



SPETTRO DELLE MANIFESTAZIONI DELLA MALATTIA CORRELATA A IGG4: UNA REVISIONE DELLA LETTERATURA

ARTICOLO DI REVISIONE

MOREIRA, Danilo José Silva¹, OLIVEIRA, Vinicius Faustino Lima de², FONSECA, Juliana Brito da³, ROSSI, Karoline⁴, VASCONCELOS, Suzana dos Santos⁵, FECURY, Amanda Alves⁶, DENDASCK, Carla Viana⁷, DIAS, Claudio Alberto Gellis de Mattos⁸, OLIVEIRA, Euzébio de⁹, ARAÚJO, Maria Helena Mendonça de¹⁰

MOREIRA, Danilo José Silva *et al.* **Spettro delle manifestazioni della malattia correlata a IgG4: una revisione della letteratura.** Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Anno 09, Edizione 01, Volume 03, pp. 107-121. Gennaio 2024. ISSN: 2448-0959, Link di accesso: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/salute/malattia-correlata-a-igg4>, DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/salute/malattia-correlata-a-igg4

RIEPILOGO

La Malattia Correlata a IgG4 è una condizione linfoproliferativa dei plasmacellule, associata ad aumentati livelli di IgG4 e infiltrazione di cellule IgG4 positive nelle strutture colpite. A causa del suo ampio spettro di manifestazioni, ci sono ancora difficoltà nel diagnosticarla. Questo studio cerca di evidenziare le principali manifestazioni cliniche che fanno parte del suo spettro. Si tratta di una revisione della letteratura integrativa, descrittiva e con approccio qualitativo, condotta nelle basi di dati Embase, PubMed, SCIELO e *Web of Science*. Sono stati inclusi 38 articoli in questa revisione. Si osserva che la Malattia Correlata a IgG4 ha una presentazione clinica variabile, con relazioni in letteratura di interessamento in tutti gli organi e sistemi dell'organismo. Gli organi più colpiti sono il pancreas, le orbite oculari, le ghiandole salivari e lacrimali. Si nota che questa varietà di manifestazioni comporta diverse ripercussioni cliniche, che possono generare quadri complicati a causa della possibilità di colpire organi nobili.

Parole chiave: DR-IgG4, Autoimmunità, Immunoglobulina G.



1. INTRODUZIONE

Le Immunoglobuline (Ig), anche chiamate anticorpi, sono proteine sintetizzate dal sistema immunitario allo scopo di proteggere l'organismo. Possono essere suddivise in 5 classi: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Le immunoglobuline di tipo IgG possono essere ulteriormente suddivise in 4 sottoclassi: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 (Araújo et al., 2003; Fiocruz, 2022). La IgG4, nelle condizioni normali, corrisponde a meno del 5% del totale delle IgG, essendo la meno frequente (Suarez; Abril; Puerta, 2017).

La Malattia Correlata a IgG4 (DR-IgG4) è una condizione linfoproliferativa dei plasmacellule, associata ad aumentati livelli di IgG4 e infiltrazione di cellule IgG4 positive nelle strutture colpite. La progressione del processo infiammatorio porta generalmente allo sviluppo di fibrosi storiforme, formata da cellule fusiformi (Suarez; Abril; Puerta, 2017; Ito et al., 2019; Kawanami et al., 2021). L'infiltrazione osservata è caratterizzata dalla formazione di centri germinativi che aumentano la produzione di IgG4, e di conseguenza, elevano in modo sproporzionato i suoi livelli sierici rispetto alle altre classi di IgG (Perugino et al., 2018; Ito et al., 2019).

Dal 1892 si ha conoscenza di pazienti con disturbi compatibili con i reperti patologici della DR-IgG4. Tuttavia, questo concetto è stato proposto e accettato solo all'inizio del XXI secolo a Boston, ed è ancora in vigore oggi (Suarez; Abril; Puerta, 2017).

Poiché si tratta di una condizione scoperta di recente, non ci sono ancora studi sufficienti per stimarne la reale incidenza e prevalenza. La maggior parte di ciò che si sa sull'epidemiologia della malattia deriva dalla valutazione di serie di casi, che suggeriscono una maggiore frequenza di interessamento negli uomini, principalmente in individui di mezza età e anziani. Non c'è un consenso su una predilezione per determinate etnie, anche se i primi casi di pancreatite autoimmune sono stati riportati in asiatici (Suarez; Abril; Puerta, 2017; Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018; Wallace et al. 2019b).

