



## ESPECTRO DE MANIFESTACIONES DE LA ENFERMEDAD RELACIONADA CON IGG4: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

MOREIRA, Danilo José Silva<sup>1</sup>, OLIVEIRA, Vinicius Faustino Lima de<sup>2</sup>, FONSECA, Juliana Brito da<sup>3</sup>, ROSSI, Karoline<sup>4</sup>, VASCONCELOS, Suzana dos Santos<sup>5</sup>, FECURY, Amanda Alves<sup>6</sup>, DENDASCK, Carla Viana<sup>7</sup>, DIAS, Claudio Alberto Gellis de Mattos<sup>8</sup>, OLIVEIRA, Euzébio de<sup>9</sup>, ARAÚJO, Maria Helena Mendonça de<sup>10</sup>

MOREIRA, Danilo José Silva *et al.* **Espectro de manifestaciones de la enfermedad relacionada con IgG4: una revisión de la literatura.** Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Año 09, Edición 01, Volumen 03, págs. 107-121. Enero de 2024. ISSN: 2448-0959, Enlace de acceso: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/salud/enfermedad-relacionada-con-igg4>, DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/salud/enfermedad-relacionada-con-igg4

### RESUMEN

La Enfermedad Relacionada con IgG4 es una condición linfoproliferativa de células plasmáticas, asociada con niveles elevados de IgG4 e infiltración de células IgG4 positivas en las estructuras afectadas. Debido a su amplio espectro de manifestaciones, aún existen dificultades para su diagnóstico. Este estudio busca señalar las principales manifestaciones clínicas que forman parte de su espectro. Se trata de una revisión de literatura integrativa, descriptiva y con enfoque cualitativo, realizada en las bases de datos Embase, PubMed, SCIELO y *Web of Science*. Se incluyeron 38 artículos en esta revisión. Se observa que la Enfermedad Relacionada con IgG4 tiene una presentación clínica variable, habiendo informes en la literatura de afectaciones en todos los órganos y sistemas del organismo. Los órganos más afectados son el páncreas, las órbitas oculares, las glándulas salivales y lagrimales. Se nota que esta variedad de manifestaciones conlleva diferentes repercusiones clínicas, pudiendo generar cuadros complicados debido a la posibilidad de afectar órganos vitales.

Palabras clave: IgG4-RD, Autoinmunidad, Inmunoglobulina G.



## 1. INTRODUCCIÓN

Las Inmunoglobulinas (Ig), también conocidas como anticuerpos, son proteínas sintetizadas por el sistema inmunológico con el fin de proporcionar protección al organismo. Se pueden dividir en 5 clases: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Las inmunoglobulinas del tipo IgG aún pueden dividirse en 4 subclases: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 (Araújo *et al.*, 2003; Fiocruz, 2022). La IgG4, en condiciones normales, corresponde a menos del 5% del total de IgG, siendo la menos frecuente (Suarez; Abril; Puerta, 2017).

La Enfermedad Relacionada con IgG4 (DR-IgG4) es una condición linfoproliferativa de células plasmáticas, asociada con niveles elevados de IgG4 e infiltración de células IgG4 positivas en las estructuras afectadas. La progresión del proceso inflamatorio generalmente resulta en el desarrollo de fibrosis estoriforme, formada por células fusiformes (Suarez; Abril; Puerta, 2017; Ito *et al.*, 2019; Kawanami *et al.*, 2021). La infiltración observada se caracteriza por la formación de centros germinativos que aumentan la producción de IgG4 y, en consecuencia, elevan desproporcionadamente sus niveles séricos en relación con las demás clases de IgG (Perugino *et al.*, 2018; Ito *et al.*, 2019).

Desde 1892, se tiene conocimiento de pacientes con trastornos compatibles con los hallazgos patológicos de la DR-IgG4. Sin embargo, este concepto fue propuesto y aceptado solo a principios de la segunda década del siglo XXI en Boston, y sigue vigente en la actualidad (Suarez; Abril; Puerta, 2017).

Al tratarse de una condición descubierta recientemente, aún no hay suficientes estudios para estimar su incidencia y prevalencia real. La mayor parte de lo que se sabe sobre la epidemiología de la enfermedad proviene de la evaluación de series de casos, que sugieren una mayor frecuencia de afectación en hombres, principalmente en individuos de mediana edad y mayores. No hay un consenso sobre una predilección en determinadas etnias, aunque los primeros informes de pancreatitis autoinmune se han reportado en asiáticos (Suarez; Abril; Puerta, 2017; Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018; Wallace *et al.*, 2019b).



