



## ÜBERSETZUNG: SPEKTRUM DER IGG4-ASSOZIIERTEN ERKRANKUNGEN: EINE LITERATURÜBERSICHT

### ÜBERSICHTSARTIKEL

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.* **Übersetzung: Spektrum der IgG4-assoziierten Erkrankungen: Eine Literaturübersicht.** Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Übersetzung: Jahrgang 09, Ausgabe 01, Band 03, Seiten 107-121. Januar 2024. ISSN: 2448-0959, Zugangslink: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/gesundheit/igg4-assoziierten-erkrankungen>, DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/gesundheit/igg4-assoziierten-erkrankungen

### ZUSAMMENFASSUNG

Die IgG4-assoziierte Erkrankung ist eine lymphoproliferative Plasmazellstörung, die mit erhöhten IgG4-Spiegeln und der Infiltration von IgG4-positiven Zellen in betroffenen Strukturen assoziiert ist. Aufgrund ihres breiten Spektrums an Manifestationen bestehen weiterhin Schwierigkeiten bei der Diagnose. Diese Studie zielt darauf ab, die wichtigsten klinischen Manifestationen zu identifizieren, die ihr Spektrum ausmachen. Es handelt sich um eine integrative, deskriptive Literaturübersicht mit qualitativer Methodik, durchgeführt in den Datenbanken Embase, PubMed, SCIELO und Web of Science. In diese Übersicht wurden 38 Artikel aufgenommen. Es wird festgestellt, dass die IgG4-assoziierte Erkrankung eine variable klinische Präsentation aufweist, wobei in der Literatur Berichte über Beteiligungen an allen Organen und Systemen des Körpers vorliegen. Die am häufigsten betroffenen Organe sind Bauchspeicheldrüse, Augenhöhlen, Speichel- und Tränendrüsen. Diese Vielzahl von Manifestationen führt zu unterschiedlichen klinischen Auswirkungen und kann zu komplizierten Verläufen führen, da sie die Möglichkeit haben, lebenswichtige Organe zu betreffen.

Schlüsselwörter: IgG4-RD, Autoimmunität, Immunglobulin G.



## 1. EINLEITUNG

Die Immunglobuline (Ig), auch bekannt als Antikörper, sind Proteine, die vom Immunsystem synthetisiert werden, um den Organismus zu schützen. Sie können in 5 Klassen unterteilt werden: IgA, IgD, IgE, IgG und IgM. Die Immunglobuline vom Typ IgG können weiterhin in 4 Subklassen unterteilt werden: IgG1, IgG2, IgG3 und IgG4 (Araújo *et al.*, 2003; Fiocruz, 2022). IgG4 entspricht unter normalen Bedingungen weniger als 5% des Gesamt-IgG und ist somit die seltenste Unterklasse (Suarez; Abril; Puerta, 2017).

Die IgG4-assoziierte Erkrankung ist eine lymphoproliferative Plasmazellstörung, die mit erhöhten IgG4-Spiegeln und der Infiltration von IgG4-positiven Zellen in betroffenen Strukturen assoziiert ist. Der Fortschritt des Entzündungsprozesses führt im Allgemeinen zur Entwicklung einer storriformen Fibrose, die aus spindelförmigen Zellen besteht (Suarez; Abril; Puerta, 2017; Ito *et al.*, 2019; Kawanami *et al.*, 2021). Die beobachtete Infiltration ist durch die Bildung von Keimzentren gekennzeichnet, die die Produktion von IgG4 erhöhen und folglich die Serumspiegel im Vergleich zu anderen IgG-Klassen unverhältnismäßig erhöhen (Perugino *et al.*, 2018; Ito *et al.*, 2019).

Seit 1892 sind Patienten mit Störungen bekannt, die mit den pathologischen Befunden der IgG4-assoziierten Erkrankung vereinbar sind. Dieses Konzept wurde jedoch erst zu Beginn des 21. Jahrhunderts in Boston vorgeschlagen und akzeptiert und gilt bis heute (Suarez; Abril; Puerta, 2017).

