

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

CARACTERÍSTICAS IMUNOPATOLÓGICAS DA DOENÇA RELACIONADA À IGG4 COM ENVOLVIMENTO ORAL E MAXILOFACIAL

Trabalho submetido por
Laura Cardoso da Silva
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

julho de 2026

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

CARACTERÍSTICAS IMUNOPATOLÓGICAS DA DOENÇA RELACIONADA À IGG4 COM ENVOLVIMENTO ORAL E MAXILOFACIAL

Trabalho submetido por
Laura Cardoso da Silva
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Doutor Carlos Zagalo

e coorientado por
Prof.^a Doutora Maria Alzira Cavacas

julho de 2026

DEDICATÓRIA

Aos meus pais,

*por serem a prova de que os maiores sonhos começam com quem nunca deixa
de acreditar em nós.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Doutor Carlos Zagalo, o meu mais sincero agradecimento por toda a orientação, disponibilidade e apoio ao longo deste percurso. A sua dedicação e partilha de conhecimento foram fundamentais para a realização deste trabalho. À minha coorientadora, Prof^a. Doutora Maria Alzira Cavacas, deixo também um sincero agradecimento pela disponibilidade, apoio e contributos valiosos, que foram fundamentais para o desenvolvimento e enriquecimento deste trabalho.

À Egas Moniz, um obrigada nunca será suficiente por estes 5 anos de formação, crescimento e aprendizagem proporcionados. Mais do que uma instituição de ensino, foi um espaço de desenvolvimento académico, pessoal e humano. Levo comigo não só os ensinamentos adquiridos, mas também os valores, experiências e memórias que tornaram este percurso tão especial.

Aos meus pais, a quem devo tudo, expresso a minha mais profunda gratidão por todo o amor, apoio e incentivo incondicional ao longo deste percurso. Obrigada por acreditarem sempre em mim, pela força nos momentos mais difíceis e por serem o meu maior exemplo. Esta conquista é também vossa.

Um agradecimento muito especial ao meu Filipe, por todo o amor e apoio incansável em todo o meu percurso. Todo o tempo dedicado, toda a paciência, e confiança foram fundamentais para esta etapa.

À Margarida, um obrigada pela amizade, apoio constante, companheirismo e por ser casa ao longo destes 5 anos. Sem ti, nada teria sido igual. À Marta, que está comigo desde o primeiro dia e que se tornou tão especial. Ao Ivanel, por ser sempre um ombro amigo. À Box 11, em especial ao Rúben, um obrigada por partilharmos estes anos clínicos incríveis juntos.

Ao meu grupo de amigos, que tornaram este caminho mais leve e inesquecível, obrigada por tudo. A todos os colegas, professores e colaboradores, o meu sincero agradecimento. Cada interação, conselho ou apoio, mesmo nas pequenas coisas, foi essencial para o meu crescimento pessoal e académico. Este caminho foi construído com todos vocês, e a minha gratidão é imensa.

Declaração de Honra

Código | IMP-EM-EI-111_01

Declaro, por minha honra, que o presente trabalho académico é original e foi elaborado por mim próprio (a), não se tendo recorrido a quaisquer outras fontes, para além das indicadas, usadas, adotadas literalmente ou adaptados a partir dos seus originais (em fontes impressas, não impressas ou na internet) e encontram-se adequados, identificados e citados, com observância das convenções do trabalho académico em vigor.

Mais declaro que este Trabalho de Projeto final “Características imunopatológicas da doença relacionada à IgG4 com envolvimento oral e maxilofacial” não foi apresentada, para efeitos de avaliação, a qualquer outra entidade ou instituição, para além da(s) diretamente envolvida(s) na sua elaboração, e que os conteúdos das versões impressa e eletrónica são inteiramente coincidentes.

Declaro, igualmente, encontrar-me ciente de que a inclusão, neste texto, de qualquer falsa declaração terá consequências legais.

Data: 28/05/2026

Declaração Conflito de Interesses (DCI)

Código | IMP-EM-EI-110_01

Eu Laura Cardoso da Silva, referente a Trabalho de Projeto final “Características imunopatológicas da doença relacionada à IgG4 com envolvimento oral e maxilofacial” declaro que não possuo conflitos de interesse de ordem pessoal, comercial, académica, político ou financeiro.