Los mecanismos involucrados en la fisiopatología de la DR-IgG4 no están totalmente esclarecidos. Se propone que un factor aún desconocido actuaría como desencadenante para el desarrollo de una respuesta inmune adaptativa, que promovería la infiltración de plasmocitos en el órgano afectado. La proteína galectina-3 ha sido estudiada en este contexto, ya que se cree que actúa como blanco antigénico. Algunos autoanticuerpos asociados con la patogénesis incluyen: inhibidor de tripsina anti-pancreática, lactotransferrina y anticuerpos de anhidrasa carbónica (Suarez; Abril; Puerta, 2017; Perugino *et al.*, 2019; Tsuboi *et al.*, 2020; Kawanami *et al.*, 2021).

Las células T CD4+, en algunos modelos, también estarían implicadas en la patogénesis de la enfermedad al producir mediadores que estimulan el desarrollo de fibrosis (Suarez; Abril; Puerta, 2017; Perugino *et al.*, 2019; Ito *et al.*, 2019). Los resultados de un estudio realizado por Ito *et al.* (2019) mostraron niveles aumentados de células T reguladoras foliculares (Tfr) en pacientes con IgG4-RD en comparación con pacientes sanos, así como una asociación positiva entre este aumento y los niveles séricos de IgG4 y el número de órganos afectados.

Todavía existen grandes dificultades para el diagnóstico de la DR-IgG4, debido en parte a los variados patrones de afectación que podemos observar (Wallace *et al.*, 2019a). Este estudio tiene como objetivo señalar las principales manifestaciones clínicas que forman parte del espectro de la DR-IgG4.

## 2. MÉTODOS

Se trata de una revisión de literatura integrativa de tipo descriptiva y con enfoque cualitativo, realizada en las bases de datos Embase, PubMed, *Science Direct* y *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) y *Web of Science*.

Se utilizaron cuatro descriptores para la búsqueda en la literatura, obtenidos en las plataformas MeSH (*Medical Subject Headings*) y DeCS (*Descritores em Ciências da Saúde*). En la primera, se seleccionaron "*Immunoglobulin G4-Related Disease*" e "*Immunoglobulin G*", mientras que en la segunda se seleccionaron "*Doença*



*Relacionada a Imunoglobulina G4*" e "*Imunoglobulina G*". La búsqueda en las bases de datos mencionadas se realizó mediante la combinación o uso individual de estos descriptores.

La inclusión de artículos para componer esta revisión se basó en la aplicación de los siguientes criterios: producción realizada en los últimos 6 años y enfoque en la Enfermedad Relacionada con IgG4. Se descartaron los artículos cuyo idioma fuera diferente al portugués, inglés o español.

La selección de las producciones que integran esta revisión se realizó en dos etapas. En primer lugar, se realizó la búsqueda y posterior lectura de los títulos y resúmenes de las producciones científicas encontradas, seleccionando aquellas que cumplían con los criterios de inclusión. Posteriormente, se realizó una lectura del texto completo para seleccionar los artículos que se incluirían en esta revisión.

En PubMed, se utilizaron los descriptores "*Immunoglobulin G4-Related Disease*" e "*Immunoglobulin G*", obteniendo 239 resultados. Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 42 producciones para una revisión detallada, y de estas, 29 fueron incluidas en esta revisión. En *Science Direct*, se utilizaron los descriptores "*Immunoglobulin G4-Related Disease*" e "*Immunoglobulin G*", obteniendo 9 resultados. De estos, 4 fueron seleccionados para una lectura detallada y, al final, todos fueron incluidos. La búsqueda en Scielo con los descriptores "*Doença Relacionada a Imunoglobulina G4*" e "*Imunoglobulina G*" generó 1 resultado, que fue seleccionado para una lectura detallada pero no fue incluido en esta revisión. En *Web of Science*, se utilizaron los descriptores "*Immunoglobulin G4-Related Disease*" e "*Immunoglobulin G*", obteniendo 1 resultado, el cual fue seleccionado para una lectura detallada y, al final, incluido en el estudio. Finalmente, la búsqueda en la plataforma Embase con los descriptores "*Immunoglobulin G4-Related Disease*" e "*Immunoglobulin G*" generó 820 resultados, de los cuales se seleccionaron 7 para una lectura detallada y 4 fueron incluidos al final.

