

## Artículo original

### Hallazgos histológicos de glándulas salivales mayores y menores en pacientes con enfermedad relacionada a IgG4

#### *Histological findings of major and minor salivary glands in patients with IgG4 related disease*

María Eugenia Correa Lemos, Romina Calvo, Alberto Ortiz, Sergio Paira

#### RESUMEN

**Palabras clave:** biopsia de glándula salival menor; enfermedad relacionada a IgG4; glándulas salivares.

**Introducción:** la enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es una afección inmunomediada, asociada con lesiones fibroinflamatorias que pueden ocurrir en casi cualquier órgano. Ante su sospecha clínica es fundamental realizar el examen histopatológico para excluir malignidad y otras enfermedades. El objetivo principal de este estudio fue describir los hallazgos histológicos de la biopsia de glándulas salivales labiales (GSL) en pacientes con diagnóstico de ER-IgG4 y, posteriormente, comparar estos hallazgos con la histología e inmunohistoquímica de la glándula salival mayor (GSM).

**Materiales y métodos:** estudio retrospectivo, observacional y descriptivo sobre una cohorte de 40 pacientes con diagnóstico de ER-IgG4. Se incluyeron 26 pacientes con diagnóstico de ER-IgG4 que presentaron biopsias de GSL.

**Resultados:** el 73% de la muestra tuvo un infiltrado linfoplasmocitario y el 11%, fibrosis con patrón no estoriforme. En ningún caso se halló arteritis obliterativa ni ninguna forma de flebitis. Al realizar la comparación con los hallazgos de las biopsias de GSM, no hubo significancia estadística. El 65% de los pacientes manifestó compromiso extraglandular y fueron los sistemas pancreato hepato biliar y las adenopatías los más afectados.

**Conclusiones:** la biopsia incisional de glándula submandibular sería más útil y apropiada que la biopsia de GSL para un diagnóstico definitivo de ER-IgG4.

Revista Argentina de Reumatología  
2022; Vol. 33 (83-89)

**Key words:** labial salivary gland biopsy; IgG4-related disease; salivary glands.

#### ABSTRACT

**Introduction:** IgG4-related disease (IgG4-RD) is an immune-mediated condition associated with fibroinflammatory lesions that can occur in almost any anatomical site. Histopathological examination is essential when suspected to diagnose it to exclude malignancy and other diseases.

The objective of this study was to describe the histological findings of the minor salivary gland biopsy (GSL) in patients diagnosed with IgG4-RD, and subsequently to correlate these findings with the histology and immunohistochemistry of the major salivary gland (GSM).

**Materials and methods:** retrospective, observational and descriptive study on a cohort of 40 patients diagnosed with RD-IgG4. Twenty-six patients diagnosed with IgG4-RD who presented SLG biopsies were included.

Servicio de Reumatología, Hospital Dr. José M. Cullen, Santa Fe, Argentina

**Contacto de la autora:** María

Eugenia Correa Lemos

E-mail: eugenia1191@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 28/03/22

Fecha de trabajo aceptado: 29/05/22

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

**Results:** the 73% of the samples presented a lymphoplasmacytic infiltrate and 11% of them fibrosis with a non-storiform pattern. In no case was obliterative arteritis or any form of phlebitis found. When comparing the findings of the GSM biopsies, there was no statistical significance. Sixty-five percent of the patients presented extraglandular involvement; the pancreato-hepato-biliary system and the adenopathies were the most affected.

**Conclusions:** incisional biopsy of the submandibular gland would be more useful and appropriate than LSG for a definitive diagnosis of IgG4-RD.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es una afección inmunomediada, asociada con lesiones fibroinflamatorias que pueden ocurrir en casi cualquier sitio anatómico<sup>1-2</sup>, por lo cual resulta fundamental el estudio histopatológico e inmunohistoquímico con, al menos, la presencia de dos hallazgos de su triada clásica (infiltrado linfoplasmocitario denso, fibrosis estoriforme y flebitis obliterante).

Ante la sospecha de ER-IgG4 es muy importante realizar el examen histopatológico para excluir malignidad y otras enfermedades. En algunos sitios anatómicos, como páncreas, retroperitoneo y periaorta, obtener una biopsia puede ser dificultoso o incluso generar morbilidad.

La biopsia de glándulas salivales labiales (GSL) es un procedimiento mínimamente invasivo que no requiere anestesia general. Fue comunicado primariamente como método diagnóstico del síndrome de Sjögren por Chishlom y Mason en 1968. También es un estudio de utilidad para el diagnóstico de otras enfermedades como amiloidosis, sarcoidosis y linfoma<sup>3</sup>.

