

Síndrome nefrótico, fracaso renal agudo y múltiples adenopatías

Caterine Vanesa Martínez Rosero¹, Elena Monfá Guix¹, Benjamín de León¹, Francisco Miguel Izquierdo García², Xhamy Martelli Guerrero¹, Erika Romero Zaldumbide¹, Lina Gómez Acosta¹, María Rodríguez Sarmiento¹, Aránzazu Sastre López¹, George Estifan Kasabji¹, Cristina Lucas Álvarez¹, Mario Prieto Velasco¹

¹Servicio de Nefrología. Complejo Asistencial Universitario de León. León

²Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Asistencial Universitario de León. León

NefroPlus 2025;17(1):89-93

© 2025 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es un trastorno fibroinflamatorio sistémico, inmunomediado, infrecuente, caracterizado por un infiltrado linfoplasmocítico policlonal denso rico en células plasmáticas positivas en IgG4, fibrosis estoriforme (disposición de los fibroblastos en forma de espiral), flebitis obliterante y eosinofilia tisular de leve a moderada¹⁻³. Las manifestaciones de la ER-IgG4 son variables y dependen de los órganos involucrados. Aunque la etiología de la enfermedad aún no ha sido completamente aclarada, se han identificado mecanismos inmunitarios celulares que contribuyen al daño tisular². La enfermedad renal relacionada con IgG4 se presenta, aproximadamente, en el 30% de los pacientes con ER-IgG4⁴, afecta al parénquima renal y la pelvis^{1,2} y se manifiesta como una enfermedad parenquimatosa, como consecuencia de una obstrucción ureteral por fibrosis^{3,4}, o mediante anomalías en las imágenes renales^{4,5}. En el contexto de la afectación parenquimatosa renal, la presentación más prevalente corresponde a la nefritis tubulointersticial asociada a la IgG4 (NTI-IgG4). No obstante, en una proporción menor de casos, pueden observarse lesiones glomerulares; dentro de este subgrupo, la nefropatía membranosa constituye la forma histológica más frecuentemente comunicada^{4,5}. Debe sospecharse en pacientes con deterioro inexplicable de la función renal, proteinuria tubular (aunque, en raras ocasiones, como un síndrome nefrótico), niveles reducidos de C3 o C4, hipergammaglobulinemia y elevación de la IgG4 sérica⁵. Presentamos el caso de un varón de 74 años con síndrome nefrótico, fracaso renal agudo y múltiples adenopatías, al cual se le diagnostica ER-IgG4, objetivando a nivel histológico nefri-

tis tubulointersticial y nefropatía membranosa que, tras tratamiento con corticoides y ritumixab, a pesar de una mejora serológica (hipocomplementemia resuelta y niveles de IgG4 normalizados) y disminución de proteinuria, presenta mala evolución renal.

CASO CLÍNICO

Varón de 74 años con antecedentes de hipertensión arterial, carcinoma urotelial papilar de bajo grado (resección transuretral vesical 2021), linfocitosis T de 10 años de evolución sin síndrome linfoproliferativo.

Remitido a Nefrología por edemas y síndrome nefrótico, en analítica destacaron: creatinina, 1,04 mg/dl; CKD-EPI, 71 ml/min/1,73 m²; albumina plasmática, 1,6 g/dl; colesterol total, 229 mg/dl; proteinuria, 12 g/24 h; cociente de albúmina/creatinina, 6.859 mg/g, y en el sedimento, 5-10 hematíes por campo. Refería síndrome general con pérdida de 14 kg de peso en 1 año.

En el estudio del síndrome nefrótico destacaron: proteinograma con componente policlonal de inmunoglobulinas; IgG, 2.376 mg/dl [700-1.600]; IgA, 720 mg/dl [70-400]; IgM, 41 mg/dl [40-230]; IgE, 7.463 UI/ml, e IgG-4, 1.980 mg/100 (< 100); cocientes de cadenas ligeras, en suero y orina, normales; C3, 47,7 mg/100 [75-140], C-4, 6,61 mg/100 [10-34]; anticuerpos antinucleares (ANA), 1/40; anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos (ANCA), anticuerpos antirreceptor de fosfolipasa A2 (anti-PLA2R), antígeno nuclear extraíble (ENA), crioglobulinas y virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B y de la hepatitis C (VIH/VHB/VHC), negativos-normales (tabla 1).