Da es sich um eine kürzlich entdeckte Erkrankung handelt, gibt es noch nicht genügend Studien, um ihre tatsächliche Inzidenz und Prävalenz zu schätzen. Die meisten Erkenntnisse über die Epidemiologie der Krankheit stammen aus der Bewertung von Fallserien, die darauf hindeuten, dass Männer häufiger betroffen sind und hauptsächlich mittelalte und ältere Personen umfassen. Es gibt keine Einigkeit darüber, ob bestimmte ethnische Gruppen bevorzugt sind, obwohl die ersten Berichte über autoimmune Pankreatitis bei Asiaten auftraten (Suarez; Abril; Puerta, 2017; Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018; Wallace *et al.* 2019b).



Die Mechanismen, die an der Pathophysiologie der IgG4-assoziierten Erkrankung beteiligt sind, sind noch nicht vollständig geklärt. Es wird vorgeschlagen, dass ein noch unbekannter Faktor als Auslöser für die Entwicklung einer adaptiven Immunantwort wirken würde, die zu einer Infiltration von Plasmazellen im betroffenen Organ führen würde. Das Protein Galectin-3 wird in diesem Zusammenhang untersucht, da angenommen wird, dass es als Antigenziel wirkt. Einige mit der Pathogenese assoziierte Autoantikörper umfassen: Anti-pankreatische Trypsininhibitor, Laktotransferrin und Antikörper gegen Kohlendioxidanhydrase (Suarez; Abril; Puerta, 2017; Perugino *et al.*, 2019; Tsuboi *et al.*, 2020; Kawanami *et al.*, 2021).

CD4+-T-Zellen sind in einigen Modellen ebenfalls an der Pathogenese der Erkrankung beteiligt, da sie Mediatoren produzieren, die die Fibroseentwicklung stimulieren würden (Suarez; Abril; Puerta, 2017; Perugino *et al.*, 2019; Ito *et al.*, 2019). Ergebnisse einer Studie von Ito *et al.* (2019) zeigten erhöhte Niveaus von regulatorischen follikulären T-Zellen (Tfr) bei Patienten mit IgG4-RD im Vergleich zu gesunden Patienten und assoziierten dieses erhöhte Niveau positiv mit IgG4-Serumspiegeln und der Anzahl betroffener Organe.

Die Diagnose der IgG4-assoziierten Erkrankung ist nach wie vor sehr schwierig aufgrund der verschiedenen betroffenen Muster, die beobachtet werden können (Wallace *et al.*, 2019a). Diese Studie zielt darauf ab, die wichtigsten klinischen Manifestationen zu identifizieren, die das Spektrum der IgG4-assoziierten Erkrankung ausmachen.

## 2. METHODEN

Es handelt sich um eine integrative Literaturübersicht mit deskriptivem und qualitativem Ansatz, die in den Datenbanken Embase, *PubMed*, *Science Direct*, *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) und *Web of Science* durchgeführt wurde.

Es wurden vier Deskriptoren für die Literaturrecherche verwendet, die aus den Plattformen MeSH (*Medical Subject Headings*) und DeCS (*Descritores em Ciências da Saúde*) stammen. Auf der ersten Plattform wurden "*Immunoglobulin G4-Related*



*Disease*" und *"Immunoglobulin G"* ausgewählt, während auf der zweiten *"Doença Relacionada a Imunoglobulina G4"* und *"Imunoglobulina G"* ausgewählt wurden. Die Suche in den genannten Datenbanken erfolgte durch die Kombination oder isolierte Verwendung dieser Deskriptoren.

Die Auswahl der Artikel für diese Übersicht basierte auf der Anwendung folgender Kriterien: Veröffentlichung innerhalb der letzten 6 Jahre und Fokus auf die IgG4-assoziierte Erkrankung. Artikel in Sprachen, die nicht Portugiesisch, Englisch oder Spanisch waren, wurden ausgeschlossen.

