

Enfermedad relacionada con IgG4 y Linfoma MALT retroorbitario. Una patología infrecuente

Disease related to IgG4 and retro orbital MALT Lymphoma. A rare disease

David Rodríguez Cadima^{a,c}, Alexis Strickler Prouvay^a, Ricardo Molina-Urra^b,
Alexandra Uherek Peters^{a,c}, Rosmina Arellano Pajaro^{a,c}, Clara Brochero Mercado^a

^aDepartamento de Pediatría Universidad San Sebastián Campus Patagonia, Hospital Dr. Eduardo Schütz Schroeder, Puerto Montt, Chile.

^bServicio de Anatomía Patológica y Citopatología. Hospital Dr. Eduardo Schütz Schroeder, Puerto Montt, Chile.

^cResidentes especialidad Pediatría.

Recibido: 14 de mayo de 2024; Aceptado: 13 de septiembre de 2024

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Las linfadenopatías cervicales pediátricas son frecuentes. Etiologías descritas incluyen infecciones, linfadenopatías reactivas, neoplasias malignas y procesos benignos como, enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4), hipertrofia angiolinfoide con eosinofilia (HALE) y enfermedad de Kimura (EK) y síndrome de Sjögren.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se describe un caso pediátrico de ER-IgG4, enfermedad fibro inflamatoria multisistémica caracterizada por infiltración de células plasmáticas portadoras de IgG4, eosinofilia y elevación de IgE, que evolucionó a linfoma tipo MALT. Se enfatiza la importancia del seguimiento a largo plazo de esta patología infrecuente.

Resumen

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es un proceso neoplásico benigno crónico, clínicamente heterogéneo, de etiología desconocida y escasa ocurrencia, con características histológicas e inmunoquímicas específicas, que afecta preferentemente a adultos. Excepcionalmente evoluciona hacia linfoma. **Objetivo:** Reportar esta patología en un paciente pediátrico y enfatizar la importancia del seguimiento a largo plazo, dada su posible evolución hacia la malignidad. **Caso Clínico:** Niña de 6 años que consultó por aumento de volumen bilateral asimétrico de ganglios cervicales y glándulas salivales, de un año de evolución y crecimiento rápido dos meses previos a la consulta, sin síntomas asociados. Se descartó neoplasia maligna, evolucionando espontáneamente a la regresión. Siete años después presentó linfadenomegalia cervical bilateral de predominio izquierdo, aumento de volumen parotídeo y edema palpebral izquierdo. El estudio histopatológico con inmunohistoquímica de la biopsia ganglionar y los niveles séricos de IgG4 confirmaron el diagnóstico de ER-IgG4. Se trató inicialmente con corticoides orales y posteriormente con metotrexato, evolucionado favorablemente por 2 años. Durante el tratamiento con metotrexato, reapareció el compromiso ganglionar, glandular

Palabras clave:

Enfermedad
Relacionada con IgG4;
Pediatría;
Linfadenopatía;
Enfermedad Obitaria;
Linfoma Célula B Zona
Marginal

y de párpado, con proptosis izquierda. La resonancia magnética y la biopsia de la masa retroorbitaria concluyeron un linfoma B asociado a mucosas, el que se trató con radioterapia y quimioterapia hasta la remisión. **Conclusión:** Procesos tumorales de cabeza y cuello de larga data pueden corresponder a enfermedades proliferativas benignas, como la enfermedad relacionada con IgG4, la que ocasionalmente puede evolucionar a linfoma.

Abstract

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a chronic benign neoplastic process, clinically heterogeneous, of unknown etiology and low occurrence, with specific histologic and immunocytochemical characteristics, predominantly affecting adults. Exceptionally, it may progress to lymphoma. **Objective:** To report a pediatric patient with IgG4-RD and emphasize the importance of long-term follow-up, given its potential evolution towards malignancy. **Clinical Case:** We present a 6-year-old girl who presented with a one-year history of asymmetric bilateral enlargement of cervical lymph nodes and salivary glands, which progressed rapidly over the past two months with no associated symptoms. Malignant neoplasms were ruled out, and spontaneous regression occurred. Seven years later, she presented bilateral cervical lymphadenomegaly with left predominance, parotid swelling, and left eyelid edema. Histopathological and immunohistochemical analysis of the lymph node biopsy and serum IgG4 levels confirmed the diagnosis of IgG4-RD. Treatment with oral corticosteroids followed by methotrexate was started, with positive response over 2 years. However, during methotrexate therapy, lymph node, glandular, and eyelid involvement recurred, with left proptosis. The MRI and biopsy of the retrobulbar mass revealed a mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, which was treated with radiotherapy and chemotherapy until remission. **Conclusion:** Long-standing head and neck tumor processes may consist of benign proliferative diseases, such as IgG4-RD, which may occasionally progress to lymphoma.

