

Enfermedad relacionada con Inmunoglobulina G4: Hallazgos imagenológicos

Disease related to IgG4: Imaging findings

Mario I. Cárdenas-Vargas^{1*} y Mario I. Ortiz²

¹Hospital General de Pachuca, Pachuca; ²Área Académica de Medicina, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Hidalgo, México

RESUMEN

La enfermedad relacionada con Inmunoglobulina G4 (ER-IgG4) es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida, donde la excesiva producción de inmunoglobulina de la subclase de IgG4 activa un estado crónico de inflamación que afecta a diferentes órganos en un grado variable, lo que produce un amplio espectro de signos y síntomas. El depósito de complejos inmunes de IgG4 en diferentes membranas y la activación de la vía alterna del complemento resulta en el desarrollo de fibrosis. Si el diagnóstico se retrasa, esta fibrosis desarrollará una alta morbilidad y mortalidad. El tratamiento es a base de esteroides, que son la primera línea en el tratamiento. Las alteraciones relacionadas con la ER-IgG4 se han identificado en varios órganos: páncreas, conductos biliares, glándulas salivales, glándulas lacrimales, pulmón, hígado, retroperitoneo, riñones y aorta. La radiología tiene un papel muy importante en el diagnóstico, ya que permite evaluar con precisión los cambios morfológicos que sugieren el diagnóstico, al igual que permite conocer a través del tiempo la respuesta al tratamiento.

Palabras clave: Enfermedad relacionada con IgG4. Inmunoglobulina. Enfermedad autoinmune.

Correspondencia:

*Mario Iván Cárdenas-Vargas

E-mail: drmarioradiologo@yahoo.com.mx

Recibido: 26-02-2019

Aceptado: 02-04-2019

DOI: 10.24875/ARM.19000110

1665-2118/©2019 Sociedad Mexicana de Radiología e Imagen, AC. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Immunoglobulin G4 related disease (IgG4-RD) is an autoimmune disease of unknown etiology, where the excessive production of immunoglobulin from the IgG4 subclass, activates a chronic state of inflammation that affects different organs to variable ranks, producing a wide spectrum of signs and symptoms. The deposit of immune complexes of IgG4 in different membranes and the activation of the alternative pathway of complement results in the development of fibrosis. If the diagnosis is delayed this fibrosis will develop a high morbidity and mortality. The treatment is based on steroids, which are the first line in the treatment. The alterations related to IgG4-RD have been identified in several organs: pancreas, bile ducts, salivary glands, lacrimal glands, lung, liver, retroperitoneum, kidneys and aorta. Radiology plays a very important role in the diagnosis since it allows to accurately evaluate the morphological changes that suggest the diagnosis, as well as to know the response to treatment over time.

Key words: Immunoglobulin G4 related disease. Immunoglobulin. Autoimmune disease.

OBJETIVO

Entender los conceptos básicos de la enfermedad, conocer los sitios más importantes de afección, identificar las imágenes clave que ayudarán a los radiólogos a sospechar la enfermedad, determinar la importancia de trabajar en estrecha colaboración con los médicos en el manejo de estos pacientes.

INTRODUCCIÓN**Características clínicas y etiología**

La clave para sospechar esta enfermedad es el aspecto tumoral en uno o más órganos que hace pensar en la presencia de cáncer. El crecimiento de los órganos puede ser detectable fácilmente en el examen físico (glándulas lacrimales o salivales, adenopatías o crecimiento de la tiroides) o de igual forma puede visualizarse de forma incidental en estudios de imagen (páncreas, hígado, bazo o riñones).

Las lesiones multiorgánicas pueden ocurrir sincrónica o metacrónicamente en un mismo paciente¹⁻⁴.

Generalmente, la enfermedad relacionada con inmunoglobulina (ER-IgG4) tiene un amplio rango de edad. Se han descrito numerosos casos con pacientes de diferentes edades, que varían entre la segunda y la novena décadas de la vida⁵. Los hombres se ven afectados más a menudo y con mayor intensidad que las mujeres^{6,7}. Todos ellos comparten los mismos hallazgos histopatológicos. La enfermedad suele responder bien al tratamiento con corticoides. Hasta la fecha no hay criterios de diagnóstico válidos a nivel internacional. La hipótesis fisiopatológica y los enfoques terapéuticos también continúan en discusión^{5,8,9}. El punto clave en esta patología es la infiltración de IgG4 a las células plasmáticas. Actualmente no se conoce el mecanismo exacto de cómo esta gammaglobulina inicia el mecanismo que conlleva a una inflamación sistémica. Se cree que el depósito de complejos inmunes de IgG4 en