En la tomografía computarizada corporal se detectan adenopatías mediastínicas, hiliares, abdominales y pélvicas de naturaleza indeterminada. Los riñones no presentan alteraciones.

Ante la sospecha de linfoma, se realizó biopsia de adenopatía inguinal informada, en un primer momento como «linfadenitis reactiva».

Correspondencia: Caterine Vanesa Martínez Rosero

Servicio de Nefrología.

Complejo Asistencial Universitario de León.

C/ Altos de la Nava, s/n.

24071 León.

nefla_500@hotmail.com

Tabla 1. Pruebas complementarias

Autoinmunidad	ANA, 1/40 Anti-ADN, ANCA, antiPLA2R, ENA: negativos
Inmunoglobulinas	IgG, 2.376 mg/dl [700-1.600]; IgA, 720 mg/dl [70-400]; IgM, 41 mg/dl [40-230]; IgE, 7.463 UI/ml, e IgG4, 1.980 mg/100 (< 100)
Proteinograma	Componente policlonal de inmunoglobulinas
Cocientes de cadenas ligeras en suero κ y λ	Cociente κ/λ libres, 2,67 Cociente λ/κ libres, 0,32
Cocientes de cadenas ligeras en orina κ y λ	Cociente κ/λ , 2,61
Complemento	C3, 47,7 mg/100 [75-140]; C4, 6,61 mg/100 [10-34]
Crioglobulinas	Negativo
Microbiología	Serología para VHB, VHC y VIH: negativo Interferón gamma de tuberculosis (IFN-TB): positivo

ANA: anticuerpos antinucleares; ANCA: anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos; antiPLA2R: anticuerpos antirreceptor de fosfolipasa A2; ENA: antígeno nuclear extraíble; Ig: inmunoglobulina; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Ingresó 1 mes después por lesión renal aguda de tipo 3 con sobrecarga de volumen (creatinina, 3,7 mg/dl; CKD-EPI, 15 ml/min/1,73 m²) y se realiza una biopsia renal (fig. 1): 24 glomérulos, uno esclerosado; leve hiper celularidad mesangial y membranas basales levemente engrosadas sin *spikes* ni dobles contornos. Moderado infiltrado intersticial (más del 50%) por linfocitos y células plasmáticas, y también eosinófilos y aumento de fibrosis en el intersticio. El componente vascular presenta únicamente leve o moderada fibrosis intimal, pero no se encuentran signos de trombosis, necrosis o inflamación de la pared. En la inmunofluorescencia hay depósitos abundantes, principalmente subepiteliales para C3, IgG, K λ y C1q. En la inmunohistoquímica (CD138) se objetivó aumento de células plasmáticas positivas para IgG e IgG4 en el intersticio, encontrándose en algunos campos más de 50 células positivas para IgG4 por campo de gran aumento. Suponen aproximadamente el 50% de las células positivas para IgG; también se muestran algunos depósitos de IgG e IgG4 en las asas capilares glomerulares.

En microscopia electrónica, presencia de depósitos electrodenso en la vertiente externa de la membrana basal con fusión pedicular secundaria y pequeñas proyecciones de membrana basal entre depósitos. En las áreas sin depósitos, la membrana basal presenta un espesor habitual, sin fusión pedicular. No se observan depósitos mesangiales. Cambios compatibles con glomerulonefritis membranosa en estadio II.

Por lo anterior se vuelve a revisar biopsia de ganglio linfático, en la cual, además de presentar abundantes células plasmáticas positivas para IgG e IgG4, también se encuentra leve fibrosis, con patrón estoriforme focal sin claros signos de venulitis (fig. 1).

