

# Enfermedad relacionada a IgG4. Serie clínica de pacientes chilenos

MARÍA C. CUÉLLAR<sup>1</sup>, MIGUEL GUTIÉRREZ<sup>2</sup>, ALEJANDRA HERRERA<sup>3</sup>,  
FABIÁN ELGUETA<sup>4</sup>, PAMELA WURMANN<sup>4</sup>, NATALIA BADILLA<sup>1</sup>,  
BELLANIDES MANSILLA<sup>3</sup>, JAVIER BASUALDO<sup>1</sup>, JORGE VEGA<sup>2</sup>,  
DANIEL ERLIJ<sup>1</sup>, CRISTIAN LABARCA<sup>5</sup>, CRISTIAN VERGARA<sup>8</sup>,  
VERÓNICA MEZZANO<sup>3</sup>, IGNACIO MÉNDEZ<sup>6</sup>, LILITH STANGE<sup>3</sup>,  
SUSANA MICHALLAND<sup>1</sup>, FRANCISCO SILVA<sup>5</sup>, AQUILES JARA<sup>3</sup>,  
ANNELISE GOECKE<sup>4</sup>, PAULA BURGOS<sup>3</sup>, MIRENTXU IURETAGOYENA<sup>3</sup>,  
CRISTINA FERNÁNDEZ<sup>7</sup>, CAROLINA LANDEROS<sup>1</sup>, ÓSCAR NEIRA<sup>1,5</sup>

## IGG4-related disease. Report of 52 patients

**Background:** IgG4-related disease (IgG4 RD) is an immune-mediated fibro-inflammatory disorder, with tissue infiltration of IgG4+ plasma cells. It causes pseudotumors, tumors, and a wide spectrum of clinical manifestations. **Aim:** To report the clinical, laboratory, histopathological and treatment characteristics of a group of Chilean patients with IgG4 RD. **Material and Methods:** Review of medical records of 52 patients aged 18 to 76 years with IgG4 RD seen at six medical centers. **Results:** Elevated IgG4 serum levels (> 135 mg/dl) were found in 18 of 44 (41%) patients. There was histological confirmation of the disease in 46 patients. The most common sites of involvement were lungs, eyes and kidneys. Eighteen (35%) patients had only one organ involved, 34 (65%) patients had two organs and 13 (25%) patients had three or more organs. The involvement of two organs was significantly more common in men ( $p < 0.05$ ). In patients with only one organ involvement, the most frequent location was orbital and meningeal. All patients with kidney or lung disease had multiorgan involvement. All patients received corticosteroid therapy, 67% synthetic immunosuppressants, and 16% rituximab. **Conclusions:** ER-IgG4 can affect any tissue. Multiorgan involvement was more common in this series, with preference for lungs, eyes and kidneys. An excellent response to steroids is characteristic of the disease, but with a high relapse rate that requires additional immunosuppression.

(Rev Med Chile 2022; 150: 705-710)

**Key words:** Immunoglobulin G4-Related Disease.

La enfermedad relacionada a IgG4 (ER-IgG4) es una enfermedad inmunomediada fibro-inflamatoria, caracterizada por una infiltración tisular multiorgánica de células plasmáticas IgG4+, muchos pacientes tienen además elevación de IgG4 sérica. Con una muy variada expresión clínica, se la considera como la enfermedad gran simuladora de este siglo. De curso indolente, puede llegar a ser altamente destructiva<sup>1</sup>.

Fue descrita en 2003 en Japón, en pacientes

con pancreatitis esclerosante y compromiso multiorgánico. Se presenta en hombres y mujeres con una relación 3:1. Puede afectar todas las edades, siendo más común alrededor de los 60 años. El 40% de los pacientes tiene antecedentes de asma o alergia. La prevalencia reportada en Japón es de 0,28 a 1,08 por 100.000 habitantes<sup>2</sup>.

En cuanto a la fisiopatología, no está bien definido si los anticuerpos IgG4 tienen un rol patogénico directo. Se elevan como consecuencia de una

<sup>1</sup>Sección de Reumatología, Servicio de Medicina, Hospital del Salvador. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Hospital Naval Almirante Nef. Escuela de Medicina. Universidad de Valparaíso. Viña del Mar, Chile.

<sup>3</sup>Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>5</sup>Clínica Alemana de Santiago. Facultad de Medicina Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

<sup>6</sup>Departamento de Salud Ocupacional, Corporación Nacional del Cobre. Santiago, Chile.

