

Una inusual causa de estrechez de la vía aérea laringotraqueal

An unusual cause of laryngotracheal airway narrowing

José M. Contreras R.^{1,2}, Sebastián Castro M.^{5,6}, Patricia Roessler V.³,
Alejandro Paredes W.^{1,2}, Jeannie Slater⁴

Resumen

La enfermedad relacionada con inmunoglobulina (Ig) G4 es una enfermedad de reciente conocimiento que puede comprometer cualquier órgano teniendo preferencias por ciertas regiones del cuerpo, donde la región de cabeza y cuello es uno de sus principales puntos afectados, pudiendo comprometer tanto la órbita, glándulas salivales, glándulas lagrimales, glándula tiroides, cavidades paranasales, hueso temporal, faringe y laringe. Este último órgano es infrecuentemente comprometido, solo existiendo 12 casos registrados en la literatura antes de la publicación de este escrito. Presentamos un caso de una mujer de 49 años con historia de disnea frente a esfuerzo, diagnosticándose una estenosis subglótica la cual fue manejada quirúrgicamente con una reconstrucción laringotraqueal. En el estudio histopatológico se evidenció histología compatible con enfermedad relacionada con IgG4, por lo que se inició tratamiento médico con corticoterapia oral por un lapso de 2 meses en conjunto con inmunología. Paciente luego de 4 años de seguimiento, no ha presentado recaídas, manteniendo un lumen subglótico adecuado.

Palabras clave: Enfermedad relacionada con IgG4, cabeza y cuello, laringe, subglotis.

Abstract

Immunoglobulin (Ig) G4-related disease is a medical condition of recent knowledge that can compromise any organ, having preferences for certain regions of the body, where the head and neck region is one of the main affected points, being able to affect orbit, salivary glands, lacrimal glands, thyroid gland, paranasal cavities, temporal bone, pharynx and larynx. The latter is infrequently compromised, with only 12 cases registered in the literature before the publication of this writing. We present a case of a 49-year-old woman with a history of exertional dyspnea, diagnosed with a subglottic stenosis which was managed surgically with laryngotracheal reconstruction. The histopathological study revealed histology compatible with IgG4-related disease, so medical treatment with oral corticosteroid therapy was started for a period of 2 months in conjunction with immunology. After 4 years of follow-up, the patient has not presented relapses, maintaining an adequate subglottic lumen.

Key words: IgG4-related disease, head and neck, larynx, subglottis

¹Servicio de Otorrinolaringología, Hospital San Juan de Dios. Departamento de Otorrinolaringología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Servicio de Otorrinolaringología, Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

³Servicio de Inmunología y Alergias, Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

⁴Servicio de Anatomía Patológica, Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

⁵Servicio de Otorrinolaringología, Hospital San José. Santiago, Chile.

⁶Departamento de Otorrinolaringología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 20 de octubre de 2021.

Aceptado el 9 de septiembre de 2022.

Correspondencia:

José M. Contreras

Servicio de Otorrinolaringología, Clínica Alemana. Santiago, Chile.

Email: jmcontreras@alemana.cl

Introducción

La enfermedad relacionada con inmunoglobulina-G4 es una enfermedad inmuno-mediada, inflamatoria, fibro-esclerótica, sistémica, que se caracteriza por la formación de masas generando daño orgánico perma-

nente y, eventualmente, muerte si no recibe tratamiento adecuado^{1,2}.

La incidencia global y prevalencia de esta enfermedad es desconocida e infraestimada. Afecta a personas de mediana y avanzada edad, con una proporción de hombres y mujeres de 1,6:1 en cabeza y cuello (4:1 en otras

CASO CLÍNICO

regiones). Actualmente no existen factores de riesgo reconocidos¹.

Su presentación clínica es variada, clasificándose actualmente en 4 grupos de fenotipos diferentes³: enfermedad pancreato-hepatobiliar (31%), fibrosis retroperitoneal con o sin aortitis (24%), enfermedad limitada a cabeza y cuello (24%) y síndrome de Mikulicz con compromiso sistémico (22%). Cada uno de los grupos presentan características clínicas, epidemiológicas y serológicas distintas, lo que podría guiar en un futuro, tanto el diagnóstico como la terapia^{2,3}.