Algunos investigadores encontraron que este procedimiento es útil para el diagnóstico de ER-IgG4. Baer et al. informaron la utilidad de esta biopsia en la enfermedad de Mikulicz y fue el primer caso registrado de diagnóstico de ER-IgG4 por biopsia de GSL en la cual solo se evidenció infiltrado linfoplasmocitario y presencia de folículos linfoides con centros germinales, sin observar fibrosis estoriforme ni flebitis obliterante<sup>4</sup>. Por su parte, Doe et al. realizaron el diagnóstico de ER-IgG4 sobre una biopsia de labio, dado que el paciente se negó a la toma de muestra por métodos más invasivos en otros órganos. La misma también evidenció infiltración de linfocitos y células plasmáticas, sin fibrosis estoriforme ni flebitis obliterativa<sup>5</sup>.

Otro dato a tener en cuenta en las biopsias es la cantidad de células por alto campo que, según el *International Consensus Statement (ICS)*, debería ser mayor o igual a 100, aspecto que quisimos evaluar en nuestra población<sup>6</sup>.

El objetivo de este estudio fue describir los hallazgos histológicos de la biopsia de GSL en pacientes con diagnóstico de ER-IgG4, y posteriormente comparar estos hallazgos con la histología e inmunohistoquímica (IHQ) de la glándula salival mayor (GSM). Se tuvieron en cuenta, además, otras variables como edad, sexo y valores serológicos. Se describió también el resultado de la IHQ en cuanto a células IgG4+ por campo de alto poder y rango IgG4-IgG en ambos grupos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo sobre una cohorte de 40 pacientes con diagnóstico de ER-IgG4 (según el *Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease 2011 and ICS 2012*) del Servicio de Reumatología del Hospital J.M. Cullen (Santa Fe) desde 2013 a la actualidad.

De estos pacientes se incluyeron a quienes contaban con biopsia de labio y se estudiaron sus características histológicas e IHQ. Se estudió, además, la histología e IHQ del grupo de pacientes que tenía biopsia de GSM (parótida/submaxilar) y se compararon con su respectiva biopsia de GSL. Todas estas biopsias se efectuaron previamente al tratamiento con corticoides.

Se analizaron los siguientes datos de las historias clínicas: edad de inicio de los síntomas, edad al momento de la consulta, sexo, manifestaciones clínicas iniciales y actuales, y las siguientes determinaciones de laboratorio de la primera visita: concentraciones séricas de IgE, IgG y subclase de IgG4 (punto de corte de IgG4 >135 mg/dl, medido

por nefelometría), reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular -VSG-, proteína C reactiva -PCR-), hipergammaglobulinemia y factor reumatoideo. Se utilizó la clasificación de fenotipo según Wallace et al.: grupo 1: pancreato hepato biliar; grupo 2: retroperitoneal aórtico; grupo 3: limitado a la cabeza y el cuello; grupo 4: Mikulicz con afección sistémica<sup>7</sup>.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para la realización de las biopsias.

Los datos se analizaron con el *software* estadístico SPSS versión 19. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias y porcentajes, mientras que las variables continuas como medias con su desvío estándar (DE) si su distribución era normal, y como mediana y rango intercuartílico, en caso de anormalidad. La comparación de proporciones se realizó por prueba de  $\chi^2$  o Fisher. Se asignó un nivel de confianza del 95% y se consideró significancia estadística un valor de  $p \leq 0,05$ .

## RESULTADOS

Se incluyeron 26 pacientes con diagnóstico de ER-IgG4 que tuvieron biopsias de GSL al momento de la realización del estudio. La mediana de edad de inicio de los síntomas fue de 48 años, con un 65% perteneciente al sexo femenino. Los niveles de IgG total sérica se encontraron elevados en un 39% de los pacientes, y los niveles de IgG4 y de IgE sérica en un 50% (Tabla 1).

El 65% de los pacientes presentó compromiso extraglandular, y fue el sistema pancreato hepato biliar y las adenopatías los más afectados (53% y 47% respectivamente). Con menor frecuencia, el sistema respiratorio y renal (17%), retroperitoneo y aorta (12%), neurológico y genitourinario (6%), y las tiroides fueron los más comprometidos.