Ante estos hallazgos, se inició tratamiento con bolo de 6-metil-prednisolona 250 mg diarios durante 3 días, seguidos de prednisona oral a 1 mg/kg/día durante 1 mes y posteriormente pauta descendente. Asimismo, se pautó acenocumarol como profilaxis de síndrome nefrótico. A los 2 meses de iniciado el tratamiento, se evidenció mejora de la función renal (creatinina, 1,26 mg/dl; CKD-EPI, 56 ml/min); sin embargo, persistía el síndrome nefrótico (proteinuria, 11 g/24 h, albúmina, 2,1 g/dl), motivo por el cual se asoció rituximab 1 g.

Al mes, nuevamente presenta una lesión renal aguda de tipo 3 (creatinina, 5 mg/dl; CKD-EPI, 10 ml/min). En ese momento, el paciente estaba en tratamiento con rifampicina (tuberculosis latente) y trimetoprima-sulfametoxazol. Se solicitan ANA: P1/40, ANCA: P1/640 P-ANCA, mieloperoxidasa (MPO): 28 U/ml, C3: 59,7 mg/100, C-4: 17,4 mg/100, IgG: 1.490 mg/dl, IgG-4: 994 mg/100 e IgE: 1.458 UI/ml. Por ausencia de mejora de la función renal, se rebiopsia, e informan «menor inflamación, aunque el número de eosinófilos es ligeramente superior. La fibrosis intersticial afecta a toda la longitud del cilindro y supone aproximadamente un 25% de la superficie total. No hay proliferación extracapilar, ni tampoco signos de trombosis o necrosis». Por lo anterior, se aumentó la dosis de corticoides a 1 mg/kg/día (posteriormente, pauta descendente) y se administró la segunda dosis de rituximab 1 g. A pesar de lo anterior, hubo una mínima mejora de la función renal.

Tres meses después acude con abscesos en ambas rodillas, nódulos subcutáneos en abdomen y extremidades inferiores de 3 semanas de evolución y lesiones necróticas en ambas piernas no dolorosas de 1 mes de evolución, y se detecta una infección diseminada por *Staphylococcus aureus* (cultivos de abscesos y nódulos subcutáneos) y se inicia daptomicina. En la biopsia de las

