

Mandibular Kitle ve Kistin Eşlik Ettiği IgG4 ile İlişkili Hastalık: Bir Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

IgG4-Related Disease with Mandibular Mass and Cyst: A Case Report and Review of the Literature

© Mehmet Oğuz Yenidünya¹, © Betül Dumlu², © Ülviye Yalçınkaya³

¹Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

²Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa, Türkiye

³Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Öz

Elli yedi yaşında erkek hasta kliniğimize ağız açmada kısıtlılık şikayetiyle başvurdu. Sol mandibulada kistik tümörü mevcuttu. Kist için cerrahi tedavi planlandı. Ameliyat sırasında masseter kası bölgesinde anormal sert dokular dikkatimizi çekti. Oralardan 3 büyük doku örneği alındı. Hastanın patolojik tanısı IgG4 ile ilişkili hastalık olarak geldi. Bunun üzerine hastaya daha başka bir cerrahi planlanmaksızın oral kortikosteroid başlandı. Hasta iki yıldır kontrol altındadır ve iyidir. Hastanın gereksiz bir hemimandibulektomiye maruz kalmasının önüne geçtiği için IgG4 ile ilişkili patolojilerin akılda tutulmasının çok önemli olduğu düşünülerek paylaşılacak istendi.

Anahtar Kelimeler: Mandibuler Tümör, IgG4 İle İlişkili Hastalık, Cerrahi Tedavi, Steroid Tedavisi

Abstract

A 57 years old male patient came to our clinic with the complaint of limitation in mouth opening. There was a cystic tumor in his left mandible. A surgical approach was planned for the cyst. During the operation in the region of the masseter muscle, somewhat abnormally rigid tissues were observed. Three big tissue samples were taken from there. The histopathological diagnosis of the patient was reported as IgG4-related disease. There-upon oral corticosteroid was started on the patient without any other surgery. The patient was under control for 2 years and he is fine. It was wanted to be shared considering that it is very important to keep in mind the pathologies associated with IgG4, as it prevents the patient from an unnecessary hemimandibulectomy.

Key Words: Mandibular Tumor, IgG4-Related Disease, Surgical Procedure, Steroid Treatment

Giriş

IgG4 ile ilişkili hastalık (IgG4-İH); IgG4 plazma hücrelerinden zengin infiltrat içeren, histopatolojik olarak storiform fibrozis görünümünde, tümör benzeri lezyonlardan oluşur. Serum IgG4 seviyelerinde yükselmeler ve glukokortikoidlere hızlı bir yanıt ile karakterize fibroenflamatuvar bir durumdur (1,2). İlk kez 2001 yılında Japon araştırmacılar tarafından tip 1 otoimmün

pankreatit ile serum IgG4 yüksekliği ilişkisi bildirilmiştir (3). Daha sonra safra kanalı, gözyaşı bezi, tükürük bezi, tiroid, retroperiton başta olmak üzere çeşitli organların etkilenmesi farkedilmiştir (4). Organlara spesifik prevalans çalışmaları yetersizdir ancak otoimmün pankreatit, sialadentit (en sık submandibular tutulum), dakroadenit ve retroperitoneal fibrosis en sık görülenleridir (5).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Betül Dumlu

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa, Türkiye

Tel.: +90 543 419 37 54 E-posta: btldumlu@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3429-453X

Geliş Tarihi/Received: 16.02.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 26.07.2022

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Olgu Sunumu

Elli yedi yaşında erkek hasta kliniğimize başka bir şehirden başvurdu. Anamnezini alınırken ağız açmada kısıtlılık şikayetiyle başvurduğu bir hastanede sol alt çenesinde tümör nedeniyle hemimandibulektomi önerildiği öğrenildi. Hastanın tomografisi mevcuttu ve sol alt çenede kistik bir tümör görünüyordu. Fizik muayenede de sol yüz bölgesi şiş görünümdeydi ve sol göz kapağında pitotik bir görünüm vardı (Resim 1). Genel durumu iyiydi. Kendisine hemimandibulektomi gibi bir majör ameliyat yapmak yerine önce kistin tedavisi için marsupiyalizasyon işlemi yapılacağı ve gerekli olması halinde mandibuladan da doku örnekleri alınıp patolojiye gönderileceği açıklandı. Hastadan aydınlatılmış onam alındı. Her ihtimale karşı Weber Ferguson kesisi ile ameliyata başlandı (Resim 2). Kiste yönelik marsupiyalizasyon işlemi tamamlandıktan sonra etrafındaki dokular değerlendirildiğinde özellikle masseter ve medial pterygoid kas bölgelerinde bir kemiği andırır sertlikte dokular palpe edildi. Hastanın ağız açma şikayetleri dikkate alındığında bu rastlantısal bulgunun ağız açma şikayetinin asıl sebebi olduğuna karar verildi, ve buralardan hem patolojik tanı amaçlı hem de tedavi amaçlı miyotomiler ve miyektomiler yapıldı. Kas bölgesinden çıkartılan kemiğe yakın sertlikteki 3 büyük doku (2x1 cm, 1x1 cm, 1x2 cm) patolojiye gönderildi. Histopatolojik