El análisis de los estudios incluidos se realizó mediante la tabulación de los siguientes datos de cada artículo en una hoja de cálculo del programa *Microsoft Excel*: autor(es),



sistemas afectados y manifestaciones. Al final, se realizó una síntesis de los datos obtenidos de forma descriptiva y cualitativa.

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Después de aplicar el método, se incluyeron en este estudio 38 artículos. En la TABLA 1 se puede ver la relación de los tipos de afectaciones en sistemas orgánicos específicos.

TABLA 1 - Principales órganos y sistemas afectados dentro del espectro de la DR-IgG4 y sus respectivas manifestaciones clínicas

Ubicación	Manifestaciones	Referencia
Riñones	Nefritis tubulointersticial en DR-IgG4	Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018; Bhattad, Joseph y Peterson, 2020; Gou <i>et al.</i> , 2018; Zheng, Teng y Li, 2017.
Sistema Nervioso	Meningitis hipertrófica por DR-IgG4 Paquimeningitis espinal por DR-IgG4 Paquimeningitis hipertrófica con higroma subdural poliquístico y hematoma en DR-IgG4 Hipofisitis relacionada con DR-IgG4	Alrashdi, 2020; Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018; Bong <i>et al.</i> , 2021; Boban, Ardal y Thurnher, 2018; Gersey <i>et al.</i> , 2021; Ota <i>et al.</i> , 2020; Levraut <i>et al.</i> , 2019.
Pulmones	Pleuritis por DR-IgG4 DR-IgG4 pulmonar DR-IgG4 pulmonar con nódulos traqueobronquiales Derrame pleural causado por DR-IgG4	Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018; Kang <i>et al.</i> , 2020; Lv <i>et al.</i> , 2018; Makimoto <i>et al.</i> , 2019; Shimada <i>et al.</i> , 2021; Wand <i>et al.</i> , 2020; Wang <i>et al.</i> , 2019.
Órbita ocular	Enfermedad oftálmica en el saco lagrimal por DR-IgG4 DR-IgG4 oftálmica DR-IgG4 asociado a enfermedad ocular tiroidea	Aryasit <i>et al.</i> , 2021; Au <i>et al.</i> , 2020; Ye <i>et al.</i> , 2020.
Hígado	Atrofia Hepática por DR-IgG4 Hepatitis autoinmune por DR-IgG4 Colangitis esclerosante por DR-IgG4	Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018; Chang <i>et al.</i> , 2020; Fujita y Hatta, 2020; Goodchild, Pereira y Webster, 2018; Matsumoto <i>et al.</i> , 2019; Minaga <i>et al.</i> , 2019.



<b>Pâncreas</b>	Pancreatitis autoimune por DR-IgG4	Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018; Matsumoto <i>et al.</i> , 2019.
<b>Estômago</b>	Gastropatía gastresofágica por DR-IgG4 Gastritis por DR-IgG4 Gastritis linfoplasmocítica por DR-IgG4	Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018; Khan <i>et al.</i> , 2020; Seo <i>et al.</i> , 2018; Skorus, Kenig y Mastalerz, 2018.
<b>Sistema vascular</b>	Aneurisma de la aorta abdominal Aortitis Periaortitis Arteritis	Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018; Peng <i>et al.</i> , 2020; Prucha <i>et al.</i> , 2019.
<b>Ovario</b>	Ovaritis por DR-IgG4	Akyol <i>et al.</i> , 2020; Alorjani <i>et al.</i> , 2020.
<b>Testículo</b>	DR-IgG4 testicular	Shams <i>et al.</i> , 2021.
<b>Próstata</b>	Prostatitis relacionada con IgG4	Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018.
<b>Cavidad oral</b>	DR-IgG4 que involucra la mandíbula	Tong, Ng y Lo, 2017.
<b>Cabeza y cuello</b>	Fibrosis angiocéntrica eosinofílica	Ahn y Flanagan, 2018.
<b>Músculos esqueléticos</b>	DR-IgG4 en el bíceps	Özdel <i>et al.</i> , 2020.
<b>Abdomen</b>	Masa abdominal Fibrosis retroperitoneal Mesenteritis esclerosante	Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018; Olmos <i>et al.</i> , 2021.
<b>Piel</b>	DR-IgG4 cutáneo Pseudolinfoma cutáneo en DR-IgG4	Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018; Ishimoto <i>et al.</i> , 2021.
<b>Tórax</b>	Mediastinitis esclerosante por DR-IgG4 Mastitis esclerosante por DR-IgG4 Pseudotumores inflamatorios de la mama por DR-IgG4 Pericarditis constrictiva relacionada con IgG4	Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018.
<b>Tiroides</b>	Enfermedad tiroidea relacionada con IgG4 y Tiroiditis de Hashimoto fibrosa	Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018.