diferentes membranas, como el endotelio de los vasos, conductos biliares, conductos de las glándulas, capas de la piel o membrana basal del riñón, son la causa del daño histológico^{10,11}. Existen otras enfermedades como el asma, la dermatitis atópica, algunas enfermedades parasitarias (helminCIAS), el pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo en las que los antígenos exógenos son los responsables de la alta concentración sérica de IgG4 y de la formación de complejos inmunes, sin embargo, en la ER-IgG4 no se han encontrado antígenos exógenos ni endógenos que den origen a esta respuesta inmunológica^{10,12-15}.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión en la base de datos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de todos los pacientes mayores de edad con diagnóstico histopatológico de ER-IgG4 hasta diciembre de 2017 y que contaran con expediente radiológico digital activo. Se obtuvieron 15 pacientes con estos criterios. De estos pacientes, se seleccionaron las imágenes más representativas de los distintos niveles de alteración orgánica. Se realizó una revisión bibliográfica en PubMed utilizando diferentes encabezados de temas médicos, *Medical Subject Headings* (MeSH) para el sustento bibliográfico del presente artículo de revisión.

RESULTADOS

Principales hallazgos en imagen

La ER-IgG4 tiene una amplia variedad de hallazgos por imagen. La mayoría están

también presentes en otras patologías que se consideran entidades clínicas diferentes, por lo tanto, los criterios de imagen no son diagnósticos por sí mismos, sino que en el contexto clínico adecuado son muy útiles para ayudar a establecer este diagnóstico¹⁶.

Páncreas

Debido a la alta incidencia de pancreatitis autoinmune (PA) en los pacientes con sospecha de ER-IgG4, debemos buscar intencionadamente alteraciones en el páncreas. La PA es una forma de pancreatitis que se caracteriza por hipergammaglobulinemia e histológicamente por inflamación linfoplasmocitaria del páncreas. En el examen microscópico se pueden encontrar distintos grados de fibrosis, infiltración linfocítica intensa, neutrófilos y células plasmáticas dispersas. De igual forma, se puede encontrar vasculitis obliterante. La inmunohistoquímica es positiva para células plasmáticas IgG4^{6,17,18}.

Imagenológicamente, el páncreas se visualiza como «páncreas en salchicha» (Fig. 1). Esta es la apariencia típica de esta enfermedad, es decir, el páncreas presenta un aumento generalizado del tamaño. En algunos pacientes, el crecimiento no es difuso sino más bien localizado. Este crecimiento focal puede ocluir el conducto biliar en su porción pancreática. Al generar esta oclusión, la imagen puede ser fácilmente confundida con una masa pancreática. Es por esta razón que se debe realizar un examen clínico y serológico para descartar malignidad en estos pacientes antes de realizar el diagnóstico de ER-IgG4. También se ha encontrado que el incremento del tamaño focal puede ocurrir a nivel del cuerpo o

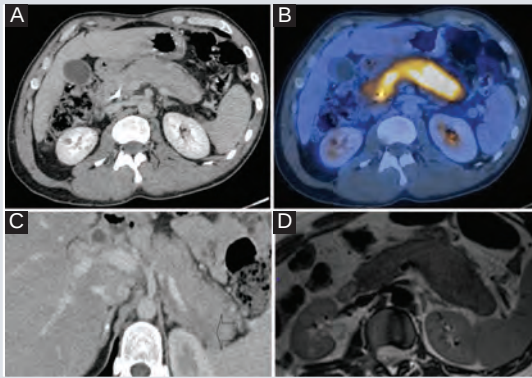


FIGURA 1. Hallazgos por imagen del páncreas. **A:** Corte axial de tomografía computarizada en fase venosa. **B:** Tomografía por emisión de positrones con tomografía multicorte, imagen típica de pancreatitis por inmunoglobulina (IgG4) con hipermetabolismo generalizado en el parénquima pancreático. **C:** Fase pancreática que muestra incremento del tamaño de la cola del páncreas, con hipodensidad periférica (flecha). **D:** Forma típica de «páncreas en salchicha».

