial. *Int J Rheum Dis*. 2019;22:1479–88.
 27. Wang Y, Li K, Gao D, Luo G, Zhao Y, Wang X, et al. Combination therapy of leflunomide and glucocorticoids for the maintenance of remission in patients with IgG4-related disease: a retrospective study and literature review. *Intern Med J*. 2017;47:680–9.
 28. Della-torre E, Campochiaro C, Bozzolo EP, Dagna L, Scotti R, Nicoletti R, et al. Methotrexate for maintenance of remission in igg4-related disease. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2015;54:1934–6.
 29. Yunyun F, Yu P, Panpan Z, Xia Z, Linyi P, Jiixin Z, et al. Efficacy and safety of low dose Mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: a randomized clinical trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:52–60.
 30. Wang L, Zhang P, Wang M, Feng R, Lai Y, Peng L, et al. Failure of remission induction by glucocorticoids alone or in combination with immunosuppressive agents in IgG4-related disease: A prospective study of 215 patients. *Arthritis Res Ther*. 2018;20:1–12.
 31. Takanashi S, Kaneko Y, Takeuchi T. Effectiveness of tacrolimus on IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*. 2019;29:892–4.
 32. Huggett MT, Culver EL, Kumar M, Hurst JM, Rodriguez-Justo M, Chapman MH, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1675–83.
 33. 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.
 34. Campochiaro C, Della-Torre E, Lanzillotta M, Bozzolo E, Baldissera E, Milani R, et al. Long-term efficacy of maintenance therapy with rituximab for IgG4-related disease. *Eur J Intern Med*. 2019.
 35. Yamamoto M, Takahashi H, Takano K, Shimizu Y, Sakurai N, Suzuki C, et al. Efficacy of abatacept for IgG4-related disease over 8 months. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1576–8.
 36. Simpson RS, Lau SKC, Lee JK. Dupilumab as a novel steroid-sparing treatment for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2019;0:2–3.
 37. Pasquali T, Schoenfeld L, Spalding SJ, Singh AD. Orbital inflammation in IgG4-related sclerosing disease. *Orbit*. 2011;30:258–60.
 38. Khan ML, Colby TV, Viggiano RW, Fonseca R. Treatment with bortezomib of a patient having hyper IgG4 disease. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. Elsevier company. 2010;10:217–9.
 39. Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, Shinagare S, Sainani N, Hasserjian RP, et al. Rethinking Ormond's disease: "idiopathic" retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92:82–91.
 40. Fernández-Codina A, Martínez-Valle F, Castro-Marrero J, Detomes I, Vilardell-Tarrés M, Ordi-Ros J. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a clinicopathological study in 24 Spanish cases. *Clin Rheumatol*. 2013;32:889–93.
 41. Kuraishi Y, Muraki T, Ashihara N, Ozawa M, Nakamura A, Watanabe T, et al. Validity and safety of endoscopic biliary stenting for biliary stricture associated with IgG4-related pancreatobiliary disease during steroid therapy. *Endosc Int Open*. 2019;07:E1410–8.
 42. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2015;67:1688–99.
 43. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, de Boissson H, Brouwer E, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:19–30.
 44. Ebbo M, Grados A, Samson M, Groh M, Loundou A, Rigole 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:e0183844.

45. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1143–9.
46. Fernández-Codina A, Pinilla B, Pinal-Fernández I, López C, Fraile-Rodríguez G, Fonseca-Aizpuru E, et al. Treatment and outcomes in patients with IgG4-related disease using the IgG4 responder index. *Jt Bone Spine*. 2018;85:721–6.
47. Omar D, Chen Y, Cong Y, Dong L. Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD: a systematic review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019.
48. Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Lu L, Deshpande V, et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. *Rheumatology*. 2016;55:1000–8.
49. Berti A, Della-Torre E, Gallivanone E, Canevari C, Milani R, Lanzillotta M, et al. Quantitative measurement of 18F-FDG PET/CT uptake reflects the expansion of circulating plasmablasts in IgG4-related disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:2084–92.
50. Martínez-Valle F, Orozco-Gálvez O, Fernández-Codina A. Update in etiopathogeny, diagnosis and treatment of the IgG4 related disease. *Med Clin (Barc)*. Elsevier España, S.L.U. 2018;151:18–25.
51. 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. Arthritis Research & Therapy*. 2017;19:25.
52. Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, Khosroshahi A. Development of an IgG4-RD responder index. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:1–7.
53. Perugino CA, Mattoo H, Mahajan VS, Maehara T, Wallace ZS, Pillai S, et al. Emerging Treatment Models in Rheumatology: IgG4-Related Disease: Insights Into Human Immunology and Targeted Therapies. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2017;69:1722–32.
54. Viala Bio Reports Third Quarter 2019 Financial Results and Business Highlights [Internet]. [cited 2020 Apr 8]. Available from: https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1734517/000156459019043518/ck0001734517-ex991_6.htm.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

10.2 Formulario validado IgG4-related disease responder index

Version: July 25, 2016

IgG4-RD Responder Index Validation Study

--

Scoring Rules

Scoring refers to manifestations of disease activity present in the last 28 days

- Scoring: 0 Normal or resolved
 1 Improved but still present
 2 New / Recurrence while patient is off treatment or unchanged from the previous visit*
 3 Worsened or new disease manifestation despite treatment

*Unchanged from previous visit will often refer to disease manifestations that require follow-up imaging to assess accurately

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)

Organ/Site	Activity			Damage	
	Organ/Site Score (0-3)	Symptomatic (Yes/No)	Urgent (Yes/No)	Yes/No	Symptomatic (Yes/No)
Meninges					
Pituitary Gland					
Orbital lesion (specify location): _____					
Lacrimal Glands					
Parotid Glands					
Submandibular Glands					
Other Salivary Glands (specify): _____					
Mastoiditis / Middle ear disease					
Nasal Cavity Lesions					
Sinusitis					
Other ENT Lesions, e.g., tonsillitis, pharyngitis (specify): _____					
Thyroid					
Lungs					
Lymph Nodes (please circle site of involvement, below):					
Submental Submandibular Cervical Axillary Mediastinal Hilar Abdominal/Pelvic Inguinal Other lymph node chains:					

Organ/Site	Activity			Damage	
	Organ/Site Score (0-3)	Symptomatic (Yes/No)	Urgent (Yes/No)	Yes/No	Symptomatic (Yes/No)
Aorta / Large Blood Vessels					
Heart/Pericardium					
Retroperitoneal Fibrosis					
Sclerosing Mediastinitis					
Sclerosing Mesenteritis					
Pancreas					
Liver					
Bile ducts					
Kidney					
Skin					
Constitutional symptoms not attributable to involvement of a particular organ (weight loss, fever, fatigue caused by active IgG4-RD)					
Other involvement - specify: (Consider prostate, breast, gallbladder involvement; and other. Each "Other" item is counted separately.) _____ _____	_____ _____	_____ _____	_____ _____	_____ _____	_____ _____

Total Activity Score

Organ/sites (x 2 if urgent): _____

Total urgent organs: _____

Total symptomatic (active) organs: _____

Total damaged organs: _____

Total symptomatic (damage) organs: _____

10.3 Premios

- Premio investigador joven a la mejor publicación científica 2022 de la Sociedad Catalanobalear de Medicina: “Response to Treatment in IgG4-Related Disease assessed by Quantitative PET-CT Scan”

10.4 Presentaciones en congresos

10.4.1 Análisis descriptivo de una cohorte de pacientes unicéntrica afectos de enfermedad relacionada con la IgG4.

- Orozco Gálvez O, Fernández Codina A, Mestre Torres J, et al. Análisis descriptivo de una cohorte de pacientes unicéntrica afectos de la enfermedad relacionada con la IgG4. Congreso Sociedad Española de Medicina Interna Octubre 2018. Burgos.