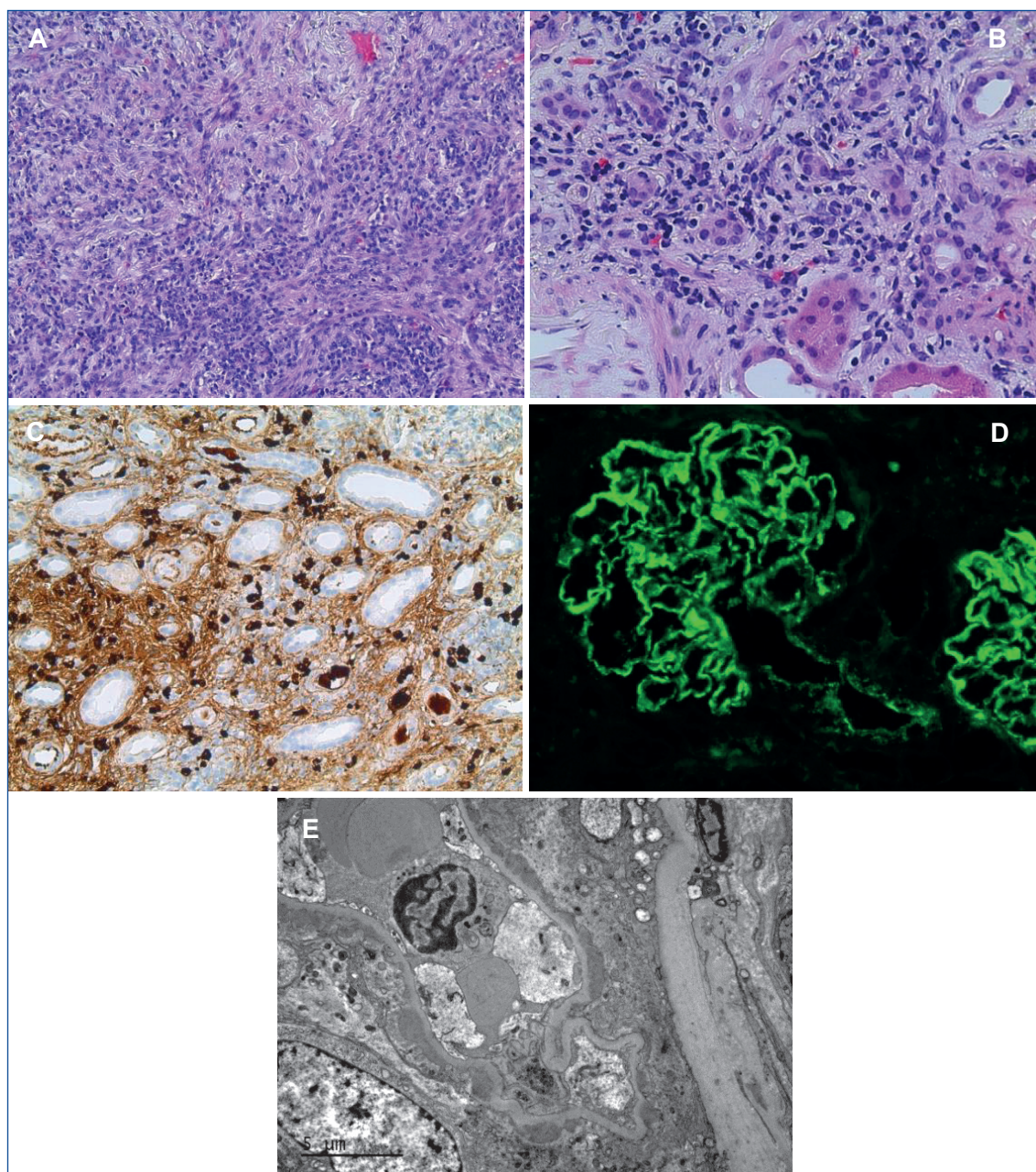


Figura 1. Biopsia de órganos afectados. Biopsia de ganglio inguinal (A): **A)** Hematoxilina-eosina, 100X, intenso infiltrado linfoplasmocítico. Zona de patrón estoriforme. **Biopsia renal (B-E):** **B)** Hematoxilina-eosina, 200X, infiltrado intersticial linfoplasmocítico. **C)** IgG4, 100X: IgG4 en intersticio (más de 50 por campo de gran aumento en algunos campos. Más del 50% de células IgG positivas). **D)** Inmunofluorescencia directa para IgG, 100X, intensa positividad granular subepitelial, similar para C1q, C3, κ y λ . También positividad en algunos vasos. **E)** Microscopia electrónica, 6.000X, depósitos electrodenso en la vertiente externa de la membrana basal. Se observan prolongaciones incipientes de la membrana basal entre algunos depósitos. Existe fusión de los pedículos.

lesiones necróticas: «ligera atrofia dermoepidérmica con presencia de calcificación distrófica en vasos de mediano calibre con disminución de la luz de aproximadamente el 95%. No hay signos histológicos de calcifilaxia ni vasculitis en el material estudiado». Dada la mala evolución de las lesiones, se inicia tratamiento con tiosulfato de sodio y curaciones por unidad de heridas complejas, con mejora de estas, por lo que recibe en total 3 dosis.

Actualmente, tras 9 meses desde el diagnóstico, destacan: creatinina, 4,31 mg/dl; CKD-EPI, 13 ml/min/1,73 m²; albúmina plasmática, 3,3 g/dl; colesterol total, 93 mg/dl; proteinuria, 1,9 g/24 h; cociente de albúmina/creatinina, 1.785 mg/g; IgG4, 601 mg/100, y en el sedimento, 1-5 hematíes por campo. En cuanto a las úlceras, hay una adecuada evolución y cicatrización.

