

# Varón de 61 años remitido desde Atención Primaria por deterioro de función renal y síndrome poliadenopático

Yussel González Galván<sup>1</sup>, Marcelo Quisberth Barrera<sup>1</sup>, Miguel Perdiguero Gil<sup>2</sup>, Francisco Javier Pérez Contreras<sup>2</sup>, María Planelles Asensio<sup>3</sup>, Miguel Trigueros Mateos<sup>3</sup>, Mariano Andrés Collado<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Sección de Nefrología. Hospital Marina Baja. Villajoyosa. Alicante

<sup>2</sup>Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante

<sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante

<sup>4</sup>Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante

NefroPlus 2020;12(1):87-92

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## RESUMEN

La enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4 (ER-IgG4) es una entidad fibroinflamatoria multisistémica recurrente recientemente reconocida, formadora de seudotumores, que incluye múltiples enfermedades que anteriormente eran consideradas idiopáticas y específicas del órgano, entre las cuales destacan varias formas de afectación renal. Presentamos un caso de un varón de 61 años con un cuadro clínico que se inició en 2009 y presentó durante su evolución diferentes manifestaciones aparentemente inconexas, como pansinusitis, pancreatitis crónica y afectación pulmonar con patrón reticulonodular difuso con múltiples adenopatías, por lo que se realizó biopsia de ganglio, constatándose cambios inflamatorios crónicos sin datos de linfoma ni sarcoidosis. Posteriormente se realizó colecistectomía por nódulo en la vesícula biliar y se informó de hiperplasia adenomiomatosa con intensos cambios inflamatorios.

Finalmente, Atención Primaria remitió al paciente por creatinina de 2,5 mg/dl, síndrome poliadenopático con proteínas totales de 9,2 g/dl y sospecha de mieloma.

Se amplió el estudio y se detectó hipergammapatía policlonal con IgG4 elevada e hipocomplementemia C3-C4, por lo que se programó biopsia renal para confirmar ER-IgG4. Esta mostró, en microscopia óptica con hematoxilina-eosina, un aumento de celularidad en el intersticio con denso infiltrado inflamatorio crónico, a expensas de células plasmáticas, que lo expande y fibrosa, mientras que los túbulos quedan atrapados y atróficos. No se pusieron de manifiesto alteraciones en la matriz mesangial, glomérulos ni vasos. En la inmunohistoquímica aparecieron más de 40 células plasmáticas por campo de gran aumento que expresaron IgG4, con lo que se confirmó el diagnóstico clínico de afectación grave intersticial en el contexto de ER-IgG4. El paciente fue tratado con corticoides y rituximab, y presentó buena evolución.

**Palabras clave:** Enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4 (ER-IgG4). Insuficiencia renal aguda. Nefritis tubulointersticial. Rituximab. Adenopatía.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4 (ER-IgG4) es una entidad fibroinflamatoria multisistémica recurrente,

recientemente reconocida, que tiende a la formación de seudotumores. Esta entidad puede presentarse con muy variadas manifestaciones clínicas que, de forma aislada, tienden a considerarse como idiopáticas o específicas del órgano, las cuales van desde un cuadro de pancreatitis agudas, tumores orbitarios, fibrosis retroperitoneal que puede condicionar una uropatía obstructiva e, incluso, la afectación renal con diversos grados de afectación predominante tubulointersticial.

El diagnóstico de estas enfermedades requiere un alto índice de sospecha y sin duda la biopsia renal puede ser la clave en el diagnóstico de esta entidad.

### Correspondencia: Miguel Perdiguero Gil

Servicio de Nefrología.

Hospital General Universitario de Alicante.

C/Pintor Baeza, 11.

