



EFFECTIVIDAD DEL RITUXIMAB EN LA ENFERMEDAD RELACIONADA CON IGG4



Fernando López¹, Javier Loricera¹, Cristina Hormigos Martín², Dalifer Freitas Núñez², María Rodríguez Laguna², Patricia Moya Alvarado³, Marta López I Gómez⁴, Héctor Corominas Macia³, Ángel García-Aparicio⁵, Judit Font Urgelles⁶, Ivette Casafont Solé⁶, Pablo Martínez Calabuig⁷, Elisabet Castaneda⁸, Carolina Merino Argumánez⁹, Raquel Zas Vaamonde¹⁰, Sergio Rodríguez Montero¹¹, Rafael Melero González¹², Eva Galíndez Agirregoikoa¹³, Andrea Hernández¹⁴, Lucía Pantoja Zarza¹⁵, Ignacio Braña Abascal¹⁶, Vega Jovani Casano¹⁷, Elia Valls Pascua¹⁷, Natalia Mena Vázquez¹⁸, Adela Gallego Flores¹⁹, Sabela Fernández Aguado²⁰, Raúl Veroz González²¹, Mariano Andrés¹⁷, Ricardo Blanco Alonso¹, en representación del Grupo de cooperación nacional de rituximab en enfermedad relacionada con IgG4

¹Grupo de Inmunopatología, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, ²Servicio de Reumatología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, ³Servicio de Reumatología, Hospital de San Pau, Barcelona, ⁴Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Araba, Vitoria, ⁵Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Toledo, Toledo, ⁶Servicio de Reumatología, Hospital German Trias iPujol, Badalona, ⁷Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, ⁸Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid, ⁹Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Puerta del Hierro, Madrid, ¹⁰Servicio de Reumatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, ¹¹Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, ¹²Servicio de Reumatología, Hospital Alvaro Cunqueiro, Vigo, ¹³Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, ¹⁴Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrin, Palmas de Gran Canaria, ¹⁵Servicio de Reumatología Hospital General de Segovia, Segovia, ¹⁶Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, ¹⁷Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, ¹⁸Servicio de Reumatología, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, ¹⁹Servicio de Reumatología, Hospital Don Benito-Villanueva, Badajoz, ²⁰Servicio de Reumatología, Hospital Badajoz, ²⁰Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Montecelo Pontevedra, ²¹Servicio de Reumatología, Hospital de Mérida, Mérida **Grupo de cooperación nacional de rituximab en enfermedad relacionada con IgG4:** Blanca García Magallón (Hospital Universitario Puerta del Hierro), Maite Odriozola Gil (Hospital Universitario de Valme), Cristina Arciniega (Hospital de Mérida), Maria Lourdes Mateo Soria (Hospital German Trias iPujol), Jorge Juan Fragió Gil (Hospital General Universitario de Valencia), Roxana González Mazarío (Hospital General Universitario de Valencia), Santiago Muñoz (Hospital Universitario Infanta Sofía), Iñigo Jesús Rua Figueroa, (Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrin), Noelia Cabaleiro Raña, (Hospital de Montecelo)

Introducción

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es una enfermedad fibroinflamatoria frecuentemente asociada a niveles séricos elevados de IgG4. Las dosis altas de glucocorticoides (GC) son la piedra angular del tratamiento, no obstante las recaídas y los efectos adversos son frecuentes, precisando de inmunosupresores sintéticos (FAMEc) o biológicos. El rituximab (RTX) parece ser efectivo en la ER-IgG4.

Objetivos

Evaluar la efectividad del RTX en pacientes con ER-IgG4.

TABLA 1. Datos demográficos, clínicos y serológicos y tratamientos al inicio de RTX

Parámetro	Valor
Edad (años, media ± DS)	53.4 DS±13.58
Sexo masculino (n, %)	33 (71.7%)
Número de órganos afectos, (media,±SD)	3.17 ±1.67
Afectación de órgano (n,%)	
Ganglios linfáticos	24 (56.52)
Retroperitoneo/Aorta/ Riñón	16 (4.78%) / 12 (20.08%) / 12 (20.08)
Pleuropulmonar	12 (20.08)
ORL/Orbital	7 (15.21) / 12 (20.08)
Pancreática/ Hepatobiliar	9 (19.56) / 7 (15.21)
Glándulas salivares/Glándulas lacrimales	8 (17.39) / 8 (17.39)
Paquimeningitis/ Mesenterio / Otros	3 (6.52) / 2 (4.34) / 9 (19.56)
Criterios clasificación ER- IgG4-RD (n,%)	
Okazaki/ Umehara (probable o definitivo)	19 (41.3) / 19 (41.3)
ACR/EULAR	22 (47.82)
Tiempo desde diagnóstico hasta inicio de RTX (meses; mediana, rango)	5 (0-72)
Biomarcadores al diagnóstico (mediana, rango)	
PCR (mg/dL) / VSG (mm/h)/ niveles IgG4 séricos (mg/dL)	1.14 (0.04-35) / 22 (4-120) / 90.3 (1-689)
Tratamiento previo con FAMEc, n (%)	23 (52.3)
Dosis de prednisona (mg/día, media ±SD)	46.09±16.97