Die Auswahl der Studien für diese Übersicht erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurden die Titel und Abstracts der gefundenen wissenschaftlichen Arbeiten durchsucht und gelesen, wobei diejenigen ausgewählt wurden, die den Einschlusskriterien entsprachen. Anschließend wurde der vollständige Text gelesen, um die Artikel auszuwählen, die in diese Übersicht aufgenommen werden sollten.

In PubMed wurden die Deskriptoren *"Immunoglobulin G4-Related Disease"* und *"Immunoglobulin G"* verwendet, was zu 239 Ergebnissen führte. Nach Anwendung der Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden 42 Studien für eine detaillierte Überprüfung ausgewählt, von denen 29 in diese Übersicht aufgenommen wurden. In Science Direct wurden die Deskriptoren *"Immunoglobulin G4-Related Disease"* und *"Immunoglobulin G"* verwendet, was zu 9 Ergebnissen führte. Von diesen wurden 4 für eine detaillierte Überprüfung ausgewählt und am Ende alle in die Übersicht aufgenommen. Die Suche in Scielo mit den Deskriptoren *"Doença Relacionada a Imunoglobulina G4"* und *"Imunoglobulina G"* ergab 1 Ergebnis, der für eine detaillierte Überprüfung ausgewählt wurde, aber nicht in diese Übersicht aufgenommen wurde. In der Web of Science wurden die Deskriptoren *"Immunoglobulin G4-Related Disease"* und *"Immunoglobulin G"* verwendet, was zu 1 Ergebnis führte, das für eine detaillierte Überprüfung ausgewählt und am Ende in die Studie aufgenommen wurde. Schließlich ergab die Suche in der Embase-Datenbank mit den Deskriptoren *"Immunoglobulin G4-Related Disease"* und *"Immunoglobulin G"* 820 Ergebnisse, von denen 7 für eine detaillierte Überprüfung ausgewählt wurden und 4 am Ende in die Studie aufgenommen wurden.



Die Analyse der eingeschlossenen Studien erfolgte durch die Tabulierung der folgenden Daten jedes Artikels in einer Microsoft Excel-Tabelle: Autor(en), betroffene Systeme und Manifestationen. Abschließend wurde eine Synthese der erhaltenen Daten in deskriptiver und qualitativer Form durchgeführt.

### 3. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Nach Anwendung der Methode wurden in dieser Studie 38 Artikel aufgenommen. In TABELLE 1 ist die Beziehung der betroffenen Organsysteme und ihre jeweiligen klinischen Manifestationen innerhalb des Spektrums der IgG4-assoziierten Erkrankung (IgG4-RD) dargestellt.

TABELLE 1 - Hauptorgane und betroffene Systeme im Spektrum der IgG4-RD und ihre entsprechenden klinischen Manifestationen

Standort	Manifestationen	Referenz
Nieren	Tubulointerstitielle Nephritis bei DR-IgG4	Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018; Bhattad, Joseph e Peterson, 2020; Gou <i>et al.</i> , 2018; Zheng, Teng e Li, 2017
Nervöses System	Hypertrophe DR-IgG4-Meningitis Spinale Pachymeningitis aufgrund von DR-IgG4 Hypertrophe Pachymeningitis mit polyzystischem Subduralhygrom und Hämatom bei DR-IgG4 DR-IgG4-bedingte Hypophysitis	Alrashdi, 2020; Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018; Bong <i>et al.</i> , 2021; Boban, Ardal e Thurnher, 2018; Gersey <i>et al.</i> , 2021; Ota <i>et al.</i> , 2020; Levraut <i>et al.</i> , 2019.
Lunge	DR-IgG4-Pleuritis DR-pulmonales IgG4 Pulmonales DR-IgG4 mit tracheobronchialen Knötchen Pleuraerguss durch 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.
Augenhöhle	Augenerkrankung im Tränensack aufgrund von DR-IgG4 Ophthalmologisches DRA-IgG4 DR-IgG4 im Zusammenhang mit einer Schilddrüsen-Augenerkrankung	Aryasit <i>et al.</i> , 2021; Au <i>et al.</i> , 2020; Ye <i>et al.</i> , 2020.
Leber	DR-IgG4-Leberatrophie	Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018; Chang <i>et al.</i> , 2020; Fujita e Hatta, 2020; Goodchild,