03010 Alicante

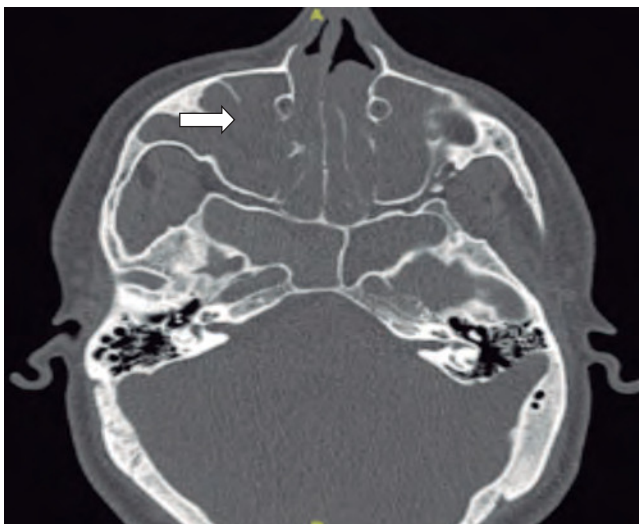
perdiguero\_mig@yahoo.es

## CASO CLÍNICO

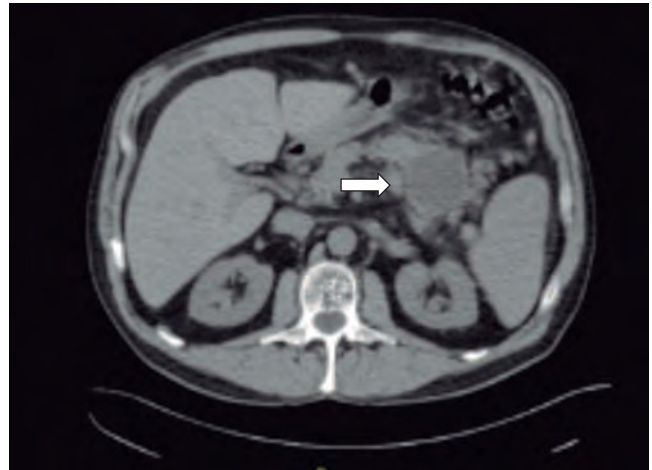
Presentamos el caso de un varón de 61 años sin antecedentes médicos de interés, seguido en otro hospital, sin Servicio de Nefrología. El cuadro clínico actual se inicia 10 años atrás con un cuadro clínico de rinorrea persistente y anosmia valorado por Otorrinolaringología, que es etiquetado de pansinusitis, por lo que se realiza septoplastia sin mejora de las manifestaciones clínicas, por lo que recibe durante ese periodo ciclos ocasionales de corticoides, de 1 a 2 meses con dosis de 30 mg al día, para bajar el edema de la mucosa sinusal por persistir las manifestaciones clínicas (fig. 1).

Cinco años después se le diagnostica pancreatitis crónica con aparición de una lesión pancreática nodular en la tomografía computarizada (TC; fig. 2) y aparece insuficiencia pancreática y diabetes mellitus de tipo 2, por lo que se inicia tratamiento con metformina y enzimas pancreáticas. Un año más tarde es valorado por Neumología ante síntomas respiratorios y se objetiva en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) torácica un patrón reticulonodular difuso y múltiples adenopatías. Por este motivo, también se realiza una tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC) que pone de manifiesto una ocupación de los senos etmoidal y maxilar izquierdo. Se observa actividad difusa sobre ambas parótidas y adenopatías supradiaphragmáticas e infradiaphragmáticas de características metabólicas malignas (fig. 3). El paciente es valorado por Hematología para descartar un síndrome linfoproliferativo por la profusión de adenopatías generalizadas. En ese momento se realiza biopsia de ganglio cervical y se constatan cambios inflamatorios crónicos sin datos de linfoma ni sarcoidosis (no se dispone de la biopsia). En ese momento, el paciente también recibe un ciclo corto de corticoides con mejora de las manifestaciones clínicas y desaparición del infiltrado pulmonar.