<sup>7</sup>Instituto Nacional del Tórax. Santiago, Chile.

<sup>8</sup>Hospital de Quillota. Valparaíso, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 8 de octubre de 2021, aceptado el 12 de enero de 2022.

Correspondencia a:  
María C. Cuéllar  
Sección de Reumatología,  
Hospital del Salvador  
Av. Salvador 364. Santiago, Chile.  
mccuella@gmail.com

activación de linfocitos B, los que actúan además como presentadores de antígenos estimulando la proliferación de linfocitos T citotóxicos CD4+, estos inducen la producción de citoquinas como IFN gamma, TGF beta, e IL-1 beta, que estimulan a los fibroblastos, produciéndose la característica fibrosis. Por otra parte, IL-4 e IL-10 inducen en las células plasmáticas la producción aumentada de IgG4<sup>2</sup>.

La enfermedad suele presentarse con un patrón subagudo, con leve alza de reactantes de fase aguda, en general sin fiebre, pero con baja de peso que puede ser importante. Característicamente hay desarrollo de una masa o crecimiento difuso de un tejido u órgano. Puede afectar uno o varios órganos al mismo tiempo. El compromiso multiorgánico se observa en 60% de los casos. Puede haber compromiso hematológico como eosinofilia, linfadenopatías generalizadas, hipergamaglobulinemia policlonal y aumento de IgE sérica<sup>3</sup>.

Se han identificado 4 fenotipos de ER-IgG4, de acuerdo al compromiso orgánico<sup>4</sup>:

- Pancreato hepato biliar.
- Retroperitoneo y aorta.
- Cabeza y cuello.
- Sistémico.

El fenotipo cabeza y cuello se presenta preferentemente en mujeres y en pacientes asiáticos. El fenotipo sistémico tiene mayor compromiso de glándulas salivales, pulmón y riñón, con mayor elevación de IgG4 sérica.

La ER-IgG4 provoca un daño funcional progresivo, como falla pancreática exocrina y endocrina, falla renal, hidronefrosis, falla hepatobiliar crónica, lesiones destructivas de huesos paranasales, lesiones orbitarias con alteración de la visión y la motilidad ocular, además de falla hipofisaria. La falla pancreática exocrina, es muchas veces la causante de la pérdida de peso<sup>4</sup>.

Entre los hallazgos serológicos podemos encontrar eosinofilia, IgG o IgE séricas elevadas e hipocomplementemia. La IgG4 en suero se encuentra elevada solo en dos tercios de los pacientes<sup>5,6</sup>. Por otra parte, se puede observar IgG4 sérica elevada en otras enfermedades como: dermatitis atópica, asma, pénfigo, Enfermedad de Castleman, neoplasias, Granulomatosis con Poliangeitis y Eosinofilia y Sarcoidosis<sup>7,8</sup>.

La histopatología es muy característica y bas-

tante uniforme en los diferentes órganos comprometidos. Característicamente se observa un infiltrado linfoplasmocitario policlonal, fibrosis de distribución estoriforme (arremolinada, como los rayos de una rueda de carreta) y flebitis obliterante.

En la tinción inmunohistoquímica se observa una gran proporción de células plasmáticas IgG4+. Tiene valor diagnóstico el hallazgo de al menos 10 células plasmáticas IgG4+ por campo y una relación de células plasmáticas IgG4/IgG mayor a 40%, proporciones que pueden variar en los diferentes tejidos<sup>9</sup>. Es importante destacar, que en esta enfermedad la histopatología no es suficiente para confirmar o descartar el diagnóstico, el que debe apoyarse además en criterios clínicos y serológicos<sup>6,10</sup>.

Cuando la enfermedad afecta los ganglios linfáticos, suele observarse el infiltrado linfoplasmocitario, pero habitualmente no hay fibrosis ni flebitis. Por tal razón, y considerando que diversas patologías pueden presentar un infiltrado linfoplasmocitario, se considera que el ganglio linfático no es un tejido adecuado para el diagnóstico de esta enfermedad<sup>11</sup>.

En cuanto al diagnóstico, se han formulado Criterios de Clasificación, los más importantes han sido los criterios de Umehara, en uso desde 2012. En estos, el diagnóstico requiere integración de 3 pilares: clínica, serología, e histología. Permitiendo calificar al diagnóstico como definitivo, probable o posible (Tabla 1)<sup>12</sup>.