Keywords:

Immunoglobulin G4
Related Disease;
Pediatrics;
Lymphadenopathy;
Orbital disease;
Marginal Zone B-Cell
Lymphoma

Introducción

El diagnóstico diferencial de linfadenopatías de cuello e hipertrofia glandular facial pediátrica incluye infecciones virales o bacterianas, linfadenopatías reactivas sin etiología específica, neoplasias hematopoyéticas malignas, metástasis de tumores sólidos malignos y neoplasias benignas como enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4), hipertrofia angiolinfoide con eosinofilia (HALE), enfermedad de Kimura (EK) y síndrome de Sjögren^{1,2}. ER-IgG4, HALE y EK son infrecuentes, con presentación similar en cabeza y cuello³⁻⁵. Los exámenes de laboratorio, imagenología, histología e inmunohistoquímica permiten establecer el diagnóstico diferencial⁶⁻⁸.

La ER-IgG4 es una enfermedad fibro-inflamatoria sistémica, identificada este siglo por investigadores japoneses, caracterizada por infiltración de órganos y tejidos de células plasmáticas portadoras de IgG4³. Se expresa por niveles elevados de células plasmáticas IgG4 positivas, asociado a eosinofilia e IgE sérica alta. Puede presentarse en cualquier órgano. Se han descrito síndromes de compromiso orgánico único, como tiroiditis de Riedel, tumor de Küttner (sialoadenitis esclerosante de glándula mandibular), enfermedad de Mikulicz (compromiso simultáneo submandibular, parotídeo y lacrimal), enfermedad de Ormond (fibro-

sis retroperitoneal) y pancreatitis autoinmune tipo 1⁶. La epidemiología no es clara. Casi 80% de los pacientes reportados son japoneses, edad promedio cercana a 60 años al diagnóstico y predilección masculina^{2,3}. En adultos se ha descrito evolución a linfoma⁹.

Su presentación en la edad pediátrica es infrecuente. Una revisión sistemática reportada por Karim y colaboradores encontró 25 casos pediátricos¹⁰. La edad promedio fue 13 años (rango 22 meses a 17 años) y 64% niñas. Predominaron la enfermedad orbitaria relacionada con IgG4 (44%) y la pancreatitis autoinmune tipo 1 (5%). Menor frecuencia tuvo, colangitis, compromiso pulmonar, y linfadenopatía¹⁰. No encontramos reportes de ER-IgG4 en Sudamérica, ni tampoco reportes pediátricos de evolución a linfoma. El objetivo es reportar esta patología infrecuente en un paciente pediátrico y enfatizar la importancia del seguimiento a largo plazo, dada su posible evolución hacia la malignidad

Caso Clínico

Niña de 6 años de ascendencia hispana, sin consanguinidad ni exposición a factores ambientales tóxicos, con residencia urbana y previamente sana, consultó ambulatoriamente por linfadenopatías cervicales bila-

terales, indoloras, de 12 meses de evolución, agudizadas los últimos dos meses. No había presentado fiebre, decaimiento ni baja de peso. Sin antecedentes mórbidos personales ni familiares.

Al examen físico destacaban múltiples ganglios palpables cervicales indoloros de hasta 2,0 x 3,0 cm, no adheridos a planos profundos, bilaterales, de predominio izquierdo. No se describen adenopatías en otras ubicaciones, lesiones de piel, visceromegalias ni compromiso general o nutricional.