	DR-IgG4-Autoimmunhepatitis	Pereira e Webster, 2018; Matsumoto <i>et al.</i> , 2019; Minaga <i>et al.</i> , 2019.
	DR-IgG4 sklerosierende Cholangitis	
<b>Pankreas</b>	DR-IgG4-Autoimmunpankreatitis	Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018; Matsumoto <i>et al.</i> , 2019.
<b>Magen</b>	gastroösophageales DR-IgG4 Magen-DRA-IgG4 Lymphoplasmatische Gastritis bei DR-IgG4	Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018; Khan <i>et al.</i> , 2020; Seo <i>et al.</i> , 2018; Skorus, Kenig e Mastalerz, 2018.
<b>Gefäßsystem</b>	Bauchaortenaneurysma  Aortitis  Periaortitis  Arteriitis	Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018; Peng <i>et al.</i> , 2020; Prucha <i>et al.</i> , 2019.
<b>Eierstock</b>	Eierstock-DR-IgG4	Akyol <i>et al.</i> , 2020; Alorjani <i>et al.</i> , 2020.
<b>Hoden</b>	testikuläres DR-IgG4	Shams <i>et al.</i> , 2021.
<b>Prostata</b>	IgG4-bedingte Prostatitis	Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018.
<b>Mundhöhle</b>	DR-IgG4 umgibt den Kiefer	Tong, Ng e Lo, 2017.
<b>Kopf und Hals</b>	Eosinophile angiozentrische Fibrose	Ahn e Flanagan, 2018.
<b>Skelettmuskeln</b>	DR-IgG4 im Bizeps	Özdel <i>et al.</i> , 2020.
<b>Abdomen</b>	Bauchmasse  Retroperitoneale Fibrose  Sklerosierende Mesenteritis	Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018; Olmos <i>et al.</i> , 2021.
<b>Haut</b>	DR-kutanes IgG4  Kutanes Pseudolymphom bei DR-IgG4	Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018; Ishimoto <i>et al.</i> , 2021.
<b>Brust</b>	Sklerosierende Mediastinitis bei DR-IgG4  DR-IgG4 sklerosierende Mastitis  Entzündliche Pseudotumoren der Brust durch DR-IgG4  IgG4-bedingte konstriktive Perikarditis	Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018.
<b>Schilddrüse</b>	IgG4-bedingte Schilddrüsenerkrankung und  Fibröse Hashimoto-Thyreoiditis	Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018.

Quelle: Von den Autoren erstellt (2023).





### 3.1 KLINISCHE ASPEKTE

Die IgG4-RD zeigt eine variable klinische Präsentation und kann ein bestimmtes Organ oder mehrere Organe synchron oder metachron betreffen. Der Verlauf ist normalerweise nicht akut, daher sind Symptome wie Fieber, Erschöpfung, allgemeines Unwohlsein, nächtliches Schwitzen und sogar Gewichtsverlust ungewöhnlich (Al-Mujaini *et al.*, 2018; Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

In der klinischen Praxis treten bei einem beträchtlichen Teil der Patienten Symptome wie Allergien, Lymphadenopathie und Tumore auf, die mit erhöhten IgE-Spiegeln und Eosinophilie im peripheren Blut einhergehen können (Al-Mujaini *et al.*, 2018; Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018). Viele der klinischen Manifestationen bei Patienten mit IgG4-RD sind mit dem komprimierenden Effekt des Tumormasses auf benachbarte Strukturen sowie auf das betroffene Organ selbst verbunden (Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

### 3.2 HAUPTORGANE BETROFFEN

Im Allgemeinen sind die häufigsten betroffenen Organe die Bauchspeicheldrüse, die Augenhöhle, die Speicheldrüsen und die Tränendrüsen (Al-Mujaini *et al.*, 2018). Es können jedoch auch Beteiligungen an anderen Stellen, wie in TABELLE 1 aufgeführt, festgestellt werden, da IgG4-RD praktisch jedes Organ betreffen kann und Erkrankungen, die früher als Teil anderer Krankheiten angesehen wurden, heute dem IgG4-RD-Spektrum zugeordnet werden (Al-Mujaini *et al.*, 2018; Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