DISCUSIÓN

La ER-IgG4 es una afección sistémica inmunomediada que puede afectar a cualquier órgano. Presenta diferentes manifestaciones que comparten hallazgos histopatológicos como infiltrados linfoplasmocíticos densos ricos en células plasmáticas positivas para IgG4, fibrosis marcada, flebitis obliterante y diversos grados de eosinofilia tisular⁴⁻⁷. Un aumento de células plasmáticas positivas para IgG4 en la inmunohistoquímica es crucial para el diagnóstico (> 40% del total de células plasmáticas positivas para IgG o >10 células IgG4+ por campo de gran aumento)². Aproximadamente dos terceras partes de los pacientes presentan niveles séricos elevados de IgG4^{1,7}. Para el diagnóstico, es necesaria la correlación entre los datos clínicos, serológicos, radiológicos y patológicos⁹.

La ER-IgG4 es un trastorno poco común. La media de edad de quienes padecen la enfermedad es de 50 a 70 años, con predominio masculino^{6,10,11}. Entre el 7 y el 24,6% de los pacientes con ER-IgG4 tienen afectación renal^{3,5,18}. Casi nunca se identifica como una enfermedad de un solo órgano y se acompaña de manifestaciones extrarrenales, diagnosticadas simultáneamente o incluso muchos años antes^{12,13}.

La nefropatía relacionada con IgG4 puede incluir tres subtipos diferentes de ER-IgG4: uropatía obstructiva principalmente secundaria a fibrosis retroperitoneal^{5,13}; nefritis tubulointersticial relacionada con IgG4 (NTI-IgG4), y lesiones glomerulares. La nefropatía membranosa (NM-IgG4) es la manifestación más representativa de lesión glomerular⁵ y se ha comunicado en aproximadamente el 7% de los pacientes con enfermedad renal relacionada con IgG4^{5,19}, pero se han descrito otros patrones histológicos que incluyen nefropatía por IgA, glomerulonefritis mesangioproliferativa y membranoproliferativa⁴. Los primeros criterios diagnósticos de nefropatía relacionada con IgG4 fueron descritos en 2011 por Kawano et al.¹². Posteriormente se propuso una versión actualizada por Saeki et al. en 2020¹⁴, pero en la práctica, el estudio histológico mediante biopsia renal asociado a características clínicas, analíticas y de imagen se utiliza para confirmar el diagnóstico de enfermedad renal relacionada con IgG4¹⁵. Algunas de las lesiones renales asociadas con IgG4 se pueden identificar mediante diferentes técnicas de imagen en hasta dos terceras partes de los pacientes^{4,6}. Se han descrito varios patrones, como nódulos, hipertrofia renal, áreas corticales de baja densidad y lesiones pseudotumorales. Cabe destacar que estas lesiones pueden observarse sin disfunción renal, proteinuria ni sedimento urinario anormal^{4,6,20}.

La NTI-IgG4 es menos común que la fibrosis retroperitoneal, pero es la forma frecuente de afectación renal parenquimatosa relacionada con IgG4. Se manifiesta con proteinuria leve e insuficiencia renal variable^{2,12,16}, a diferencia de la NM-IgG4, que suele presentarse con síndrome nefrótico¹. En las biopsias renales de pacientes con NM-IgG4⁵ se ha observado coexistencia con NTI en dos terceras partes de los casos⁵ y depósitos de C1q en la membrana basal glomerular en el 42%^{5,19}, lo cual también se encontró en nuestro caso. Esto podría deberse a la activación de la vía clásica del complemento^{5,19}. La inmunotinción de C1q

suele ser negativa en pacientes con nefropatía membranosa primaria, pero positiva en la secundaria⁵.

La disminución de los niveles de C3 o C4 es frecuente en la NTI-IgG4^{1,2,15,17}. Se han descrito en el 16-34% de los pacientes con ER-IgG4³, mientras que en la TIN-IgG4 activa está presente en más del 50%^{3,4,6} y, generalmente, se asocia a una enfermedad más grave².