La ecografía de partes blandas mostró múltiples ganglios cervicales, superficiales y profundos, bilaterales hipoecoicos, de entre 1,0 y 3,5 cm de diámetro en zonas yugular, submandibular e intraparotídea, sin signos de periadenitis. La glándula tiroidea estaba normal. La ecografía abdominal descartó visceromegalia y adenomegalia retroperitoneal. La biopsia de un ganglio linfático y tejido adiposo evidenció hiperplasia linfoide reactiva. La radiología de tórax fue normal. Por lo que no se consideró necesario hacer estudios adicionales ni terapia específica y las adenopatías regresaron espontáneamente.

Siete años después, la paciente, ahora de 13 años, volvió a consultar por un crecimiento acelerado de adenopatías cervicales, parótida y submandibular izquierda, que había notado en un periodo de tres meses.

El examen físico y la ecografía cervical confirmaron los signos descritos. La ecografía de abdomen y el escáner de cerebro y silla turca fueron normales. La resonancia nuclear magnética de cabeza y cuello corroboró las lesiones tumorales de ganglios cervicales y glándulas salivales, sin signos de deterioro óseo.

Los exámenes de laboratorio revelaron un recuento de leucocitos de 10.000 por mm³ (valor normal (VN) 4.000 - 10.000 por mm³), eosinofilia 2.220 eosinófilos por mm³ (VN 0-200 por mm³), los niveles séricos de IgE variaron entre 213 IU/ml y 2.489 IU/mL (VN < 100 IU/ml). Las concentraciones séricas por turbidimetría/Spa-Plus/Binding site, de IgG2 fueron 660,7mg/dl (VN 100-455 mg/dl) e IgG4 440 mg/dl (VN 3,7-136 mg/dl). Los reactantes de fase aguda y demás exámenes inmunológicos, incluyendo serología de infecciones, fueron normales (tabla 1).

La biopsia cervical reveló tejido subcutáneo, fibroadiposo y músculo esquelético, con marcada fibrosis e infiltrado inflamatorio crónico, con folículos linfoides, linfocitos maduros y activados, numerosos eosinófilos, células plasmáticas y leve proliferación vascular (figuras 1 a y b). Sin evidencias de enfermedad linfoproliferativa.

Se realizaron estudios inmunohistoquímicos en un inmunoteñidor automatizado (Benchmark Ultra, Ventana Medical Systems, Inc). Los hallazgos inmunofenotípicos, con CD5 [clon SP19], CD20 [clon L26], y BCL2 [clon 124], revelaron la naturaleza reactiva

Tabla 1. Exámenes de laboratorio solicitados en la evaluación de los 13 años en el contexto de estudio de adenopatías cervicales

Examen	Resultado
Perfil Bioquímico	Valores dentro de rango normal
Perfil Hepático	Valores dentro de rango normal
Perfil Renal	Valores dentro de rango normal
VHS	4 mm/h (Valor de Referencia: 1-24 mm/h)
Ferritina	Normal
C3	Normal
C4	Normal
ANA	Negativo
Perfil ENA	Negativo
HIV	No reactivos
HTLV1	No reactivos
IgM/IgG EB	Negativa/Positiva
IgM/IgG BH	Negativa/Negativa

ANA: anticuerpos antinucleares; ENA: antígenos nucleares extraíbles; EB: Epstein Bar; BH: *Bartonella henselae*.

del infiltrado linfoide. No se encontraron células de Hodgkin o Reed-Sternberg con CD30 [clon BER-H2], CD15 [clon MMA], y PAX-5 [clon SP34]. Las células plasmáticas con anticuerpos IgG e IgG4 policlonales estaban en número y proporción elevados de células plasmáticas IgG4 positivas (IgG4 +), con más de 50 células IgG4 + por campo de alto poder, y una relación IgG4+/IgG + mayor al 50% (figura 1 c y d). Las características morfológicas e inmunohistoquímicas fueron consistentes con ER-IgG4.

Se realizó parotidectomía parcial suprafacial y submandibulectomía izquierdas. La resección incluyó tejidos blandos de la región submandibular, tejido parotideo superficial izquierdo y ganglios linfáticos ipsilaterales con hallazgos concordantes con biopsia previa.

Un mes post cirugía, comenzó prednisona 1mg/kg/día, mejorando rápidamente. Los intentos de disminuir la dosis de corticoides fueron infructuosos, desarrollando facies cushingoide y estrías moradas. Se prescribió Metotrexato oral y luego subcutáneo, 15 mg/m² semanal logrando suspender corticoides y estabilidad clínica por 2 años.

