

Enfermedad relacionada con IgG4. Presentación de un caso en Ecuador y revisión de la literatura.

Jorge Cañarte Alcívar^{1,6,7}, Germán Lapo Talledo¹, Ivon Howland Álvarez^{1,2},
Héctor Quintero Montaña^{1,3}, María Ayala García¹, Danilo Navarrete-Sornoza⁴,
Alisson Muñoz Mendoza¹ y Mónica Guerrero Madroño^{5,6}

¹ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Manabí. Portoviejo, Manabí, Ecuador.

² Laboratorios Gamma, Portoviejo, Manabí, Ecuador.

³ Servicio de Genética, Hospital Provincial Verdi Cevallos Balda. Portoviejo, Manabí, Ecuador.

⁴ Servicio de Hematología, Hospital Oncológico “Dr. Vicente Villacreses Colmont” SOLCA, Portoviejo, Manabí, Ecuador.

⁵ Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Portoviejo, Manabí, Ecuador.

⁶ Centro Médico StemMedic. Manta, Manabí, Ecuador.

⁷ Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas, IECED. Portoviejo, Manabí, Ecuador.

Palabras clave: enfermedad IgG4; inflamación; aspectos clínicos; diagnóstico.

Resumen. La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) puede involucrar múltiples órganos, donde genera tejido fibroso-inflamatorio y provoca varias manifestaciones clínicas de predominio sistémico que pueden llevar a confusión diagnóstica. En este reporte de caso se presenta un paciente masculino de 57 años de edad, con hábito tabáquico previo, hipertenso y con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. Su sintomatología inicial consistió en protrusión ocular izquierda, posteriormente se le practicó toracotomía por lesión pleural y colecistectomía como tratamiento para la presunta miomatosis vesicular observada en un TAC abdominal. Los hallazgos histopatológicos evidenciaron respuesta inflamatoria crónica linfocitaria y marcada plasmocitosis policlonal en múltiples órganos, con fibrosis asociada. Se realizaron diversos estudios de laboratorio, imágenes e inmunohistopatológicos que descartaron enfermedad autoinmunitaria como una gammopatía monoclonal sospechada tras electroforesis capilar. Se optó por estudios posteriores de inmunohistoquímica que permitieron dar con el diagnóstico de ER-IgG4.

IgG4 related diseases. A case report in Ecuador and review of the literature.

Invest Clin 2020; 61 (1): 50-59

Key words: IgG4 disease; inflammation; clinic aspects; diagnosis.

Abstract. The IgG4-related disease (IgG4-RD) can involve multiple organs, generating fibrous-inflammatory tissue, which causes several clinical manifestations of systemic predominance that can lead to diagnostic confusion. In this case report, we present a 57-year-old male patient, former smoker, with hypertension and with a diagnosis of type II diabetes mellitus; the patient had a left ocular protrusion as initial symptomatology, a thoracotomy was later carried out due to pleural injury, and cholecystectomy as a treatment for the presumed vesicular myomatosis observed with an abdominal CT. The histopathological findings evidenced a chronic lymphocytic inflammatory response and marked polyclonal plasmacytosis in multiple organs, with associated fibrosis. Several studies were carried out to discard both a possible autoimmune disease and a suspected monoclonal gammopathy after capillary electrophoresis. Immunohistochemical studies of the affected tissues allowed for the diagnosis of ER-IgG4.

Recibido: 02-10-2019 Aceptado: 27-02-2020

INTRODUCCIÓN

La enfermedad relacionada a la presencia de IgG4 (ER-IgG4) es de carácter crónico mediada por el sistema inmunológico del individuo, con la particularidad de afectar cualquier órgano del cuerpo, generando tejido fibroso-inflamatorio, y provocando varias manifestaciones clínicas (1). Su comienzo es subagudo con lesiones de aspecto tumoral que continúan desarrollándose de manera gradual, lo que puede confundir con una enfermedad maligna, diferenciándose por una histopatología caracterizada por infiltrados linfoplasmocíticos densos, abundancia de células plasmáticas productoras de IgG4, fibrosis estoriforme y flebitis oclusiva en los tejidos afectados (2,3). Las lesiones se llegan a identificar durante el examen físico o mediante imágenes en un período en el que el paciente se siente relativamente bien (2).

La ER-IgG4 afecta con mayor frecuencia a personas mayores de 50 años; no obstante, se han descrito varios casos pediátricos (4). La manifestación más frecuente es la pancreatitis autoinmune tipo I, pero pueden estar involucrados otros órganos como el sistema hepatobiliar, tracto gastrointestinal, glándulas salivares y lagrimales, tejido periorbitario, duramadre, hipófisis, tiroides, pulmones, pleura, pericardio, aorta, riñones, próstata, mediastino, retroperitoneo y nódulos linfáticos (5).