Die IgG4-RD wurde erstmals bei Pankreasbeteiligung in Typ-1-autoimmuner Pankreatitis (PAI) beschrieben, deren histopathologische Befunde auf eine lymphoplasmazelluläre sklerosierende Pankreatitis hinweisen. Ein charakteristisches Merkmal einer mit IgG4-RD assoziierten PAI ist die Beteiligung anderer Strukturen wie Nieren, Gallengänge, Peritonealfibrose, Lymphknoten und Augenhöhle. Die Beteiligung der Leber an IgG4-RD und des Gallengangsystems ist in den meisten



Fällen mit PAI Typ 1 assoziiert (Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018; Cargill *et al.*, 2019).

Das Nervensystem weist eine höhere Inzidenz von Fällen in spezifischen Strukturen auf. Wenn es sich um Meningen handelt, manifestiert sich dies als hypertrophe Pachymeningitis, die Symptome wie Kopfschmerzen, Krampfanfälle oder Symptome, die auf spezifische neurologische Erkrankungen zurückzuführen sind, wie Seh-, motorische und sensorische Defizite. Bei Fällen von IgG4-RD in der Hypophyse hängen die Symptome von bestimmten Merkmalen des Tumors ab, wie Lage und Größe, aber im Allgemeinen treten Hypophysenhormonmangel auf (Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

In Bezug auf die Beteiligung der Tränendrüsen und Speicheldrüsen wurde der früher als Mikulicz-Krankheit bekannte Zustand umbenannt. Wenn die Tränendrüse betroffen ist, spricht man von einer Dacryoadenitis durch IgG4-RD, während bei Entzündungen der Speicheldrüsen die Bezeichnung zu Sialoadenitis durch IgG4-RD geändert wurde. Klinisch wird in diesen Fällen in der Regel die Kombination mit PAI Typ I, interstitieller Nephritis und negativen Antikörpern wie Anti-RO, Anti-LA, antinukleär und rheumatischer Faktor beobachtet (Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

Auch in seltenen Fällen wurden Beteiligungen des Ohres, der Nase und des Rachenraums beschrieben. Die Manifestation von IgG4-RD in der Nase kann sich als invasive, destruktive Masse manifestieren, die sogar nahegelegene Knochenstrukturen betrifft, oder als plasmazellulär infiltratives Muster verlaufen (Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

Bei der orbitalen Beteiligung von IgG4-RD äußert sich dies in der Regel als eine Erkrankung in beiden Orbita, die schmerzlos ist und mit Symptomen aufgrund des Vorhandenseins der Masse in der Region einhergeht. Es können Strukturen wie Tränendrüsen und -gänge, Sklera, extraokuläre Muskulatur, örtliches Weichgewebe und Nervenstrukturen wie der Trigeminusnerv beteiligt sein (Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018; Au *et al.*, 2020).





In Bezug auf die Schilddrüsenbeteiligung an IgG4-RD handelt es sich heute um die Reidel-Thyreoiditis und die fibrosierende Hashimoto-Thyreoiditis. Die Reidel-Thyreoiditis ist eine chronische infiltrative fibrosklerotische Erkrankung, die die Schilddrüse verhärtet erscheinen lässt, während bei der fibrosierenden Hashimoto-Thyreoiditis Schichten von Fibrose und IgG4-positive Plasmazellinfiltrationen charakteristisch sind (Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018; Wu; Sun, 2019).