A la edad de 16 años, 10 años del comienzo de los síntomas y 2 años de tratamiento inmunosupresor, notó aumento de volumen palpebral superior, leve proptosis ocular izquierda y recurrencia de masas cervicales y faciales (figuras 2 a y b). Las concentraciones séricas de IgG2 e IgG4 estaban levemente aumentadas 500 mg/dl (VN 64-495 mg/dl) y 185 mg/dl (VN 11-157 mg/dl) respectivamente. La Tomografía Computada

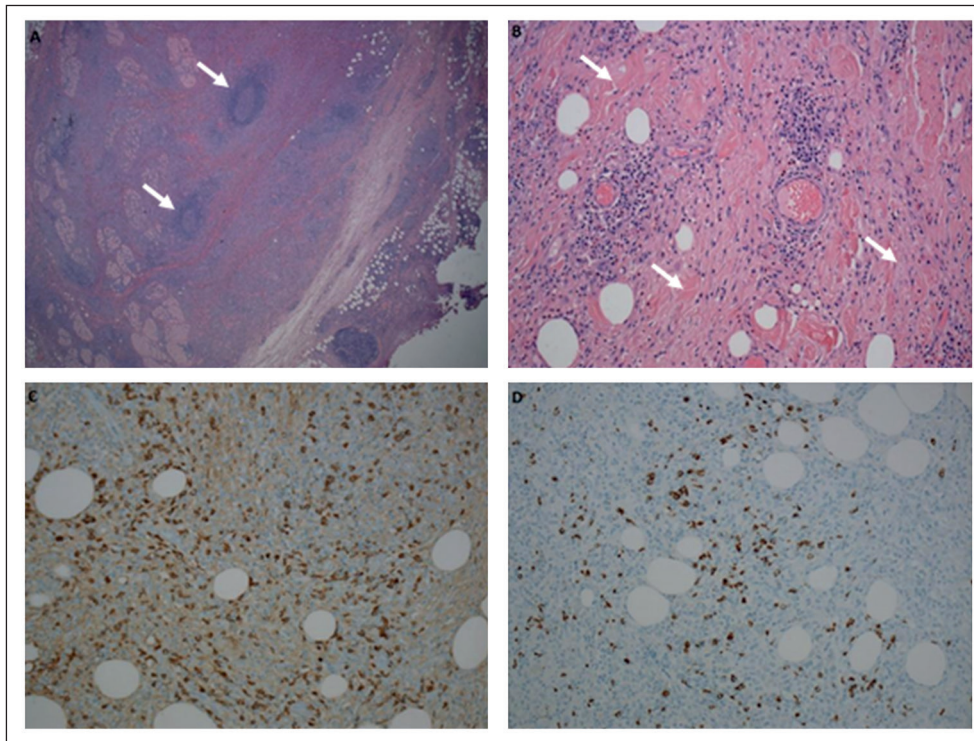


Figura 1. (A) Tejido fibroadiposo y músculo esquelético con fibrosis y proceso inflamatorio crónico, incluyendo folículos linfoides (flechas). (B) Infiltrado eosinofílico entremezclado con células plasmáticas visibles en las zonas fibróticas, con depósitos y haces de colágeno eosinofílicos (flechas). Estudio Inmuno-histoquímico (donde las células positivas para el anticuerpo utilizado presentan tinción de color marrón) para IgG (C) e IgG4 (D), evidencia una relación de expresión de IgG4 con respecto a IgG, de aproximadamente un 50%.



Figura 2. Fotografías clínicas de la paciente. (a) Foto del aumento de volumen de párpados superior e inferior izquierdos, asociados a leve proptosis ocular. (b) Fotografía lateral que muestra las masas de cara y cuello que corresponden al aumento de volumen de glándulas submaxilar y parótida izquierda, así como las linfadenopatías cervicales izquierdas.

de órbita reveló una masa retro-orbitaria sin compromiso óseo. La biopsia de esta masa mostró tejido fibroadiposo extensamente infiltrado por proliferación linfocítica atípica de patrón nodular/folicular y difuso, folículos linfocíticos remanentes, células pequeñas de núcleos irregulares, hiper cromáticos con escaso citoplasma, diferenciación plasmocelular y escasas células linfocíticas grandes de aspecto activado (figura 3 a).