ASPECTOS ETICOS LEGALES

El estudio del caso fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad Técnica de Manabí. El paciente aceptó mediante consentimiento informado ser parte de la presentación del caso. Se le informó sobre la salvaguarda de sus derechos irrenunciables como paciente, y aspectos éticos legales a fin de mantener el principio de confidencialidad.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 57 años, con antecedentes de hipertensión arterial, tratado con candesartan que acude a consulta con un historial de enfermedad inflamatoria crónica multisistémica; presenta un cuadro clínico de aproximadamente 3 años de evolución, caracterizado por pérdida progresiva de peso, astenia, hiporexia; al examen físico presentó protrusión del globo ocular izquierdo.

Al momento de la valoración mostró el siguiente historial de procedimientos quirúrgicos:

- Toracotomía derecha (12/2015) por lesión sospechosa en pulmón derecho, más biopsia de engrosamiento pleural que determinó proceso inflamatorio crónico agudo supurado con infiltrado inflamatorio inespecífico abundante en linfocitos, células plasmáticas y ciertos eosinófilos en pulmón derecho con estasis pasivo crónico, presencia de bronquiectasia, enfisema y edema.

- Colectomía (02/2016) por presunta miomatosis vesicular más biopsia incisional de hígado que reveló tejido hepático con inflamación portal y periportal crónica severa, signos de fibrosis portal moderada (no cirrótica) y colangitis crónica con cuadro histológico compatible a colecistitis crónica con extensa fibrosis asociada.

- Neurocirugía (05/2016) por protrusión de globo ocular izquierdo con biopsia de lesión sospechosa en zona retroocular, y estudio de resonancia magnética contrastada de órbita. Se sospechó de linfoma ocular valorado por Neurocirugía; no obstante, la resonancia magnética reveló marcado engrosamiento de músculo recto externo e inferior del globo ocular izquierdo con captación de contraste con aspecto de infiltración linfomatosa (Fig. 1).

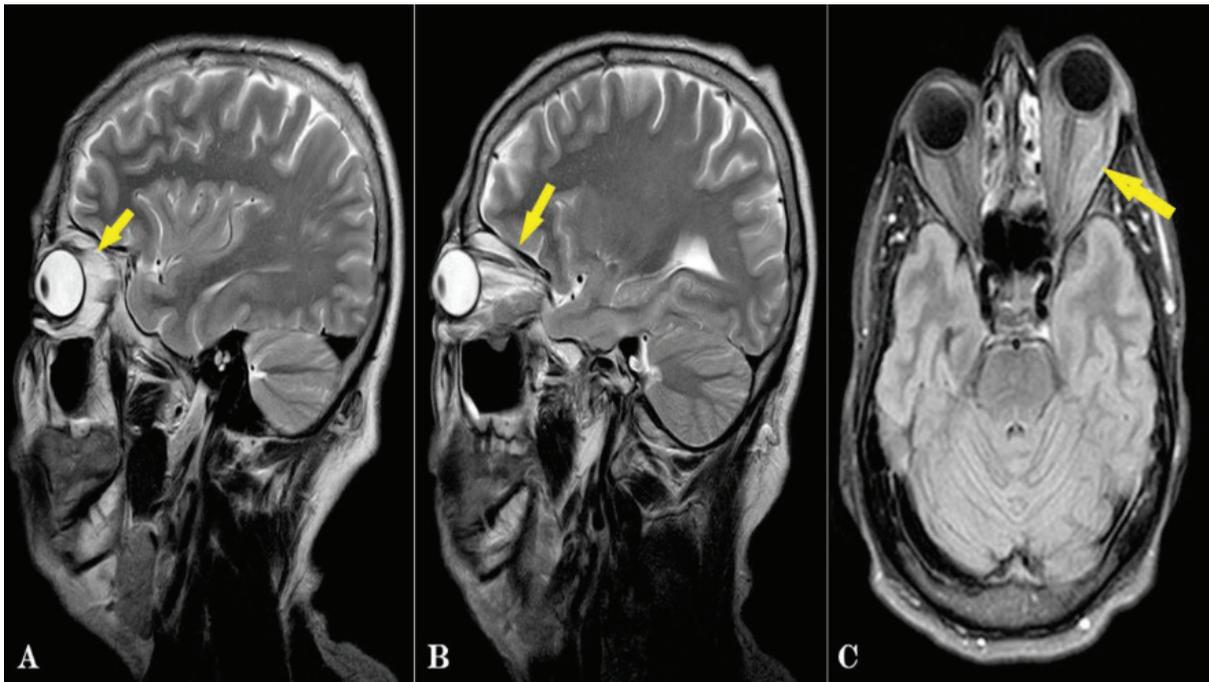


Fig 1. Resonancia magnética de las órbitas. A: globo ocular derecho sin protrusión; B: globo ocular izquierdo con protrusión; C: Comparación del tejido periorbitario en ambos lados.