Data: 28/05/2026

Declaração de Financiamento

Código | IMP-EM-EI-113_01

Eu Laura Cardoso da Silva, referente a Trabalho de Projeto final “Características imunopatológicas da doença relacionada à IgG4 com envolvimento oral e maxilofacial”, declaro que o meu trabalho não se encontra financiado.

Declaração de Ética e Registo

Código | IMP-EM-EI-112_01

Eu Laura Cardoso da Silva, referente a Trabalho de Projeto final “Características imunopatológicas da doença relacionada à IgG4 com envolvimento oral e maxilofacial”, declaro que o meu trabalho se encontra aprovado pela Comissão de ética (colocar a designação da Comissão de ética ou equivalente) sob o número ou identificação de registo não aplicável.

Data: 28/05/2026

Declaração de Disponibilidade de Dados

Código | IMP-EM-EI-150

A presente Declaração de Disponibilidade de Dados reflete o compromisso do Instituto Universitário Egas Moniz em promover a transparência, a reprodutibilidade científica e o acesso aberto aos dados gerados no âmbito dos projetos a decorrer nesta IES, em conformidade com os princípios éticos e legais aplicáveis e com os princípios FAIR. Esta declaração estabelece as condições e as diretrizes para o acesso, o compartilhamento e a reutilização dos dados, garantindo que sejam utilizados de forma responsável e em benefício da comunidade científica e da sociedade.

A seguinte tabela apresenta diferentes opções de partilha de dados, incluindo exemplos de formatos e níveis de acessibilidade. Deverá selecionar a(s) opção(ões) que melhor se adequa(m) ao seu projeto, assegurando o cumprimento das diretrizes éticas e científicas aplicáveis.

Tabela 1: Exemplos de declarações de disponibilidade de dados. Onde aparece [nome do repositório, por exemplo, “pure”] deve ser preenchido

Disponibilidade de dados	Modelo de declaração de disponibilidade de dados	Política de partilha	Assinale com “x”
Dados disponíveis num repositório público que emite conjuntos de dados com DOIs	Os dados que apoiam as conclusões deste estudo estão disponíveis em [nome do repositório, por exemplo, “pure”] em http://doi.org/[doi] , número de referência [número de referência].	Partilha geral sem pedido	x
Dados abertamente disponíveis num repositório público que não emite DOIs	Os dados que apoiam as conclusões deste estudo estão disponíveis em [nome do repositório] em [URL], número de referência [número de referência].	Partilha geral sem pedido	
Dados derivados de recursos do domínio público	Os dados que apoiam as conclusões deste estudo estão disponíveis em [nome do repositório] em [URL/DOI], número de referência [número de referência]. Estes dados foram obtidos a partir dos seguintes recursos disponíveis no domínio público: [listar recursos e URLs]	Partilha geral sem pedido	

Declaração de Disponibilidade de Dados

Código | IMP-EM-EI-150

Disponibilidade de dados	Modelo de declaração de disponibilidade de dados	Política de partilha	Assinale com "x"
Dados disponíveis no artigo ou nos seus materiais suplementares	Os autores confirmam que os dados que suportam as conclusões deste estudo estão disponíveis no artigo [e/ou] nos seus materiais suplementares.	Básico, partilhar a pedido	
Dados gerados numa instalação central de grande escala, disponíveis mediante pedido	Os dados em bruto foram gerados em [nome da instalação]. Os dados derivados que suportam as conclusões deste estudo estão disponíveis junto do autor correspondente [iniciais], mediante pedido.	Básico, partilhar a pedido	
Embargo dos dados devido a restrições comerciais	Os dados que suportam os resultados estarão disponíveis em [nome do repositório] em [URL / ligação DOI] após um embargo de [6 meses] a partir da data de publicação para permitir a comercialização dos resultados da investigação.	Básico, Partilhar a pedido	
Dados disponíveis a pedido devido a restrições de privacidade/éticas	Os dados que sustentam as conclusões deste estudo estão disponíveis mediante pedido ao autor correspondente, [iniciais]. Os dados não estão disponíveis ao público devido a [restrições, por exemplo, o facto de conterem informações que podem comprometer a privacidade dos participantes na investigação].	Básico, Partilhar a pedido	
Dados sujeitos a restrições de terceiros	Os dados que suportam as conclusões deste estudo estão disponíveis [junto de] [terceiros]. Aplicam-se restrições à disponibilidade destes dados, que foram utilizados sob licença para este estudo. Os dados estão disponíveis [através dos autores / no URL] com a permissão de [terceiros].	Básico, Partilhar a pedido	