El estudio inmunohistoquímico reveló neoplasia linfocítica de células B, con expresión de CD20 [clon L26], CD43 [clon 124] (figuras 3 b y c) y BCL2 [clon 124], con restricción de cadena ligera lambda [clon Lamb 14] (estudio de cadenas ligeras de inmunoglobulinas Kappa [LIC1] y Lambda) (figuras 3 d y e). La población de células plasmáticas tumorales, con restricción de cadena lambda, presentaba sobreexpresión de IgG4 [policlonal], de igual intensidad y proporción que en biopsias anteriores (figura 3 f). El índice proliferativo de la lesión tumoral, valorado mediante KI67 [clon SP6] fue entre 10-20%. Los hallazgos morfológicos e inmunohistoquímicos fueron compatibles con Linfoma de células B de zona marginal extranodal tipo MALT (linfoma MALT).

La adolescente fue derivada a centro oncológico para radioterapia y quimioterapia que completó sin efectos adversos. Luego de 3 años en remisión, presentó un brote de adenomegalia y proptosis atribuidos a ER-IgG4, reiniciando corticoides hasta nueva evaluación.

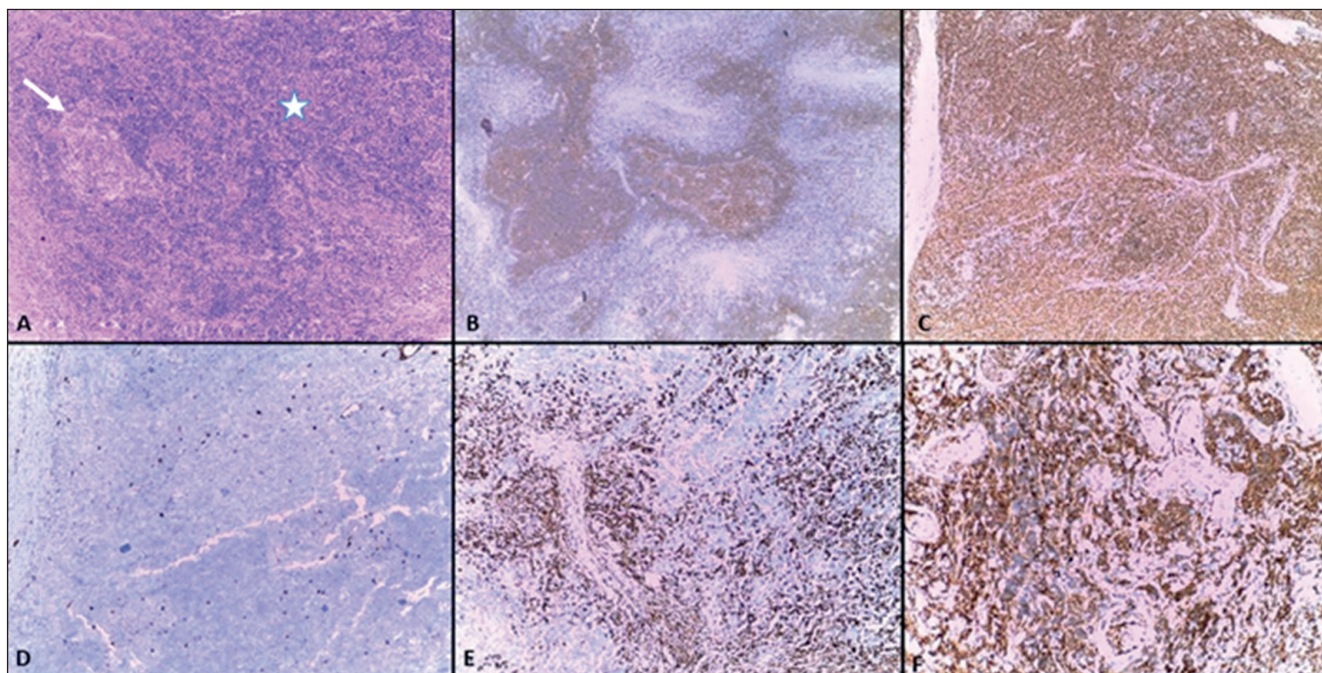


Figura 3. Tejido fibroadiposo extensamente infiltrado por una proliferación linfoide atípica de patrón nodular/folicular y difuso, con folículos linfoides remanentes (flecha) y presencia de células pequeñas dispuestas en patrón difuso (estrella) (A). El estudio inmunohistoquímico (donde las células positivas para el anticuerpo utilizado presentan tinción de color marrón) revela que dicha población es de fenotipo linfoide B, con expresión de CD20 [clon L26] (B), con coexpresión de BCL2 [clon 124] (C) y restricción de cadena ligera Lambda [clon Lamb 14] (estudio de cadenas ligeras de inmunoglobulinas Kappa [L1C1] y Lambda) (Fig. D y E, respectivamente). La población de células plasmáticas tumorales, con restricción de cadena Lambda, presentaba además sobreexpresión de IgG4 [policlonal], al igual que en biopsia anterior (F).

Discusión

Se muestra un caso clínico de ER-IgG4 de fenotipo glandular, adenomegalia cervical y compromiso ocular progresivos, con evolución hacia linfoma MALT. ER-IgG4 es una enfermedad fibro-inflamatoria sistémica, descrita clínicamente y nominada por quienes los reportaron en síndromes de afectación de un órgano, definiendo los signos y síntomas particulares de los órganos comprometidos o asociación de ellos: tiroides, glándulas salivales, ojo y páncreas, hasta ese momento sin etiología demostrada⁶. A comienzos del siglo XXI investigadores japoneses identificaron una relación entre los niveles elevados de células plasmáticas IgG4, eosinofilia e IgE sérica alta, con los cuadros previamente descritos. Esto permitió definir la ER-IgG4, lo que facilitó la unificación de criterios diagnósticos, métodos de estudio e incorporación de nuevos fenotipos^{2,3,6,10-11}.