Estudios por imágenes

Tomografía axial computarizada (TAC) de cuello (04/2016) mostró adenopatías de niveles IB, II y V bilaterales y adenopatías intra-parotídeas, de tamaño menor a 20 milímetros.

TAC de tórax (04/2016) evidenció enfermedad intersticial pulmonar por fibrosis, proceso inflamatorio bronquial, pocos nódulos pulmonares y adenopatías mediastinales con tamaños menores a 15 milímetros.

TAC de abdomen y pelvis (04/2016) mostró hígado con cambios difusos en lóbulo izquierdo y disminución de tamaño con apariencia de hepatopatía crónica de aspecto fibrótico; páncreas atrófico con conducto de Wirsung poco dilatado, engrosamiento de las paredes del antro gástrico, adenopatías perigástricas y periportales, aorta ateromatosa con ligera dilatación aneurismática en segmento distal previo a la bifurcación (Fig. 2), adenopatías ilioinguinales derechas con tamaños menores a 15 milímetros e hipertrofia prostática. Los hallazgos abdominales por TAC fueron comprobados por colangiografía (05/2016).

Resonancia magnética de órbitas simple contrastada (04/2016) reveló marcado engrosamiento del músculo recto externo e inferior del globo ocular izquierdo con captación de contraste y aspecto de infiltración linfomatosa (Fig. 1).

PET/TC (06/2016) a nivel de cuello se evidenciaron adenopatías de tamaño aproximado a 15 x 20 milímetros con captación baja SUV 2.5 sugestiva de etiología inflamatoria o de patología linfoproliferativa de bajo grado.

Estudios de laboratorio

La electroforesis capilar de proteínas en suero (05/2016) mostró una curva en pico con base ancha en región gamma, sugiriendo posible presencia de gammapatía monoclonal, lo cual fue confirmado con estudios de inmunofijación y electroforesis de proteínas de orina y suero (06/2016).

Mediante biopsia de médula ósea se observaron (06/2016) células plasmáticas patológicas en un 3,6% lo que sugiere discrasia

de células plasmáticas. Sin embargo, los estudios de inmunoensayo de electroquimoluminiscencia (ECLIA) y de enzoinmunoanálisis (EIA) (07/2016) no evidenciaron presencia de anticuerpos.

Los estudios por inmunodifusión radial (12/2018) determinaron niveles elevados de IgG4 (>4,30 mg/dL, y niveles disminuidos de IgG1 e IgG2 (<2,64 mg/dL y 1,27 mg/dL, respectivamente), siendo la IgG4 el subtipo más elevado.

Hallazgos histopatológicos

Se evidenció respuesta inflamatoria crónica linfocitaria y plasmocitosis policlonal marcada en múltiples órganos (06/2016), gastritis crónica inactiva, enfermedad inflamatoria periorbitaria crónica, inflamación hepática crónica, colecistitis crónica, inflamación hepática crónica e inflamación broncoalveolar crónica inespecífica.

La inmunohistoquímica de tejido de vesícula biliar (08/2017) indicó engrosamiento de pared de tipo estoriforme e intensos infiltrados inflamatorios linfoplasmocitarios de aspecto fibrótico, con presencia de eosinófilos y formación de centros germinales e IgG4 que se caracteriza por más de 100 plasmocitos IgG4+/CGA. El hígado mostró parénquima hepático con fibrosis portal, en sectores con patrón estoriforme, e infiltrados linfoplasmocitarios periportales con presencia de eosinófilos. Se evidenció además, fibrosis peri-colangiolar, sin reconocimiento de flebitis obliterante, un IgG4 con más de 15 plasmocitos IgG4+/CGA y una relación IgG4/IgG \geq 50%.

Con los criterios clínicos, los estudios de laboratorio, bioquímicos, anatomopatológicos y de inmunohistoquímica, se determinó el diagnóstico correspondiente a enfermedad relacionada con IgG4.