Fuente: Elaborado por los autores (2023).





### 3.1 ASPECTOS CLÍNICOS

La DR-IgG4 presenta una presentación clínica variable, pudiendo afectar un órgano específico o varios, de manera sincrónica o metacrónica. La evolución generalmente no es aguda, por lo tanto, síntomas como fiebre, postración, sensación de malestar, sudoración nocturna e incluso pérdida de peso son poco comunes (Al-Mujaini *et al.*, 2018; Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

En la clínica, se observan síntomas relacionados con alergias, linfadenopatía y tumoraciones en una parte considerable de los pacientes, quienes pueden presentar niveles elevados de IgE y eosinofilia en sangre periférica (Al-Mujaini *et al.*, 2018; Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018). Varias de las manifestaciones clínicas presentadas por pacientes con DR-IgG4 están asociadas al efecto compresivo de la masa tumoral sobre estructuras adyacentes, así como en el propio órgano afectado (Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

### 3.2 PRINCIPALES ÓRGANOS AFECTADOS

En general, los órganos más afectados son el páncreas, la órbita, las glándulas salivales y las glándulas lagrimales (Al-Mujaini *et al.*, 2018). Sin embargo, pueden descubrirse afectaciones en otros sitios, como se menciona en el CUADRO 1, considerando que la IgG4-RD puede ocurrir virtualmente en cualquier órgano y que los cuadros que antes se consideraban parte de otras enfermedades ahora se están clasificando dentro del espectro de la IgG4-RD (Al-Mujaini *et al.*, 2018; Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

La IgG4-RD fue reportada inicialmente en afectaciones pancreáticas, en la Pancreatitis Autoinmune (PAI) tipo 1, cuyas evidencias histopatológicas indican pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica. Una característica de la PAI asociada a IgG4-RD es la implicación de otras estructuras como los riñones, los conductos biliares, la fibrosis peritoneal, los ganglios linfáticos y la órbita ocular. La afectación hepática por IgG4-RD y el sistema de conductos biliares, en la mayoría de los casos,



está asociada con la PAI tipo 1 (Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018; Cargill *et al.*, 2019).

El sistema nervioso tiene una mayor incidencia de casos en estructuras específicas. Cuando ocurre en las meninges, el cuadro es de una paquimeningitis hipertrófica, que puede generar síntomas como dolor de cabeza, convulsiones o síntomas relacionados con neuropatía craneal específica, como déficits visuales, motores, sensoriales, entre otros. En los casos en que hay IgG4-RD en la hipófisis, los síntomas dependen de algunas características del tumor, como su ubicación y tamaño, pero en general, se producen deficiencias hormonales hipofisarias (Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

Con respecto a la afectación de las glándulas lagrimales y salivales, la antigua enfermedad de Mikulicz ha sido actualizada en su nomenclatura, de modo que cuando el sitio es la glándula lagrimal, se denomina dacrioadenitis por IgG4, mientras que en el caso de inflamación de las glándulas salivales, se utiliza el término sialoadenitis por IgG4. En términos clínicos, en estos casos suele haber una coexistencia de PAI tipo I, nefritis intersticial y anticuerpos negativos como el anti-RO, anti-LA, antinucleares y factor reumatoide (Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

Aún en la topografía craneana, aunque se han descrito casos raros, se han reportado afectaciones en el oído, la nariz y la garganta. La manifestación de la IgG4-RD nasal puede presentarse como una masa invasiva con carácter destructivo, incluso en estructuras óseas cercanas, o puede manifestarse con un patrón infiltrativo plasmocitario (Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

En el caso del compromiso orbital de la IgG4-RD, generalmente se manifiesta como una enfermedad en ambas órbitas, indolora, con sintomatología asociada a la presencia de la masa en la región. Puede afectar estructuras como las glándulas y conductos lagrimales, la esclerótica, la musculatura extraocular, los tejidos blandos locales y las estructuras nerviosas como el nervio trigémino (Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018; Au *et al.*, 2020).





En lo que respecta a la afectación tiroidea en la IgG4-RD, actualmente se trata de la tiroiditis de Riedel y la tiroiditis de Hashimoto fibrosante. La tiroiditis de Riedel consiste en una enfermedad infiltrativa fibroesclerótica crónica que deja a la glándula tiroides con un aspecto endurecido, mientras que en la tiroiditis de Hashimoto fibrosante se caracteriza por capas de fibrosis e infiltraciones plasmacíticas IgG4 positivas (Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018; Wu; Sun, 2019).