**Tabla 1. Criterios Diagnósticos Integrales para la ER-IgG4. Umehara y cols.<sup>12</sup>**

| Criterios              |   |
|------------------------|---|
| 1.                     | Tumefacción difusa/localizada o masas en uno o múltiples órganos  |
| 2.                     | Concentración sérica elevada de IgG4 ( $\geq 135$ mg/dl)  |
| 3.                     | Histopatología con: <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) Infiltrado linfoplasmocitario y fibrosis</li> <li>(2) Infiltración de células plasmáticas IgG4+: relación células IgG4+/IgG+ &gt; 40% y &gt; 10 células plasmáticas IgG4+/por campo de alto poder</li> </ul> |
| Diagnóstico de ER-IgG4 |   |
| Definitivo:            | 1 + 2 + 3   |
| Probable:              | 1 + 3   |
| Posible:               | 1 + 2   |

En 2020 se publicaron nuevos criterios de la Liga Europea de Reumatología (EULAR) y el Colegio Americano de Reumatología (ACR)<sup>11</sup> que consideran la clínica, serología, histología, y las imágenes. En su algoritmo diagnóstico se establecen primero criterios de exclusión. Posteriormente se definen criterios de entrada clínico radiológicos de localización por órganos y luego criterios de inclusión en seis áreas: inmunohistoquímica, compromiso de cabeza y cuello, compromiso torácico, compromiso pancreático y biliar, compromiso renal y de retroperitoneo, asignando un puntaje a los diferentes ítems. Estos criterios demostraron tener una especificidad de hasta 99,2%, con una sensibilidad de 85,5%.

En cuanto al tratamiento, los glucocorticoides son la primera línea para inducir remisión de la enfermedad, con una dosis recomendada de prednisona de 0,6 mg/Kg/día por 4 semanas y con reducción gradual. Se recomienda una dosis de mantención de 2,5 a 5 mg/día por al menos 3 años, por la alta tasa de recaídas de esta enfermedad. Al suspender la terapia esteroideal se observa hasta 40%-50% de recaída a seis meses<sup>4</sup>. Si bien hay pocos ensayos que evalúen su eficacia, el uso de inmunosupresores, como Micofenolato Mofetil, Metotrexato, Ciclofosfamida, Azatioprina se utilizan principalmente como ahorradores de corticoides, o ante la respuesta insuficiente a ellos.

En un estudio se exploró la eficacia de Micofenolato Mofetil en el tratamiento de esta enfermedad<sup>13</sup>. La monoterapia con corticoides se comparó con la terapia combinada

de corticoides más Micofenolato Mofetil (1.000 a 1.500 mg/día). Al año de seguimiento se muestra una mayor probabilidad de inducir la remisión y una probabilidad reducida de experimentar recaída de la enfermedad en el grupo con Micofenolato Mofetil.

El fármaco que ha demostrado ser más efectivo tanto para la inducción como para la mantención es Rituximab por su rol depleto de linfocitos B<sup>14,15,16</sup>.

## Material y Método

Se realizó un análisis retrospectivo de fichas clínicas de 52 pacientes adultos con diagnóstico de ER-IgG4 entre los años 2011 y 2019, atendidos en 6 centros médicos nacionales. Se analizaron los datos clínicos, serológicos, imagenológicos e histopatológicos. Se incluyó pacientes con

diagnóstico posible, probable y definitivo de ER-IgG4 según los criterios de Umehara. El presente trabajo respetó las normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente.

## Resultados

Se analizaron los datos de 52 pacientes. La relación hombre/mujer fue de 27/25. Edad promedio de 58 años (18-76), hubo antecedente de alergia (dermatitis atópica, rinitis alérgica o asma) en 11 (21%). Presentaron eosinofilia 13 (25%) pacientes, siendo en todos los casos menor de 3.000 x mm<sup>3</sup>, VHS elevada mayor 20 mm/h, 32 (62%) de ellos, con un promedio de 40 mm/h (3-114). En 44 pacientes se midieron los niveles plasmáticos de IgG4, presentando elevación (> 135 mg/dl) 18 (41%) de ellos. Se obtuvo confirmación histológica en 46 pacientes, el compromiso por órganos se detalla en la Tabla 2. Los compromisos más frecuentes fueron pulmonar, oftálmico y renal.