Como tratamiento se aplicaron pulsos de metilprednisolona 1 g por 3 días; posteriormente prednisona 1mg/kg/día durante 4 semanas con ajuste progresivo de las dosis hasta llegar a dosis de mantenimiento actual de 5 mg diarios. Se observó disminución del pseudotumor orbitario, normalización de las

enzimas hepáticas, mejorando el estado general del paciente, con ganancia progresiva de peso. Actualmente recibe, como mantenimiento, prednisona 5 mg diarios, con controles mensuales clínicos y de laboratorio.

DISCUSIÓN

IgG4 presenta una región Fc monovalente y una configuración que interactúa muy débilmente con los receptores FcγRII y FcγRIII, y el C1q del sistema de complemento; en consecuencia, ineficiente en la citotoxicidad mediada por anticuerpos y en la activación de la vía clásica del complemento, por lo cual han sido considerados relativamente antiinflamatorios (6,7). No obstante, la IgG4 simula la actividad del factor reumatoide IgG en la interacción Fc-Fc con otras subclases de IgG, mediando la agregación de anticuerpos que pueden causar enfermedad en ausencia de antígeno (6,8).

El mecanismo patológico de la ER-IgG4 permanece incierto. Sin embargo, en estudios previos como el de Zen y col. (9) se ha observado una relación de la enfermedad con linfocitos Th2 y Treg, tras encontrar infiltraciones de estas células en tejidos afectados e incremento de la expresión de citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) que activan el cambio de isotipo a IgG4 e IgE, y de Treg activados: IL-10 que induce producción de IgG4, así como de TGF-β de carácter fibrogénico. Otros estudios posteriores han sugerido asociaciones de IgG4-RD con alergia, atopia, eosinofilia, aumento de los niveles séricos de IgE y mastocitos IgE positivos en tejidos linfoides y afectados (10, 11). Saeki y col. en su estudio de cohorte demostró que la eosinofilia y los niveles séricos altos de IgE e IgG4 son características comunes de la ER-IgG4, independientemente de la presencia de alergia o no (12). Se han presentado resultados controvertidos donde las células Th2 de memoria circulantes en IgG4-RD fueron detectadas en una población limitada de pacientes con atopia (13) y el porcentaje de células Th2 CD4+GATA3+ no determina correlación

significativa de las concentraciones séricas de IgG4 con los órganos afectados (14). Esto explicaría las lesiones con presencia de infiltrados inflamatorios linfoplasmocíticos con predominio IgG4, la eosinofilia y la fibrosis estoriforme que revelan los estudios anatómopatológicos y de inmunohistoquímica de vesícula biliar e hígado del caso que se presenta.

Por otro lado, Kubo y col. demostraron que la proporción de células plasmáticas en los pacientes con ER-IgG4 estaba asociada con la proporción de células Tfh. La proporción de Tfh en sangre periférica reflejaba el número de estas células en el tejido afectado, sugiriendo que las células Tfh también forman estructuras foliculares en el tejido y estimularían a los linfocitos B a desarrollar características patológicas. Las células Tfh tienen la capacidad de segregar citoquinas IL-4 e IL-10, clave para el cambio de clase a IgG4 (15,16).

Un estudio reciente relacionado a artritis reumatoide reveló un subconjunto no identificado de células T CD4+, denominadas células Tph (células PD-1hiCXCR5-CD4+), con receptores de quimiocinas como CCR2, CCR5 y CX3CR1 (un receptor de fractalina), que estimulan su migración a sitios inflamados (17). El estudio de Kamekura y col. (18) demostró que el porcentaje de las células PD-1+CXCR5- y PD-1hiCXCR5 se correlacionó con los niveles séricos de IgG4, y del receptor de IL-2 soluble con el número de órganos afectados en pacientes con ER-IgG4. Además, se encontró la expresión frecuente de granzima A citotóxica, sugiriendo posible patogenia de la ER-IgG4. El tratamiento con glucocorticoides permitió remisión clínica y reducción de las células tipo Tph (18).

Se ha informado de un nuevo subgrupo de T CD4+ citotóxicos (CTL-CD4+) y se han identificado como el principal subconjunto de células T CD4+ en lesiones, que secretan citocinas de efectos profibróticos e inflamatorios TGF-β1, IL-1β e IFN-γ, y moléculas citolíticas como perforina y granzimas

A y B, indicando un papel importante en la patogenia de ER-IgG4 (14).

La presentación clínica de la enfermedad relacionada a IgG4 es amplia debido a que puede manifestarse en uno o más órganos de manera sincrónica o metacrónica con lesiones de forma tumoral que se desarrollan gradualmente, lo que puede identificarse como una malignidad y llevar a confusión diagnóstica (19).