I meccanismi coinvolti nella fisiopatologia della DR-IgG4 non sono completamente chiariti. Si ipotizza che un fattore ancora sconosciuto agisca come trigger per lo



sviluppo di una risposta immunitaria adattativa, che promuoverebbe l'infiltrazione di plasmacellule nell'organo colpito. La proteina galectin-3 è stata studiata in questo contesto perché si ritiene che agisca come bersaglio antigene. Alcuni autoanticorpi associati alla patogenesi includono: inibitore della tripsina anti-pancreatica, lattotransferrina e anticorpi anti-anidrase carbonica (Suarez; Abril; Puerta, 2017; Perugino et al., 2019; Tsuboi et al., 2020; Kawanami et al., 2021).

Le cellule T CD4+, in alcuni modelli, sarebbero coinvolte nella patogenesi della malattia perché producono mediatori che stimolerebbero lo sviluppo di fibrosi (Suarez; Abril; Puerta, 2017; Perugino et al., 2019; Ito et al., 2019). I risultati di uno studio condotto da Ito et al. (2019) hanno mostrato livelli aumentati di cellule T follicolari regolatorie (Tfr) nei pazienti con IgG4-RD rispetto ai pazienti sani, e hanno associato positivamente questo aumento con i livelli sierici di IgG4 e il numero di organi coinvolti.

Ci sono ancora grandi difficoltà nella diagnosi della DR-IgG4, dovute in parte ai vari modelli di interessamento che possiamo osservare (Wallace et al., 2019a). Questo studio si propone di evidenziare le principali manifestazioni cliniche che fanno parte dello spettro della DR-IgG4.

2. METODI

Si tratta di una revisione della letteratura integrativa di tipo descrittivo e con approccio qualitativo, condotta nelle basi di dati Embase, PubMed, *Science Direct* e *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e *Web of Science*.

Sono stati utilizzati quattro descrittori per la ricerca nella letteratura, ottenuti dalle piattaforme MeSH (*Medical Subject Headings*) e DeCS (*Descritores em Ciências da Saúde*). Nella prima sono stati selezionati "*Immunoglobulin G4-Related Disease*" e "*Immunoglobulin G*", mentre nella seconda "*Doença Relacionada a Imunoglobulina G4*" e "*Imunoglobulina G*". La ricerca nelle basi di dati elencate è stata effettuata combinando o utilizzando in modo isolato questi descrittori.

L'inclusione degli articoli per comporre questa revisione si è basata sull'applicazione dei seguenti criteri: produzione realizzata negli ultimi 6 anni e approccio focalizzato



sulla Malattia Relazionata a IgG4. Sono stati esclusi gli articoli la cui lingua era diversa da portoghese, inglese o spagnolo.

La scelta delle produzioni che integrano questa revisione è avvenuta in due fasi. In primo luogo, è stata effettuata la ricerca e successiva lettura dei titoli e degli abstract delle produzioni scientifiche trovate, selezionando quelle che rientravano nei criteri di inclusione. Successivamente, è stata effettuata una lettura del testo completo, finalizzata a selezionare gli articoli che sarebbero stati inclusi in questa revisione.

Su PubMed, sono stati utilizzati i descrittori "*Immunoglobulin G4-Related Disease*" e "*Immunoglobulin G*", ottenendo 239 risultati. Dopo l'applicazione dei criteri di inclusione ed esclusione, sono stati selezionati 42 articoli per una revisione dettagliata, di cui 29 sono stati inclusi in questa revisione. Su Science Direct, sono stati utilizzati i descrittori "*Immunoglobulin G4-Related Disease*" e "*Immunoglobulin G*", ottenendo 9 risultati. Di questi, 4 sono stati selezionati per una lettura dettagliata e, alla fine, tutti sono stati inclusi. La ricerca su Scielo con i descrittori "*Doença Relacionada a Imunoglobulina G4*" e "*Imunoglobulina G*" ha generato 1 risultato, che è stato selezionato per una lettura dettagliata, ma non è stato incluso in questa revisione. Su *Web of Science*, sono stati utilizzati i descrittori "*Immunoglobulin G4-Related Disease*" e "*Immunoglobulin G*", ottenendo 1 risultato, che è stato selezionato per una lettura dettagliata e, alla fine, incluso nello studio. Infine, la ricerca sulla piattaforma Embase con i descrittori "*Immunoglobulin G4-Related Disease*" e "*Immunoglobulin G*" ha generato 820 risultati, di cui 7 sono stati selezionati per una lettura dettagliata e 4 inclusi alla fine.