Un año después en estudio de control se aprecia nódulo en vesícula biliar (fig. 4), por lo que se realiza colecistectomía por



**Figura 1. Tomografía computarizada. Edema generalizado de todos los senos nasales y paranasales.**



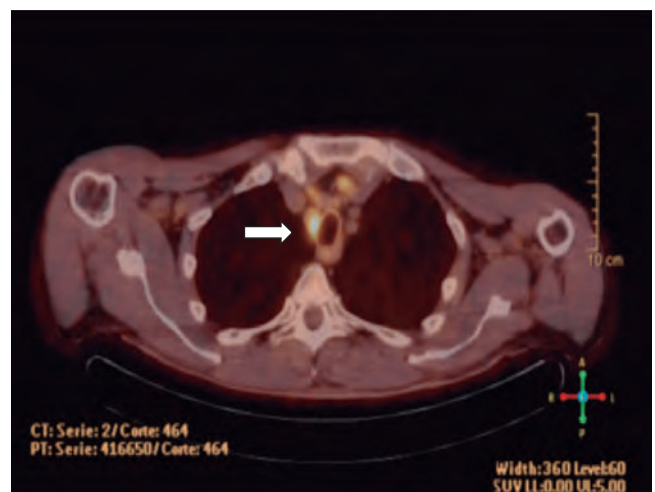
**Figura 2. Tomografía computarizada. Imagen de lesión nódulo-quística en cola de páncreas.**

sospecha de tumor biliar; el informe de Anatomía Patológica confirma una hiperplasia adenomiomatosa con intensos cambios inflamatorios (tampoco se dispone de las imágenes).

Los meses anteriores a nuestra valoración, el paciente es evaluado por celulitis orbitaria con exoftalmos y supuesta dacrioadenitis, y se le etiqueta como complicación secundaria a la septoplastia y recibe un nuevo ciclo de corticoides, dosis máxima de 30 mg al día con mejoría parcial de los síntomas.

Finalmente, ante el deterioro progresivo del paciente con aparición de síndrome constitucional, el médico de Atención Primaria solicita analítica y nos consulta por creatinina de 2,5 mg/dl, aunque la función renal previa era normal.

En la consulta, el paciente se presenta con astenia intensa y pérdida de unos 10 kg en los 3 últimos meses. En la exploración se aprecian adenopatías cervicales (fig. 5).



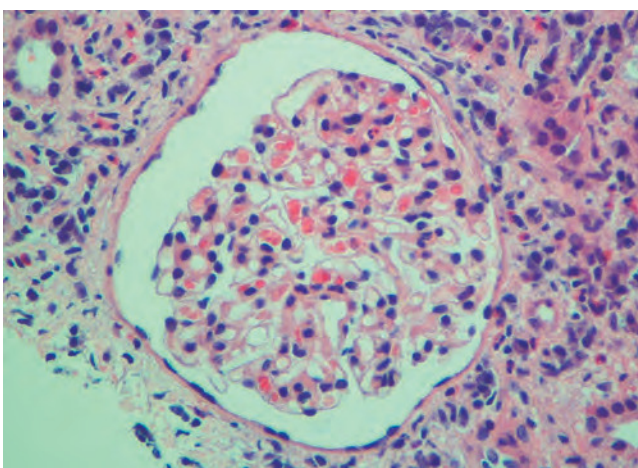
**Figura 3. Tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada que muestra adenopatías hipermetabólicas paratraqueales.**



**Figura 4. Tomografía computarizada que muestra lesión nodular en pared de vesícula biliar.**



**Figura 5. Adenopatías cervicales visibles a simple vista.**



**Figura 6. Microscopia óptica con hematoxilina-eosina (40x). En los glomérulos, no observamos aumento de la celularidad ni de la matriz mesangial que nos haga sospechar una glomerulopatía.**