En los riñones, en el contexto de la IgG4-RD, hay dos hallazgos más comunes que son la nefritis tubulointersticial y la glomerulonefritis membranosa, que se manifiestan clínicamente debido a la disfunción renal. En la IgG4-RD renal, hay destrucción tubular y atrofia. El patrón histológico estoriforme de fibrosis con buena delimitación de márgenes ayuda en la diferenciación entre la IgG4-RD y otras formas primarias de afectación renal (Zheng; Teng; Li, 2017; Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

En los pulmones, la IgG4-RD se manifiesta con sintomatología inespecífica y el paciente presenta dolor torácico, disnea y tos. La IgG4-RD puede presentarse como enfermedad intersticial o como un pseudotumor, que puede ser verificado en exámenes de imagen (Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

Las afectaciones de la IgG4-RD en el Tracto Gastrointestinal (TGI) se presentan con fibrosis infiltrativa y engrosamiento de la pared del TGI, así como pseudotumores. La esofagitis y la gastritis en la IgG4-RD se citan en la literatura como las más comunes, aunque en el caso del esófago se considera rara. Se debe descartar la presencia de neoplasias (Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

La IgG4-RD también puede afectar estructuras retroperitoneales, en la mayoría de los casos con características de inflamación crónica e infiltrativa. La sintomatología está asociada con la estructura anatómica afectada, así como con su expansión a estructuras adyacentes, alcanzando los riñones y la vena cava inferior por compresión. Las periaortitis y periarteritis en la IgG4-RD ocurren más comúnmente en la aorta abdominal, las arterias ilíacas, renales y mesentéricas, pudiendo evolucionar hacia una complicación común en estos casos, que es el aneurisma inflamatorio (Al-Mujaini *et al.*, 2017; Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).



En el caso de la linfadenopatía en la IgG4-RD, puede ocurrir en una topografía específica o de forma generalizada, siendo indolora y de tamaño variable hasta 5 centímetros. La IgG4-RD en los ganglios linfáticos tiene diagnósticos diferenciales como linfoma, infecciones, neoplasias, entre otros (Al-Mujaini *et al.*, 2018; Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

Otros afecciones enumeradas en el CUADRO 1 como IgG4-RD en gónadas, próstata, piel, cavidad oral y musculatura esquelética, han tenido pocos estudios y casos reportados en la literatura consultada. Con respecto a la musculatura esquelética, un estudio turco de Özdel *et al.* (2020) resaltó que el caso reportado por ellos es el primero en pacientes pediátricos. En otro estudio turco, Akyol *et al.* (2020) informaron de un compromiso ovárico bilateral, con afectación peritoneal, en una paciente de 58 años. Tong, Ng y Lo (2017) informaron un caso de afectación mandibular en una mujer de 46 años en Hong Kong.

#### 4. CONCLUSIÓN

Se observa la amplia gama de manifestaciones de la IgG4-RD, las cuales varían en cuanto a la repercusión clínica asociada, pero que pueden caracterizar cuadros complicados debido a la posibilidad de afectación de órganos nobles del cuerpo humano, incluyendo estructuras del SNC, hígado y riñones. Además, el amplio espectro de condiciones reportadas en la literatura puede sugerir que, virtualmente, todos los sistemas orgánicos son susceptibles, aunque se ha observado, a partir de la evaluación de la literatura, que hay mayor afectación de tejidos glandulares, especialmente el páncreas, que fue el primer órgano implicado en el espectro de manifestaciones de la IgG4-RD.

Por lo tanto, se hace necesario incluir el diagnóstico diferencial de la IgG4-RD en la evaluación de todo paciente con enfermedades cuya proliferación en el sitio primario cause compresión de estructuras adyacentes, así como en cuadros muy inespecíficos en los que se han descartado hipótesis más comunes. Se necesitan más estudios para una mejor caracterización de la IgG4-RD, ya que antes manifestaciones que se



consideraban otras enfermedades, ahora se encuentran dentro del espectro de la IgG4-RD.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKYOL, S. *et al.* IgG4-Related Disease of the Ovary. **Turk Patoloji Derg**, v.37, n.1, p. 63-66, jul., 2020.

AL-MUJAINI, A, *et al.* Immunoglobulin G4-Related Disease: An Update. **Oman Medical Journal**, v.33, n.2, p. 97-103, 2018.

