



EFFECTIVIDAD DEL RITUXIMAB EN LA ENFERMEDAD RELACIONADA CON IGG4



Fernando López-Gutiérrez¹, Javier Loricera¹, Cristina Hormigos², Dalifer Freites², María Rodríguez Laguna², Patricia Moya³, Marta López I Gómez⁴, Hèctor Corominas⁵, Maite Silva Díaz⁶, Guillermo González Arribas⁶, Ángel García Aparicio⁷, Judit Font⁸, Ivette Casafont-Solé⁸, Pablo Martínez Calabuig⁹, Elisabet Castaneda¹⁰, Carolina Merino Argumáñez¹¹, Raquel Zas¹², Juan Molina Collada¹³, Sergio Rodríguez Montero¹⁴, Rafael Melero¹⁵, Eva Galíndez Agirregoikoa¹⁶, Andrea Hernández¹⁷, Lucía Pantoja¹⁸, Ignacio Braña Abascal¹⁹, Vega Jovani²⁰, Elia Valls Pascual²¹, Natalia Mena Vázquez²², Adela Gallego Flores²³, Noelia Cabaleiro²⁴, Raúl Veroz González²⁵, Mariano Andrés²⁰, Santos Castañeda²⁶ and Ricardo Blanco¹ en representación del Grupo de colaboración nacional de RTX en ER-IgG4

¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Immunopathology Group, Reumatología, Santander, ²Hospital Clínico San Carlos, Reumatología, Madrid, ³Hospital de San Pau, Reumatología, Barcelona, ⁴Hospital Universitario de Araba, Reumatología, Vitoria, ⁵Hospital San Pau, Reumatología, Barcelona, ⁶Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, ⁷Hospital Universitario de Toledo, Reumatología, Toledo, ⁸Hospital German Trias i Pujol, Reumatología, Badalona, ⁹Hospital General Universitario de Valencia, Reumatología, Valencia, ¹⁰Hospital Universitario Infanta Sofía, Reumatología, Madrid, ¹¹Hospital Universitario Puerta del Hierro, Reumatología, Madrid, ¹²Hospital Universitario 12 de Octubre, Reumatología, Madrid, ¹³ Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Reumatología, Madrid, ¹⁴Hospital Universitario de Valme, Reumatología, Sevilla, ¹⁵Hospital Alvaro Cunqueiro, Reumatología, Vigo, ¹⁶Hospital Universitario de Basurto, Reumatología, Bilbao, ¹⁷Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín, Reumatología, Palmas de Gran Canaria, ¹⁸Hospital General de Segovia, Reumatología, Segovia, ¹⁹Hospital Universitario Central de Asturias, Reumatología, Oviedo, ²⁰Hospital General Universitario de Alicante, Reumatología, Alicante, ²¹Hospital Universitario Dr Peset, Reumatología, Valencia, ²²Hospital Regional Universitario de Málaga, Reumatología, Málaga, ²³Complejo Hospitalario don Benito Villanueva, Reumatología, Badajoz, ²⁴Hospital Universitario Montecelo, Reumatología, Pontevedra, ²⁵Hospital de Mérida, Reumatología, Mérida, ²⁶Hospital Universitario La Princesa, Reumatología, Madrid. Grupo nacional de cooperación de RTX en ER-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 i Pujol), Jorge Juan Fragío Gil (Hospital General Universitario de Valencia), Roxana González Mazario (Hospital General Universitario de Valencia), Santiago Muñoz (Hospital Universitario Infanta Sofía), Iñigo Jesús Rua Figueroa, (Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín), Sabela Fernández Aguado, (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)	53.5±14.6
Sexo masculino (n, %)	38 (70.4)
Número de órganos afectos, (media,±SD)	3.03 ±1.62
Afectación de órgano (n,%)	
Ganglios linfáticos	28 (51.8)
Retroperitoneo/Aorta/ Riñón	18 (33.3) / 13 (24) / 16 (29.6)
Pleuropulmonar	12 (22.2)
ORL/Orbital	9 (16.6) / 15 (27.7)
Pancreática/ Hepatobiliar	12 (22.2) / 8 (14.2)
Glándulas salivares/Glándulas lacrimales	10 (18.5) / 8 (14.8)
Paquimeningitis/ Mesenterio / Otros	3 (5.5) / 2 (3.7) / 9 (16.6)
Criterios clasificación ER- IgG4-RD (n,%)	
Okazaki/ Umehara (probable o definitivo)	21 (38.8) / 22 (40.7)
ACR/EULAR	27 (50)
Tiempo desde diagnóstico hasta inicio de RTX (meses; mediana, rango)	6 (0-72)
Biomarcadores al diagnóstico (mediana, rango)	
PCR (mg/dL) / VSG (mm/h)/ niveles IgG4 séricos (mg/dL)	1.36 (0.04-122) / 22.5 (2-120) / 90.3 (1.2-2213)
Tratamiento previo con FAMEc, n (%)	30 (55.5)
Dosis de prednisona (mg/día, media ±SD)	45.7±20.9