Daremos cuenta de un caso clínico con compromiso laríngeo asociado a la enfermedad relacionada con IgG4. Este trabajo se realizó con el consentimiento informado del paciente para la publicación de su historia y de sus fotografías.

Caso Clínico

Paciente de sexo femenino, de 49 años, con antecedentes de asma bronquial en tratamiento con salbutamol en caso de necesidad, sin antecedentes de trauma o cirugía reciente, consulta en marzo de 2017 por un cuadro de dos años de evolución caracterizado por obstrucción respiratoria lentamente progresiva, al momento de la evaluación, con disnea de esfuerzo capacidad funcional grado II-III.

Al examen bajo nasofaringolaringoscopia se observan cuerdas vocales normales, con movilidad conservada. Bajo ellas, inmediatamente, estrechez de forma ovalada grado II de Myer y Cotton, con menor diámetro en sentido lateral, sin inflamación aparente, ni costras. Se cuentan con imágenes de tomografía computada (TC) de cuello de 2015 y 2016, donde se observa una estenosis de la vía aérea a nivel subglótico inmediatamente bajo las cuerdas vocales que progresa desde un diámetro anteroposterior (AP) de 9 mm y lateral de 4 mm a 8,5 mm y 3 mm respectivamente (Figura 1).

Se realiza evaluación de vía aérea el día 3 de mayo de 2017, cuando se comprueba una estenosis subglótica inmediatamente bajo las cuerdas vocales grado II de Myer y Cotton con un diámetro de 4x8 mm, lateral y antero posterior, respectivamente y 10 mm de largo. Se diagnóstica estenosis subglótica idiopática, se decide realizar inmediatamente una laringotraqueoplastia por expansión con injerto anterior y posterior de cartilago costal y tutorizado por un tubo T de Montgomery, ya que no era factible una técnica de resección de la estenosis.

En biopsia diferida del tejido subglótico traqueal tomada de la zona estenótica, se informa mucosa de tipo laríngeo con acentuado infiltrado inflamatorio intersticial de predominio linfo-plasmocitario con foco aislado de

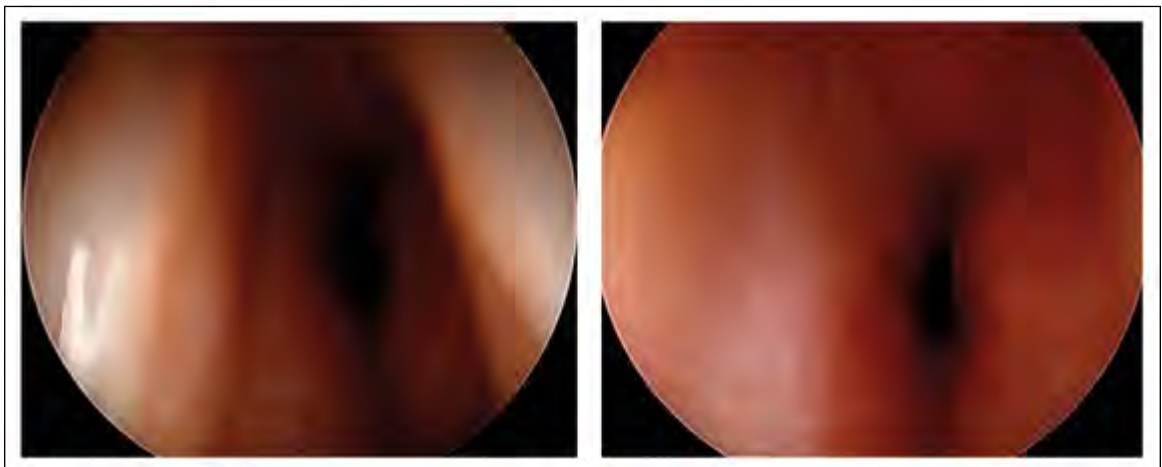


Figura 1. Fotografías obtenidas de la primera revisión de vía aérea (Pre-Operatoria). En estas imágenes se observa un estrechamiento del lumen subglótico, inmediatamente debajo de las cuerdas vocales, con un diámetro anteroposterior de 8,5 mm y lateral de 3 mm.