Los síntomas más frecuentes de enfermedad pulmonar fueron: disnea, dolor torácico y tos. Cuatro pacientes con hallazgos en las imágenes pulmonares fueron asintomáticos. Hay pacientes que presentan más de un tipo de compromiso pulmonar. El compromiso oftálmico se presentó en todos los casos como pseudotumor orbitario y en casi la mitad de ellos asociado a dacrioadenitis (Figura 1). Se observó sialoadenitis en 8 (15%) pacientes (Figura 2).

En cuanto al compromiso renal, siete pacientes presentaron nefritis intersticial, de estos, tres tuvieron elevación de la creatinina, dos presentaron proteinuria, y uno hematuria no dismórfica. Un paciente presentó en la Tomografía Computada de abdomen numerosas imágenes nodulares hipodensas en ambas cortezas renales de hasta 16 mm. En los diez casos con fibrosis retroperitoneal, siete presentaron dolor abdominal y/o lumbago y tres fueron asintomáticos. Además, cuatro pacientes con falla renal aguda post renal e hidroureteronefrosis requirieron drenaje de la vía urinaria. La fibrosis retroperitoneal se asoció con aortitis en cinco casos. De los pacientes con aortitis, dos presentaron aneurisma inflamatorio de la aorta. En todos los casos el compromiso de la aorta fue infrarrenal, comprometiendo su pe-

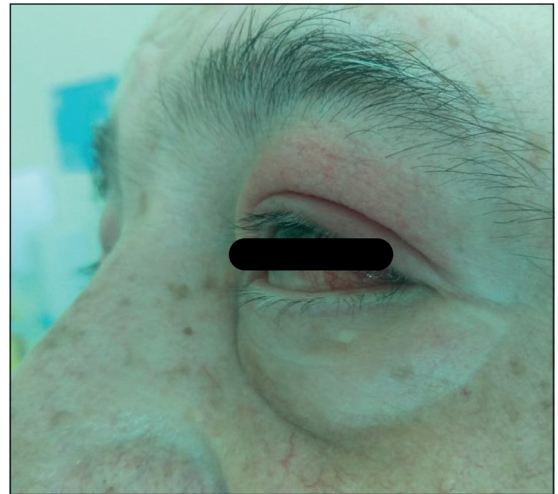
**Tabla 2. Compromiso de órganos por ER-IgG4 en 52 pacientes chilenos**

| Órganos y compromiso                    | Pacientes n (%) |
|---|-----------------|
| Pulmonar*                               | 18 (35%)        |
| Nódulos/masas                           | 7               |
| Derrame/engrosamiento pleural           | 6               |
| Enfermedad pulmonar intersticial difusa | 3               |
| Engrosamiento peribroncovascular        | 3               |
| Asma bronquial                          | 1               |
| Oftálmico                               | 13 (25%)        |
| Pseudotumor orbitario                   | 13              |
| Dacrioadenitis                          | 6               |
| Renal                                   | 11 (21%)        |
| Nefritis intersticial                   | 7               |
| Nódulos/masas                           | 3               |
| Glomerulopatía membranosa               | 1               |
| Linfadenopatías                         | 10 (19%)        |
| Fibrosis retroperitoneal                | 10 (19%)        |
| Aortitis                                | 11 (21%)        |
| Sialoadenitis                           | 8 (15%)         |
| Páncreas                                | 8 (15%)         |
| PAI tipo 1 difusa                       | 7               |
| PAI tipo 1 focal                        | 1               |
| Colangitis esclerosante asociada        | 2               |
| Pericardio                              | 7 (13%)         |
| Meninges                                | 4 (8%)          |
| Hipofisis                               | 2 (4%)          |
| Fibrosis mediastínica                   | 2 (4%)          |
| Vejiga                                  | 1 (2%)          |
| Mama                                    | 1 (2%)          |
| Próstata                                | 1 (2%)          |
| Masa cervical extradural                | 1 (2%)          |

PAI: pancreatitis autoinmune. \*Algunos pacientes presentan más de un tipo de compromiso pulmonar.

rímetro anterolateral. El compromiso meníngeo en los cuatro casos observados se presentó como una paquimenigitis hipertrófica. La enfermedad del pericardio se presentó como una pericarditis constrictiva en los siete casos observados.

En cuanto al número de órganos afectados, 18 (35%) pacientes presentaron solo un órgano afectado, 34 (65%) pacientes dos órganos y 13 (25%) pacientes tres o más órganos. El compromiso de dos órganos fue significativamente más frecuente en hombres ( $p < 0,05$ ).