El historial quirúrgico del caso clínico es un claro ejemplo de la confusión diagnóstica de la enfermedad. El conocimiento de inmunología por parte del profesional médico tiene gran importancia en la consideración diagnóstica de ER-IgG4 ya que, de lo contrario, aquellos pacientes en quienes se ha llegado a una supuesta resolución del problema, posteriormente hacen recurrencia de la enfermedad en otros órganos y regresan al sistema médico para realizar más procedimientos invasivos y costosos, o presentan disfunción del órgano por progresión de la fibrosis que puede causar daños irreversibles (19,20).

La pancreatitis relacionada con IgG4 o pancreatitis autoinmune tipo I es el prototipo de presentación de la enfermedad, con ictericia obstructiva acompañada de dolor leve como principal presentación clínica (21), dejando como consecuencia deficiencia insulínica y diabetes insulínica dependiente.

La colecistitis esclerosante relacionada con IgG4 (CER-IgG4) generalmente acompaña a la pancreatitis relacionada con IgG4 y/o la colangitis esclerosante. Para el diagnóstico diferencial debe considerarse cáncer de vesícula biliar, colecistitis xantogranulomatosa, colecistitis crónica y adenomiomatosis de vesícula biliar (22). En el reporte de caso, el paciente fue sometido a colecistectomía laparoscópica como tratamiento para la presunta miomatosis vesicular, sin considerar una posible ER-IgG4. La presencia de engrosamiento difusa de la pared con la capa de la mucosa intacta en los hallazgos de imágenes sería un dato morfológico útil para distinguir la colecistitis difusa relacionada con IgG4 del cáncer de vesícula biliar (22).

La biopsia incisional de hígado y vesícula biliar evidenció colangitis crónica con cuadro histológico compatible a colecistitis crónica con extensa fibrosis asociada. La lesión del tejido hepático presentó subsecuente inflamación portal con o sin perihepatitis, obstrucción de conductos biliares grandes, fibrosis portal, hepatitis lobular, y colestasis canalicular (1). Para el diagnóstico diferencial de hepatitis autoinmune se realizaron exámenes de autoinmunidad, ANA, SMA, p-ANCA y / o anticuerpos anti-SLA / LP contra antígeno de hígado soluble / hígado-páncreas (1,23). En el caso que se presenta se usaron ECLIA y EIA para descartar alguna enfermedad autoinmunitaria.

La afectación de la órbita en la ER-IgG4 frecuentemente es bilateral e indolora; sin embargo, el pseudotumor orbitario que se sospechó en nuestro paciente durante la neurocirugía, o la inflamación periorbitaria idiopática diagnosticada con el estudio de la posterior biopsia, suelen ser clasificados erróneamente pese a que cursan con dolor y restricción de movilidad ocular; por lo que se descarta como órgano afectado por ER-IgG4 (24). En el paciente la protrusión ocular izquierda era evidente y la resonancia magnética reveló marcado engrosamiento del músculo recto externo e inferior del globo ocular izquierdo con captación de contraste (Fig. 1).

Un estudio retrospectivo de 179 pacientes con ER-IgG4 demostró la presencia de aortitis, principalmente en la porción infrarenal, que puede llevar a la formación de aneurismas y disecciones aórticas, y también a fibrosis retroperitoneal a medida que la enfermedad progresa (25). La TAC abdominal del paciente demostró aorta ateromatosa con ligera dilatación aneurismática en segmento infrarenal previo a la bifurcación, alteración relacionada con la ER-IgG4 (Fig. 2).

Los síntomas y signos de ER-IgG4 son la tos no productiva, hemoptisis, disnea, dolor torácico y derrame pleural, con signos característicos de neumonía intersticial o lesiones inflamatorias pseudotumorales (26).



Fig 2. Tomografía axial computarizada (TAC) del abdomen: Aorta abdominal, segmento infrarrenal con aneurisma.

En el caso clínico presentado, la enfermedad pulmonar llevó a toracotomía derecha por proceso inflamatorio crónico agudo supurado, con posterior biopsia de lóbulo inferior derecho para descartar malignidad.

La afectación del tracto gastrointestinal es muy rara y puede presentarse como un engrosamiento de la pared difusa, pólipo o lesión similar a una masa (27). Los hallazgos de TAC determinaron engrosamiento de las paredes del antro gástrico e infiltrado linfocitario y plasmocitosis marcadas, posiblemente relacionadas con IgG4.