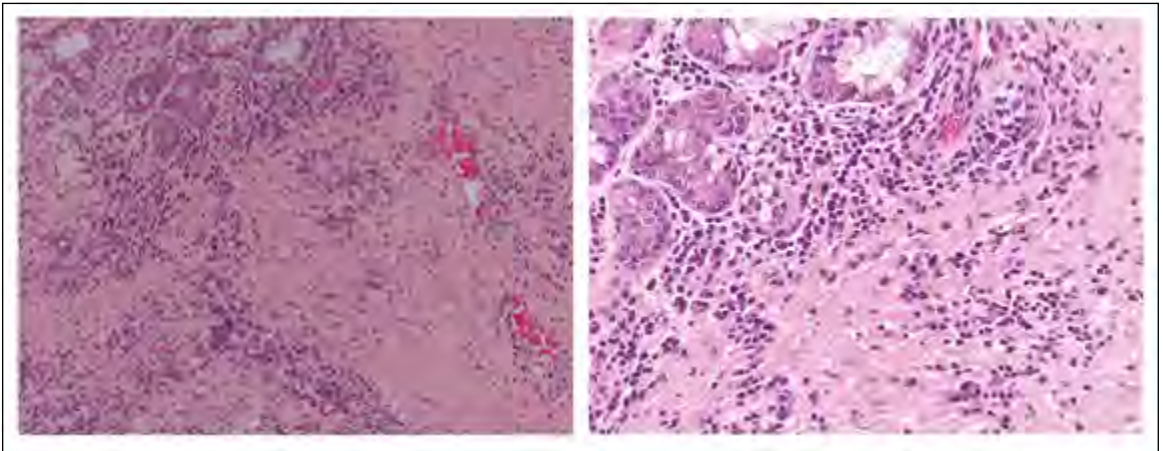


Figura 2. Imágenes microscópicas de histología obtenida desde la biopsia del tejido, teñida con hematoxilina-eosina en un aumento de 10x y 20x respectivamente. Imágenes dan cuenta de fibrosis de la lámina propia e infiltrado inflamatorio de predominio plasmocitario.

reagudización leucocitaria, edema y fibrosis intersticial. El infiltrado linfoplasmocitario de tipo politípico para cadenas livianas Lambda y Kappa, sin angéitís ni granulomas. Inmunohistoquímica identificó 86 plasmocitos positivos para IgG4 por campo de mayor aumento (Figuras 2 y 3).

Paciente evaluada por Inmunología en mayo 2017, con TC de tórax y abdomen donde no demostró otras alteraciones por IgG4 en otra localización, además con niveles de ANCA C y P, IgG, IgM, IgE, IgA, C3 y C4, IgG 1,2,3,4 en plasma todos en rangos de normalidad.

Ante una estenosis secundaria a lesión linfoplasmocitaria por IgG4, iniciando tratamiento con prednisona por 2 meses hasta julio de 2017 en conjunto con inmunología.

El tubo T se retira el 13 de junio de 2017 en pabellón, observando buen lumen post operatorio. En un control a los 3 meses de post operada, está con voz normal, sin disnea de esfuerzos, sin estridor. Al examen endoscópico se observan cuerdas vocales gruesas, leve sollevamiento subglótico, la zona estenótica reparada con cartílago integrado, blanquecino, buen diámetro de aproximadamente más de 1 cm (Figura 4).

Al año de seguimiento presenta exámenes de inmunoglobulinas dentro de rango, dada de alta de Inmunología. Actualmente, en marzo de 2021, se ha mantenido sin disnea, disfonía, estridor ni dolor en región cervical.