**Figura 1.** Proptosis y compromiso de glándula lacrimal en paciente con ER-IgG4.



**Figura 2.** Paciente con Sialoadenitis. Se aprecia el compromiso de parótida y submandibular.

En los pacientes que presentaron compromiso de solo un órgano, lo más frecuente fue compromiso orbitario o meníngeo.

Todos los pacientes con enfermedad renal o pulmonar presentaron compromiso multiorgánico. El compromiso multiorgánico no se relacionó con mayor requerimiento de terapia inmunosupresora.

Observamos una asociación estadísticamente significativa entre enfermedad renal y niveles bajos de complemento ( $p < 0,01$ ).

Se realizó una biopsia en 46 pacientes, los hallazgos de la histología se describen en la Tabla 3. Se observó fibrosis en 65% de las muestras, y se describió el patrón de fibrosis estoriforme en 22% de ellas. Hubo hallazgo de fibrosis en todas las biopsias pulmonares y renales, pero solo en la mitad de las biopsias de glándulas salivales, órbita y tejido retroperitoneal. En esta serie no se describió el hallazgo de flebitis obliterante.

El tratamiento utilizado se encuentra resumido en la Tabla 4. Todos los pacientes recibieron corticoides. En 35 (67%) pacientes se utilizó inmunosupresores y en ocho (15%) de ellos se utilizó Rituximab por enfermedad refractaria.

La respuesta clínica al tratamiento ha sido favorable, con remisión del cuadro clínico. Un solo paciente falleció a causa de una extensa enfermedad mediastínica.

## Discusión

Esta es la primera serie en que se describe un grupo de pacientes chilenos con ER-IgG4, que esperamos sea un incentivo para una mayor sospecha y búsqueda de esta enfermedad. En el estudio de los pacientes influyó la falta de recursos de algunos centros, como por ejemplo la medición del nivel sérico de niveles de IgG4 o la falta de biopsia. Así mismo, no todos los pacientes de nuestra serie tienen un estudio de autoinmunidad completo que permita un adecuado diagnóstico diferencial, como lo son la medición de anticuerpos ANCA, anti Ro, La, DNA, RNP, Sm; que desde la aparición de los nuevos criterios diagnósticos de 2020 se hace necesaria.

En una serie de 125 pacientes con ER-IgG4, los órganos más afectados fueron las glándulas submandibulares (28%), linfonodos (27%), órbitas (22%), páncreas (19%), con un compromiso pulmonar de 17,6%<sup>17</sup>. Lo cual contrasta con nuestra serie que presenta 37% de compromiso pulmonar. Esto se debe, creemos, a los posibles sesgos de derivación de cada centro. En nuestro estudio un gran porcentaje de los pacientes incluidos fueron evaluados en el Hospital del Salvador e Instituto Nacional del Tórax. El bajo porcentaje en nuestra serie de compromiso pancreático (16%), se debe a que la mayoría de estos pacientes son evaluados en gastroenterología.

Uno de los grandes diagnósticos diferenciales de la ER-IgG4 es la enfermedad de Sjögren, que

**Tabla 3. Biopsias en 46 pacientes con ER-IgG4**

| Característica histológica    | n (%)     |
|-------------------------------|-----------|
| Infiltrado linfoplasmocitario | 46 (100%) |
| Fibrosis (cualquier tipo)     | 30 (65%)  |
| Fibrosis estoriforme          | 10 (22%)  |
| Flebitis obliterante          | 0 (0%)    |
| Inmunohistoquímica compatible | 46 (100%) |

**Tabla 4. Tratamiento empleado en 52 pacientes chilenos con ER-IgG4**

| Fármaco              | n (%)     |
|----------------------|-----------|
| Glucocorticoides     | 52 (100%) |
| Inmunosupresor       | 35 (67%)  |
| Azatioprina          | 17 (33%)  |
| Metotrexato          | 8 (15%)   |
| Micofenolato Mofetil | 6 (12%)   |
| Ciclofosfamida       | 4 (8%)    |
| Rituximab            | 8 (15%)   |

presenta anticuerpos antinucleares y anti Ro (+) y un mayor compromiso de las glándulas parótidas versus las glándulas submandibulares. Cuando el compromiso es solo de glándulas submandibulares es más probable que se trate de ER-IgG4<sup>18</sup>. El compromiso orbitario de la ER-IgG4 se presentó clínicamente como proptosis; este pseudotumor orbitario es causado principalmente por inflamación y edema de los músculos extraoculares<sup>19</sup>. En nuestra serie, aproximadamente la mitad de los pacientes con pseudotumor orbitario presentaron además inflamación de la glándula lacrimal.