Declaração de Disponibilidade de Dados

Código | IMP-EM-EI-150

Disponibilidade de dados	Modelo de declaração de disponibilidade de dados	Política de partilha	Assinale com "x"
dos autores	conclusões deste estudo estão disponíveis junto do autor correspondente, [iniciais do autor], mediante pedido razoável.	Partilhar a pedido	
Partilha de dados não aplicável - não foram gerados novos dados	A partilha de dados não é aplicável a este artigo, uma vez que não foram criados ou analisados novos dados neste estudo.	-	
Dados não digitais disponíveis	Os dados não digitais que suportam este estudo são conservados em [adicionar local].	Básicos	
Dados não disponíveis devido a restrições [éticas/legais/comerciais]	Devido à natureza da investigação, os dados de apoio [éticos/legais/comerciais] não estão disponíveis.	-	
Dados não disponíveis - consentimento do participante	Os participantes neste estudo não deram consentimento escrito para que os seus dados fossem partilhados publicamente, pelo que, devido à natureza sensível da investigação, os dados de apoio não estão disponíveis.	-	

O Orientando: Laura Cardoso da Silva Data: 10/6/2026

O Orientador: [Assinatura] Data: 11/6/2026

O Coorientador (se aplicável): [Assinatura] Data: 11/06/2026

Assinado por: **CARLOS MANUEL ZAGALO FERNANDES RIBEIRO**
Num. de Identificação: 06886699
Data: 2026.06.10 17:21:50+01'00'

Signed with a Qualified Digital Signature by:
MARIA ALZIRA ALFAIATE MOREIRA CAVACAS
Médico
Date: 11-06-2026 12:12:16



RESUMO

A doença relacionada à imunoglobulina G4 (IgG4-RD) é uma condição fibroinflamatória sistêmica caracterizada por infiltração linfoplasmocitária rica em plasmócitos IgG4+, fibrose estoriforme e elevação variável dos níveis séricos de IgG4. Embora a IgG4-RD seja reconhecida sobretudo em órgãos como pâncreas, rins e glândulas lacrimais, o envolvimento da cavidade oral e região maxilofacial tem sido progressivamente descrito.

A sua apresentação clínica heterogênea e a sobreposição de características com diversas patologias de natureza autoimune, inflamatória e neoplásica tornam a IgG4-RD um desafio diagnóstico relevante em medicina dentária. O crescente conhecimento dos mecanismos imunopatológicos e das alterações histológicas associadas à doença tem permitido compreender melhor a fisiopatologia da doença e a sua expressão nos tecidos orais. Entre as manifestações mais frequentemente descritas incluem-se o aumento das glândulas salivares, xerostomia, tumefações pseudotumorais, envolvimento do palato e alterações da mucosa que dificultam a diferenciação com outras entidades como a Síndrome de Sjögren (SS), sialoadenites crônicas e linfomas.

A presente revisão narrativa tem como objetivo sintetizar o conhecimento atual sobre as características imunopatológicas da IgG4-RD com envolvimento oral e maxilofacial a fim de diminuir as dificuldades inerentes ao diagnóstico precoce desta doença. A discussão das implicações clínicas e abordagens terapêuticas visa contribuir para um melhor conhecimento da IgG4-RD, sublinhando a importância do encaminhamento interdisciplinar e da integração do médico dentista no processo de diagnóstico, de modo a assegurar uma intervenção atempada e adequada.

Palavras-chave: “Doença relacionada à IgG4”; “Cavidade oral”; “Diagnóstico diferencial”; “Imunopatologia.”

ABSTRACT

Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) is a systemic fibroinflammatory condition characterized by a dense lymphoplasmacytic infiltrate rich in IgG4-positive plasma cells, storiform fibrosis, and variable elevations in serum IgG4 levels. Although IgG4-RD is most commonly recognized in organs such as the pancreas, kidneys, and lacrimal glands, involvement of the oral cavity and maxillofacial region has been increasingly reported.

Its heterogeneous clinical presentation and the overlap of its features with various autoimmune, inflammatory, and neoplastic disorders make IgG4-RD a significant diagnostic challenge in Dentistry. Advances in the understanding of the immunopathological mechanisms and histological alterations associated with the disease have contributed to a better comprehension of its pathophysiology and its manifestations within oral tissues. The most frequently reported oral manifestations include salivary gland enlargement, xerostomia, pseudotumoral swellings, palatal involvement, and oral mucosal alterations, which may mimic other conditions such as Sjögren's syndrome (SS), chronic sialadenitis, and lymphomas.