Resim 1: Elli yedi yaşında erkek hasta fizik muayenede de sol yüz bölgesi şiş ve sol göz kapağında bleferopitotik bir görünüm vardı. Ayrıca ağız açmada kısıtlılık şikayeti bulunuyordu ki mandibular kist için çok da beklenmedik bir bulgudur

değerlendirme sonucunda IgG4-İH olarak rapor edildi ve hastaya oral kortikosteroid başlandı. Kortikosteroid tedavisi metilprednizolon olarak ilk hafta 8 mg tablet, 2. hafta 4 mg tablet, 3. hafta 2 mg tablet, 4. hafta 1 mg tablet ile idame doz olarak devam edildi. Hasta 2 yıldır kontrol altında olup ağız açma şikayetleri bulunmamaktadır ve genel durumu iyidir.

Tartışma

IgG4-İH; hastaların >%90'ının 50 yaşın üzerinde olduğu bir yetişkin hastalığıdır. Kadınlarda daha az görülür ancak görüldüğünde sıklıkla sialadenit ve dakriyoadenit şeklinde gelişir (6). Yani erkek egemen bir hastalık olarak düşünülebilir. Bu özelliği kadınlarda daha sık görülen klasik otoimmün hastalıklardan ayırıcı tanıda önemli bir yardımcıdır. Nadir olmakla birlikte pediatrik yaşta da olgu serileri bildirilmiştir. Pediatrik olgu serileri yetişkinlerle benzer karakteristik özellikleri taşır. Çocuklarda görüldüğünde dakriyoadenit ve orbita kitlesi ile prezente olması sıktır (7). Hastalık hakkında ortak bir iletişim sağlamak için, Ekim 2011'de Boston'da 35 uzmanın katılımıyla uluslararası bir sempozyum düzenlenmiştir. Japon grubu tarafından seçilen IgG4 ilişkili hastalık (IgG4 related disease) tanımı onaylanmıştır (1). Örneğin Mikulicz hastalığı; IgG4 ilişkili dakriyoadenit ve sialadenit, Küttner hastalığı; IgG4 ilişkili submandibular bez hastalığı, Riedel tirodit; IgG4 ilişkili tiroid hastalığı, Ormond hastalığı; IgG4 ilişkili retroperitoneal fibrozis şeklinde yeni adlandırma ile kullanılmaya başlanmıştır. IgG4-İH için organ tutulumlarını klinik olarak tanımak ve ayırıcı tanı için akılda bulundurmak faydalı olacaktır. Pankreas; IgG4 ile ilişkisi ilk gösterilmiş organ tutulumudur. Tip 1 otoimmün pankreatit olarak da bilinir (8). Tip 1 otoimmün pankreatitin tipik prezentasyonu 60 yaş erkekte ağrısız ateşsiz sarılık olmasıdır. Tomografi ile görüntülendiğinde pankreas diffüz olarak büyümüştür ve sosis şeklinde pankreas olarak adlandırılır. Bu bulgu tedaviye başlamak için yeterli görülmektedir (9). İdiyopatik retroperitoneal fibrozis son 10 yıla kadar Ormond hastalığı olarak ifade edilirdi. Hastalar genelde tam lokalize edilemeyen sırt ve bel ağrısı, yan ağrısı veya üriner obstrüksiyona bağlı abdominal ağrı ile gelir (5). Periaortik fibrozise anevrizmal dilatasyon ve diseksiyona kadar ilerleyebilir