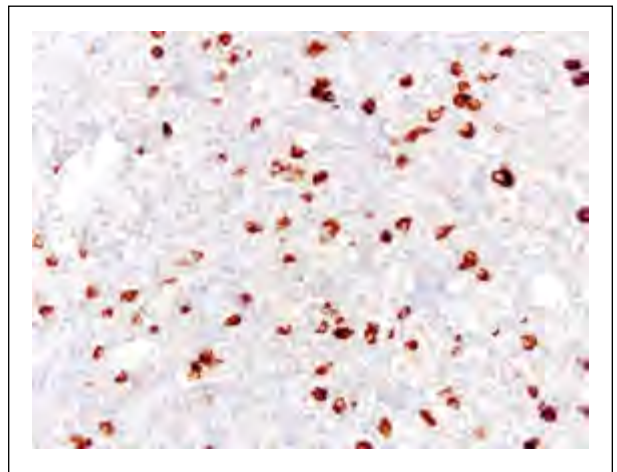


Figura 3. Linfocitos teñidos con marcador para IgG4 en el tejido obtenido. Imagen microscópica de histología obtenida desde la biopsia del tejido, teñida con IgG4 en un aumento de 20x.

Discusión

La presentación clásica de la enfermedad relacionada con IgG4 en cabeza y cuello se caracteriza por ser una masa no dolorosa de crecimiento progresivo, siendo las principales localizaciones a nivel orbitario (> 50%); glándulas salivales (20%) y tiroides (4%). Esta enfermedad puede ser multifocal y comprometer virtualmente cualquier órgano de esta región reportándose casos a nivel de

CASO CLÍNICO



Figura 4. Fotografías obtenidas posterior a retiro de Tubo T de Montgomery posterior a la reconstrucción laringotraqueal. En estas imágenes, al mes de extraído el tubo T de Montgomery, se observa un lumen subglótico adecuado, engrosamiento de la comisura anterior, una zona de aspecto amarillento en la región anterior que corresponde al cartílago integrado.

senos paranasales, hueso temporal, faringe y laringe. Sobre el 90% de los pacientes no presentan síntomas sistémicos, pero hasta un 10% puede presentar una enfermedad de inicio agudo asociándose a pérdida de peso, fiebre y compromiso del estado general⁷.

Con respecto al compromiso laríngeo, éste es muy poco frecuente, no conociendo su incidencia real. En la actualidad, existen solamente 12 casos reportados en la literatura, los cuales se describen en la Tabla 1⁸⁻¹⁷.

A pesar de que esta enfermedad no presenta un patrón definido en la laringe, una de las manifestaciones más frecuentes es la laringitis, caracterizado por edema y eritema a nivel supraglótico, ya sea generalizado o localizado, junto con lesiones fibróticas ya sea a nivel supraglótico, glótico o subglótico. Recomendamos tener este diagnóstico dentro de nuestros diferenciales, frente a una lesión o masa inflamatoria de la laringe de aspecto inespecífico.

Estudio complementario y diagnóstico

Los exámenes de laboratorio son inespecíficos. La velocidad de eritrosedimentación y la proteína C reactiva pueden estar levemente elevadas o normales². Frecuentemente, estos pacientes presentan elevación de las distintas subclases de IgG (IgG1, 2 y 3), pero no en la

misma proporción que la IgG4. Además, los niveles plasmáticos de moléculas de complemento (C4-C3), pueden estar disminuidos reflejando probable daño renal¹⁸.

Con respecto a los niveles de inmunoglobulina IgG4, están elevados en un 55%-97% de los casos, correlacionándose con el número de órganos involucrados. Considerando un valor de corte de 1,35 a 1,44 g/L, la sensibilidad y especificidad para este examen fue 87,2 y 82,6%, respectivamente. Actualmente, este examen se considera como tamizaje, con una pobre utilidad diagnóstica, debido a que hasta 30-50% de los pacientes con esta enfermedad presentan niveles séricos normales^{2,5,19}.

En cuanto al estudio imagenológico, se utilizan tanto TC y RM para descartar compromiso sistémico de la enfermedad. Por otro lado, se plantea que el PET-CT puede ayudar, tanto para identificar enfermedad diseminada asintomática y permitir el estudio histológico dirigido, como para monitorizar la respuesta al tratamiento². Actualmente el examen histológico es el *gold standard* para hacer el diagnóstico de esta enfermedad¹⁸.

El diagnóstico se basa en los criterios de clasificación publicados en 2019 por la *American College of Rheumatologist/European Alliance of Associations for Rheumatology* (ACR/EULAR) descritos en la Tabla 2²⁰.