cola pancreáticos, y este aumento focalizado del tamaño puede ser la única anomalía morfológica en los pacientes con ER-IgG4. En algunos pacientes con diagnóstico ya establecido de ER-IgG4, el páncreas puede tener un aspecto completamente normal. Algunos de estos pacientes se presentan con dilatación irregular del conducto pancreático principal (aspecto arrosariado). Todas estas características imagenológicas pueden ser adecuadamente visualizadas con tomografía computarizada (TC) o imágenes por resonancia magnética (RM). La utilización de contraste intravenoso, ya sea yodado para la TC o con gadolinio para la RM, sirve para visualizar zonas de hipoperfusión. A pesar de la utilización de medios de contraste, no es posible diferenciar estas lesiones de un tumor pancreático. De aquí, la importancia del contexto clínico de los pacientes¹⁸⁻²⁴. La tomografía por emisión de positrones con tomografía multicorte (PET/CT) es una técnica de diagnóstico de imagen en la cual se aplica al

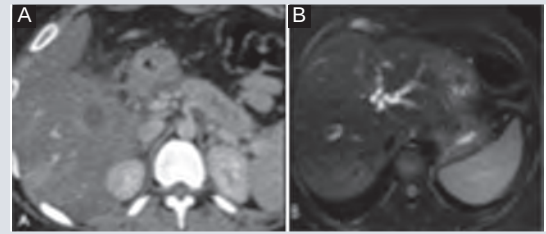


FIGURA 2. El pseudotumor inflamatorio. **A:** Corte axial de una tomografía computarizada con contraste intravenoso en fase venosa. Se observa imagen hipodensa, redonda y con pobre realce en el hígado en un paciente con enfermedad relacionada con inmunoglobulina (ER-IgG4), lo que sugiere la presencia de un pseudotumor inflamatorio. **B:** Resonancia magnética donde se observa dilatación irregular biliar intrahepática izquierda.

paciente un radiofármaco, habitualmente ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (FDG), que nos permite obtener información metabólica que no es posible identificar en otras técnicas de imagen. Es una herramienta que nos permite evaluar los procesos inflamatorios en los diferentes órganos que se presentan en la ER-IgG4 y, de igual forma, sirve para evaluar la respuesta a tratamiento²⁵.

Hígado y vía biliar

La lesión hepática clásica en ER-IgG4 es el pseudotumor inflamatorio (Fig. 2). Esta lesión ya era conocida antes de ser asociada con la ER-IgG4. Alguna vez fue considerada una lesión hepática muy poco frecuente de etiología desconocida. Hace años, los pacientes eran sometidos a cirugía como tratamiento primario. Ahora, estas lesiones deben tener seguimiento porque no existe riesgo potencial de malignidad, aunque en las imágenes por TC y RM pueden parecer claramente de etiología maligna, histológicamente solo presentan fibrosis en grados variables. Estas lesiones pueden aparecer como masas redondas e

hipodensas en la tomografía con pobre o nulo reforzamiento con el medio de contraste²⁶.

Se ha demostrado que algunos pacientes con hepatitis autoinmune (HAI) comparten características clínicas y patológicas con la pancreatitis autoinmune, tales como niveles séricos altos de IgG e infiltración linfoplasmocitaria, lo que sugiere la presencia de alteraciones inmunológicas. Chung, et al. propusieron que la HAI con la presencia de IgG4 en la biopsia hepática puede ser parte del espectro de la ER-IgG4, sin embargo, los pacientes seleccionados en el estudio presentaron elevación de la IgG4 en la biopsia hepática, pero cantidades normales en el suero sanguíneo y no presentaron alteraciones sistémicas, por lo tanto, aún no está claro si la HAI puede considerarse dentro del espectro de enfermedades que se presentan en la ER-IgG4 o si es una entidad completamente diferente²⁶⁻²⁸.

La colangitis esclerosante es otra de las características clínicas de la ER-IgG4. Se puede observar afección unilateral o bilateral del árbol biliar, lesiones intra o extrahepáticas. En los estudios de imagen se observan zonas de estenosis de diferentes longitudes y dilatación de los conductos biliares, se puede encontrar engrosamiento de la pared del conducto biliar. Estos cambios morfológicos se presentan en los pacientes con colangitis esclerosante primaria, por lo cual se debe de mantener en mente al realizar el diagnóstico diferencial. La colangitis esclerosante se sospecha cuando el paciente presenta ictericia y síntomas de hiperbilirrubinemia^{29,30}.