En la Tabla 2 se describen las características histológicas de las GSL. Se observó que el 73% de las muestras presentó un infiltrado linfoplasmocitario y el 11% fibrosis con patrón no estoriforme. La detección de centros germinales fue de 7,7%, de folículos linfoides 7,7%, de infiltrado eosinofílico 7,7% y de fibrosis estoriforme 3,8%. En ningún caso se halló arteritis obliterativa ni ninguna forma de flebitis. La IHQ se realizó en cuatro de estas muestras.

Posteriormente se seleccionaron los pacientes con compromiso de GSM, tanto parótidas como submaxilares (n=11; nueve glándulas

submaxilares y dos glándulas parótidas, dos de ellas de tipo escisional), todas efectuadas previamente al tratamiento con corticoides y que simultáneamente contaban con biopsias de GSL para realizar un análisis comparativo de sus características histológicas.

Once pacientes presentaron ambas biopsias. Se detectó que las muestras de GSM tuvieron -en mayor proporción- fibrosis estoriforme, infiltrado linfoplasmocitario, flebitis obliterante e infiltrado eosinofílico. No hubo significancia estadística en ninguna de las variables histológicas analizadas, solo una tendencia en el infiltrado eosinofílico (Tabla 3).

En los casos en que pudo realizarse la IHQ de las GSM (nueve de 11 biopsias), se observó que la presencia de las características histológicas definitivas de la enfermedad se asoció con valores de células de IgG4  $\geq 40$  células/CAP, y que solamente dos de las nueve biopsias de glándulas submaxilares tenían  $\geq 100$  células/CAP plasmáticas IgG4 (Tabla 4). En ninguna biopsia se realizó tinción con elastina y ninguno de los pacientes tuvo complicaciones como parálisis del nervio facial, sialoceles o hiposalivación.

**Tabla 1:** Características de los 26 pacientes que presentaron biopsia de glándulas salivales menores.

Sexo	Femenino 17 (65,4%) Masculino 9 (34,6%)
Edad media de inicio de los síntomas	48,3 (DS 16,3) años
Dosaje de IgG sérica	Elevada en 9 pacientes (39%) Mediana de 1411,0 mg/dl (R: 838-5431 mg/dl)
Dosaje de IgG4 sérica	Elevada en 13 pacientes (50%) Mediana: 249,4 mg/dl (R: 20-4.300 mg/dl)
Dosaje de IgE sérica	Elevada en 13 (50%) pacientes. Mediana: 395,0 mg/dl (R: 37-2.500 mg/dl)
Pacientes con compromiso en otros órganos	17 pacientes (65,4%)

DS: desvío estándar.

**Tabla 2:** Características histológicas de los 26 pacientes con biopsia de glándulas salivales menores.

Características histológicas	N/N total (%)
Infiltrado linfoplasmocitario	19/26 (73%)
Fibrosis no estoriforme	3/26 (11,5%)
Fibrosis estoriforme	1/26 (3,8%)
Centros germinales	2/26 (7,7%)
Folículos linfoides	2/26 (7,7%)
Infiltrados eosinófilos	2/26 (7,7%)
Arteritis obliterativa Flebitis no obliterativa Flebitis obliterante	0/26
Inmunohistoquímica	4/26 (15,4%) Paciente 1: 3 células IgG4+/CAP; 30% IgG4/IgG Paciente 2: 90 células IgG4+/CAP; 60% IgG4/IgG Paciente 3: 12 células IgG4+/CAP; 25% IgG4/IgG Paciente 4: 10 células IgG4+/CAP; IgG4/IgG sin datos

**Tabla 3:** Comparación de hallazgos histológicos en biopsias de glándulas salivales mayores y menores.

Características histológicas	Glándula salival menor N total=11 N/%	Glándula salival mayor N total=11 N/%	p valor
Infiltrado linfoplasmocitario	9 (81,8%)	10 (91%)	0,29
Fibrosis no estoriforme	3 (27%)	3 (27%)	0,68
Fibrosis estoriforme	No	3 (27%)	-
Flebitis obliterante	No	1 (9%)	-
Centro germinales	2 (18%)	4 (36%)	0,32
Infiltrado eosinofílico	1 (9%)	5 (45%)	0,07
Folículos linfoides	1 (9%)	3 (27%)	0,29

**Tabla 4:** Comparación de hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos biopsias glándulas salivales mayores y glándulas salivales menores (n=11).