Las adenopatías son subsecuente a otra lesión parenquimatosa o generalizada (28); evidenciándose en cuello, tórax, abdomen y pelvis; una biopsia de ganglio linfático no determinó hiperplasia folicular reactiva (28).

El diagnóstico de ER-IgG4 se basa en los resultados histopatológicos de la biopsia del tejido afectado y conjuntamente con técnicas de inmunohistoquímica(29). Se han propuesto los siguientes criterios diagnósticos (19,29):

1. Agrandamiento o lesiones en masa focales o difusas en uno o más órganos.

2. Concentraciones séricas elevadas de IgG4 mayores de 135 mg/dL.

3. Hallazgos histopatológicos:

- a. Infiltrado linfoplasmocitario denso.
- b. Fibrosis, dispuesta al menos focalmente en un patrón estoriforme.
- c. Flebitis obliterante.
- d. Flebitis sin obliteración del lumen.
- e. Incremento en el número de eosinófilos.

En la mayoría de los casos, un diagnóstico patológico seguro de enfermedad relacionada con IgG4 requiere la presencia de dos o tres características histológicas principales, generalmente incluyen un infiltrado linfoplasmocítico denso de IgG4 y fibrosis de tipo estoriforme (30), que se pudieron evidenciar en la inmunohistoquímica de vesícula biliar e hígado de nuestro paciente, lo que permitió el diagnóstico de ER-IgG4. Excepciones a esta regla son el pulmón, glándulas salivales y lagrimales. En ganglios linfáticos no es común la fibrosis al igual que en otros órganos (31). La presencia de células plasmáticas IgG4 +, además de la IgG4 sérica elevada no solo se

limita estrictamente a la ER-IgG4 sino que también puede ocurrir en otras enfermedades inflamatorias o neoplásicas (32). La elevación mayor que 2 veces el límite superior de lo normal (normal: 135-140mg/dL) tiene una especificidad del 99% para ER-IgG4 y muy poco se observa en otras condiciones (19). Los niveles de IgG4 de nuestro paciente eran de 430 mg/dL.

El tratamiento de elección son los glucocorticoides, que logran disminución de síntomas, reducción del tamaño de las lesiones, mejoría de la función de los órganos afectados y disminución de las concentraciones séricas de IgG4 (29). La enfermedad responde usualmente a dosis altas, 30-60 mg/día de prednisona durante 2-4 semanas con descenso paulatino hasta alcanzar una dosis diaria de 2,5-5 mg en el plazo de 3-6 meses (30,33). La aplicación de este tratamiento al paciente del presente estudio demostró eficacia terapéutica. En caso de enfermedad refractaria, el rituximab es una opción útil (34). El estudio de Ebbo y col. (35) reportó que rituximab es eficaz como terapia de inducción para tratamiento de las recaídas en ER-IgG4, pero las recaídas son frecuentes después de la reconstitución de las células B. La terapia de mantenimiento con infusiones sistemáticas de rituximab se asocia con una mayor supervivencia sin recaída; sin embargo, la alta tasa de infecciones y el efecto temporal podrían ser obstáculos para su aplicación (35).

Los resultados de la búsqueda sistemática de Brito-Zerón y col. (36) en 62 estudios, demostraron eficacia de la monoterapia con glucocorticoides en 1220 pacientes, de los cuales el 97% tuvo una respuesta terapéutica. La eficacia terapéutica en relación a las recaídas en casos tratados con glucocorticoides fue de 219/231 (95%), con azatioprina 56/69 (81%), con otros agentes inmunosupresores 16/22 (72%), y con rituximab 9/9 casos (100%) (36).