La morfología de los conductos biliares puede ser adecuadamente evaluada con ultrasonido,

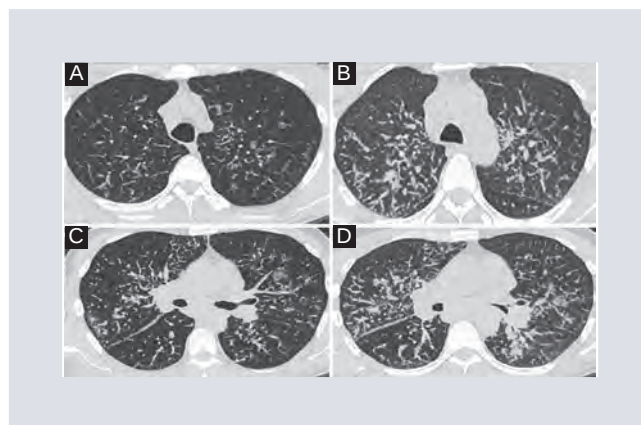


FIGURA 3. Tomografía en ventana para pulmón. Inspiración (A) y espiración (B). Se observan los nódulos bilaterales apicales y engrosamiento de la trama broncovascular y septos interlobulillares. Esto correspondería al tipo 1 y 4 de la enfermedad pulmonar en enfermedad relacionada con inmunoglobulina (IgG4). C y D: Corte a nivel de los bronquios principales en donde se aprecia un engrosamiento difuso bilateral de la trama broncovascular y septos interlobulares, múltiples imágenes nodulares de predominio izquierdo.

en donde encontraremos conductos biliares dilatados. A la aplicación de Doppler, estas estructuras permanecen sin flujo ni espectro. En la TC y la RM se puede evaluar con precisión la morfología de las vías biliares y verificar este aspecto de estenosis con zonas de dilatación característico en estos pacientes. La estenosis de la vía biliar se observa en la mayoría de los pacientes con PA, debido al efecto de masa por la compresión extrínseca de la cabeza del páncreas y de la fibrosis de la vía biliar propia del proceso inflamatorio crónico que ha sufrido. Después del tratamiento con esteroides, hay mejoría clínica y radiológica de los conductos biliares a diferencia de los pacientes con colangitis esclerosante primaria que no muestran mejoría con este tratamiento^{30,31}.

Pulmón

Los pulmones también pueden verse afectados en esta entidad clínica (Fig. 3). En un estudio reciente³² se analizaron los patrones



FIGURA 4. A: Glándulas salivales y lagrimales. B: Se observa el agrandamiento difuso bilateral y simétrico de las parótidas y las glándulas submandibulares con realce homogéneo tras la administración de contraste intravenoso. C: Se observa engrosamiento simétrico y bilateral de las glándulas lagrimales en un paciente con síndrome de hiper-IgG4 sin disfunción de las glándulas. En este paciente el síndrome de Sjögren se sospechó de forma inicial.

básicos de la afección pulmonar en estos pacientes. Las enfermedades pulmonares pueden ser clasificadas en cuatro grandes patrones: 1) el tipo nodular sólido (incluidas las masas), 2) el tipo con radioopacidad redonda en vidrio esmerilado, 3) el tipo intersticial alveolar (visualizado como panal de abeja, bronquiectasias difusas), y 4) el tipo broncovascular (engrosamiento de paquetes broncovasculares y septos interlobulares). Por lo tanto, siempre se deben buscar estas anomalías en los pacientes con sospecha o diagnóstico de ER-IgG4, y tratar de clasificarlos en uno de estos patrones. En el análisis histológico, las lesiones nodulares solitarias consisten en un infiltrado difuso linfoplasmocitario con fibrosis. La diferencia en la localización de la fibrosis y la infiltración linfoplasmocitaria se corresponde exactamente con los hallazgos de imagen, por ejemplo, en las lesiones tipo 2 este infiltrado se encuentra en el intersticio alveolar, en las tipo 4, en el intersticio peribronquiolar o interlobular^{32,33}.