Uno de los criterios de exclusión actuales de esta enfermedad es la presencia de eosinofilia mayor a 3.000 mm<sup>3</sup>. En nuestra serie 13 pacientes presentaron eosinofilia, todos con niveles menores a 3.000 mm<sup>3</sup>. En nuestros pacientes hubo 41% con IgG4 elevada (> 135 mg/dl), lo cual representa un porcentaje menor a lo reportado en la literatura, cercano a 60%. Con lo cual podemos destacar que este es un parámetro que apoya el diagnóstico, pero que su normalidad no lo descarta. El grado de elevación de IgG4 sérica se correlaciona en forma imperfecta con el grado de actividad de la enfermedad, pero es a menudo un parámetro útil para seguir la evolución de un paciente en particular, si al inicio de la enfermedad ésta se encuentra

elevada. La concentración de IgG4 sérica tiende a aumentar con el número de órganos involucrados y usualmente disminuye después del tratamiento con glucocorticoides<sup>6,20</sup>.

Se reporta en la literatura, que la fibrosis estoriforme, no se encuentra frecuentemente en ciertos tejidos, como las glándulas salivales y linfonodos<sup>9</sup>. En nuestra serie se observó fibrosis en la mitad de las biopsias de glándulas salivales, órbita y tejido retroperitoneal.

Solo unos pocos artículos han reportado casos clínicos aislados de ER-IgG4 en nuestro medio<sup>21,22,23</sup>. En esta serie clínica colaborativa podemos analizar las características de un número importante de pacientes chilenos con esta polifacética enfermedad.

## Referencias

1. Stone JH, Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M. Diagnostic Approach to the Complexity of IgG4-Related Disease. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90 (7): 927-39.
2. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol.* 2012; 22 (1): 1-14.
3. Chen LYC, Mattman A, Seidman MA, Carruthers MN. IgG4-related disease: what a hematologist needs to know. *Haematologica.* 2019; 104 (3): 444-55.
4. Zhang W, Stone JH. Management of IgG4-related disease. *The Lancet Rheumatology.* 2019; 1 (1): e55-e65.
5. 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; 74 (1): 14-8.
6. Cheuk W, Chan JK. IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. *Adv Anat Pathol.* 2010; 17 (5): 303-32.
7. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39 (4): 469-77.
8. Liu LJ, Chen M, Yu F, Zhao MH, Wang HY. IgG subclass distribution, affinity of anti-myeloperoxidase antibodies in sera from patients with Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Nephrology (Carlton).* 2008; 13 (7): 629-35.
9. 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 (9): 1181-92.
10. Smyrk TC. Pathological features of IgG4-related sclerosing disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2011; 23 (1): 74-9.
11. 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; 67 (7): 1688-99.
12. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol.* 2012; 22 (1): 21-30.
13. Yunyun F, Yu P, 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. *Rheumatology (Oxford).* 2019; 58 (1): 52-60.
14. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, Clain JE, Gleeson FC, Klebig RR, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut.* 2013; 62 (11): 1607-15.
15. 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 (9): e0183844.
16. 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.
17. 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 (9): 2466-75.
18. Li W, Chen Y, Sun ZP, Cai ZG, Li TT, Zhang L, et al. Clinicopathological characteristics of immunoglobulin G4-related sialadenitis. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17 (1): 186.
19. Wallace ZS, Deshpande V, Stone JH. Ophthalmic manifestations of IgG4-related disease: single-center experience and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2014; 43 (6): 806-17.
20. Kamisawa T, Okamoto A, Funata N. Clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in relation to elevation of serum IgG4. *Pancreas.* 2005; 31 (1): 28-31.
21. Erlij D, Ramos D, Montaña J, Kusnir P, Correa G, Neira O. [IgG4-related disease, the new "great mimicker": report of one case]. *Rev Med Chile.* 2014; 142 (5): 646-50.
22. Erlij D, Rivera Á, Maya JC, Cuellar C, Correa G, Michalland S, et al. [IgG4 associated nephritis and recurrent hemoptysis: Case report]. *Rev Med Chile.* 2017; 145 (1): 131-4.
23. Guarda FJ, Méndez GP, Espinosa R, Gejman R, Vega J. [Hypophysitis and retroperitoneal fibrosis associated with autoimmune polyglandular syndrome and IgG4-related disease. Report of one case]. *Rev Med Chile.* 2018; 146 (12): 1486-92.