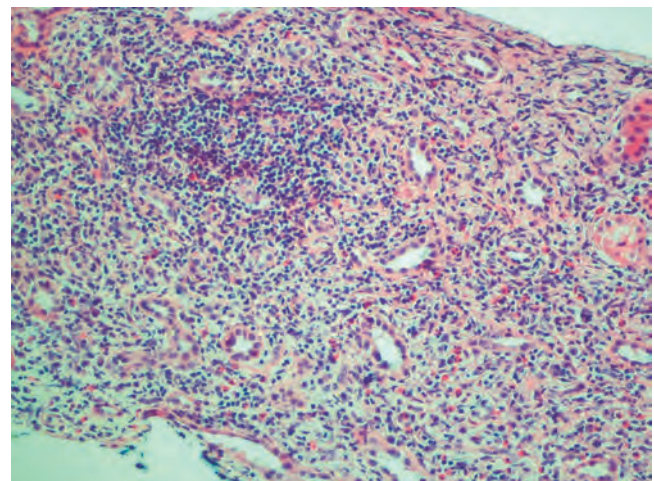
En la analítica inicial, la creatinina ha ascendido a 3,2 mg/dl sin alteraciones iónicas y presenta unas proteínas totales de 9,2 g/dl con hipergammopatía policlonal, ausencia de picos monoclonales por inmunoelectroforesis, descenso de los niveles de C3 (64 mg/dl) y C4 (6,3 mg/dl). En el sedimento de orina, solo destaca un valor de leucocitos de 2-5/campo y un cociente de albúmina/creatinina de 56 mg/g de creatinina.

La ecografía abdominal muestra ambos riñones con el tamaño conservado, sin dilatación de las vías excretoras. Hay un moderado engrosamiento del urotelio en el interior de ambos riñones. La citología de orina es negativa para células malignas.

Con la sospecha de enfermedad relacionada con IgG4, se programa la realización de biopsia renal ecodirigida.

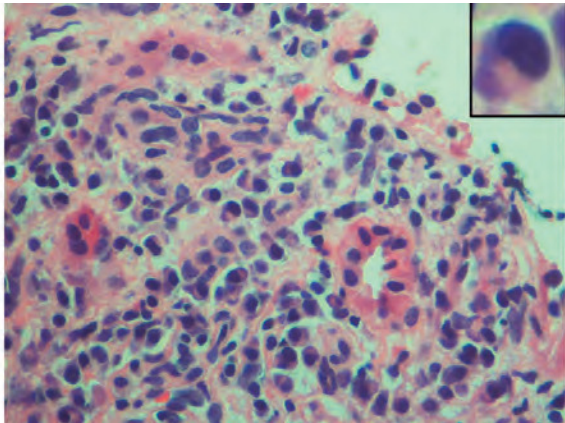
En esta muestra en microscopia óptica con hematoxilina-eosina en los glomérulos, no observamos aumento de la celularidad ni de la matriz mesangial que nos haga sospechar una glomerulopatía (fig. 6); en el intersticio se aprecia aumento de celularidad, con denso infiltrado inflamatorio crónico que lo expande y fibrosa, por lo que los túbulos quedan atrapados y se vuelven atrofícos (fig. 7). A mayor aumento, gran predominio de células plasmáticas (fig. 8). La tinción tricrómica de Masson verifica la fibrosis intersticial (fig. 9). La inmunofluorescencia no muestra depósitos de inmunoglobulinas ni complemento. En la inmunohistoquímica aparecen más de 40 células plasmáticas por campo de gran aumento que expresaron IgG4 (fig. 10), por lo que se confirma el diagnóstico clínico de afectación grave intersticial en el contexto de ER-IgG4.