Glándulas salivales y lagrimales

El daño de las glándulas salivales en este síndrome se manifiesta como sialoadenitis

esclerosante. Clínicamente, los pacientes presentan engrosamiento e inflamación indolora de las glándulas salivales de forma bilateral (Fig. 4). Histológicamente, la sialoadenitis esclerosante muestra marcada infiltración difusa de linfocitos y células plasmáticas y fibrosis periductal. Se pueden ver grados variables de atrofia y destrucción de los acinos con reemplazo de tejido fibrótico. La arquitectura ductal puede ser interrumpida en algunos casos³⁴.

Cuando se encuentra a un paciente con sospecha de sialoadenitis esclerosante, es importante tener en cuenta la posibilidad de que el paciente puede potencialmente ser diagnosticado con ER-IgG4, por lo que se está obligado a buscar afección en otros órganos. Existen algunas patologías que deben estar en el diagnóstico diferencial, sin embargo, con frecuencia, es difícil distinguir entre estas a causa de la superposición de características. Actualmente se encuentra bajo investigación que todas estas enfermedades pertenecen a un mismo grupo con una etiología común y con diferente presentación clínica^{7,35}. La enfermedad de Mikulicz es un tumor benigno en donde los pacientes presentan dolor e inflamación crónica de las glándulas lagrimales y salivales. El tumor de Kuttner también es una

enfermedad inflamatoria crónica de las glándulas salivales, que a menudo afecta solo a una glándula submandibular^{5,36-38}.

En la imagen con TC o RM, las parótidas, glándulas salivales y submandibulares pueden mostrar agrandamiento difuso. Las imágenes contrastadas, por lo general, presentan realce homogéneo, lo que indica una característica de benignidad. La medicina nuclear (galio 67) se puede utilizar cuando existe sospecha de malignidad, en las lesiones de ER-IgG4 no hay captación anormal, lo que demuestra agrandamiento benigno de estas glándulas^{37,39,40}.

Las glándulas lagrimales también pueden verse afectadas, por lo general aparecen con agrandamiento difuso. Con contraste intravenoso, por lo general, presentan realce homogéneo. El incremento de tamaño de estas glándulas no se correlaciona con el grado de xeroftalmia. Esta es una de las características clínicas importantes en los pacientes con ER-IgG4. El agrandamiento difuso bilateral de las glándulas lagrimales y función normal debe orientar al diagnóstico de ER-IgG4⁷. En los pacientes con disfunción lagrimal clínicamente evidente y los mismos hallazgos de imagen (agrandamiento difuso), se debe considerar en primer lugar el síndrome de Sjögren antes que ER-IgG4^{34,36,37,40}.

Fibrosis retroperitoneal

Los pacientes con ER-IgG4 pueden presentar fibrosis retroperitoneal (Fig. 5). Esta condición clínicamente suele presentarse con malestar general, dolor abdominal, fatiga, fiebre y pérdida de peso. En el 10 a 20% de los casos,

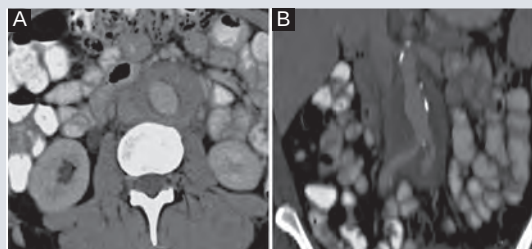


FIGURA 5. Fibrosis retroperitoneal en un paciente con enfermedad relacionada con inmunoglobulina (IgG4). Corte axial (A) y corte coronal (B). Se observa la masa que envuelve la aorta, las arterias ilíacas y los uréteres. Nótese la dilatación aneurismática y las placas de calcio en la pared de la aorta. El paciente desarrolló insuficiencia renal aguda provocada por la compresión de ambos uréteres.

los pacientes tienen anticuerpos antinucleares positivos, lo cual sugiere la naturaleza autoinmune de la enfermedad. Esta patología responde bien al tratamiento con glucocorticoides, pero dependerá del grado de fibrosis que se presente, una vez que se ha establecido histológicamente que la fibrosis predomina en el tejido, la cirugía es el tratamiento de elección para resolver los síntomas³⁷⁻³⁹. En la TC sin medio de contraste, la densidad es similar a la de los músculos, por lo que se describe como una masa de tejidos blandos. La TC es adecuada para valorar la respuesta al tratamiento, sin embargo, no puede distinguir fibrosis de la enfermedad activa. En la RM las lesiones son hipointensas en T1 e hiperintensas en T2, continúa como el estudio de elección en pacientes con insuficiencia renal o aquellos que presenten reacciones alérgicas al medio de contraste yodado⁴¹⁻⁴³.