Im Nierenkontext der IgG4-RD gibt es zwei häufige Befunde, die tubulointerstitielle Nephritis und die membranöse Glomerulonephritis, die sich klinisch durch Nierenfunktionsstörungen manifestieren. Bei der IgG4-RD der Nieren kommt es zu tubulärer Zerstörung und Atrophie. Das storiforme histologische Muster der Fibrose mit gut abgegrenzten Rändern trägt zur Unterscheidung zwischen IgG4-RD und anderen primären Nierenbeteiligungen bei (Zheng; Teng; Li, 2017; Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

In den Lungen äußert sich die IgG4-RD mit unspezifischer Symptomatik, und der Patient kann Brustschmerzen, Atemnot und Husten haben. Die IgG4-RD kann als interstitielle Erkrankung oder als Pseudotumor auftreten, der in bildgebenden Untersuchungen sichtbar ist (Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

Die Beteiligung des Gastrointestinaltrakts an der IgG4-RD äußert sich durch infiltrative Fibrose und Verdickung der Darmwand sowie Pseudotumoren. Die Ösophagitis und die Gastritis bei IgG4-RD werden in der Literatur als häufiger erwähnt, obwohl Ösophagitis im Fall der Speiseröhre als selten gilt. Eine Neoplasie muss ausgeschlossen werden (Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

Die IgG4-RD kann auch retroperitoneale Strukturen betreffen, in den meisten Fällen mit chronischer und infiltrativer Entzündung. Die Symptomatik hängt mit der betroffenen anatomischen Struktur zusammen, sowie mit ihrer Ausdehnung auf benachbarte Strukturen, die Nieren und die untere Hohlvene durch Druck betreffen. Periaortitis und Periarteritis bei IgG4-RD treten häufiger in der Bauchaorta, den iliakalen, den Nieren- und den mesenterialen Arterien auf und können zu einer



häufigen Komplikation führen, dem entzündlichen Aneurysma (Al-Mujaini *et al.*, 2017; Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

Bei der Lymphadenopathie in IgG4-RD kann es zu einer spezifischen oder generalisierten Topographie kommen, die schmerzlos ist und eine variable Größe von bis zu 5 Zentimetern aufweist. Lymphknoten-IgG4-RD hat differentielle Diagnosen wie Lymphome, Infektionen, Neoplasien und andere (Al-Mujaini *et al.*, 2018; Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

Andere in TABELLE 1 aufgeführte Beteiligungen wie IgG4-RD in den Hoden, der Prostata, der Haut, der Mundhöhle und der Skelettmuskulatur wurden in der untersuchten Literatur wenig untersucht und berichtet. In Bezug auf die Skelettmuskulatur betonte eine türkische Publikation von Özdel *et al.* (2020), dass der von ihnen beschriebene Fall der erste bei pädiatrischen Patienten ist. In einer weiteren türkischen Studie berichteten Akyol *et al.* (2020) über eine bilaterale Ovarialbeteiligung mit peritonealer Beteiligung bei einer 58-jährigen Patientin. Tong, Ng und Lo (2017) berichteten über eine Kieferbeteiligung bei einer 46-jährigen Frau in Hongkong.

#### 4. ABSCHLUSS

Man bemerkt die Vielzahl von Manifestationen von IgG4-RD, die in Bezug auf die damit verbundenen klinischen Auswirkungen variieren können, aber auch zu komplizierten Zuständen führen können, da sie die Möglichkeit haben, lebenswichtige Organe des menschlichen Körpers zu betreffen, einschließlich Strukturen des Zentralnervensystems, der Leber und der Nieren. Hinzu kommt, dass das breite Spektrum an in der Literatur beschriebenen Bedingungen nahelegt, dass praktisch alle Organsysteme anfällig sind, obwohl aus der Literaturbewertung hervorgeht, dass Gewebe von Drüsen am häufigsten betroffen sind, insbesondere die Bauchspeicheldrüse, die sogar das erste Organ war, das im Spektrum der IgG4-RD betroffen war.

Daher ist es notwendig, die differenzialdiagnostische Betrachtung der IgG4-RD in die Bewertung jedes Patienten mit Krankheiten einzubeziehen, deren Proliferation an der



primären Stelle eine Kompression benachbarter Strukturen verursacht, sowie bei sehr unspezifischen Zuständen, bei denen häufigere Hypothesen ausgeschlossen wurden. Weitere Studien sind erforderlich, um die IgG4-RD besser zu charakterisieren, da sich früher Manifestationen, die als andere Krankheiten angesehen wurden, heute im Spektrum der IgG4-RD befinden.