AHN, J; FLANAGAN, M. Eosinophilic Angiocentric Fibrosis: A Review and Update of Its Association With Immunoglobulin G4–Related Disease. **Arch Pathol Lab Med**. v.142, n.12, p. 1560–1563, 2018.

ALORJANI, M. S. *et al.* A 47-Year-Old Woman with Immunoglobulin G4 (IgG4) - Related Disease Involving the Right Ovary. **Am J Case Rep**, v. 21, 2020.

ALRASHDI, M. N. Immunoglobulin G4-related spinal pachymeningitis. **Saudi Medical Journal**, v.41, n.6, p. 652-656, 2020.

ARAÚJO, M. A. *et al.* Avaliação das subclasses IgG1 e IgG3 na doença hemolítica perinatal. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v. 25, n. 4, p. 201-206, 2003.

ARYASIT, O. *et al.* IgG4-related disease in patients with idiopathic orbital inflammation. **BMC Ophthalmol**, v. 21, n. 356, 2021. DOI: 10.1186/s12886-021-02115-x.

AU, S. C. L. *et al.* Immunoglobulin G4–related lacrimal sac dacryocystocele: A novel case report. **American Journal of Ophthalmology Case Reports**, v.19, p. 1-3, 2020.

BHATTAD, P. B. JOSEPH, D. L; PETERSON, E. IgG4-Related Disease Manifesting as Hypocomplementemic Tubulointerstitial Nephritis: A Rare Case Report and Literature Review. **Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports**, v.8, p. 1–5, 2020.

BOBAN, J; ARDAL, S; THURNHER, M. M. Leptomeningeal form of Immunoglobulin G4-related hypertrophic meningitis with perivascular spread: a case report and review of the literature. **Neuroradiology**, v.60, n.7, p. 769–773, 2018.

BONG, J. B. *et al.* Immunoglobulin G4-related disease presenting with peripheral neuropathy: a case report. **BMC Neurology**, v.21, p. 1-5, jan., 2021.

CARGILL, T. *et al.* Activated T-Follicular Helper 2 Cells Are Associated With Disease Activity in IgG4-Related Sclerosing Cholangitis and Pancreatitis. **Clinical and Translational Gastroenterology**, v.10, n.4, p. 1-12, 2019.



CHANG, A. *et al.* Immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis with peripheral blood eosinophilia: a case report. **BMC Gastroenterol**, v.20, n.420, p. 1-5, 2020.

FIOCRUZ. **O que é IgM e IgG?**. 2022. Disponível em:<<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1739-o-que-e-igg-e-igm>>. Acesso em: 25 out. 2022.

FUJITA, K; HATTA, K. Liver atrophy in IgG4-related disease: An autopsy case. **Human Pathology: Case Reports**, v.20, p. 1-4, 2020.

GERSEY, Z. C. *et al.* Immunoglobulin G4 hypophysitis in a 63-year-old woman with no autoimmune history: a case report. **J Med Case Reports**, v.15, n.446, p. 1-8, 2021.

GOODCHILD, G; PEREIRA, S. P; WEBSTER, G. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis. **Korean J Intern Med**. v.33, n.5, p. 841-850, 2018.

GOU, S. *et al.* Immunoglobulin G4-related Kidney Disease Associated With Autoimmune Hemolytic Anemia. **Iranian Journal of Kidney Diseases**, v.12, n.4, p. 243-246, 2018.

ISHIMOTO, U. *et al.* Punctate Purpura Complicated with Immunoglobulin G4-related Disease. **Intern Med**, v.60, n.6, p. 867-872, 2021.

ITO, F. *et al.* IL-10+ T follicular regulatory cells are associated with the pathogenesis of IgG4-related disease. **Immunology Letters**, v. 207, p. 56-63, mar. 2019

KANG, J. *et al.* Long-term clinical course and outcomes of immunoglobulin G4-related lung disease. **Respir Res**, v.21, n.273, p. 1-9, 2020.

KAWANAMI, T. *et al.* Comprehensive analysis of protein-expression changes specific to immunoglobulin G4-related disease. **Clinica Chimica Acta**, v. 523, p. 45-57, dez. 2021.

KHAN, S. *et al.* Immunoglobulin G4-Related Disease Manifesting as Isolated, Typical, and Nontypical Gastroesophageal Lesion: A Research of Literature Review. **Digestion**, v.101, n.5, p. 506–521, 2020.

LEVRAUT, M. *et al.* Immunoglobulin G4-related hypertrophic pachymeningitis. **Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm**, v.6, n.4, p. 1-10, 2019.