Stone analizó la complejidad diagnóstica de ER-IgG4, en publicaciones entre 2000 a 2014¹². Según la revisión, un criterio diagnóstico recomendado fue IgG4 sérica elevada, con un valor mayor a 135 mg/dl, o 4 a 6 veces mayor que el límite superior normal. Sin embargo, la IgG4 alta no es específica de esta patología y recientes estudios han señalado sus limitaciones¹³. Algunos estudios que evaluaron la relación IgG4/IgG to-

tal, señalan que esta es suele ser inferior al 5%¹³. En nuestro caso, los niveles séricos de IgG4 fueron 4 veces superiores a lo normal, y la relación de células IgG4/IgG fue mayor a 50%. En pacientes con ER-IgG4 no se han identificado la presencia de autoanticuerpos específicos; sin embargo, se ha informado que aproximadamente 30% de los pacientes presentan anticuerpos antinuclear positivos y 20% tiene factor reumatoide positivo. Identificar autoanticuerpos específicos como, anti-Ro/SSA, anti-DNA, y ANCA, debe sugerir otra condición autoinmune como síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico o granulomatosis con poliangeitis^{13,11}.

El año 2014 Deshpande reportó el consenso histopatológico de ER-IgG4¹⁴, describiendo los principales signos morfológicos observados en esta entidad, independiente del sitio anatómico afectado, incluye infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario denso, con componente eosinofílico variable, asociado a fibrosis con patrón estoriforme y signos de flebitis obliterante/no obliterante. Las concentraciones sanguíneas de plasmablastos identificadas con citometría de flujo de sangre periférica, enfocada en células CD19 bajas CD38 + CD20- CD 27+, pueden ser superiores a IgG4 para el diagnóstico y seguimiento en la evaluación longitudinal de los pacientes, pero esta citometría, a la fecha, no está disponible en Chile^{2,10-13}.

Un grupo internacional multidisciplinario de 86 médicos de Norteamérica, Europa y Asia, reunidos bajo el alero de ACR and EULAR (Colegio americano de reumatología y Liga Europea de asociaciones de reumatología) desarrolló, validó y publicó en 2019 un conjunto de criterios de clasificación para ER-IgG4¹⁵. Incluyeron 1879 pacientes entre casos confirmados e imitadores, lo que refuerza la escasa incidencia y prevalencia de esta patología. Identificaron características clínicas, serológicas, radiológicas, patológicas y enfermedades específicas como criterios de exclusión, señalaron los criterios de inclusión y propusieron una clasificación paso a paso. Aunque esta clasificación está orientada a unificar criterios para investigación, nuestro caso se ajusta a los criterios clínicos y de apoyo diagnóstico previos y últimamente consensuados.