## BIBLIOGRAPHISCHE REFERENZEN

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. **Türk 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 erhalten: 03. August 2023.

Material von Fachkollegen genehmigt: 26. Dezember 2023.

Bearbeitetes Material von den Autoren genehmigt: 31. Januar 2024.

<sup>1</sup> Bachelor in Medicine at the Federal University of Amapá (UNIFAP). ORCID: 0000-0001-5366-663X. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1083418332031478>.

<sup>2</sup> Medizinstudent an der Bundesuniversität von Amapá (UNIFAP). ORCID: 0000-0002-3797-8200. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9535921049442818>.

<sup>3</sup> Medizinstudentin an der Bundesuniversität von Amapá (UNIFAP). ORCID: 0000-0002-4293-2821. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2957457330917059>.

<sup>4</sup> Medizinstudentin an der Bundesuniversität von Amapá (UNIFAP). ORCID: 0000-0003-4518-2920. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8169447371427223>.

<sup>5</sup> Medizinstudentin an der Bundesuniversität von Amapá (UNIFAP). ORCID: 0000-0003-4751-7712. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6911069085442715>.

<sup>6</sup> Beraterin. Biomedizinerin, Doktorin in Tropenkrankheiten, Professorin und Forscherin am Medizinkurs des Campus Macapá, Bundesuniversität von Amapá (UNIFAP), und im Postgraduiertenprogramm in Gesundheitswissenschaften (PPGCS UNIFAP), Vizepräsidentin für Forschung und Postgraduiertenstudium (PROPEPG) an der Bundesuniversität von Amapá (UNIFAP). ORCID: 0000-0001-5128-8903. Currículo Lattes: <https://lattes.cnpq.br/9314252766209613>.

<sup>7</sup> Promotion in Psychologie und klinischer Psychoanalyse. Promotion in laufender Kommunikation und Semiotik an der Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC/SP). Master in Religionswissenschaften an der Universidade Presbiteriana Mackenzie. Master in klinischer Psychoanalyse. Bachelor in Biowissenschaften. Bachelor in Theologie. Seit über 15 Jahren tätig in Wissenschaftsmethodik (Forschungsmethode) bei der Betreuung von wissenschaftlichen Arbeiten von Master- und Doktoranden. Spezialist für Marktforschung und Gesundheitsforschung. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2952-4337>. Lattes: <https://lattes.cnpq.br/2008995647080248>.

<sup>8</sup> Biologe, Doktor in Verhaltensforschung und -forschung, Professor und Forscher am Institut für Grundlagen-, Technik- und Technologiebildung von Amapá (IFAP), im Postgraduiertenprogramm für berufliche und technologische Bildung (PROFEPT IFAP) und im Postgraduiertenprogramm für Biodiversität und Biotechnologie des BIONORTE-Netzwerks (PPG-BIONORTE), Standort Amapá. ORCID: 0000-0003-0840-6307. Currículo Lattes: <https://lattes.cnpq.br/8303202339219096>.

<sup>9</sup> Biologe, Doktor in Tropenkrankheiten, Professor und Forscher am Fachbereich Sportwissenschaften der Bundesuniversität von Pará (UFPA). ORCID: 0000-0001-8059-5902. Currículo Lattes: <https://lattes.cnpq.br/1807260041420782>.

<sup>10</sup> Promotion in Gesundheitspflegewissenschaften an der Bundesuniversität Fluminense (UFF). Master in Gesundheitswissenschaften an der Bundesuniversität von São Paulo (UNIFESP); Spezialistin für Familienmedizin an der Universidade Estadual do Ceará, UECE, Brasilien; Spezialistin für Arbeitsmedizin an der Universidade Gama Filho, UGF, Brasilien; Spezialistin für Arbeitsmedizin und menschliche Ökologie an der Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Brasilien; Spezialistin für Innere Medizin am Hospital dos Servidores do Estado do Pará; Medizinstudium an der Universidade do Estado do Pará (UEAP). ORCID: 0000-0002-7742-144X. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8427706088023830>.