LV, X. *et al.* Clinical and pathological characteristics of IgG4-related interstitial lung disease. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v.15, n.2, p. 1465-1473, 2018.

MAKIMOTO, G. *et al.* Long-term spontaneous remission with active surveillance in IgG4-related pleuritis: A case report and literature review. **Respiratory Medicine Case Reports**, v.28, p. 1-6, 2019.



MATSUMOTO, K. *et al.* Immunoglobulin G4-related Liver Disease Overlapping with Non-alcoholic Steatohepatitis That Was Diagnosed Simultaneously with Autoimmune Pancreatitis: A Case Report and Review of the Literature. **Intern Med**, v.58, n.24, p. 3537–3543, 2019.

MINAGA, K. *et al.* Autoimmune hepatitis and IgG4-related disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 25, n.19, p. 2308-2314, 2019.

OBIORAH, I. E; VELASQUEZ, A. H; ÖZDEMIRLI, M. The Clinicopathologic Spectrum of IgG4-Related Disease. **Balkan Medical Journal**, v.35, p. 292-300, 2018.

OLMOS, R. D. *et al.* IgG4-related Disease: a diagnostic challenge. **Autops Case Rep**, v.11, p. 1-7, 2021.

OTA, K. *et al.* Polycystic subdural hygroma associated with immunoglobulin G4-related intracranial hypertrophic pachymeningitis: a case report. **BMC Neurology**, v.20, n.228, p. 1-4, 2020.

ÖZDEL, S. *et al.* A new location for pediatric immunoglobulin G4 related disease: the biceps muscle. **The Turkish Journal of Pediatrics**, v.62, n.3, p. 495-497, mai./jun., 2020.

PERUGINO, C. A. *et al.* Identification of galectin-3 as an autoantigen in patients with IgG4-related disease. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 143, n. 2, p. 736-745, 2019.

PENG, L. *et al.* IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a distinct spectrum of IgG4-related disease. **Arthritis Research & Therapy**, v.22, p. 1-11, 2020.

PRUCHA, M. *et al.* Abdominal aortic aneurysm as an IgG4-related disease. **Clin Exp Immunol**, v.197, n.3, p. 361-365, 2019.

SEO, H. S. *et al.* IgG4-related Disease in the Stomach which Was Confused with Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST): Two Case Reports and Review of the Literature. **J Gastric Cancer**. v.18, n.1, p. 99-107, 2018.

SHAMS, A. *et al.* IgG4-Related Disease with Selective Testicular Involvement- A Rare Entity: Case Report with Review of Literature. **Turk Patoloji Derg**, v.37, n.1, p. 78-83, 2021.

SHIMADA, H. *et al.* Pleuritis associated with immunoglobulin G4-related disease under normal thoracoscopic findings: a case report. **J Med Case Reports**, v.15, n.241, p. 1-5, 2021.

SKORUS, U.; KENIG, J.; MASTALERZ, K. IgG4-related disease manifesting as an isolated gastric lesion – a literature review. **Pol Przegl Chir**, v.90, n.4, p. 41-45, 2018.



SUAREZ, O. A; ABRIL, A.; PUERTA, J. A. G. IgG4-related disease: A concise review of the current literature. **Reumatol Clin.**, v. 13, n. 3, p. 160-166, mai./jun., 2017.

TONG, A. C. K; NG, I. O. L; LO, M. C. M. Immunoglobulin G4-related sclerosing disease involving the mandible. **Hong Kong Medical Journal**, v.23, p. 534-536, 2017.

TSUBOI, G. *et al.* Pathogenesis of IgG4-related disease. Comparação com a síndrome de Sjögren. **Modern Rheumatology**, v. 30, n. 1, p. 7-16, jan. 2020.

WALLACE, Z. S. *et al.* Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 78, n. 3, 406-412, 2019a.

WALLACE, Z. S. *et al.* Immunoglobulin G4-related Disease. **Clin Chest Med**, v. 40, n. 3, p. 583-597, set. 2019b.

WAND, O. *et al.* Non-tuberculous, adenosine deaminase-positive lymphocytic pleural effusion: Consider immunoglobulin G4-related disease. **Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis**, v.37, n.2, p. 225–230, 2020.

WANG, X. *et al.* IgG4-related disease with tracheobronchial miliary nodules and asthma: a case report and review of the literature. **BMC Pulmonary Medicine**, v.19, n.191, p. 1-8, 2019.