A pesar de que ER-IgG4 es un cuadro tumoral benigno, se recomienda tratamiento salvo en formas localizadas y oligosintomáticas, pues si no es tratada puede producir daño orgánico irreversible³. Los glucocorticoides son medicamentos de primera elección. El tratamiento con prednisona 1-2 mg/kg/d es habitualmente efectivo rápidamente y debe mantenerse 2-4 semanas. En el caso presentado, intentamos disminuir lentamente la dosis de prednisona considerando los efectos adversos, pero la paciente recayó, como ha sido reportado, y usamos agentes ahorradores de esteroides^{3,10,11,16}. Utilizamos metotrexato monitorizando IgG4 sérica, al estar disponible, con respuesta clínica y serológica favorables. La última IgG4 sérica fue 185,5 mg/dl (VN11-157 mg/dl). Diez años después del comienzo de los síntomas y dos años después del diagnóstico, aún con metotrexato, observamos una reactivación clínica orbitaria. Mientras considerábamos el uso de Rituximab, por resultados clínicos positivos notificados¹⁶, la biopsia de los tejidos retroorbitarios evidenció Linfoma tipo MALT, situación reportada en adultos, pero en nuestro conocimiento, aún no reportada en pacientes pediátricos^{2, 9,11}.

Un diagnóstico diferencial de ER-IgG4 es HALE, planteado inicialmente en base a la clínica y al primer informe histopatológico, sin inmunohistoquímica. HALE ha sido reportado en todas las razas y en ambos sexos, se caracteriza por lesiones angiomasos únicas o múltiples, localizadas en cuero cabelludo y/o cara, raramente en otros lugares^{4,7,17}. Revisando la literatura científica, identificamos 14 casos pediátricos^{4,7,17-19} incluyendo cuatro casos de compromiso oftalmológico^{7,18,19}. Esta patología aparece predominantemente durante la 3ª o 4ª década de vida, más frecuente en mujeres. Se describe IgE sérica total normal y eosinofilia menor al 10%. Nuestro caso no presentaba lesiones cutáneas visibles y tanto los valores de IgE como de eosinófilos sanguíneos no apoyaban el diagnóstico inicial.

Otro diagnóstico diferencial es EK, enfermedad in-

flamatoria crónica benigna de etiología desconocida. Se postula que EK es probablemente una respuesta autoinmune o alérgica que ocurre casi exclusivamente en hombres asiáticos de edad media, aunque ocasionalmente reportada en otras etnias. Revisando las publicaciones pediátricas identificamos 55 casos, predominantemente en asiáticos o con ancestros asiáticos^{8,21,22} [9 casos en niños ref 22; comunicación personal con Dr. Kim]. Chen describió que EK aparece generalmente con masas subcutáneas en cabeza y cuello, marcada eosinofilia e IgE sérica elevada, sin síntomas sistémicos⁸. Su tratamiento es similar a HALE e ER-IgG4.

Reevaluando nuestro caso: paciente pediátrica de sexo femenino, sin ascendencia asiática, con eosinofilia e IgG4 elevada, más los hallazgos histológicos e histoquímicos que confirmaban inmunoreactividad a IgG e IgG4 reasignamos el diagnóstico de ER-IgG4.

Conclusiones

Presentamos un caso pediátrico de ER-IgG4 de fenotipo ganglionar y oftálmico que evolucionó posteriormente a Linfoma tipo MALT, como una forma de aportar elementos clínicos para sospechar y confirmar ER-IgG4 en este grupo etario. Consideramos dentro del diagnóstico diferencial HALE y EK, patologías neoplásicas benignas raras que comparten características clínicas. Enfatizamos la importancia del seguimiento a largo plazo para detectar y tratar oportunamente malignidad hematopoyética, considerando la asociación de ER-IgG4 con linfoma, descrita en adultos y confirmada en este reporte.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