L'analisi degli studi inclusi è stata effettuata mediante la tabulazione dei seguenti dati di ciascun articolo in un foglio di calcolo del programma Microsoft Excel: autore(i), sistemi colpiti e manifestazioni. Alla fine, è stata effettuata una sintesi dei dati ottenuti in modo descrittivo e qualitativo.

3. RISULTATI E DISCUSSIONE

Dopo l'applicazione del metodo, sono stati inclusi in questo studio 38 articoli. Nel QUADRO 1, è possibile visualizzare la relazione dei tipi di interessamento in sistemi organici specifici.

QUADRO 1 - Principali organi e sistemi colpiti nello spettro della DR-IgG4 e le rispettive manifestazioni cliniche

Localizzazione	Manifestazioni	Riferimento
Reni	Nefrite tubulointerstiziale in 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
Sistema nervoso	Meningite ipertrofica DR-IgG4 Pachimeningite spinale dovuta a DR-IgG4 Pachimeningite ipertrofica con igroma subdurale policistico ed ematoma in DR-IgG4 Ipofisite correlata a DR-IgG4	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.
Polmoni	Pleurite DR-IgG4 DR-IgG4 polmonare DR-IgG4 polmonare con noduli tracheobronchiali Versamento pleurico causato da 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.
Orbita	Malattia oftalmica del sacco lacrimale dovuta a DR-IgG4 DRA-IgG4 oftalmico DR-IgG4 associato a malattia dell'occhio della tiroide	Aryasit <i>et al.</i> , 2021; Au <i>et al.</i> , 2020; Ye <i>et al.</i> , 2020.
Fegato	Atrofia epatica DR-IgG4 Epatite autoimmune DR-IgG4 Colangite sclerosante DR-IgG4	Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018; Chang <i>et al.</i> , 2020; Fujita e Hatta, 2020; Goodchild, Pereira e Webster, 2018; Matsumoto <i>et al.</i> , 2019; Minaga <i>et al.</i> , 2019.
Pancreas	Pancreatite autoimmune DR-IgG4	Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018; Matsumoto <i>et al.</i> , 2019.
Stomaco	DR-IgG4 gastroesofageo DRA-IgG4 gastrico	Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018; Khan <i>et al.</i> , 2020; Seo <i>et al.</i> , 2018; Skorus, Kenig e Mastalerz, 2018.



	Gastrite linfoplasmocítica in DR-IgG4	
Sistema vascolare	Aneurisma dell'aorta addominale Aortite Periaortite Arterite	Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018; Peng <i>et al.</i> , 2020; Prucha <i>et al.</i> , 2019.
Ovaia	DR-IgG4 ovarico	Akyol <i>et al.</i> , 2020; Alorjani <i>et al.</i> , 2020.
Testicolo	DR-IgG4 testicolari	Shams <i>et al.</i> , 2021.
Prostata	Prostatite IgG4-correlata	Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018.
Cavità orale	DR-IgG4 che circonda la mascella	Tong, Ng e Lo, 2017.
Testa e collo	Fibrosi angiocentrica eosinofila	Ahn e Flanagan, 2018.
Muscoli scheletrici	DR-IgG4 nei bicipiti	Özdel <i>et al.</i> , 2020.
Addome	Massa addominale Fibrosi retroperitoneale Mesenterite sclerosante	Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018; Olmos <i>et al.</i> , 2021.
Pelle	IgG4 DR-cutanei Pseudolinfoma cutaneo in DR-IgG4	Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018; Ishimoto <i>et al.</i> , 2021.
Petto	Mediastinite sclerosante in DR-IgG4 Mastite sclerosante DR-IgG4 Pseudotumori infiammatori della mammella dovuti a DR-IgG4 Pericardite costrittiva correlata a IgG4	Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018.
Tiroide	Malattia della tiroide correlata a IgG4 e Tiroidite fibrosa di Hashimoto	Al-Mujaini <i>et al.</i> , 2018.