Posteriormente, en la biopsia revivimos los niveles séricos de IgG4 (964 mg/dl; v.n. 8,0-140) y también se solicitan nive-



**Figura 7. Microscopia óptica con hematoxilina-eosina (20x). En el intersticio aparecen las imágenes patológicas. En condiciones normales, es un espacio casi virtual que se dispone entre los túbulos. En esta figura se observa un denso infiltrado inflamatorio de predominio crónico que expande y fibrosa el intersticio de forma que los túbulos quedan atrapados y atrofícos.**



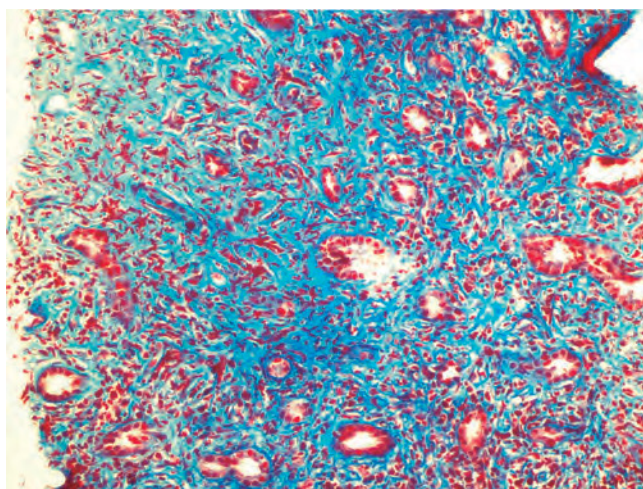


**Figura 8. Microscopia óptica con hematoxilina-eosina (40x).** La población inflamatoria se compone casi exclusivamente de células plasmáticas. Estas células, representadas con detalle en la esquina, presentan un núcleo excéntrico y amplio citoplasma con una región clara paranuclear que corresponde al aparato de Golgi, donde sintetizan las inmunoglobulinas.

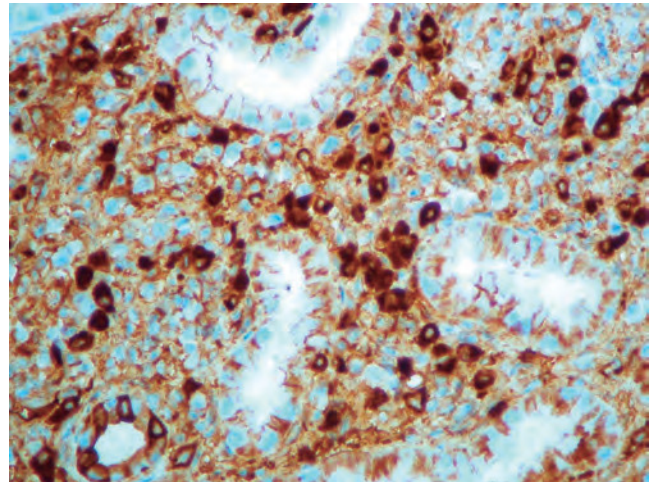
les de plasmablastos por citometría de flujo, que muestra el 0,08% de plasmablastos (0,85/ $\mu$ l), lo que significa un ligero aumento, puesto que la cifra normal es del 0,01% o menor.

Así pues, tenemos un paciente que a lo largo de 10 años ha presentado diversas manifestaciones aparentemente inconexas, como pansinusitis, pancreatitis, patrón intersticial pulmonar, síndrome poliadenopático, seudotumor de vía biliar, seudotumor orbitario y, finalmente, afectación renal.

El paciente inicia corticoterapia a dosis de 1 mg/kg/día con una mejoría clínica espectacular, recuperación del apetito, reducción visual de las adenopatías cervicales, pero desde el inicio del tratamiento desarrolla diabetes esteroidea de difícil control a pesar



**Figura 9. Tinción tricrómica de Masson (20x).** Verifica la importante fibrosis del intersticio ya que tiñe de azul el colágeno.



**Figura 10. Inmunohistoquímica con tinción de IgG4 (40x).** Casi todas las células plasmáticas que observamos con hematoxilina-eosina se tiñen de marrón, lo que quiere decir que expresan IgG4 y, si las contamos, aparecen más de 40 por campo de gran aumento.

de elevadas dosis de insulina, por lo que pasamos a tratamiento con rituximab, 2 pulsos de 1 g separados entre sí por 15 días, y rápida reducción de la dosis de prednisona en 1 mes hasta su suspensión.