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 (%)	
1g x2 d1-d15	41 (75.9)
500mg d1-d15	9 (16.6)
375mg/m2/sx4	3 (5.5)
RTX régimen dosis de mantenimiento, n (%)	
1g x2	17 (31.5)
375mg/m2/sx4	1 (1.9)
Optimizado	22 (40.7)
Respuesta clínica, n (%)	
A los 12 meses	
Parcial	17 (42.5)
Completa	21 (52.5)
A los 24 meses	
Parcial	9 (29)
Completa	20 (64.5)
Respuesta biológica (mg/dL), mediana (rango)	
PCR a los 12 meses de inicio de RTX	0.5 (0-35)
PCR a los 24 meses de inicio de RTX	0.5 (0.02-10.3)
IgG4 a los 12 meses de inicio de RTX	55.6 (1.3-180)
IgG4 a los 12 meses de inicio de RTX	54.2 (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	0.56 (0 -30)
Retirada de prednisona, n (%)	17 (50)
Tiempo de seguimiento (meses), mediana (rango)	27 (1-132)
Tiempo recibiendo RTX (meses), mediana (rango)	18 (1-120)
Recaídas, n (%)	6 (11.1)

Resultados

Se incluyeron 54 pacientes (38 varones, 16 mujeres ; edad media 53.5 DS 14.6 años) con ER-IgG4 tratados con RTX (Tabla 1). Los órganos más afectados fueron los ganglios linfáticos (n=28, 51.8%), retroperitoneo (18, 33.3%), riñón (n=16, 29.6%), órbita (n=15, 27.7%), aorta (n=13, 24.07%), pleuropulmonar (n=12, 22.2%), páncreas (n=12, 22.2%), glándula salivar (n=10, 18.5%), ORL (n=9, 16.6%), glándula lacrimal (n=8, 14.8%), hepatobiliar (n=8, 14.8%), meníngea (n=3, 5.5%) y mesenterio (n=2, 3.7%). Todos los pacientes excepto 4 (7.4%) habían recibido glucocorticoides orales, y 15 (27.7%) pacientes recibieron bolos de metilprednisolona. 30 (55.5%) pacientes fueron tratados con FAMEc : metotrexato (MTX) (n=17; 31.5%), azatioprina (AZA)(n=11; 20.4%) y micofenolato mofetilo (MMF) (n=2; 3.7%). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta inicio de RTX fue de 6 (rango 0-72) meses (Tabla 2) con una mediana de seguimiento de 27 (rango 1-132) meses. El esquema más frecuente de tratamiento con RTX fue 1gr x2 (n=41; 75,9%), 500mg x2 (n=9; 16.6%) y 375mg/m2x4 (n=3; 5.5%). 38 (70.3%) pacientes recibieron tratamiento de mantenimiento con RTX. Tras 12 y 24 meses de seguimiento, se observó respuesta completa y parcial en 21 (52.5%) y 17 (42.5%), y en 20 (64.5%) y 9 (29%) pacientes, respectivamente. Sólo se objetivaron 6 recaídas. El tratamiento con prednisona al los 24 meses pudo ser suspendido en 17 (50%) pacientes. 3 pacientes fallecieron durante el seguimiento. Un paciente precisó ingreso en UCI por nemonía 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. El tratamiento de mantenimiento con RTX parece asociarse a una baja incidencia de recaídas.