Riñón

También existen alteraciones renales dentro de la ER-IgG4. En general, las lesiones renales

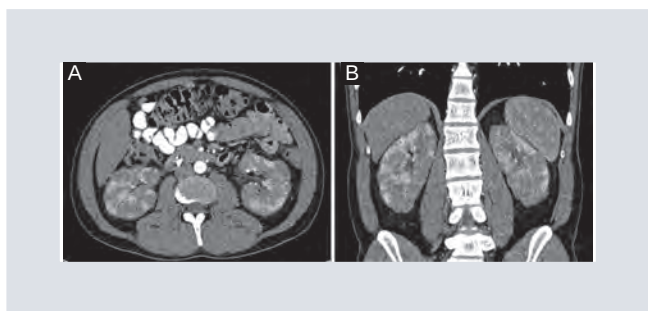


FIGURA 6. Lesión renal en enfermedad relacionada con inmunoglobulina (IgG4). Corte axial (A) y corte coronal (B) de una tomografía computarizada con contraste intravenoso en fase arterial. Se observan imágenes hipodensas de aspecto redondo que afectan la corteza renal.

relacionadas con IgG4 se encuentran en la TC como pequeñas lesiones corticales hipodensas redondas o en forma de cuña en las fases contrastadas de la TC (Fig. 6). En la RM con gadolinio, las lesiones renales pueden aparecer iso/hipointensas en las imágenes potenciadas en T1 y T2, debido a la densa infiltración celular y fibrosis. Las lesiones renales pueden ser reversibles, esto dependerá del grado de fibrosis al momento del diagnóstico⁴⁴.

DISCUSIÓN

La ER-IgG4 es una entidad relativamente nueva, que hoy en día ha cobrado interés su estudio por el amplio espectro de signos y síntomas clínicos, los cuales están en función de los órganos afectados. Se puede confundir fácilmente con otras enfermedades, sin embargo, se debe sospechar cuando los pacientes no encajan completamente con las características bien establecidas de las diferentes patologías que conforman el diagnóstico diferencial. Hay que tener en cuenta que una de las principales diferencias es que la ER-IgG4 responde bien al tratamiento con esteroides cuando se trata a tiempo, a diferencia

de las distintas enfermedades de las cuales se intenta diferenciar. El diagnóstico puede ser verificado por histología y análisis de sangre, los cual suele ser relativamente simple. Si el diagnóstico se retrasa o no se sospecha, la fibrosis avanzará hasta provocar alta morbi-mortalidad en los pacientes.

CONCLUSIÓN

Actualmente, la radiología tiene un papel muy importante en el diagnóstico de esta patología. Conocer los cambios morfológicos que se presentan tanto en la TC como en la RM permitirá al médico diagnosticar correctamente estos pacientes, e incluso a tener en cuenta esta patología cuando se hayan descartado todas las posibilidades. La regresión de los hallazgos radiológicos sugiere que el tratamiento ha sido adecuado y que se pueden esperar buenos resultados a largo plazo, y en algunos pacientes la cura llega a ser definitiva.

AGRADECIMIENTOS

- Dr. Jorge Vázquez Lamadrid. Jefe del Departamento de Radiología e Imagen del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
- Ai-Lan Hitandhui Barrientos Priego. Médico Adscrito del Área de Radiología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe ninguna relación financiera o personal con otras