The aim of this narrative review is to summarize the current knowledge on the immunopathological characteristics of IgG4-RD with oral and maxillofacial involvement in order to reduce the challenges associated with its early diagnosis. The discussion of clinical implications and available therapeutic approaches aims to contribute to a better understanding of IgG4-RD, highlighting the importance of interdisciplinary referral and the integration of the dental practitioner in the diagnostic process, in order to ensure a timely and appropriate intervention.

Keywords: "IgG4-RD"; "Oral Cavity"; "Differential Diagnosis"; "Immunopathology."

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	11
DESENVOLVIMENTO	15
CAPÍTULO I- RECONHECIMENTO DA IgG4-RD NA CAVIDADE ORAL E REGIÃO MAXILOFACIAL.....	15
1.1- Evolução histórica da IgG4-RD	15
1.2- Epidemiologia.....	17
1.3- Imunopatogénese	19
1.3.1- Resposta imunitária adaptativa e fase inflamatória	20
1.3.2- Imunidade inata e processo fibrótico	22
1.4- Manifestações orais e maxilofaciais	23
CAPÍTULO II- ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA	27
2.1- Critérios de diagnóstico	27
2.2- Biomarcadores e monitorização da atividade da doença.....	33
2.3- Imagiologia e <i>follow-up</i>	35
2.4- Histologia	39
2.5- Diagnóstico diferencial.....	43
2.6- Abordagem terapêutica	47
CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
ANEXOS	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Representação esquemática do mecanismo patogénico da IgG4-RD.	21
Figura 2- Manifestações clínicas da IgG4-RD na cavidade oral e região maxilofacial.	23
Figura 3- Fluxograma de diagnóstico da IgG4-RD na cabeça e pescoço.	31
Figura 4- Avaliação imagiológica de manifestações da IgG4-RD na cavidade oral e região maxilofacial através de TC e RM.	36
Figura 5- 18F-FDG-PET/CT no pâncreas e nas glândulas submandibulares.	37
Figura 6- Histopatologia e imunohistoquímica da glândula submandibular.	40

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Comparação dos critérios de classificação da IgG4-RD na cabeça e pescoço e as suas implicações. 28

Tabela 2- Diagnóstico diferencial da IgG4-RD na cabeça e pescoço. 43

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AAV– Vasculites associadas aos ANCA

ACR – *American College of Rheumatology*

ACR/EULAR – *American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism*

ANCA – Anticorpos Anticitoplasma dos Neutrófilos

BAFF – *B-cell Activating Factor*

CD4+ CTL – Linfócitos T CD4+ com fenótipo citotóxico

DM – Doença de Mikulicz

EULAR- *European League Against Rheumatism*

HPF – *High-Power Field* (Campo de Grande Aumento)

IFN- γ – Interferão gama

IgG4 – Imunoglobulina G4

IgG4-RD – *IgG4-Related Disease* (Doença Relacionada à IgG4)

IL-1 β – Interleucina-1 β

IL-4 – Interleucina-4

IL-10 – Interleucina-10

IL-13 – Interleucina-13

IL-21 – Interleucina-21

IL-25 – Interleucina-25

IPT – Pseudotumor Inflamatório (Inflammatory Pseudotumor)

MCD–Doença de Castleman multicêntrica

MPO-ANCA – Anticorpos Anticitoplasma dos Neutrófilos dirigidos contra a Mieloperoxidase

PET/CT – *Positron Emission Tomography / Computed Tomography*

PR3-ANCA – Anticorpos Anticitoplasma dos Neutrófilos dirigidos contra a Proteinase 3