Fonte: Elaborato dagli autori (2023).

3.1 ASPETTI CLINICI

La DR-IgG4 ha una presentazione clinica variabile, che può coinvolgere un singolo organo o diversi, in modo sincrono o metacronico. L'evoluzione di solito non è acuta,



quindi sintomi come febbre, prostrazione, sensazione di malessere, sudorazione notturna e persino perdita di peso sono rari (Al-Mujaini et al., 2018; Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

In ambito clinico, si verificano sintomi legati all'allergia, linfadenopatia e formazioni tumorali in una parte considerevole dei pazienti, che possono presentare livelli elevati di IgE ed eosinofilia nel sangue periferico (Al-Mujaini et al., 2018; Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018). Molte delle manifestazioni cliniche che si osservano nei pazienti con DR-IgG4 sono associate all'effetto compressivo della massa tumorale su strutture adiacenti, nonché sull'organo stesso colpito (Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

3.2 PRINCIPALI ORGANI COLPITI

In generale, gli organi più comunemente colpiti sono il pancreas, l'orbita, le ghiandole salivari e le ghiandole lacrimali (Al-Mujaini et al., 2018). Tuttavia, possono verificarsi coinvolgimenti in altri siti, come quelli menzionati nella TABELLA 1, considerando che la DR-IgG4 può verificarsi virtualmente in qualsiasi organo e che i quadri precedentemente considerati come appartenenti ad altre malattie sono oggi classificati all'interno dello spettro della DR-IgG4 (Al-Mujaini et al., 2018; Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

La DR-IgG4 è stata segnalata principalmente nei coinvolgimenti pancreatici, nella pancreatite autoimmune (PAI) di tipo 1, le cui evidenze istopatologiche indicano pancreatite sclerosante linfoplasmocitica. Una caratteristica della PAI associata alla DR-IgG4 è il coinvolgimento di altre strutture come reni, vie biliari, fibrosi peritoneale, linfonodi e orbita oculare. Il coinvolgimento epatico da DR-IgG4 e del sistema di dotti biliari, nella maggior parte dei casi, è associato alla PAI di tipo 1 (Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018; Cargill et al., 2019).

Il sistema nervoso presenta una maggiore incidenza di casi in strutture specifiche. Quando si verifica nelle meningi, il quadro è quello di una pachimeningite ipertrofica, che può causare sintomi come cefalea, convulsioni o sintomi legati a specifiche NC, come deficit visivi, motori, sensitivi, tra gli altri. Nei casi in cui è presente una DR-IgG4



nell'ipofisi, i sintomi dipendono da alcune caratteristiche della massa come la sua posizione e dimensione, ma in generale si verificano deficienze ormonali ipofisarie (Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

Per quanto riguarda il coinvolgimento delle ghiandole lacrimali e salivari, la vecchia malattia di Mikulicz ha subito un aggiornamento della nomenclatura, in modo che, quando il sito è la ghiandola lacrimale, si parla di dacrioadenite da DR-IgG4, mentre nel caso di infiammazione delle ghiandole salivari, la nomenclatura è diventata sialoadenite da DR-IgG4. Clinicamente, in questi casi si verifica di solito la coesistenza di PAI di tipo I, nefrite interstiziale e anticorpi negativi come anti-RO, anti-LA, antinucleare e fattore reumatoide (Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

Ancora in topografia cranica, anche se in casi rari descritti, sono stati segnalati coinvolgimenti dell'orecchio, del naso e della gola. La manifestazione della DR-IgG4 nasale può presentarsi come una massa invasiva di carattere distruttivo, anche nelle strutture ossee circostanti, o con un modello infiltrativo plasmacellulare (Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

Nel coinvolgimento orbitale della DR-IgG4, di solito la manifestazione è una malattia in entrambe le orbite, indolore, con sintomatologia associata alla presenza della massa nella regione. Può coinvolgere strutture come ghiandole e dotti lacrimali, sclera, muscolatura extraoculare, tessuti molli locali e strutture nervose come il nervo trigemino (Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018; Au et al., 2020).