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 padres (tutores) de la paciente y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Ataş E, Kesik V, Fidancı MK, et al. Evaluation of children with lymphadenopathy. *Turk Pediatr Ars.* 2014;49(1):30-5. doi:10.5152.
- Bookhout CE, Rollins-Raval MA. Immunoglobulin G4-Related Lymphadenopathy. *Surg Pathol Clin.* 2016; 9(1):117-29. Doi: 10.1016/j.path.2015.09.005.
- Lang D, Zwerina J, Pieringer H. IgG4-related disease: current challenges and future prospects. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:189-99. doi: 10.2147/TCRM.S99985. e Collection 2016.
- Guo R, Gavino A. Angiolymphoid Hyperplasia with Eosinophilia. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(5):683-6. doi: 10.5858/arpa.2013-0334-RS.
- Chusid M, Rock A, Sty J, et al. Kimura's disease: an unusual cause of cervical tumour. *Arch of Dis in Childhood.* 1997;77:153-4.
- Katabathina VS, Khalil S, Shin S, et al. Immunoglobulin G4-Related Disease: Recent Advances in Pathogenesis and Imaging Findings. *Radiol Clin North Am.* 2016;54(3):535-51. doi: 10.1016/j.rcl.2015.12.010.
- Adler B, Krausz A, Minuti A, et al. Epidemiology and treatment of angiolymphoid hyperplasia with Eosinophilia (ALHE): A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:506-12. doi: 10.1016/j.jaad.2015.10.011.
- Chen H, Thompson L, Aguilara N, et al. Kimura Disease. A clinicopathologic study of 21 cases. *Am J SurgPathol.* 2004;28(4):505-13. doi: 10.1097/00000478-200404000-00010
- Oles K, Składzień J, Szczepański W, et al. Immunoglobulin G4-Related Disease (IgG4-RD) in the Orbit: Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT)-Type Lymphomas. *Med Sci Monit.* 2015;21:1043-50. doi: 10.12659/MSM.893043.
- 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(1):18. doi: 10.1186/s12969-016-0079-3.
- Oles K, Śładzień J, Bartuś K, et al. Characteristics, diagnosis and therapeutic strategies for IgG4-related orbital disease. *Pharmacol Rep.* 2016;68(3):507-13. doi: 10.1016/j.pharep.2015.11.011.
- Stone JH, Brito-Zerón P, Bosch X, et al. Diagnostic Approach to the Complexity of IgG4-Related Disease. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(7):927-39. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.03.020.
- Hao M, Liu M, Fan G, et al. Diagnostic Value of Serum IgG4 for IgG4-Related Disease: A PRISMA-compliant Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(21):e3785. doi: 10.1097/MD.0000000000003785.
- Deshpande V, Zen Y, Chan JKC, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012; 25(9):1181-92. doi: 10.1038/modpathol.2012.72.
- Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism IgG4-Related Disease Classification Criteria Working Group. The 2019 American college of rheumatology/ european league against rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(1):7-19. doi: 10.1002/art.41120.
- Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS, et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(6):1000-8. doi: 10.1093/rheumatology/kev438.
- Guinovart RM, Bassas-Vila J, Morell L, et al. Hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia. Estudio clínico patológico de 9 casos. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(2):e1-e6. doi: 10.1016/j.ad.2013.03.009
- Mukherjee B, Kadaskar J, Priyadarshini O, et al. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia of the Orbit and Adnexa. *OculOncolPathol.* 2015;2(1):40-7. doi: 10.1159/000433545.
- Baker M, Avery R, Johnson C, et al. Methotrexate as an alternative treatment for orbital angio lymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Orbit.* 2012;3(5):324-6. doi: 10.3109/01676830.2011.584932.
- Xu X, Fu J, Fang Y, et al. Kimura disease in children: a case report and a summary of the literature in Chinese. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011;33(4):306-11. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181f3e3b0.
- Hosoki K, Hirayama M, Kephart GM, et al. Elevated numbers of cells producing interleukin-5 and interleukin-10 in a boy with Kimura disease. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;158(1):70-4. doi: 10.1159/000337777.
- Park SW, Kim HJ, Sung KJ, et al. Kimura disease: CT and MR imaging findings. *Am J Neuroradiol.* 2012;33(4):784-8. doi: 10.3174/ajnr.A2854.