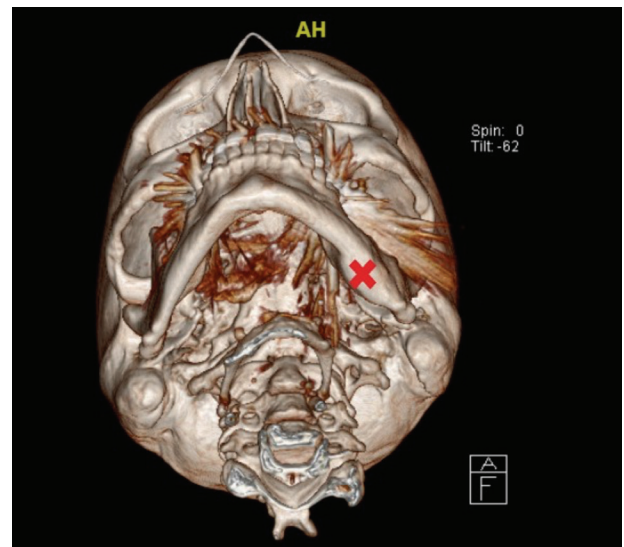
Resim 2: Ekspoze edilmiş kist/kitle yapısının intraoperatif görünümü

(9,10). Böbrek tutulumu; unilateral veya bilateral psödötümör ile karakterizedir (9). Tomografide büyümüş böbrekler ve hipodens lezyonlar olarak görülür (10). Genelde böbrek tutulumu tek başına görülmez ve diğer organ tutulumları da eşlik eder (11). Tükürük bezi tutulumunda; kitle lezyonu olması ile birlikte malignitenin dışlanması önemlidir (12). Ayrıca tükürük bezi tutulumunda Sjögren Sendromu ile ayırıcı tanısını yapmak zordur. Çünkü iki hastalık da klinik ve laboratuvar olarak benzerdir. IgG4-İH'de sikka semptomları (ağız ve göz kuruluğu) beklenmez veya Sjögren hastalığına kıyasla hafiftir (8). IgG4-İH'de lakrimal bez, parotis bezi ve submandibular bez genelde birlikte tutulumun farklı kombinasyonlarıyla karşımıza çıkar (10). Lakrimal bezler ve tükürük bezlerinde genelde bilateral ve simetrik bir şişlik yapar. Yeni isimlendirme öncesinde Mikulicz hastalığı olarak anılırdı (13). Göz yaşı bezi tutulumunun yanında sıklıkla orbita içi yumuşak doku tutulur. Ekstraoküler kaslar, göz kapağı, optik sinir ve orbital kemik dahi tutulabilir. Hasta propitozis, eksoftalmus, perioküler şişlik veya sinir basısı bulgularıyla gelebilir (10). Bizim hastamızda göz yaşı bezi tutulumuyla ilgili semptomları olmasa da sol gözde son zamanlarda gelişen bleferopitoz bulgusu orbital tutulum lehine yorumlanmıştır. Bleferopitozun kullanılan kortikosteroide cevap vermiş olması tanımızı doğrular niteliktedir. Hastaların bir kısmı rinit, nazal polip, astım, kronik sinüzit gibi alerjik semptomlar için uzun süreli öykü verir. Orta düzey serum eozinofilisi ve on kata kadar IgE yüksekliği görülmesi sıklıkla (5,11). IgG4-İH; birçok organı eş zamanlı veya ardı sıra tutabilir (14). Çoklu organ tutulumuyla ilerlediği için tanı konduktan sonra görüntüleme yöntemleriyle diğer organ tutulumlarının eşlik edip etmediği araştırılması tavsiye edilmektedir (9), ancak bizim olgumuzda böyle bir tarama yapılamadı. Hastanın başka şehirde yaşaması ve ailesine dönme isteği buna engel olmuş oldu. Klinik prezentasyonu indolen yani semptomsuz aylar süren bir dönemden sonra ortaya çıkar (15). Ateş, kilo kaybı, yorgunluk gibi konstitüsyonel semptomlar göstermeden başlar (9). Kesin tanı için; biyopsi, patolojik yorumlama, klinik korelasyon gereklidir (Tablo 1) (5).