WU, N; SUN, F. Y. Clinical observation of orbital IgG4-related diseases. **Experimental And Therapeutic Medicine**, v.17, p. 883-887, 2019.

YE, H. *et al.* Elevated Immunoglobulin G4 Levels in Patients with Thyroid Eye Disease and Their Clinical Implications. **Invest Ophthalmol Vis Sci**. v.61, n.5, p. 1-7, 2020.

ZHENG, K; TENG, F; LI, X. M. Immunoglobulin G4-related kidney disease: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. **Chronic Diseases and Translational Medicine**, v.3, n.3, p. 138-147, set., 2017.

Material recibido: 03 de agosto de 2023.

Material aprobado por pares: 26 de diciembre de 2023.

Material editado y aprobado por los autores: 31 de enero de 2024.

---

<sup>1</sup> Estudiante de Medicina en la Universidad Federal de Amapá (UNIFAP). ORCID: 0000-0001-5366-663X. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1083418332031478>.





- 
- <sup>2</sup> Estudante de Medicina en la Universidad Federal de Amapá (UNIFAP). ORCID: 0000-0002-3797-8200. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9535921049442818>.
- <sup>3</sup> Estudante de Medicina en la Universidad Federal de Amapá (UNIFAP). ORCID: 0000-0002-4293-2821. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2957457330917059>.
- <sup>4</sup> Estudante de Medicina en la Universidad Federal de Amapá (UNIFAP). ORCID: 0000-0003-4518-2920. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8169447371427223>.
- <sup>5</sup> Estudante de Medicina en la Universidad Federal de Amapá (UNIFAP). ORCID: 0000-0003-4751-7712. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6911069085442715>.
- <sup>6</sup> Orientadora. Biomédica, Doctora en Enfermedades Tropicales, Profesora e investigadora del Curso de Medicina del Campus Macapá, Universidad Federal de Amapá (UNIFAP), y del Programa de Posgrado en Ciencias de la Salud (PPGCS UNIFAP), Vicerrectora de Investigación y Posgrado (PROPEPG) de la Universidad Federal de Amapá (UNIFAP). ORCID: 0000-0001-5128-8903. Currículo Lattes: <https://lattes.cnpq.br/9314252766209613>.
- <sup>7</sup> Doctorado en Psicología y Psicoanálisis Clínico. Doctorado en curso en Comunicación y Semiótica por la Pontificia Universidad Católica de São Paulo (PUC/SP). Maestría en Ciencias de la Religión por la Universidad Presbiteriana Mackenzie. Maestría en Psicoanálisis Clínico. Licenciatura en Ciencias Biológicas. Licenciatura en Teología. Con más de 15 años de experiencia en Metodología Científica (Método de Investigación) en la Orientación de Producción Científica de Maestros y Doctorandos. Especialista en Investigaciones de Mercado e Investigaciones en el área de la Salud. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2952-4337>. Lattes: <https://lattes.cnpq.br/2008995647080248>.
- <sup>8</sup> Biólogo, Doctor en Teoría e Investigación del Comportamiento, Profesor e investigador del Instituto de Educación Básica, Técnica y Tecnológica de Amapá (IFAP), del Programa de Posgrado en Educación Profesional y Tecnológica (PROFEPT IFAP) y del Programa de Posgrado en Biodiversidad y Biotecnología de la Red BIONORTE (PPG-BIONORTE), sede Amapá. ORCID: 0000-0003-0840-6307. Currículo Lattes: <https://lattes.cnpq.br/8303202339219096>.
- <sup>9</sup> Biólogo, Doctor en Enfermedades Tropicales, Profesor e investigador del Curso de Educación Física de la Universidad Federal de Pará (UFPA). ORCID: 0000-0001-8059-5902. Currículo Lattes: <https://lattes.cnpq.br/1807260041420782>.
- <sup>10</sup> Doctoranda en Ciencias del Cuidado en Salud por la Universidad Federal Fluminense (UFF). Máster en Ciencias de la Salud por la Universidad Federal de São Paulo (UNIFESP); Especialista en Salud Familiar por la Universidad Estatal de Ceará, UECE, Brasil; Especialista en Medicina del Trabajo por la Universidad Gama Filho, UGF, Brasil; Especialista en Salud Laboral y Ecología Humana por la Fundación Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Brasil; Especialista en Clínica Médica por el Hospital de Servidores del Estado de Pará; Médica por la Universidad del Estado de Pará (UEAP). ORCID: 0000-0002-7742-144X. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8427706088023830>.