El paciente presenta una recuperación completa de la función renal a los 4 meses del inicio del tratamiento (creatinina de 1,1 mg/dl), ganancia ponderal de unos 15 kg, que el paciente atribuye a la recuperación del olfato y el gusto, así como a la desaparición del síndrome poliadenopático.

Hasta el momento, el paciente ha recibido 2 pulsos más de rituximab de 1 g separados 6 y 9 meses, en función de la recuperación de los linfocitos B periféricos y de los niveles de linfoplasmablastos. Los niveles de IgG4 descienden hasta 123 mg/dl.

La última PET-TC realizada al año y medio del inicio del tratamiento muestra reducción importante del síndrome poliadenopático y persiste a nivel retroperitoneal un grado de actividad hipermetabólica.

## DISCUSIÓN

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es una afección mediada por el sistema inmunitario, fibroinflamatoria, multisistémica y recurrente, recientemente reconocida, y formadora de seudotumores que puede afectar a casi cualquier órgano<sup>1,2</sup> y, a menudo, se presenta con compromiso multiorgánico, aunque los más afectados son el páncreas, las glándulas salivales, las glándulas lacrimales, los ganglios linfáticos, el retroperitoneo y los riñones<sup>1,3,4</sup>.

La media de edad en el momento del diagnóstico es de, aproximadamente, 60 años y existe un predominio masculino con

una relación hombre/mujer de 8:3<sup>5</sup>, características que comparan nuestro paciente.

Incluye múltiples enfermedades que anteriormente eran consideradas idiopáticas y específicas del órgano, como la pancreatitis autoinmune, enfermedad de Mikulicz, tiroiditis de Riedel y enfermedad de Ormond<sup>1,6-8</sup>, así como diversas formas de afectación renal, como la glomerulonefritis membranosa, púrpura de Schönlein-Henoch, nefropatía por IgA, glomerulonefritis membranoproliferativa, glomerulonefritis por cambios mínimos, amiloidosis amiloide A, insuficiencia renal obstructiva en el contexto de la obstrucción de las vías urinarias cuando existe fibrosis retroperitoneal, etc.<sup>9</sup>. No obstante, la lesión parenquimatosa más frecuente es una nefritis tubulointerstitial<sup>2,6</sup>, por lo que en nuestro caso tenemos que descartar causas farmacológicas, infecciosas, idiopáticas, neoplásicas, alteraciones metabólicas y asociadas a enfermedades sistémicas<sup>6</sup>, ya que puede confundirse con el síndrome de Sjögren, aunque este tiene un perfil serológico de autoinmunidad claramente definido o la vasculitis asociada con anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA) asociada<sup>4</sup>.

Para establecer el diagnóstico de ER-IgG4, el imperativo clínico es correlacionar los datos clínicos, serológicos, radiológicos y patológicos<sup>4</sup>. Ninguno de estos enfoques por sí solo proporciona evidencia definitiva para la clasificación precisa de los pacientes<sup>5</sup>.

Nuestro caso presentaba afectación poliadenopática, pancreática, de las vías aéreas superiores, pulmonar, lacrimal y renal; y esta asociación de órganos está descrita<sup>2</sup> dentro del gran espectro clínico de esta entidad.

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, es frecuente encontrar niveles séricos elevados de IgG total, IgG4 > 135 mg/dl e IgE > 360mg/dl, los cuales se constataron. Sin embargo, ahora se reconoce que los niveles séricos de IgG4 son normales en un porcentaje sustancial de pacientes con diagnóstico clínico-patológico de ER-IgG4. La sensibilidad de la IgG4 sérica oscila entre el 50 y el 90%, con una especificidad altamente variable y tan baja como el 60%<sup>1</sup>. La existencia de un nivel elevado de IgG4 en suero ya no se considera esencial para el diagnóstico de ER-IgG4. De hecho, algunos sistemas de órganos y regiones anatómicas (p. ej., el retroperitoneo) tienen menos probabilidades de estar asociados con una elevación de IgG4 en suero que otros<sup>4</sup>. Entre otros hallazgos se objetivó hipocomplementemia, la cual se ha identificado en el 25% de los pacientes con ER-IgG4, sobre todo en aquellos con afectación renal, pulmonar, aórtica y de glándulas submandibulares, y se ha relacionado con mayor actividad<sup>1</sup>.