RCD – Revised Comprehensive Diagnostic Criteria

RM – Ressonância Magnética

RTX – Rituximab

SLAMF7 – *Signaling Lymphocytic Activation Molecule Family Member 7*

SS – Síndrome de Sjögren

TC – Tomografia Computorizada

Tfh – Células T Foliculares Auxiliares

TGF- β – Fator de Crescimento Transformador Beta

Th1 – Células T Auxiliares do Tipo 1

Th2 – Células T Auxiliares do Tipo 2

TK – Tumor de Küttner

Treg – Células T Reguladoras

18F-FDG – 18F-fluorodesoxiglicose

18F-FDG-PET – Tomografia por Emissão de Positrões com 18F-fluorodesoxiglicose

INTRODUÇÃO

As imunoglobulinas representam pilares fundamentais na resposta imunitária humoral, sintetizadas pelos linfócitos B após estimulação antigénica e organizadas em subclasses com perfis funcionais (1). Entre estas, a imunoglobulina G4 (IgG4) destaca-se por ser a subclasse menos prevalente das imunoglobulinas G circulantes, desempenhando um papel modelador na resposta imunitária, através de propriedades anti-inflamatórias e de efeitos bloqueadores da atividade imunológica (2). Não obstante, a sua elevação sérica não é exclusiva de uma única condição, podendo ocorrer de forma inespecífica em contextos alérgicos, autoimunes ou neoplásicos (3).

No que diz respeito ao envolvimento oral e maxilofacial, a IgG4-RD manifesta-se como uma condição fibroinflamatória mediada pelo sistema imunitário que afeta predominantemente as glândulas salivares major, mas com potencial extensão aos tecidos moles. O seu diagnóstico exige correlação clínico-patológica rigorosa, dado que tanto os achados serológicos como as características histológicas podem divergir consoante a estrutura anatómica afetada (4).

A relevância clínica desta entidade ganhou expressão em 2001, quando a associação entre níveis elevados de IgG4 e a pancreatite autoimune esclerosante impulsionou o reconhecimento da IgG4-RD como entidade autónoma (2). Nas últimas duas décadas, consolidou-se como uma condição sistémica de natureza imunomediada, associada, entre outros critérios, à elevação dos níveis séricos de IgG4 (5).

Clinicamente descrita como uma doença heterogénea, a IgG4-RD é capaz de afetar qualquer localização anatómica, com apresentações que oscilam entre o aumento de volume assintomático e a disfunção progressiva de múltiplos órgãos (6,7). A região da cabeça e pescoço ocupa o segundo lugar na distribuição topográfica da doença, imediatamente após o sistema pancreatobiliar (4,8).

Vários estudos têm documentado manifestações destrutivas da região sinonasal e oral, como rinossinusite crônica, pólipos nasais, erosões ósseas faciais e perfurações do septo nasal ou palato, ampliando o espectro clínico conhecido da IgG4-RD. Estes achados representam um desafio diagnóstico considerável pela sobreposição de características com outras patologias (9). Nesse sentido, os critérios de classificação ACR/EULAR de 2019 vieram estruturar a abordagem diagnóstica, embora a cavidade oral e região maxilofacial continuem subrepresentadas e ausentes dos critérios internacionais vigentes (10).

Esta dissertação propõe-se a sistematizar as características imunopatológicas da IgG4-RD com envolvimento oral e maxilofacial, com o intuito de capacitar os médicos dentistas para o reconhecimento destes achados clínicos, salientando a necessidade de um diagnóstico preciso que evite intervenções desnecessárias que possam comprometer a qualidade de vida do paciente.

O projeto em questão encontra-se alinhado com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), nomeadamente o ODS 3— Saúde de Qualidade e o ODS 4— Educação de Qualidade. Relativamente ao ODS 3, esta revisão contribui para a promoção da saúde e prevenção de complicações associadas ao diagnóstico tardio da IgG4-RD, uma doença sistêmica com impacto significativo na qualidade de vida dos doentes. No âmbito do ODS 4, o presente trabalho contribui para a produção e disseminação de conhecimento científico de qualidade na área da medicina dentária, de modo a ajudar os profissionais de saúde a reconhecer uma entidade clínica ainda subdiagnosticada. A formação de profissionais de saúde informados e críticos constitui um elemento essencial para a melhoria dos cuidados de saúde prestados à população.

A presente dissertação é uma revisão narrativa da literatura, com o objetivo de descrever, discutir e interpretar o conhecimento disponível sobre o tema em questão. Foram incluídos artigos publicados entre 2001 e 2025 abrangendo estudos originais, revisões sistemáticas e narrativas e diretrizes clínicas pertinentes. A pesquisa bibliográfica foi conduzida nas bases de dados

PubMed, Wiley, Elsevier e Google Scholar, recorrendo a termos MeSH e combinações de *keywords* relacionados a: “*IgG4-RD*”; “*Oral Cavity*”; “*Differential Diagnosis*”; “*Immunopathology*”, ajustados conforme os critérios da base de dados, utilizando termos em inglês ou português.