REFERENCIAS

1. **Obiorah E, Velasquez AH, Özdemirli M.** The clinicopathologic spectrum of IgG4-related disease. *Balk Med J* 2018;35:292–300.
2. **Perugino CA, Mattoo H, Mahajan VS, Maehara T, Wallace ZS, Pillai S, Stone JH.** IgG4-Related disease insights into human immunology and targeted therapies introduction and clinical overview. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1722–1732.
3. **Bozzalla Cassione E, Stone JH.** IgG4-related disease. *Curr Opin Rheumatol* 2017;29:223–227.
4. **Fernández Lorente L, López Álvarez D, García López V, Abujder Kollros V, Ariza A, Gálvez A, Bonet J.** IgG4-related disease: description of a case with pulmonary lesions, mediastinal lymphadenopathies and rapidly progressive renal failure. *Nefrología* 2015; 35: 218–223.
5. **Hamano H, Tanaka E, Ishizaka N, Kawa S.** IgG4-related disease—a systemic disease that deserves attention regardless of one’s subspecialty. *Intern Med* 2018;57:1201–1207.
6. **Davies AM, Rispens T, Ooijevaar-De Heer P, Gould HJ, Jefferis R, Aalberse RC, Sutton BJ.** Structural determinants of unique properties of human IgG4-Fc. *J Mol Biol* 2014;426:630–644.
7. **Legatowicz-Koprowska M.** IgG4-related disease: why is it so important? *Cent Eur J Immunol* 2018;43(2):204–208.
8. **Rispens T, Meesters J, den Bleker TH, Ooijevaar-De Heer P, Schuurman J, Parren PWHI, Aalberse RC.** Fc–Fc interactions of human IgG4 require dissociation of heavy chains and are formed predominantly by the intra-chain hinge isomer. *Mol Immunol* 2013; 53: 35–42.
9. **Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, Takahira M, Nakanuma Y.** Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin g4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007;45:1538–1546.
10. **Culver EL, Sadler R, Bateman AC, Makuch M, Cargill T, Ferry B, Aalberse R, Barnes E, Rispens T.** Increases in IgE, eosinophils, and mast cells can be used in diagnosis and to predict relapse of IgG4-related disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15:1444-1452.

11. Della Torre E, Mattoo H, Mahajan VS, Carruthers M, Pillai S, Stone JH. Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease. *Allergy* 2014; 69: 269–272.
12. Saeki T, Kobayashi D, Ito T, Tamura M, Yoshikawa S, Yamazaki H. Comparison of clinical and laboratory features of patients with and without allergic conditions in IgG4-related disease: A single-center experience in Japan. *Mod Rheumatol* 2018; 28:845–848.
13. Mattoo H, Della-Torre E, Mahajan V, Stone J, Pillai S. Circulating Th2 memory cells in IgG4 related disease are restricted to a defined subset of subjects with atopy. *Allergy* 2014; 69:399–402.
14. Mattoo H, Stone JH, Pillai S. Clonally expanded cytotoxic CD4+ T cells and the pathogenesis of IgG4-related disease. *Autoimmunity* 2017;50:19–24.
15. Kubo S, Nakayamada S, Zhao J, Yoshikawa M, Miyazaki Y, Nawata A, Hirata S, Nakano K, Saito K, Tanaka Y. Correlation of T follicular helper cells and plasmablasts with the development of organ involvement in patients with IgG4-related disease. *Rheumatology* 2018; 57:514–524.
16. Akiyama M, Yasuoka H, Yamaoka K, Suzuki K, Kaneko Y, Kondo H, Kassai Y, Koga K, Miyazaki T, Morita R, Yoshimura A, Takeuchi T. Enhanced IgG4 production by follicular helper 2 T cells and the involvement of follicular helper 1 T cells in the pathogenesis of IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther* 2016;18:167.
17. Rao DA, Gurish MF, Marshall JL, Slowikowski K, Fonseka CY, Liu Y, Donlin LT, Henderson LA, Wei K, Mizoguchi F, Teslovich NC, Weinblatt ME, Massarotti EM, Coblyn JS, Helfgott SM, Lee YC, Todd DJ, Bykerk VP, Goodman SM, Pernis AB, Ivashkiv LB, Karlson EW, Nigrovic PA, Filer A, Buckley CD, Lederer JA, Raychaudhuri S, Brenner MB. Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis HHS Public Access. *Nature* 2017;542:110–114.
18. Kamekura R, Yamamoto M, Takano K, Yabe H, Ito F, Ikegami I, Takaki H, Shigehara K, Suzuki C, Himi T, Takahashi H, Ichimiya S. Circulating PD-1+CXCR5-CD4+ T cells underlying the immunological mechanisms of IgG4-related disease. *Rheumatol Adv Pract* 2018; 2:1–7.
19. Abraham M, Khosroshahi A. Diagnostic and treatment workup for IgG4-related disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13: 867–875.
20. Cañarte Alcívar J, Anzules Guerra J, Usco-covich Alcívar A, Bravo Mendoza M, Zambrano Mera S, Bello Mendoza V, Vázquez Y. Importancia de la inmunología como ciencia. *Cienc Digit* 2018; 2:28–49.
21. Enjuto Martínez DT, Herrera Merino N, Pérez González M, Llorente Lázaro R, Castro Carbajo P. Pancreatitis autoinmune: diagnóstico diferencial con adenocarcinoma de páncreas. *Cirugía Española* 2017; 95: 480–482.
22. Ishigami K, Shitani M, Kimura Y, Hasegawa T, Masaki Y, Ito A, Akutsu N, Yamamoto M, Motoya M, Sasaki S, Takahashi H, Takemasa I, Nakase H. Ectopic relapse of IgG4-related disease presenting as IgG4-related sclerosing cholecystitis: A case report and review of literature. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97:e13868.
23. Ichinokawa M, Matsumoto J, Kuraya T, Kuwabara S, Wada H, Kato K, Ikeda A, Murakawa K, Ono K. A rare case of localized IgG4-related sclerosing cholecystitis mimicking gallbladder cancer. *J Rural Med* 2019;14:138–142.
24. Min HK, Lee YS, Yang S-W, Lee J, Kwok S-K, Ju JH, Kim WU, Park SH. Clinical outcomes and pathological characteristics of immunoglobulin G4-related ophthalmic disease versus orbital inflammatory pseudotumor. *Korean J Intern Med* 2019; 34: 220–226.
25. Ozawa M, Fujinaga Y, Asano J, Nakamura A, Watanabe T, Ito T, Muraki T, Hamano H, Kawa S. Clinical features of IgG4-related periaortitis/periarteritis based on the analysis of 179 patients with IgG4-related disease: a case-control study. *Arthritis Res Ther* 2017;19: 223.
26. Sun X, Liu H, Feng R, Peng M, Hou X, Wang P, Wang H, Xu W, Shi J. Biopsy-proven IgG4-related lung disease. *BMC Pulm Med* 2016;16:20.
27. Bulanov D, Arabadzhieva E, Bonev S, Yonkov A, Kyoseva D, Dikov T, Dimitrova V. A rare case of IgG4-related disease: a gas-