Tabla 1. Casos reportados en la literatura de compromiso laríngeo por enfermedad relacionada con IgG4								
Autor y año de publicación	Pac.	Edad	Género	Síntomas	Hallazgos	Niveles plasmáticos de IgG4	Tratamiento	Seguimiento
Volker et al. 2009	1	56	V	6 meses de disfonía	Aumento de volumen supraglótico en banda ventricular izquierda con destrucción de cartilago tiroides ipsilateral y adenopatías cervicales	Sin dato	Corticoterapia por 24 meses	-
Shaib et al. 2013	2	56	V	12 años de evolución de disfonía asociado a disnea de esfuerzos	Estenosis en la región subglótica anterior e inmovilidad cordal bilateral. Compromiso pulmonar y prostático.	Aumento de niveles de IgG4	Traqueostomía + Corticoterapia (Prednisona)	
		57	V	16 años de evolución de laringitis crónica y estomatitis aftosa, junto con úlceras genitales	Signos de laringitis crónica	Aumento de niveles de IgG4	Corticoterapia (Prednisona)	
Khoo et al. 2014	1	62	V	Tos crónica con esputo cafésoso, asociado a odinofagia y sensación de <i>globus</i> faríngeo	Tumor papilomatoso que comprometeía ambos repliegues aritenoides-epiglóticos, con compromiso del seno piriforme izquierdo	Niveles de IgG4 normales	Corticoterapia dosis altas (Prednisona) por 12 semanas. Dosis bajas prednisona (5mg) por 2 años	
Reder et al. 2015	2	58	V	4 años de sensación de <i>globus</i> faríngeo en el lado derecho y disfonía	Aumento de volumen granular a nivel de base de lengua y repliegue arriepiglótico izquierdo, seno piriforme izquierdo y tumor exofítico en proceso vocal derecho	Niveles de IgG4 elevados	Corticoterapia (Metilprednisolona endovenosa 100mg/día) + Rituximab (2 dosis de 1 gramo separados por 15 días)	2 años, sin recaída.
		62	V	Tos crónica asociado a carraspera, disfagia y disfonía	Edema granular se base de lengua y epiglotis, con queratosis a nivel de bandas ventriculares y cuerdas vocales	Niveles de IgG4 elevados	Corticoterapia (Metilprednisolona endovenosa 100mg/día) + Rituximab (2 dosis de 1 gramo separados por 15 días)	1 año, con recaída manejada con Rituximab
Hamadani 2018	1	54	F	6 meses de evolución de disfagia, baja de peso, odinofagia y disfonía	Signos de laringitis crónica a nivel supraglótico, junto con una lesión ulcerada a nivel retrocricóideo	Niveles de IgG4 elevados	Sin dato	Sin dato
Hill et al 2020	1	29	F	Disfonía, odinofagia y disfagia a sólidos y líquidos de 6 meses de evolución	Edema supraglótico especialmente en aritenoides derecho	Niveles de IgG4 elevados	Corticoterapia oral (Prednisona) + Micofenolato Mofetil	

CASO CLÍNICO

Matsushima et al. 2020	1	50	V	Disnea	Masa supraglótica dependiente de la región aritenoides izquierda	Debulking quirúrgico + Corticoterapia
Syed et al. 2020	1	64	V	Disfonía, disnea y tos no productiva persistente	Signos de laringitis crónica	Rituximab
Suárez-Díaz et al. 2020	1	37	F	Disfonía de 3 años de evolución, asociado a brotes de úlceras dolorosas recurrentes	Signos de laringitis crónica	Corticoterapia (Metilprednisolona ev de inducción y luego Prednisona de mantenimiento) + Azatioprina
Atienza-Mateo et al. 2021	1	30	F	4 meses de evolución de disnea frente al ejercicio	Estenosis subglótica que compromete el 50% del lumen, membranosa	Manejo quirúrgico: Endoscópico + Resección cricotraqueal. Manejo médico: Corticoterapia + Rituximab
Contreras y cols. 2021	1	49	F	2 años de evolución de disnea de esfuerzo progresiva	Estenosis subglótica de 8,5 x 3 mm de diámetro	Manejo quirúrgico: Reconstrucción laringotraqueal con injerto anterior y posterior Manejo médico: Corticoterapia oral

Pac.: Pacientes; V = varón; F = mujer

Tabla 2. Criterios de clasificación para enfermedad relacionada con IgG4 por ACR/EULAR 2019.