Serológicamente, la característica más importante es la elevación de las concentraciones séricas de IgG4. Aunque puede ser normal, esta aumenta generalmente cuando hay afectación renal³. En un análisis previo realizado por Kawano M et al.¹², el nivel sérico promedio de IgG4 fue de 991 mg/dl y fue un hallazgo característico de la NTI-IgG4^{3,12}. En nuestro paciente, además de la elevación de IgG4 hasta 1.980 mg/100, también tenía aumento de IgE sérica e hipergammaglobulinemia. Todavía se debate si la IgG4 realmente desempeña un papel en la patogenia de la enfermedad. Aparece esta controversia porque normalmente la IgG4 muestra una actividad antiinflamatoria y solo activa débilmente el sistema del complemento^{1,7,21}. Puesto que es poco probable que la IgG4 por sí sola active la vía clásica del complemento, se han planteado diferentes hipótesis, como el aumento concomitante de otras subclases de IgG que conducen a la formación de complejos inmunes y la activación del complemento a través de la vía de la lectina^{3,4,6}. Además, no es específica para el diagnóstico de ER-IgG4 y aumenta también en otras patologías inflamatorias, alérgicas y neoplásicas^{1,22}. A pesar de lo anterior, varios estudios han relacionado los niveles de IgG4 con el diagnóstico, con el grado de afectación de un órgano y el riesgo de recaídas^{5,22,23}, lo que es coherente con la elevada proporción de pacientes con enfermedad renal relacionada con IgG4 que tienen valores de IgG4 aumentados en el momento del diagnóstico, hallazgo también encontrado en nuestro caso.

La positividad de ANCA no siempre indica un diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA (VAA) en lugar de ER-IgG4⁵, pero los criterios de clasificación ACR/EULAR 2019 para ER-IgG4 definen la positividad para ANCA antiproteínasa (PR) 3 o antimieloperoxidasa (MPO) por ELISA como excluyente para el diagnóstico de ER-IgG4⁹. En nuestro caso, el paciente presentó un nuevo deterioro de función renal 3 meses después del inicio de corticoides. Ante el hallazgo de P1/640 P-ANCA MPO 28 U/ml y la sospecha de nefritis tubulointersticial aguda (NTIA) por rifampicina, se realizó una nueva biopsia renal. Sin embargo, debido a la mejora serológica (disminución de niveles de IgG4 y complemento normal) y a los hallazgos histológicos (sin datos sugestivos de vasculitis y con disminución de la inflamación), y ante la mínima mejora de la función renal a pesar de la administración de pulsos de corticoides, no fue posible establecer la causa del deterioro de la función renal. Estos hallazgos, así como otros estudios, sugieren que la positividad de ANCA por sí sola, sin características clínicas o histopatológicas de VAA, como vasculitis necrosante o formación granulomatosa, es insuficiente para descartar ER-IgG4^{5,6,24}.

En cuanto al tratamiento, la ER-IgG4 es sensible a los esteroides¹. A diferencia de la NTI-IgG4, los glucocorticoides solos, a veces,

son ineficaces en pacientes con NM-IgG4^{3-5,15}, que, por tanto, podrían requerir terapias inmunosupresoras adicionales. Hasta el momento, el rituximab ha demostrado disminuir los niveles de IgG4⁸ y los marcadores serológicos de fibrosis, además de la reducción del número de plasmoblastos circulantes e infiltrantes y de linfocitos T citotóxicos CD4+^{2,7}. Sin embargo, la ER-IgG4 se asocia con alto riesgo de recaída^{2,4,7} y de daño orgánico a largo plazo⁵. En el estudio de Chaba et al., el 70 y el 7% de los pacientes desarrollaron enfermedad renal crónica y enfermedad renal crónica terminal, respectivamente, por lo que se requiere una estrategia de manejo óptima, temprana y multidisciplinaria⁶.