Per quanto riguarda il coinvolgimento tiroideo nella DR-IgG4, attualmente si tratta della tireoidite di Reidel e della tireoidite di Hashimoto fibrosante. La tireoidite di Reidel consiste in una malattia infiltrativa fibro-sclerotica cronica, che lascia il paziente con la tiroide dall'aspetto indurito, mentre nella tireoidite di Hashimoto fibrosante, è caratterizzata da strati di fibrosi e infiltrazioni plasmacellulari IgG4 positive (Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018; Wu; Sun, 2019).

Nei reni, nel contesto della DR-IgG4, ci sono due scoperte più comuni che sono la nefrite tubulo-interstiziale e la glomerulonefrite membranosa, che si manifestano



cl clinicamente a causa della disfunzione renale. Nella DR-IgG4 renale, si verifica distruzione tubulare e atrofia. Il modello istologico estoriforme di fibrosi con buona delimitazione dei margini aiuta nella differenziazione tra la DR-IgG4 e altre forme primarie di coinvolgimento renale (Zheng; Teng; Li, 2017; Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

Nei polmoni, la DR-IgG4 si manifesta con sintomatologia non specifica e il paziente presenta dolore toracico, dispnea e tosse. La DR-IgG4 può presentarsi come malattia interstiziale o come un pseudotumore, che può essere verificato con esami di imaging (Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

I coinvolgimenti della DR-IgG4 nel tratto gastrointestinale (TGI) si presentano con infiltrazione fibrosa e ispessimento della parete del TGI, così come pseudotumori. L'esofagite e la gastrite nella DR-IgG4 sono citate nella letteratura con una maggiore incidenza, anche se nel caso dell'esofago è considerata rara. La presenza di neoplasie deve essere esclusa (Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

La DR-IgG4 può ancora coinvolgere strutture retroperitoneali, nella maggior parte dei casi con caratteristiche di infiammazione cronica e infiltrativa. La sintomatologia è associata alla struttura anatomica coinvolta, così come alla sua espansione verso le adiacenze, raggiungendo reni e vena cava inferiore per compressione. Periaortiti e periarteriti nella DR-IgG4 si verificano più comunemente nell'aorta addominale, nelle arterie iliache, renali e mesenteriche, e possono evolvere in una complicanza comune in questi casi, che è l'aneurisma infiammatorio (Al-Mujaini et al., 2017; Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

Nel caso di linfadenopatia nella DR-IgG4, può verificarsi in una topografia specifica o in forma generalizzata, essere indolore e di dimensioni variabili fino a 5 centimetri. La DR-IgG4 nei linfonodi ha diagnosi differenziali come linfoma, infezioni, neoplasie, tra gli altri (Al-Mujaini et al., 2018; Obiorah; Velasquez; Özdemirli, 2018).

Altri coinvolgimenti elencati nella TABELLA 1 come DR-IgG4 nelle gonadi, prostata, pelle, cavità orale e muscolatura scheletrica hanno avuto pochi studi e casi riportati



nella letteratura consultata. Per quanto riguarda la muscolatura scheletrica, una pubblicazione turca di Özdel et al. (2020) ha sottolineato che il caso riportato da loro è il primo in pazienti pediatrici. In un altro studio turco, Akyol et al. (2020) hanno riportato un coinvolgimento ovarico bilaterale, con coinvolgimento peritoneale in una paziente di 58 anni. Tong, Ng e Lo (2017) hanno riportato un caso di coinvolgimento mandibolare in una donna di 46 anni a Hong Kong.

4. CONCLUSIONE

Si nota la vasta gamma di manifestazioni della DR-IgG4, che variano per quanto riguarda l'impatto clinico associato, ma che possono caratterizzare quadri complicati a causa della possibilità di coinvolgimento di organi nobili del corpo umano, comprese strutture del sistema nervoso centrale, fegato e reni. Inoltre, il vasto spettro di condizioni riportate in letteratura può suggerire che virtualmente tutti i sistemi organici siano suscettibili, anche se si è osservato, dall'analisi della letteratura, un maggiore coinvolgimento dei tessuti ghiandolari, in particolare il pancreas che, tra l'altro, è stato il primo organo coinvolto nello spettro delle manifestazioni della DR-IgG4.