Pasos	Evaluación categórica o ponderación numérica
Paso 1: Criterios de Inclusión Afectación clínica o radiológica característica * de un órgano típico (p. Ej., Páncreas, glándulas salivales, conductos biliares, órbitas, riñón, pulmón, aorta, retroperitoneo, paquimeninges o glándula tiroideas [tiroiditis de Riedel]) O evidencia patológica de un proceso inflamatorio acompañado de un infiltrado linfoplasmocítico de etiología incierta en uno de estos mismos órganos	Sí o No
Paso 2: Criterios de Exclusión Clínico Fiebre Sin respuesta objetiva a los glucocorticoides	Sí o No

Serológico		
Leucopenia y trombocitopenia sin explicación		
Eosinofilia periférica		
Anticuerpo citoplasmático antineutrófilo positivo (específicamente contra proteinasa 3 o mieloperoxidasa)		3 o
Anticuerpo positivo SSA / Ro o SSB / La		
Anticuerpo positivo de ADN, RNP o Sm de doble hebra		
Otro autoanticuerpo específico de la enfermedad		
Crioglobulinemia		
Radiológico		
Hallazgos radiológicos conocidos sospechosos de malignidad o infección que no se han investigado suficientemente		
Progresión radiológica rápida		
Anomalías de huesos largos compatibles con la enfermedad de Erdheim-Chester		
Esplenomegalia		
Patológico		
Infiltrados celulares sugestivos de malignidad que no se han evaluado suficientemente		
Marcadores compatibles con tumor miofibroblástico inflamatorio		
Inflamación neutrofílica prominente		
Vasculitis necrosante		
Necrosis prominente		
Inflamación principalmente granulomatosa		
Características patológicas del trastorno macrófago / histiocítico		
Diagnóstico conocido de lo siguiente:		
Enfermedad de Castleman multicéntrica		
Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa (sólo si hay enfermedad pancreatobiliar)		
Tiroiditis de Hashimoto (sólo si se ve afectada la tiroides)		

Si el caso cumple con los criterios de inclusión y no cumple con ninguno criterios de exclusión, continúe con el paso 3

Paso 3: Criterios de inclusión: Dominios e ítems

<u>Histopatología</u>	0
Biopsia no informativa	+ 4
Infiltrado linfocítico denso	+ 6
Infiltrado linfocítico denso y flebitis obliterante	+ 13
Infiltrado linfocítico denso y fibrosis estoriforme con o sin flebitis obliterante	

CASO CLÍNICO

Immunohistoquímica

- 0-16, como sigue:
- El puntaje asignado es 0 si la relación IgG4+: IgG+ es 0-40% o indeterminada y el número de células IgG4+ / campo de mayor aumento (cma) es de 0 a 9.
 - El peso asignado es 7 si 1) la relación IgG4+: IgG + es $\geq 41\%$ y el número de células IgG4+ / cma es 0-9 o indeterminado; o 2) la proporción IgG4+: IgG + es 0-40% o indeterminado y el número de células IgG4+ / cma es ≥ 10 o indeterminado.
 - El peso asignado es 14 si 1) la relación IgG4+: IgG+ es 41-70% y el número de células IgG4+ / cma es ≥ 10 ; o 2) la relación IgG4+: IgG+ es $\geq 71\%$ y el número de células IgG4+ / cma es 10-50.
 - El peso asignado es 16 si la relación IgG4+: IgG + es $\geq 71\%$ y el número de IgG4+ células / cma es ≥ 51 .