1	Glándula salival menor									Glándula salival mayor								
	FE	FNE	Inf LFP	EO	FO	CG	FL	Rango IgG4/IgG	IgG4 cel./hpf	FE	FNE	Inf LFP	EO	FO	CG	FL	Rango IgG4/IgG	IgG4 cel./hpf
2	-	Sí	Sí	-	-	-	-	-	-	-	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	30	100
3	-	Sí	Sí	Sí	-	Sí	Sí	-	-	-	-	Sí	-	-	-	Sí	≥40	≥40
4	-	-	Sí	-	-	Sí	-	-	-	Sí	-	Sí	Sí	-	Sí	-	30	40
5	-	-	Sí	-	-	-	-	30	2-3	Sí	-	Sí	Sí	-	Sí	-	50	50
6	-	-	Sí	-	-	-	-	25	12	-	-	Sí	-	-	Sí	Sí	50	80
7	-	-	Sí	-	-	-	-	-	-	-	Sí	Sí	-	-	-	-	<40	3
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Sí	Sí	Sí	-	-	-	<40	12
9	-	-	Sí	-	-	-	-	-	-	-	-	Sí	-	-	-	-	<40	30
10	-	Sí	Sí	-	-	-	-	-	-	Sí	-	Sí	Sí	-	-	-	75	≥100
11	-	-	Sí	-	-	-	-	-	-	-	-	Sí	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

FE: fibrosis estoriforme; FNE: fibrosis no estoriforme; Inf LFP: infiltrado linfoplasmocitario; EO: eosinófilos; FO: flebitis obliterativa; CG: centros germinales; FL: folículos linfoides.

## DISCUSIÓN

Ante la sospecha de ER-IgG4 es muy importante realizar el examen histopatológico para excluir malignidad y otras enfermedades. El diagnóstico de ER-IgG4 no puede hacerse con certeza en ausencia de IHQ para IgG4. Por lo tanto, el diagnóstico requiere de un examen histológico con aumento del número de células plasmáticas IgG4+ (o un rango elevado IgG4/IgG) en los tejidos. Las tres mayores características histológicas asociadas a esta enfermedad son: infiltrado linfoplasmocitario, fibrosis estoriforme y flebitis obliterativa. Un diagnóstico confiable de esta enfermedad requiere de la presencia de dos de las tres características histológicas principales. Sin embargo, existen excepciones a esta regla en órganos como los ganglios linfáticos, los pulmones, las GSL y las glándulas lagrimales. En estos órganos, la fibrosis estoriforme o la flebitis obliterativa pueden pasar desapercibidas o estar ausentes<sup>6-8</sup>.

En la IHQ las células plasmáticas IgG4+ muestran valores variables según el órgano comprometido<sup>9</sup>. En la literatura son pocos los estudios que analizaron las características histológicas en las glándulas salivales que podrían ser de utilidad diagnóstica en pacientes con imposibilidad de biopsiar otro órgano. Como se mencionó previamente, tanto Baer et al. como Doe et al. solamente hallaron infiltrado linfoplasmocitario sin fibrosis estoriforme ni flebitis obliterante en la biopsia de GSL, similar a lo encontrado en nuestra serie.

Por otro lado, la sialoadenitis esclerosante crónica ocurre comúnmente en las glándulas submaxilares. La característica morfológica de esta entidad incluye: fibrosis celular interlobular, inflamación periductal, inflamación crónica lobular con numerosas células plasmáticas, flebitis obliterativa y abundante hiperplasia folicular. En la mayoría de los casos, estas células plasmáticas son positivas para IgG4. En la glándula submaxilar se ha encontrado que más del 90% de los casos con sialoadenitis esclerosante crónica se relaciona con ER-IgG4<sup>10-11</sup>. Las características histológicas claves de la sialoadenitis esclerosante crónica incluyen: un denso infiltrado linfoplasmocitario, fibrosis estoriforme y flebitis obliterativa. El número de células plasmáticas por alto campo es usualmente más de 50 y un rango IgG4/IgG mayor a 40%<sup>6</sup>.

Moriyama et al. demostraron que una biopsia incisional de la glándula submaxilar es útil y apropiada para el diagnóstico definitivo de sialoadenitis por IgG4 (sensibilidad y especificidad del 100%), mientras que la biopsia de GSL puede ser menos adecuada como procedimiento único por su baja sensibilidad y pobre correlación histológica con la GSM. La sensibilidad, especificidad y precisión de la biopsia de GSL fueron 69,2%, 100% y 71,4% respectivamente<sup>12</sup>. Esto indica que la biopsia incisional de la glándula submandibular es útil y apropiada para un diagnóstico definitivo de ER-IgG4 con lesiones de la glándula salival.