IF-100 - ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE UNA COHORTE DE PACIENTES UNICÉNTRICA AFECTOS DE LA ENFERMEDAD RELACIONADA CON LA IGG4

O. Orozco Gálvez¹, A. Fernández Codina², J. Mestre Torres¹, E. Cañas Ruano¹, A. Gil Vila¹, M. Riveiro Barciela¹, S. Buján Rivas¹ y F. Martínez Valle¹

¹Medicina Interna. Hospitals Vall d'Hebron. Barcelona. ²Rheumatology. Saint Joseph's Hospital Western University. London, Ontario. Canadá.

Resumen

Objetivos: Describir las características clínicas, analíticas y terapéuticas de los pacientes afectados de enfermedad relacionada con la IgG4 (IgG4-RD) pertenecientes a la cohorte Vall d'Hebron.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo de una cohorte unicéntrica de pacientes con IgG4-RD, con recogida de datos a través de historia clínica desde el 1 de enero de 2013 hasta 31 de diciembre de 2017. Todos los pacientes afectados cumplían los criterios histológicos propuestos en 2012 por Deshpande et al.

Resultados: Se incluyeron un total de 37 pacientes de los cuales el 56,7% eran hombres, la mediana de edad al diagnóstico era de 51 (IQR 18). El diagnóstico fue retrospectivo en 14 (37,8%) y la histología altamente sugestiva en 23. La afectación multisistémica al diagnóstico ocurrió en 10 pacientes (27,2%). La afectación por aparatos fue la siguiente: 11 pacientes (29,7%) tenían afectación de retroperitoneo; 7 (18,9%) por pseudotumor orbitario; 6 (16,2%) aorta y arterias; 3 (8,1%) vesícula y vía biliar. Las siguientes localizaciones se dieron en 2 ocasiones cada una (5,4%): mesenterio, paquimeningitis, pleura, mediastino, riñón, páncreas y hueso; y en 1 ocasión las siguientes (2,7%): glándulas lacrimales, pulmón, hígado, tiroides, glándulas salivares, pericardio, hipófisis, mama. De 29 pacientes en los que se midió, en 13 de los casos (44,8%) se objetivó elevación de IgG4 en suero, de los cuales se normalizó tras tratamiento el 53,8%. Los tratamientos recibidos fueron: corticoides en un 86,5% de los pacientes; fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs) en un 51,4%; cirugía en un 51,4%; rituximab en 27,2% y otros en 5,4%. 2 pacientes no recibieron ningún tratamiento. De los que recibieron tratamiento hubo respuesta completa al final del tratamiento en 17 casos y parcial en 16, con ausencia de respuesta en 2 casos. Se produjo recidiva en 15 casos (40,5%), y de estos, el 46,6% tuvo más de una recidiva. En el 16,2% quedó daño crónico asociado y 2 pacientes fallecieron.

Discusión: La IgG4-RD se trata de una enfermedad multisistémica de carácter fibrosante que puede dañar virtualmente a cualquier órgano y que agrupa múltiples entidades previamente consideradas únicas. Presenta buena respuesta a tratamiento inmunosupresor, sobre todo si el diagnóstico es temprano. La cohorte de nuestro centro presenta características demográficas similares a las de otras series. Difiere la predominancia de afectación retroperitoneal y orbitaria al ser centro de referencia en la zona para estas patologías; y se describen más pacientes con afectación localizada

única. Aunque la respuesta, al menos parcial, se produce en la mayoría de los casos, es reseñable la alta tasa de recidivas. La mortalidad es escasa pero el porcentaje de daño crónico asociado no es desdeñable y supone el mayor componente de morbimortalidad de esta entidad. La base del tratamiento son los corticoides, si bien en casos refractarios y en pacientes graves está indicado el uso de rituximab.

Conclusiones: La IgG4-RD es una enfermedad poco frecuente. Presenta una buena respuesta a corticoides, si bien las lesiones crónicas pueden ser refractarias al tratamiento por presentar gran componente fibrótico. La alta tasa de recidivas obliga a un control estrecho y a valorar la instauración de tratamiento con rituximab o FAMES, si bien la experiencia con estos últimos es limitada.