- tric mass, associated with regional lymphadenopathy. *BMC Surg* 2016;16(1):37.
28. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, Matsui S, Fujisawa Y, Hara S, Takahashi H, Nomura H, Kawa S, Kawano M. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. *Arthritis Res Ther* 2017;19: 262.
 29. Esper Carrillo R, Echeverría Vargas J. Enfermedad relacionada con IgG4. *Med Interna México* 2013; 29:53–61.
 30. Deshpande V, Zen Y, Chan JKC, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, Klöppel G, Heathcote JG, Khosroshahi A, Ferry JA, Aalberse RC, Bloch DB, Brügge WR, Bateman AC, Carruthers MN, Chari ST, Cheuk W, Cornell LD, Fernandez-Del Castillo C, Forcione DG, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Lauwers GY, Masaki Y, Nakanuma Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani DV, Smyrk TC, Stone JR, Takahira M, Webster GJ, Yamamoto M, Zamboni G, Umehara H, Stone JH. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012; 25:1181–1192.
 31. Ardila-Suarez O, Abril A, Gómez-Puerta JA. Enfermedad relacionada con IgG4: revisión concisa de la literatura. *Reumatol Clínica* 2017;13:160–166.
 32. Creze M, Boussebaa S, Lazure T, Briand S, Court C. IgG4-related disease: rare presentation as a soft-tissue mass in the thigh of an adolescent. *Skeletal Radiol* 2019. doi: 10.1007/s00256-019-03250-9.
 33. Demetrio A, Alonso J, Reyes RR, Alfonso O, Concepción OA, Columbié AT, Mendez DC. Enfermedad relacionada con IgG4 a propósito de dos casos. *Rev Med Electrón* 2018; 40: 1197–1206.
 34. Navarro EP, Suso JP, Chamorro M, Hormaza A, Echeverri A, Posso-Osorio I, Bonilla-Abadía F, Escobar-Steine J, Canas CA, Bravo JC, Gabriel J, Tobón GJ. Espectro clínico de la enfermedad relacionada con IgG4 en Colombia. *Rev Colomb Reumatol* 2018; 25: 69–74.
 35. Ebbo M, Ie Grados A, Samson M, Groh M, Loundou A, Rigólet A, Terrier B, Guillaud C, Carra-Dallière C, Renou F, Pozdzik A, Labauge P, Palat S, Berthelot JM, Pennaforte JL, Wynckel A, Lebas C, Le Gouellec N, Quémeneur T, Dahan K, Carbonnel F, Leroux G, Perlat A, Mathian A, Cacoub P, Hachulla E, Costedoat-Chalumeau N, Harlé JR, Schleinitz N. 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: e0183844.
 36. Brito-Zerón P, Kostov B, Bosch X, Acar-Denizli N, Ramos-Casals M, Stone JH. Therapeutic approach to IgG4-related disease A systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95:1–10.