Métodos

Estudio observacional retrospectivo multicéntrico con pacientes con ER-IgG4 tratados con RTX. El objetivo principal fue la evaluación de respuesta clínica y serológica así como la seguridad.

TABLA 2. Dosis, datos clínicos y serológicos, tratamiento con GC y recaídas durante tratamiento con RTX

Resultados	Valor
RTX régimen, dosis inicial, n (%)	
1 g x2	37 (80.43)
500mg d1-d15	5 (10.86)
375 mg/m2/sx4	3 (6.52)
RTX régimen dosis de mantenimiento, n (%)	
1 g x2	18 (39.1)
375 mg/m2/s x4	1 (2.1)
Optimizado	16 (34.7)
Respuesta clínica, n (%)	
A los 12 meses	
Parcial	13 (40.6)
Completa	17 (53.1)
A los 24 meses	
Parcial	7 (25.92)
Completa	18 (66.6)
Respuesta biológica (mg/dL), mediana (rango)	
PCR a los 12 meses de inicio de RTX	0.7 (0.1-35)
PCR a los 24 meses de inicio de RTX	0.5 (0.1-7.9)
IgG4 a los 12 meses de inicio de RTX	55.9 (1.3-180)
IgG4 a los 12 meses de inicio de RTX	55.4 (3.1-104)
Prednisone dose (mg/day), median (range)	
A los 6 meses de inicio de RTX	5 (0-40)
A los 12 meses de inicio de RTX	5 (0-20)
A los 24 meses de inicio de RTX	1.81 (0 -10)
Retirada de prednisona, n (%)	11 (23.9)
Tiempo de seguimiento (meses), mediana (rango)	24 (1-132)
Tiempo recibiendo RTX (meses), mediana (rango)	18 (1-115)
Recaídas, n (%)	5 (10.8)

Resultados

Se incluyeron 46 pacientes (33 varones, 13 mujeres ; edad media 53.4 DS 13.58 años) con ER-IgG4 tratados con RTX (Tabla 1). Los órganos más afectados fueron los ganglios linfáticos (n=26, 56.52%), retroperitoneo (16, 34.78%), ORL (n=13, 28.26%), aorta (n=12, 20.08%), pleuropulmonar (n=12, 20.08%), riñón (n=12, 30.34%), órbita (n=12, 20.08%), páncreas (n=9, 19.56%), glándula lacrimal (n=8, 17.39%), glándula salivar (n=12, 17.39%), hepatobiliar (n=7, 15.21%), meníngea (n=3, 6.52% y mesenterio (n=2, 4.34%). Todos los pacientes excepto dos habían recibido glucocorticoides orales, y 12 pacientes recibieron bolos de metilprenisolona. 24 pacientes fueron tratados con FAMEc : metotrexato (MTX) (n=15), azatioprina (AZA)(n=7) y micofenolato mofetilo (MMF) (n=15). El esquema más frecuente de tratamiento con RTX fue 1gr x2 (n=37), 500mg x2 (n=5) y 375mg/m2x4 (n=3). 32 pacientes recibieron tratamiento de mantenimiento con RTX. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta inicio de RTX fue de 5 (0-72) meses (Tabla 2). Tras 12 y 24 meses de seguimiento, se observó respuesta completa y parcial en 17 (53.12%) y 13 (40.62%), y en 18 (66.65%) y 7 (25.92%) pacientes, respectivamente. Sólo se objetivaron 5 recaídas. El tratamiento con prednisona pudo ser suspendido en 13 pacientes. 3 pacientes fallecieron durante el seguimiento. Un paciente precisó ingreso en UCI por nemonia secundaria a influenza y dos pacientes fueron diagnosticados de cáncer de mama y laringe, respectivamente.

Conclusión

El RTX parece un tratamiento efectivo y relativamente seguro en pacientes con ER-IgG4, con una baja incidencia de recaídas.