Concentración sérica de IgG4

- Normal o sin marcar 0
- > Normal, pero < 2 x límite superior de normal
- 2-5 x límite superior de lo normal
- > 5 x límite superior de normal

Glándula lagrimal, parótida, sublingual y submandibular bilateral

- Ningún conjunto de glándulas involucradas
- Un conjunto de glándulas involucradas
- Dos o más conjuntos de glándulas involucradas

Tórax

- Ninguno de los elementos enumerados está presente
- Engrosamiento peribroncovascular y septal
- Tejido blanco para vertebral en forma de banda en el tórax

Páncreas y árbol biliar

- Ninguno de los elementos enumerados está presente
- Agrandamiento difuso del páncreas (pérdida de lobulaciones)
- Agrandamiento difuso del páncreas, con borde en forma de cápsula y contraste disminuido.
- Afectación del páncreas (cualquiera de los anteriores) y del árbol biliar

Riñón

- Ninguno de los elementos enumerados está presente
- Hipocomplementemia
- Engrosamiento de pelvis renal / tejidos blandos
- Áreas de baja densidad en corteza renal bilateral

Retroperitoneo

- Ninguno de los elementos enumerados está presente
- Engrosamiento difuso de la pared aórtica abdominal
- Tejido blanco circunferencial o anterolateral alrededor de aorta infrarrenal o arterias ilíacas

Paso 4: Total de puntos de inclusión

Un caso cumple los criterios de clasificación para IgG4-RD si se cumplen los criterios de inclusión, no se aplican los criterios de exclusión y el total de puntos es ≥ 20 .

Modificado y Traducido desde Wallace et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. Arthritis Rheumatol. 2020;72(1):7-19.

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad relacionada con IgG4 limitada a cabeza y cuello, basado en opinión de expertos y estudios retrospectivos, se basa en 3 estrategias:

1. *Manejo conservador*: La observación clínica se recomienda en aquellos casos de aumento de volumen de glándula submandibular y/o frente a un aumento de tamaño asintomático de una adenopatía cervical, sin evidencia de progresión ni de disfunción orgánica asociada¹.
2. *Manejo quirúrgico*: Tiene un rol en obtener biopsias para el diagnóstico histológico. Sin embargo, puede ser una opción para el manejo de pacientes en “fase fibrótica” de la enfermedad^{1,6}.
3. *Manejo médico*: Manejo de elección en todos los pacientes con esta enfermedad. Se divide en 2 partes: terapia de inducción y la de mantención. Este tratamiento tiene una mayor eficacia durante la “fase inflamatoria” de la enfermedad, por lo que el diagnóstico y manejo precoz es fundamental para lograr los mejores resultados¹.

La terapia de inducción se recomienda el uso de corticoides sistémicos como terapia de primera línea, en una dosis de 0,6-1 mg/kg/día de prednisona u otro en dosis equivalente por 2-4 semanas y con disminución gradual en un periodo de tiempo entre 3 a 6 meses, reportándose una tasa de respuesta de hasta un 93%^{2,21}. El uso de terapia biológica, específicamente Rituximab (anticuerpos monoclonales anti-CD20), para lograr la remisión de esta enfermedad se encuentra en desarrollo, con una tasa de remisión de un 67-83% de los casos permitiendo discontinuar en forma temprana los corticoides^{2,21}. Sin embargo, 46-90% de los pacientes tratados con corticoides recaen dentro de los primeros 3 años desde el diagnóstico ya sea en el mismo órgano afectado o en un sitio diferente².

La terapia de mantención se recomienda a aquellos pacientes que presenten un alto riesgo de recaídas: enfermedad multiorgánica, con elevación de los niveles de IgG4 e IgE y/o con eosinofilia periférica y en pacientes con presentaciones con daño severo a un órgano. Esta terapia se basa en corticoides a dosis bajas o en cualquiera de los fármacos modificadores

de la enfermedad o biológicos. En general, se mantiene la terapia en promedio por 3 años con un seguimiento tanto clínico como bioquímico y radiológico hasta la remisión completa de los hallazgos patológicos^{2,21}.

Conclusión

La enfermedad por IgG4 es una enfermedad emergente, donde aquella limitada a cabeza y cuello es la segunda manifestación en frecuencia. Existen escasos reportes de compromiso laríngeo, con solo 2 casos de estenosis subglótica publicados previo a nuestro estudio. Si bien el manejo médico es la piedra fundamental para el tratamiento definitivo de la enfermedad, el manejo quirúrgico puede ser una alternativa frente a la fase “fibrótica” de esta enfermedad. Sin embargo, se necesita más estudios para determinar la conducta más idónea frente a estas situaciones.