Otro trabajo desarrollado por el mismo autor evaluó la utilidad de la biopsia de GSL como un procedimiento alternativo de diagnóstico cuando existe afectación de un órgano de difícil acceso a la biopsia. Se incluyeron 45 pacientes con ER-IgG4 que se dividieron en un grupo con y sin compromiso de glándulas salivales mayores (GSM+) N=25 y (GSM-) N=20. A todos se les realizó biopsia de labio. Se detectó que el número de células IgG4+ y el rango en la IHQ fueron significativamente más altos en el grupo con GSM+, y estas características se encontraron en 17 de los 25 (68%). En cambio, en el grupo de pacientes sin compromiso de glándulas salivales mayores, 12 de 20 casos (60%) no tuvieron criterios IHQ en la biopsia. Otros hallazgos histológicos fueron formación de centros germinales ectópicos (26 casos) y fibrosis estoriforme, pero la flebitis obliterativa no se halló en ningún caso. La sensibilidad, especificidad y precisión (*accuracy*) de la biopsia de labio fue de 55,6%, 100% y 70% respectivamente. Estos resultados confirman una vez más que la biopsia de labio puede ser menos adecuada como único procedimiento por su baja sensibilidad para la ER-IgG4 sin lesiones en GSM. Sin embargo, el 40% de los pacientes (ocho) con ER-IgG4 con solo órganos subyacentes podría ser diagnosticado por biopsia de labio. Cabe aclarar que las concentraciones séricas de IgG4 y el número de órganos afectados se asociaron con la biopsia de labio positivas. En síntesis, la biopsia de labio, junto con los hallazgos clínicos, concentración de IgG4 sérica y número de órganos afectados podrían contribuir a un diagnóstico de ER-IgG4 en pacientes sin lesiones de glándula salival.

Takano et al. también compararon las biop-

sias de GSL y GSM en pacientes con ER-IgG4, y concluyeron que esta última es recomendable para un diagnóstico preciso de la enfermedad y para excluir enfermedades malignas. Todas las muestras de las biopsias de GSM cumplieron los criterios diagnósticos para ER-IgG4, mientras que solo lo hizo el 57,6% de las biopsias de GSL. La evaluación histológica demostró fibrosis en todas las biopsias de glándula submandibular y en ocho de las biopsias de labio (25,2%). La flebitis obliterativa estuvo presente en nueve muestras de GSM (27,3%) y ausente en todas las muestras de la biopsia de labio<sup>14-15</sup>.

Similar a lo descrito en la literatura, en nuestros pacientes observamos que las muestras de GSM presentaron, en mayor proporción, fibrosis (sea o no estoriforme), infiltrado linfoplasmocitario, flebitis obliterante e infiltrado eosinofílico, características histológicas que orientan al diagnóstico de ER-IgG4. Mientras que en las GSL solo detectamos infiltrado linfoplasmocitario, fibrosis de característica no estoriforme e infiltrado eosinofílico.

Otro aspecto a tener en cuenta es que el punto de corte de los plasmocitos IgG4+ apropiado para el diagnóstico puede variar de órgano en órgano por el predominio de fibrosis al momento del diagnóstico. El punto de corte para las glándulas salivales es de 100 células plasmáticas por alto campo<sup>6</sup>. Esto se basa en dos artículos ya mencionados, Kitagawa et al. (2005) y Geyer et al. (2010), con un bajo número de participantes, 12 y 13 respectivamente<sup>10-11</sup>.

Kitagawa et al. demostraron que el conteo absoluto de IgG4 tuvo un rango de 62,2 a 232,4 células por alto campo con un promedio de 118,2 células por alto campo en 16 lesiones de glándulas submaxilares de 12 pacientes con sialoadenitis esclerosante crónica (tumor de Küttner). Seis de 16 lesiones tuvieron un conteo absoluto de IgG4 por debajo de 100 células por alto campo. También observaron un conteo absoluto por debajo de 10 células por alto campo en las glándulas submandibulares de ocho pacientes con sialoadenitis y GSL de 13 pacientes con síndrome de Sjögren. Estos estudios avalan que el valor de corte adoptado por la *International Consensus Statement (ICS)* para patología de ER-IgG4 es demasiado alto, llevando a una baja sensibilidad en el diagnóstico de sialoadenitis relacionada a IgG4<sup>6-11</sup>. El estudio de Geyer et al. comunicó un

alto promedio de células IgG4+: 229 células plasmáticas por alto campo (rango 75-608) en 13 lesiones de glándulas submandibulares de pacientes con sialoadenitis crónica. Además, incluso la disminución del valor de corte tuvo una mínima influencia sobre la especificidad, dado que las enfermedades de control demostraron un pequeño número de infiltrados de células plasmáticas en las glándulas salivales IgG4+.