Ayrıca görüntüleme yöntemlerinden de faydalanmak yararlı olacaktır. Tanı için en önemlisi yer kaplayan ve şişlik oluşturan lezyon varlığında bunun yanında bir veya daha fazla organda diffüz veya lokalize şişliklerde IgG4-İH'den şüphelenmektedir (12). İtiraf edilmelidir ki olgumuzda böyle bir ön tanı gündeme getirilmemiştir. Histopatolojik değerlendirme ve patolojik tanı ile bu durumun farkına varıldı. Ancak bundan sonraki günlük pratikte

bu tavsiyeye uyum gösterilmelidir. Serum IgG4 yüksekliği yanı sıra eozinofili, serumda IgE yüksekliği, hipergamaglobülinemi ile hipokomplementemi gibi değişiklikler de görülebilir. Serumda IgG4 yüksekliği önemli olmasına rağmen başka hastalıklarda da yüksekliği unutulmamalıdır (12). Radyoloji IgG4-İH'yi kitle etkisi gösteren diğer hastalıklardan ayırmada çoğunlukla yetersizdir (15). Yine de tomografi ile organ büyümelerini ayırt edebilir, florodeoksiglukoz - pozitron emisyon tomografi (PET) ile de enflamasyona bağlı tutulum artışı görülebilir (13). Bizim hastamızda PET taraması yapılamamıştır. Elimizde panoramik mandibula grafisi ve tomografi görüntülemesi (Resim 3) mevcuttur. Bu filmlerin değerlendirilmesinde mandibula sol ramusunda kortikal harabiyete yol açmayan ekspansiyonla beraber kistik yapılar dikkati çekmektedir (Resim 4).

Patolojik tanıda iğne biyopsisi yeteri kadar veri sağlayamayabilir. Kitlenin cerrahi olarak çıkartılıp incelenmesi faydalı olacaktır (15). Nötrofil infiltrasyonu, nekrozis ve granülom oluşumu varsa başka tanımlara yönelinmelidir (6). Genel histopatolojik bulguları IgG4 plazma hücrelerinden yoğun lenfoplasmositik infiltrasyon (Resim 5-8), storiform fibrozis (rüzgargülü şeklinde fibrotik patern) ve obliteratif flebiti içerir. Obliteratif flebit venöz damarların infiltrat ile kısmi veya tam tıkanmasıyla oluşur (11). IgG4-İH'de patogenezi; genetik yatkınlığı olan kişilerde lokal otoantijenler, enfeksiyöz ajanlar ve alerjik maddeler etkisiyle hedef dokuda sitokin [interleukin (IL)-4, IL-5, IL-13] ve transforming growth



Resim 3: Hastanın 3 boyutlu bilgisayarlı tomografisinde sol mandibular ramus bölgesinde kitle fark ediliyor

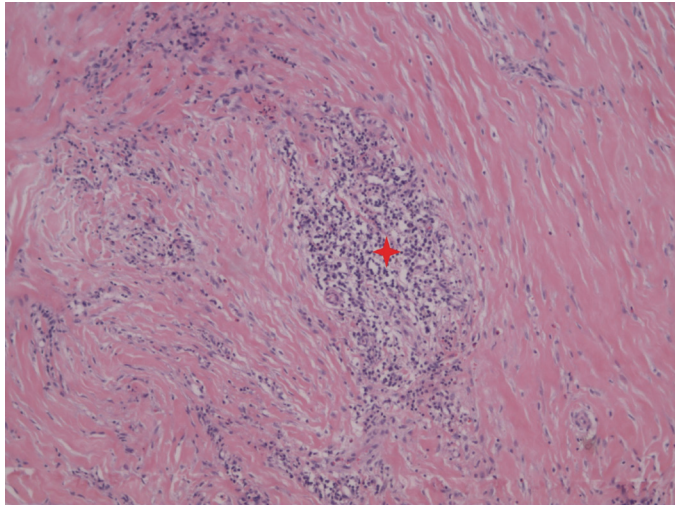
Tablo 1: IgG4-İH kapsamlı klinik tanı kriterleri (2011)