Finalmente, dado que ER-IgG4 tiene afectación multisistémica, se realizó una biopsia de las úlceras necróticas, que fueron negativas para la enfermedad, pero se notificó calcificación de vaso de mediano calibre en ausencia de calcifilaxis.

CONCLUSIONES

La ER-IgG4 es una entidad infrecuente e infradiagnosticada que puede presentarse con manifestaciones graves, como síndrome nefrótico y fracaso renal agudo. En este caso, la coexistencia de NTI-IgG4 y NM-IgG4 fue confirmada por biopsia renal. Sin embargo, la evolución clínica puede ser desfavorable pese al abordaje terapéutico adecuado (corticoides y rituximab). Este caso resalta la importancia del reconocimiento temprano de esta patología, su abordaje multidisciplinario y la necesidad de estudios que identifiquen factores pronósticos y opciones terapéuticas más efectivas ante formas refractarias.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Peyronel F, Vaglio A. IgG4-Related Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023;18:994-6.
- Peyronel F, Fenaroli P, Maritati F, Schleinitz N, Vaglio A. IgG4-related disease: advances in pathophysiology and treatment. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19:537-47.
- Kawano M, Saeki T, Nakashima H. IgG4-related kidney disease and retroperitoneal fibrosis: An update. *Mod Rheumatol*. 2019;29:231-9.
- Evans RDR, Cargill T, Goodchild G, 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*. 2018;4:48-58.
- Kawano M, Saeki T, Ubara Y, Matsui S. Recent advances in IgG4-related kidney disease. *Mod Rheumatol*. 2023;33:242-51.
- Chaba A, Devresse A, Audard V, et al. Clinical and Prognostic Factors in Patients with IgG4-Related Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023;18:1031-40.
- Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:14-8.
- Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1171-7.
- Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Dicaire J, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:7-19.
- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol*. 2012;22:1-14.
- Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bosch X, Stone JH. The clinical spectrum of IgG4-related disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13:1203-10.
- Kawano M, Saeki T, Nakashima H, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15:615-26.
- Maritati F, Rocco R, Accorsi Buttini E, et al. Clinical and prognostic significance of serum IgG4 in chronic periaortitis. An analysis of 113 patients. *Front Immunol*. 2019;10:693.
- Saeki T, Kawano M, Nagasawa T, et al. Validation of the diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD) 2011, and proposal of a new 2020 version. *Clin Exp Nephrol*. 2021;25:99-109.
- Towheed ST, Zanjir W, Ren KYM, Garland J, Clements-Baker M. Renal Manifestations of IgG4-Related Disease: A Concise Review. *Int J Nephrol*. 2024;2024:4421589.
- Saeki T, Nishi S, Imai N, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int*. 2010;78:1016-23.
- Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP, et al. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:1343-52.
- Zeng Q, Gao J, Zhang X, et al. Disparities between IgG4-related kidney disease and extrarenal IgG4-related disease in a case-control study based on 450 patients. *Sci Rep*. 2021;11:10397.
- Alexander MP, Larsen CP, Gibson IW, et al. Membranous glomerulonephritis is a manifestation of IgG4-related disease. *Kidney Int*. 2013;83:455-62.
- Ling J, Wang H, Pan W, Li S, Guan J, Zhang X, et al. Clinical and imaging features of IgG4-related kidney disease. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45:1915-21.
- Maslinska M, Dmowska-Chalaba J, Jakubaszek M. The Role of IgG4 in Autoimmunity and Rheumatic Diseases. *Front Immunol*. 2022;12:787422.
- Schils M, Betrains A, Vanderschueren S, Bossuyt X, Blockmans D. How specific are elevated IgG4 levels for IgG4-related disease? *Eur J Intern Med*. 2021;87:115-8.
- Zhang P, Liu Z, Li J, et al. The association of different serum IgG4 levels with distinct clinical characteristics and treatment efficacy in patients with IgG4-related disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39:727-35.
- Mizushima I, Yamano T, Kawahara H, et al. Positive disease-specific autoantibodies have limited clinical significance in diagnosing IgG4-related disease in daily clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:3317-25.