personas u organizaciones que pudieran dar lugar a un conflicto de intereses en relación al presente artículo que se remite para publicación.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que no se recibió patrocinio para llevar a cabo éste artículo.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M, Stone JH. IgG4-related disease: Advances in the diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(2):261-78.
2. Charrow A, Imadojemu S, Stephen S, Ogunleye T, Takeshita J, Lipoff J. Cutaneous manifestations of IgG4-related disease (RD): A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(1):197-202.
3. Kawasaki M, Tsujino M, Sato F, Sakurada M, Nishida K, Kise T, et al. IgG4-related Hypophysitis with Subtle Hypopituitarism in an Elderly Diabetic Patient: Is Treatment or Observation Preferable? *Intern Med*. 2017; 56(20):2733-8.
4. Legatowicz-Koprowska M. IgG4-related disease: Why is it so important? *Cent Eur J Immunol*. 2018;43(2):204-8.
5. Masaki Y, Dong L, Kurose N, Kitagawa K, Morikawa Y, Yamamoto M, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: Analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(8):1310-5.
6. Neild GH, Rodriguez-Justo M, Wall C, Connolly JO. Hyper-IgG4 disease: Report and characterisation of a new disease. *BMC Med*. 2006;4:1-18.
7. Kamisawa T, Takuma K, Egawa N. IgG4-related sclerosing disease. *WSEAS Trans Biol Biomed*. 2010;7(3):93-102.
8. Chiba T. Are Immunoglobulin G4-Positive Multiorgan Lymphoproliferative Syndrome and Autoimmune Pancreatitis Different Manifestations of a Common Clinicopathologic Entity? *Gastroenterology*. 2010;138(2):781-4.
9. Maehara T, Moriyama M, Nakamura S. Pathogenesis of IgG4-related disease: a critical review. *Odontology*. 2018;0(0):1-6.
10. Bateman AC, Deheragoda MG. IgG4-related systemic sclerosing disease - An emerging and under-diagnosed condition. *Histopathology*. 2009;55(4):373-83.
11. Smit W, Barnes E. The emerging mysteries of IgG4-related disease. 2014;14(6):56-60.
12. Sato Y, Notohara K, Kojima M, Takata K, Masaki Y, Yoshino T. IgG4-related disease: Historical overview and pathology of hematological disorders: Review Article. *Pathol Int*. 2010;60(4):247-58.
13. Matsumoto Y, Kasashima S, Kawashima A, Sasaki H, Endo M, Kawakami K, et al. A case of multiple immunoglobulin G4-related periarthritis: a tumorous lesion of the coronary artery and abdominal aortic aneurysm. *Hum Pathol*. 2008 Jun 1;39(6):975-80.
14. Nakamura M, Iwamoto O, Chino T, Todoroki K, Kusukawa J. Diagnostic dilemma of IgG4-related primary localized cervical lymphadenopathy associated with aberrant IL-6 expression level. *Diagn Pathol*. 2016;11(1):4-9.
15. Akiyama M, Suzuki K, Yasuoka H, Kaneko Y, Yamaoka K, Takeuchi T. Follicular helper T cells in the pathogenesis of IgG4-related disease. *Vol. 57, Rheumatology*. 2018. p. 236-45.
16. Martínez-de-Alegría A, Baleato-González S, García-Figueiras R, Bermúdez-Naveira A, Abdulkader-Nallib I, Díaz-Peromingo JA, et al. IgG4-related Disease from Head to Toe. *RadioGraphics*. 2015;35(7):2007-25.
17. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001;344(10):732-8.
18. Kawamoto S, Siegelman SS, Hruban RH, Fishman EK. Lymphoplasmacytic Sclerosing Pancreatitis (Autoimmune Pancreatitis): Evaluation with Multidetector CT. *Radiographics*. 2008;28(1):157-70.
19. Chari ST. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing the Mayo Clinic's HISORt criteria. *J Gastroenterol*. 2007 May 22;42(S18):39-41.
20. Bodily K, Takahashi N, Fletcher J, Fidler J, Hough D, Kawashima A, et al. Autoimmune Pancreatitis: Pancreatic and Extrapancreatic Imaging Findings. *AJR*. 2009;192(192):431-7.
21. Sahani D, Sainani N, Deshpande V, Shaikh M, Frinkelberg D, Fernandez-del Castillo C. Autoimmune Pancreatitis: Disease Evolution, Staging, Response Assessment, and CT Features That Predict Response to Corticosteroid Therapy. 2009;250(1):118-29.
22. Law R, Bronner M, Vogt D, Stevens T. Autoimmune pancreatitis: A mimic of pancreatic cancer. *Cleaveland Clin J Med*. 2009;76(10):607-15.
23. Hammami M, Noomen F, Toumi O, Harzallah O, Mahmoudi A, Kallel W, et al. Autoimmune pancreatitis mimicking pancreatic cancer. *N Am J Med Sci*. 2011 Nov;3(11):520-3.
24. Shanbhogue A, Fasih N, Surabhi V, Doherty G, Krishna D, Shanbhogue P, et al. A Clinical and Radio-logic Review of Un-common Types and Causes of Pancreatitis 1. *Young*. 2009;29(4):1003-26.
25. Zhang J, Chen H, Ma Y, Xiao Y, Niu N, Lin W, et al. Characterizing IgG4-related disease with 18F-FDG PET/CT: A prospective cohort study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(8):1624-34.
26. Chung H, Watanabe T, Kudo M, Maenishi O, Wakatsuki Y, Chiba T. Identification and characterization of IgG4-associated autoimmune hepatitis. *Liver Int*. 2010 Feb 1;30(2):222-31.
27. Miyabe K, Zen Y, Cornell LD, Rajagopalan G, Chowdhary VR, Roberts LR, et al. Gastrointestinal and Extra-Intestinal Manifestations of IgG4-Related Disease. *Vol. 155, Gastroenterology*. 2018. p. 990-1003.e1.