- 1) Klinik muayenede tek veya çok sayıda organda karakteristik yaygın/lokalize şişlik veya kitleler,
 - 2) Hematolojik incelemede yüksek serum IgG4 konsantrasyonları (135 mg/dL),
 - 3) Histopatolojik incelemede:
 - (1) Belirgin lenfosit ve plazmasit infiltrasyonu ve fibrozis.
 - (2) IgG4 + plazma hücrelerinin infiltrasyonu: IgG4 + IgG + hücrelerinin oranı >40 ve >10 IgG4 + plazma hücresi/400 kat büyütmede
- Kesin tanı: 1) + 2) + 3), muhtemel (probable) tanı: 1) + 3), Olası (possible) tanı: 1) + 2) olarak belirlenmiştir (4)

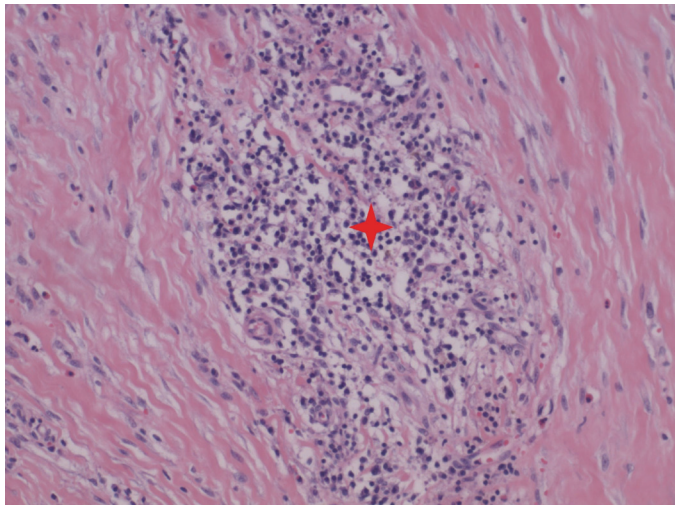
factor beta (TGF- β) üretimi artışı meydana gelir. Bu şekilde T2 baskın immün reaksiyonu aktive edilir (14). Bilinen otoimmün hastalıklardaki bulguların aksine, bağışıklık sistemini kontrol altına alan düzenleyici T-hücreleri (Treg; regulatory T-cell) artan sayıda mevcuttur. Treg'ler, fibroblastlar tarafından kollajen



Resim 4: Panoramik mandibula grafisinde sol mandibula ramusundaki kortikal düzensizlik ve kistler görülüyor

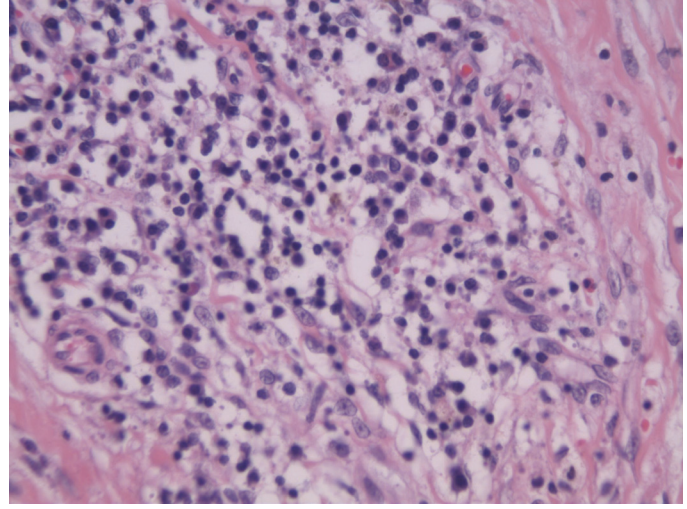


Resim 5: Belirgin fibrotik zeminde lenfoplazmositer iltihabi hücre infiltrasyonu (HEX100)

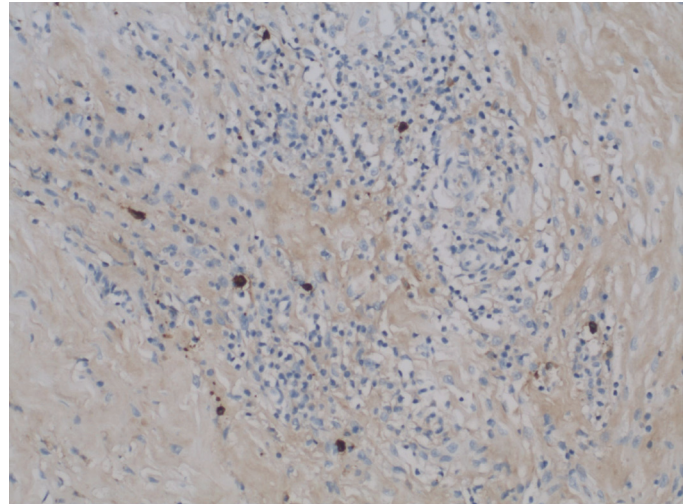


Resim 6: Yoğun lenfoplazmositik infiltrasyon (HEX200)