Mizushima et al. investigaron la sensibilidad diagnóstica de los valores de corte del número de células plasmáticas IgG4+ y rango IgG4/CD138+ propuestos por la ICS de patología para ER-IgG4, y encontraron que en cuanto al número de células plasmáticas IgG4+ por alto campo, la mayoría de las lesiones oftálmicas (91,7%), renales (100%) y pancreáticas (100%) cumplía los valores de corte de la ICS, mientras que muchas de las glándulas submaxilares (50%) y lesiones de piel (0%) no lo hicieron. Esto demuestra que los criterios ICS tienen diferentes sensibilidades entre los distintos órganos afectados para el diagnóstico de ER-IgG4<sup>16</sup>.

En nuestro estudio solamente dos de nueve pacientes con compromiso de glándulas submaxilares presentaron más de 100 células plasmáticas IgG4+.

## CONCLUSIONES

A pesar de algunas limitaciones de este estudio, como el número pequeño de pacientes, la falta de IHQ en las biopsias de GSL y de tinción con elastina en las muestras, nuestros datos coinciden con los revisados en la literatura. En los hallazgos anatomopatológicos de la biopsia de GSL se encontró infiltrado linfoplasmocitario en un 81,8% sin fibrosis estoriforme ni flebitis obliterante, al contrario de lo hallado en la GSM. Esto sugiere que la biopsia incisional de glándula submandibular sería un método útil y apropiado para un diagnóstico definitivo de ER-IgG4.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366(6):539-551. doi:10.1056/NEJMra1104650.
2. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(15):e680. doi:10.1097/MD.0000000000000680.
3. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjogren's disease. *J Clin Pathol* 1968;21:656-660. doi:10.1136/jcp.21.5.656.

4. Baer AN, Gourin CG, Westra WH, et al. Rare diagnosis of IgG4-related systemic disease by lip biopsy in an international Sjögren syndrome registry. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;115(3): e34-e39. doi: 10.1016/j.oooo.2012.07.485.
5. Doe K, Nozawa K, Okada T, et al. Usefulness of minor salivary gland biopsy in the diagnosis of IgG4-related disease: a case report. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(5):2673-2677.
6. 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.
7. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis* 2019;78(3):406-412. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214603.
8. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012;22(1):21-30. doi: 10.1007/s10165-011-0571-z.
9. Strehl JD, Hartmann A, Agaimy A. Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localized non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *J Clin Pathol* 2011;64(3):237-243. doi: 10.1136/jcp.2010.085613.
10. Kitagawa S, Zen Y, Harada K, et al. Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (Küttner's tumor). *Am J Surg Pathol* 2005;29(6):783-791. doi: 10.1097/01.pas.0000164031.59940.fc.
11. Geyer JT, Ferry JA, Harris NL, et al. Chronic sclerosing sialadenitis (Küttner tumor) is an IgG4-associated disease. *Am J Surg Pathol* 2010;34(2):202-210. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181c811ad.
12. Moriyama M, Furukawa S, Kawano S, et al. The diagnostic utility of biopsies from the submandibular and labial salivary glands in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014;43(10):1276-1281. doi: 10.1016/j.ijom.2014.06.014.
13. Moriyama M, Ohta M, Furukawa S, et al. The diagnostic utility of labial salivary gland biopsy in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 2016;26(5):725-729. doi: 10.3109/14397595.2016.1148225.
14. Takano K, Keira Y, Seki N, et al. Evaluation of submandibular versus labial salivary gland fibrosis in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 2014;24(6):1023-1025. doi: 10.3109/14397595.2013.853336.
15. Takano K, Nomura K, Abe A, et al. Clinicopathological analysis of salivary gland tissue from patients with IgG4-related disease. *Acta Otolaryngol* 2016;136(7):717-721. doi: 10.3109/00016489.2016.1154605.
16. Masaki Y, Kurose N, Yamamoto M, et al. Cutoff Values of Serum IgG4 and Histopathological IgG4+ Plasma Cells for Diagnosis of Patients with IgG4-Related Disease. *Int J Rheumatol* 2012;2012:580814. doi: 10.1155/2012/580814.