28. Van Moerkercke W, Verhamme M, Doubel P, Meeus G, Oyen R, Van Steenberghe W. Autoimmune pancreatitis and extrapancreatic manifestations of IgG4-related sclerosing disease. *Acta Gastroenterol Belg.* 2010; 73(2):239-46.
29. Suzuki K, Itoh S, Nagasaka T, Ogawa H, Ota T, Naganawa S. CT findings in autoimmune pancreatitis: assessment using multiphase contrast-enhanced multisection CT. *Clin Radiol.* 2010 Sep 1;65(9):735-43.
30. Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, Takahira M, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology.* 2007;45(6):1538-46.
31. Nishimori I, Otsuki M. Autoimmune pancreatitis and IgG4-associated sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009 Feb 1;23(1):11-23.
32. Inoue D, Zen Y, Abo H, Gabata T, Yoshikawa J, Miyayama S, et al. Immunoglobulin G4 - related Lung Disease : CT Findings with Pathologic Correlations. *Radiology.* 2009;251(1):260-70.
33. Mayberry J, Primack S, Muller N. Thoracic Manifestations of Systemic Autoimmune Diseases. *RadioGraphics.* 2000;20(6):1623-35.
34. Brour J, Sassi H, Koubaa Mahjoub W, Ouederni M, Hassairi A, Chedly Debbiche A, et al. Bilateral pseudotumoral proptosis as presenting sign of orbital hyper-IgG4-related disease. *J Fr Ophtalmol.* 2018;1-5.
35. Yamamoto M, Harada S, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. *Rheumatology.* 2005;44(2):227-34.
36. Yamamoto M, Takahashi H, Sugai S, Imai K. Clinical and pathological characteristics of Mikulicz's disease (IgG4-related plasmacytic exocrinopathy). *Autoimmun Rev.* 2005;4(4):195-200.
37. Abe T, Sato T, Tomaru Y, Sakata Y, Kokabu S, Hori N, et al. Immunoglobulin G4-related sclerosing sialadenitis: report of two cases and review of the literature. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2009;108(4):544-50.
38. Bhagwat N, Tayde P, Dalwadi P, Sorabjee J, Varthakavi P. Mikulicz's Disease with hypophysitis — a new IgG4-mediated disorder. *Endokrynologia.* 2016;67(6):622-6.
39. Niemelä RK, Takalo R, Pääkkö E, Suramo I, Päivänsalo M, Salo T, et al. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome. A comparison with magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands. *Rheumatology.* 2004;43(7):875-9.
40. Fujita A, Sakai O, Chapman M, Sugimoto H. IgG4-related Disease of the Head and Neck: CT and MR Imaging Manifestations. *Mem - Oklahoma Anthropol Soc.* 2012;32(7):1945-58.
41. Wallwork R, Wallace Z, Perugino C, Sharma A, Stone JH. Rituximab for idiopathic and IgG4-related retroperitoneal fibrosis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(42):e12631.
42. Lian L, Wang C, Tian JL. IgG4-related retroperitoneal fibrosis: a newly characterized disease. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(11):1049-55.
43. Oyama-Manabe N, Yabusaki S, Manabe O, Kato F, Kanno-Okada H, Kudo K. IgG4-related Cardiovascular Disease from the Aorta to the Coronary Arteries: Multidetector CT and PET/CT. *RadioGraphics.* 2018; 38(7):1934-48.
44. Takahashi N, Kawashima A, Fletcher JG, Chari ST. Renal Involvement in Patients with Autoimmune Pancreatitis: CT and MR Imaging Findings 1. *Radiology.* 2007;242(3):791-801.