üretimini uyararak TGF- β salgırlarlar. Bu etki, IgG4-İH lezyonlarında görülen karakteristik storiform fibrozu açıklar (9). Bu reaksiyonlar B hücresinin sınıf değişimi (class switching) ve IgG4 üreten plazma hücresinin artışıyla kendini gösterir (14). IgG4 Fc reseptörlerine affinitesi yoktur ve komplemanı etkinleştiremez yani patolojik özellik göstermezler. Bu yüzden IgG4-İH'de IgG4 molekülü nedensel bir rol oynamaktan ziyade muhtemelen bir Th2 (yardımcı T-hücreleri, T-helper cell) ve Treg bağışıklık tepkisine bağlı olarak fibroinflamatuvar sürecin bir belirticidir. Etkilenen



Resim 7: Lenfosit ve plazma hücrelerinden zengin iltihabi odakta seyrek eozinofil lökosit varlığı (HEX400)



Resim 8: Bazı plazma hücrelerinde IgG4 immünreaktivitesi (IgG4X400)
Histopatolojik değerlendirme;

Olguya ait biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde hematoxilen eozin (HE) boyalı preparatlarda yer yer kaba hyalinize görünümde izlenen fibrozis zemininde yoğun lenfoplazmositik infiltrasyon izlendi. Küçük lenfositler ve araya karışmış plazma hücreleri yanı sıra seyrek eozinofil lökosit varlığı görüldü. Yapılan immünohistokimyasal boyamada CD138 ile immünoreaktivite gösteren plazma hücrelerinin bazılarında IgG4 ile pozitif boyanma saptandı. Her büyük büyütme alanında IgG4 immünoreaktivitesi gösteren plazma hücre sayısının 10'dan fazla olması IgG4 ilişkili hastalık açısından anlamlı bulundu

dokularda Th2 ve Treg hücre sayıları artmıştır. Ayrıca Th2 yanıtıyla üretilen IL-5 ile eozinofil sayısı da artmıştır. Hastaların yarısına yakınında eozinofil infiltrasyonu görülmekle birlikte bir kısmında da alerjik hastalıklar eşlik edebilir (11). Serum IgG4 düzeyi normal olsa dahi ilgili dokuda diffüz olarak artmış IgG4 pozitif plazma hücre sayısı hastalığın ayırt edici özelliğidir (5). Tedavi; dokunun cerrahi olarak çıkartılması, sistemik glukokortikoidler ve immünoşüpresiflerdir (10). Organ tutulumu ve semptomlar olduğunda glukokortikoid tedavisini beklemek uygun olmayabilir ve öncelikle hastanın cerrahi tedavisi gerekebilir. Bir kere biyopsi ile histopatolojik olarak hastalığın tanısı konulduğunda sadece semptom ve bulguların giderilmesine yönelik palyatif işlemler yapılmalı agresif cerrahi işlemlerden kaçınılmalıdır. Örneğin hastamızda hemimandibulektomi yapılması gereksiz bir cerrahi işlemdir ve histopatolojik değerlendirme sayesinde bu hataya düşülmemiştir. Glukokortikoidlere hızlı yanıt güven vericidir ve eğer tedaviye başlamadan önce doku örnekleme yapmak mümkün olmadıysa tanı koyucudur. Glukokortikoidlere kötü yanıt varsa başka hastalıkların araştırılmasına yoğunlaşılabilir (4). Aslında glukokortikoidler hastalığın enflamasyon evresinde yardımcı olmaktadır, fibrozis geliştikten sonra belki de cerrahi tek çözümdür (9). Her ne kadar literatürde tedavinin 3 yıla kadar sürdürebileceği yazılsa da (16) bizim olgumuzda 1 senenin sonunda hastamızın genel olarak iyi olmasına ilave olarak oral yolla steroid aldıktan sonra ortaya çıkan mide rahatsızlığı nedeniyle hastanın kendisi ilacın kesilmesini gündeme getirdiği için glukokortikoid tedavisi sona erdirildi. Hastaya yeni şikayetleri olması halinde yeniden başlanabileceği söylendi. Tedavide cevap alınamayan hastalara kullanabilinen bir ilaç da ritiksumabdır. Anti CD-20 etkisiyle B hücrelerini azaltır ve serum IgG4 düzeyinde düşüş ile hastalık aktivitesinde ciddi bir gerileme sağladığı söylenmektedir (17). Tüm bunların ötesinde hastamızın ağız açma hareketinde bir kısıtlılık da mevcuttu ve bu kistin tedavisi sırasında Weber Ferguson kesisinin de sağladığı imkanla mandibula etrafındaki yumuşak dokulardaki fibrotik değişikliklerin farkına varılmış olundu. Onların rezeksiyonu ile ağız açma hareketleri rahatladığı gibi o doku örneklerinin histopatolojik değerlendirilmelerinden kısıtlılığa neden olan asıl patolojinin teşhisi konulmuş oldu. Son olarak şunu vurgulamak gereklidir ki; sol yüz yarısında şişlik şikayetiyle başka bir hastaneye başvuran ve kendisine çenesinde rastlanan kistik tümör için hemimandibulektomi önerilen ancak Koronavirüs hastalığı-2019 salgını nedeniyle yapılmadığı için kliniğimize gelen hastada mandibular kistler basitçe tedavi edilirken tamamen tesadüfen saptanan perimandibular fibrotik yapılardan alınan doku örneklerinin histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda IgG4-İH'nin varlığından haberdar olunmuş oldu. Burada rezeke edilen dokuların bir ön tanı olmamasına rağmen patolojiye gönderilmiş olunması semptomu neden olan asıl hastalığın farkına varılmasına yaramış olduğu gibi hastanın gereksiz cerrahilere maruz kalmasını da önlenmiş olundu.