Desde el punto de vista radiológico, en la PET-TC realizada se objetivaron adenopatías supradiaphragmáticas e infradiaphragmáticas de características metabólicas malignas. Sin embargo, esta técnica, que es útil en lesiones hipermetabólicas (de naturaleza inflamatoria, infecciosa o neoplásica), no permite diferenciar entre las diversas etiologías con este patrón<sup>1</sup>.

Histológicamente, los hallazgos considerados característicos de ER-IgG4 son un infiltrado linfoplasmocitario, sobre todo a ex-

puestas de células plasmáticas IgG4<sup>+</sup> con más de 10 células plasmáticas por campo de gran aumento, fibrosis «estoriforme» (ambos encontrados en la biopsia renal que se le realizó al paciente) y flebitis obliterante<sup>4,10</sup>.

En cuanto al tratamiento, se debe analizar si el paciente lo requiere o no, con una respuesta afirmativa en la gran mayoría de los casos. Los argumentos a favor incluyen la mejor respuesta y pronóstico del órgano afectado con el inicio temprano de la terapia, la posibilidad de tener compromiso multiorgánico que pudiera beneficiarse, como fue el caso de nuestro paciente, y la respuesta generalmente favorable que existe con este. Las excepciones incluirían pacientes con enfermedad mínimamente sintomática o sin mayores implicaciones pronósticas (aumento aislado y no limitante de tamaño de glándulas salivales o lacrimales, adenopatías), en los cuales se excluye compromiso de otros órganos, además de pacientes con compromiso predominantemente fibroso, que se benefician más de la intervención quirúrgica que de la farmacológica (seudotumores orbitales o mesenteritis esclerosante)<sup>11</sup>.

La enfermedad responde (la definición de «respuesta» en la práctica se conceptúa a criterio del médico tratante<sup>12</sup>) usualmente con dosis altas de glucocorticoides, pues como término medio se emplean 40 mg/día y se realiza una disminución gradual de estas<sup>11</sup>. Es, de hecho, la respuesta a la corticoterapia un criterio diagnóstico más<sup>4</sup>. No obstante, la tasa de recaídas durante y después de la disminución gradual de glucocorticoides es alta<sup>13,14</sup>, por lo que el consenso internacional recomienda una disminución mucho más gradual de la dosis, en un periodo de 3 a 6 meses<sup>15</sup>.

En nuestro caso, se inició 6-metil-prednisolona a 1 mg/kg/día y se logró una espectacular mejoría clínica, aunque apareció una diabetes esteroidea, con la evidencia de que hasta el 27% de los pacientes en una evaluación prospectiva reciente experimentaron diabetes de nueva aparición o exacerbaciones de diabetes existente con el uso de glucocorticoides<sup>16</sup>, probablemente debido a la mala tolerancia de estos dada la predilección de la ER-IgG4 por causar daño pancreático<sup>16</sup>. Debido al efecto adverso, se decidió la suspensión de la corticoterapia e iniciar tratamiento con rituximab (2 bolos de 1.000 mg con una diferencia de 15 días), en vista de la creciente evidencia a favor del uso de este último. Muchas series de casos sugieren que el agotamiento de las células B con rituximab podría ser una terapia efectiva para tratar la ER-IgG4<sup>17,18</sup>, sobre todo para pacientes con enfermedad multiorgánica<sup>19</sup>.