Bibliografía

1. Johnston J, Allen JE. IgG4-related disease in the head and neck. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;26(6):403-408. doi:10.1097/MOO.0000000000000487
2. Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ*. 2020; 369 :m1067 doi:10.1136/bmj.m1067
3. Kanno A, Nishimori I, Masamune A, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan. *Pancreas*. 2012;41(6):835-839. doi:10.1097/MPA.0b013e3182480c99
4. Masamune A, Kikuta K, Hamada S, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. *J Gastroenterol*. 2020;55(4):462-470. doi:10.1007/s00535-019-01658-7
5. Nirula A, Glaser SM, Kalled SL, Taylor FR. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype [published correction appears in *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Mar;23(2):227. Taylor, Frederick R [corrected to Taylor, Frederick R]]. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(1):119-124. doi:10.1097/BOR.0b013e3283412fd4
6. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012;366(6):539-551. doi:10.1056/NEJMra1104650
7. Wong WK, Campbell R, Douglas R. Manifestations

CASO CLÍNICO

- of immunoglobulin G4 related disease in otolaryngology: case reports and review of the literature. *J Laryngol Otol.* 2014;128 Suppl 2:S10-S15. doi:10.1017/S0022215114001169
8. Völker HU, Scheich M, Zettl A, Hagen R, Müller-Hermelink HK, Gattenlöhner S. Laryngeal inflammatory myofibroblastic tumors: Different clinical appearance and histomorphologic presentation of one entity. *Head Neck.* 2010;32(11):1573-1578. doi:10.1002/hed.21232
 9. Shaib Y, Ton E, Goldschmeding R, Tekstra J. IgG4-related disease with atypical laryngeal presentation and Behçet/granulomatous polyangiitis mimicking features. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2013009158. doi:10.1136/bcr-2013-009158
 10. Khoo JF, Batt M, Stimpson P, Safdar A. Supraglottic immunoglobulin-G4 related plasma cell granuloma: case report and literature review. *Head Neck.* 2014;36(6):E57-E59. doi:10.1002/hed.23519
 11. Reder L, Della-Torre E, Stone JH, Mori M, Song P. Clinical Manifestations of IgG4-Related Disease in the Pharynx: Case Series and Review of the Literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2015;124(3):173-178. doi:10.1177/0003489414549574
 12. Hamadani S, Wang B, Gupta S. IgG4-related disease presenting as hoarseness and postcricoid ulcer. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(2):211-212. doi:10.1016/j.anai.2017.10.035
 13. Matsushima K, Ohira S, Matsui H, et al. IgG4-related disease with pseudotumor formation in the larynx. *Auris Nasus Larynx.* 2020;47(2):305-308. doi:10.1016/j.anl.2019.05.008
 14. Syed AS, Colombo RE, Syed BS, Henning PM. Treatment-resistant cough: a rare manifestation of IgG4-related disease involving the larynx. *BMJ Case Rep.* 2020;13(11):e237614. doi:10.1136/bcr-2020-237614
 15. Hill R, Baiyee D, Rivero A. Indolent Laryngeal Mass Causing Progressive Dysphagia. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;146(3):298-299. doi:10.1001/jamaoto.2019.3732
 16. Suárez-Díaz S, Núñez-Batalla F, Fernández-García MS, Fernández-Llana MB, Yllera-Gutiérrez C, Caminal-Montero L. Aphthous Stomatitis and Laryngitis, Another Form of Presentation of an IgG4-Related Disease?. Aftosis oral y laringitis, ¿otra forma de presentación de la enfermedad relacionada con IgG4?. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2020;16(5 Pt 2):416-418. doi:10.1016/j.reuma.2018.08.011
 17. Atienza-Mateo B, Díaz de Terán-López T, Gómez-Román J, et al. Atypical presentation of immunoglobulin G4-related disease as subglottic stenosis: a case-based review. *Rheumatol Int.* 2021;41(6):1161-1167. doi:10.1007/s00296-021-04816-4
 18. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012;25(9):1181-1192. doi:10.1038/modpathol.2012.72
 19. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(9):2466-2475. doi:10.1002/art.39205
 20. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. 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
 21. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(7):1688-1699. doi:10.1002/art.39132