Etik

Hasta Onayı: Hastadan aydınlatılmış onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Tıbbi Uygulama: M.O.Y., B.D., Ü.Y., Konsept: M.O.Y., Dizayn: M.O.Y., B.D., Veri Toplama veya İşleme: M.O.Y., Ü.Y., Analiz veya Yorumlama: M.O.Y., Literatür Arama: B.D., Yazan: M.O.Y., B.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Çalışma herhangi bir kurum, kuruluş ya da kişi tarafından finanse edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Stone JH. IgG4-related disease: nomenclature, clinical features, and treatment. *Semin Diagn Pathol.* 2012;29:177-190.
2. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol.* 2012;22:1-14.
3. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med.* 2001;344:732-738.
4. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol.* 2012;22:21-30.
5. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet.* 2015;11:1460-1471. [Epub ahead of print].
6. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-Related Disease: Dataset of 235 Consecutive Patients. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e680.
7. Karim F, Loeffen J, Bramer W, et al. IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14:18.
8. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bosch X, et al. The clinical spectrum of IgG4-related disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13:1203-1210.
9. Palazzo E, Palazzo C, Palazzo M. IgG4-related disease. *Joint Bone Spine.* 2014;81:27-31.
10. Karadeniz, H, Vaglio A. IgG4-related disease: a contemporary review. *Turk J Med Sci.* 2020;50:1616-1631.
11. Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:1812-1819.
12. Puxeddu I, Capecchi R, Carta F, et al. Salivary Gland Pathology in IgG4-Related Disease: A Comprehensive Review. *J Immunol Res.* 2018;6936727.
13. Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y. Mechanisms and assessment of IgG4-related disease: lessons for the rheumatologist. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:148-159.
14. Floreani A, Okazaki K, Uchida K, et al. IgG4-related disease: Changing epidemiology and new thoughts on a multisystem disease. *J Transl Autoimmun.* 2021;4:100074.
15. Della-Torre E, Feeney E, Deshpande V, et al. B-cell depletion attenuates serological biomarkers of fibrosis and myofibroblast activation in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis.* 2014;74:2236-2243.
16. Kamisawa T, Okazaki K. Diagnosis and Treatment of IgG4-Related Disease. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2017;401:19-33.
17. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, et al. Rituximab for the Treatment of IgG4-Related Disease Lessons From 10 Consecutive Patients. *Medicine (Baltimore).* 2012;91:57-66.