Un ensayo piloto abierto con pacientes de alto riesgo de recaída, enfermedad refractaria debido a la existencia de compromiso multiorgánico y fracaso de la terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales (DMARD, por sus siglas en inglés), empleó rituximab como terapia de inducción a dosis de 1.000 mg en los días 1 y 15, sin corticoides simultáneos (26 pacientes) o con descenso gradual de estos en los primeros 2 meses (4 pacientes), y se logró que el 97% de los individuos obtuvieran respuesta a los 6 meses, con el 47% en remisión completa<sup>19</sup>.

Es interesante destacar que existe evidencia de que los DMARD no son útiles para inducir la remisión por sí solos, pero pueden tener beneficios en el mantenimiento tras la remisión inducida por los corticoides<sup>20</sup>.

## CONCLUSIONES

En el caso presentado queremos destacar la importancia de la historia clínica detallada que posiblemente pudiera haber diagnosticado al paciente varios años antes de la aparición del deterioro de la función renal y la importancia de la relación clínico-patológica que con las muestras obtenidas anteriormente también podría haber dado la clave para el diagnóstico. En nuestro caso, y siendo marca de nuestra especialidad buscar hasta el final el porqué de la afectación renal, la relación estre-

cha con los anatomopatólogos, aportando los datos clínicos necesarios, para la realización de técnicas de inmunohistoquímica con IgG4, es clave para obtener el diagnóstico. Además, consideramos que el tratamiento con rituximab es una opción eficaz, así como que el seguimiento mediante las poblaciones de linfocitos B periféricos, plasmablastos y niveles de IgG4 permite reducir la dosificación del fármaco con un perfil favorable de efectos secundarios respecto al tratamiento con corticoides.

## Conflicto de intereses

Los doctores Yussel González Galván, Marcelo Quisberth Barreira, Miguel Perdiguero Gil, Francisco Javier Pérez Contreras, María Planelles Asensio, Miguel Trigueros Mateos y Mariano Andrés Collado no presentan conflicto de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ardila-Suárez O, Abril A, Gómez-Puerta J. Enfermedad relacionada con IgG4: revisión concisa de la literatura. *Reumatol Clin*. 2017;13:160-6.
2. Wallace Z, Zhang Y, Perugino C, Naden R, Choi H, Stone J. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:406-12.
3. Evans R, 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;4:48-58.
4. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi HK, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:77-87.
5. Pradhan D, Pattnaik N, Silowash R, Mohanty SK. IgG4-related kidney disease. A review. *Pathol Res Pract*. 2015;211:707-11.
6. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bosch X, Stone J. The clinical spectrum of IgG4-related disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13:1203-10.
7. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet*. 2015;385:1460-71.
8. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-Related Disease. *N Engl J Med*. 2012;366:539-51.
9. Legatowicz-Koprowska M. IgG4-related disease: Why is it so important? *Cent Eur J Immunol*. 2018;43:204-8.
10. Deshpande et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25:1181-92.
11. Khosroshahi A, Wallace Z, 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;67:1688-99.
12. Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, Khosroshahi A. Development of an IgG4-RD Responder Index. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:259408.
13. 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.
14. Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, Johnson GJ, Dhar DK, Amin Z, et al. Presentation and management of post-treatment relapse in autoimmune pancreatitis/immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:1089-96.
15. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S, et al. IgG4 -related disease: Clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:2466-75.
16. Masaki Y; for the All-Japan IgG4-Research Team. Glucocorticoids for the treatment of IgG4-related disease (Abstract). 2nd international IgG4-related disease symposium, Wakiki, Hawaii, 2014.
17. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, Stone JH. RTX therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1755-62.
18. Maritati F, Corradi D, Versari A, Casali M, Urban ML, Buzio C, et al. Rituximab therapy for chronic periaortitis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1262-4.
19. Carruthers M, Topazian M, Khosroshahi A, Witzig T, Wallace Z, Hart P, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1171-7.
20. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, Clain JE, Gleeson FC, Klebig RR, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and RTX: The Mayo Clinic experience. *Gut*. 2013;62:1607-15.