Pertanto, diventa necessario includere la diagnosi differenziale della DR-IgG4 nella valutazione di ogni paziente con malattie il cui proliferare nel sito primario provoca compressione delle strutture adiacenti, così come quadri molto aspecifici in cui sono state escluse ipotesi più comuni. Sono necessari ulteriori studi per una migliore caratterizzazione della DR-IgG4, visto che manifestazioni che un tempo venivano considerate altre malattie si trovano oggi all'interno dello spettro della DR-IgG4.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

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 Oftalmol 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.

Materiale ricevuto: 03 agosto 2023.

Materiale approvato dai pari: 26 dicembre 2023.

Materiale editato approvato dagli autori: 31 gennaio 2024.

¹ Laureando in Medicina presso l'Università Federale dell'Amapá (UNIFAP). ORCID: 0000-0001-5366-663X. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1083418332031478>.

² Laureando in Medicina presso l'Università Federale dell'Amapá (UNIFAP). ORCID: 0000-0002-3797-8200. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9535921049442818>.

³ Laureanda in Medicina presso l'Università Federale dell'Amapá (UNIFAP). ORCID: 0000-0002-4293-2821. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2957457330917059>.

⁴ Laureanda in Medicina presso l'Università Federale dell'Amapá (UNIFAP). ORCID: 0000-0003-4518-2920. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8169447371427223>.

⁵ Laureanda in Medicina presso l'Università Federale dell'Amapá (UNIFAP). ORCID: 0000-0003-4751-7712. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6911069085442715>.

⁶ Orientatrice. Biomedica, Dottore in Malattie Tropicali, Professoressa e ricercatrice presso il Corso di Medicina del Campus Macapá, Università Federale dell'Amapá (UNIFAP), e del Programma di Post-laurea in Scienze della Salute (PPGCS UNIFAP), Prorettore per la Ricerca e la Post-laurea (PROPESPG) dell'Università Federale dell'Amapá (UNIFAP). ORCID: 0000-0001-5128-8903. Currículo Lattes: <https://lattes.cnpq.br/9314252766209613>.

⁷ Dottorato in Psicologia e Psicanalisi Clinica. Dottorato in corso in Comunicazione e Semiotica presso la Pontificia Università Cattolica di San Paolo (PUC/SP). Laurea Magistrale in Scienze delle Religioni presso l'Università Presbiteriana Mackenzie. Laurea Magistrale in Psicanalisi Clinica. Laurea in Scienze Biologiche. Laurea in Teologia. Ha più di 15 anni di esperienza con Metodologia Scientifica (Metodo di Ricerca) nell'Orientamento alla Produzione Scientifica di Dottorandi e Dottorati. Esperto in Ricerche di Mercato e Ricerche nell'ambito della Salute. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2952-4337>. Lattes: <https://lattes.cnpq.br/2008995647080248>.



⁸ Biologo, Dottore in Teoria e Ricerca del Comportamento, Professore e ricercatore presso l'Istituto di Istruzione di Base, Tecnica e Tecnologica dell'Amapá (IFAP), del Programma di Laurea Magistrale in Educazione Professionale e Tecnologica (PROFEPT IFAP) e del Programma di Laurea Magistrale in Biodiversità e Biotecnologia della Rete BIONORTE (PPG-BIONORTE), polo dell'Amapá. ORCID: 0000-0003-0840-6307. Currículo Lattes: <https://lattes.cnpq.br/8303202339219096>.

⁹ Biologo, Dottore in Malattie Tropicali, Professore e ricercatore presso il Corso di Educazione Fisica dell'Università Federale del Pará (UFPA). ORCID: 0000-0001-8059-5902. Currículo Lattes: <https://lattes.cnpq.br/1807260041420782>.

¹⁰ Dottoranda in Scienze della Cura della Salute presso l'Università Federale Fluminense (UFF). Laureata Magistrale in Scienze della Salute presso l'Università Federale di San Paolo (UNIFESP); Specializzata in Medicina di Famiglia presso l'Università Statale del Ceará, UECE, Brasile; Specializzata in Medicina del Lavoro presso l'Università Gama Filho, UGF, Brasile; Specializzata in Salute del Lavoratore ed Ecologia Umana presso la Fondazione Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Brasile; Specializzata in Medicina Clinica presso l'Ospedale dei Servitori dello Stato del Pará; Laureata in Medicina presso l'Università dello Stato del Pará (UEAP). ORCID: 0000-0002-7742-144X. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8427706088023830>.