Para a utilização de figuras referenciadas nesta tese, foi obtida a respetiva autorização, conforme demonstrado nos Anexos I, II, III, IV e V.

DESENVOLVIMENTO

CAPÍTULO I- RECONHECIMENTO DA IgG4-RD NA CAVIDADE ORAL E REGIÃO MAXILOFACIAL

1.1- Evolução histórica da IgG4-RD

A evolução do conceito da IgG4-RD resultou da integração progressiva de várias entidades clínicas anteriormente consideradas independentes. Embora o reconhecimento formal desta doença seja relativamente recente, várias das suas manifestações orgânicas haviam sido descritas décadas antes sob designações diferentes (11).

Um marco decisivo ocorreu em 2001, quando Hamano e colaboradores (2021) identificaram níveis séricos elevados de IgG4 em doentes com pancreatite autoimune, sugerindo, pela primeira, vez a existência de uma entidade clínica sistémica associada a esta imunoglobulina. Esta descoberta impulsionou a investigação de outras condições fibroinflamatórias com características clínicas, sorológicas e histopatológicas semelhantes noutras partes do corpo (12,13).

Em 1888, Johann von Mikulicz-Radecki descreveu pela primeira vez a entidade que viria a ser designada doença de Mikulicz (DM), caracterizada pelo aumento bilateral simétrico e indolor das glândulas lacrimais, parótidas e submandibulares, acompanhado de infiltração linfocitária. Durante décadas, os achados histológicos da DM foram considerados sobreponíveis aos da SS, razão pela qual foi classificada como subtipo desta última. Contudo, diferenças no quadro clínico e na histopatologia entre ambas as doenças foram posteriormente reconhecidas, e verificou-se que a DM pode cursar com níveis séricos elevados de IgG4, bem como infiltração tecidular por células IgG4- positivas, conduzindo à sua reclassificação (14–16). Assim, em 2006 foi formalmente reconhecida como entidade distinta e parte integrante do espectro da IgG4-RD (17).

O tumor de Küttner (TK), atualmente enquadrado no espectro das patologias das glândulas salivares associada à IgG4-RD, foi descrito em 1896 como sialadenite esclerosante crónica. Acomete predominantemente as glândulas submandibulares e apresenta, a nível histológico, lesões

fibroesclerosantes com infiltração por plasmócitos IgG4+. Achados histopatológicos e sorológicos semelhantes aos observados na DM (14,16).

Em 2012, foi publicada uma nomenclatura unificada para a IgG4-RD, abandonando a multiplicidade de designações sinónimas que até então se aplicavam à doença e às suas manifestações (13). No mesmo ano, investigadores japoneses introduziram critérios diagnósticos abrangentes para a IgG4-RD, e foi alcançado um consenso internacional sobre os parâmetros histopatológicos que definem a doença (18,19). Posteriormente, em 2019, os critérios de classificação ACR/EULAR vieram consolidar e estruturar ainda mais a abordagem diagnóstica, constituindo atualmente a referência internacional mais utilizada na prática clínica.

Atualmente, a IgG4-RD é considerada uma doença fibroinflamatória imunomediada, resultante de uma interação complexa entre mecanismos da imunidade inata e adaptativa. A resposta favorável à terapia imunossupressora sustenta a hipótese de uma etiologia autoimune ou de outro processo inflamatório crónico subjacente (7).

1.2- Epidemiologia

O conhecimento epidemiológico disponível sobre a IgG4-RD na região da cabeça e pescoço permanece limitado (6,20,21). A doença tende a manifestar-se em pacientes de meia-idade, tipicamente entre os 50 e os 70 anos. Contrariamente ao padrão observado noutras formas sistémicas da IgG4-RD, nas quais existe uma clara predominância masculina, as manifestações localizadas na cabeça e pescoço parecem distribuir-se de forma equitativa entre sexos (10,20,22). A incidência e prevalência desta doença nestas localizações permanece desconhecida dada a sua raridade e dificuldade de diagnóstico.

No que diz respeito à distribuição anatómica, as glândulas salivares e lacrimais representam-se como os locais mais frequentemente afetados pela IgG4-RD na região da cabeça e pescoço. Em particular, as glândulas submandibulares surgem como o segundo local mais frequentemente acometido nesta região, seguidas das glândulas lacrimais (7,23,24). Embora com menor expressão, a IgG4-RD foi identificada noutras regiões da cavidade oral como o palato duro, a base da língua, o pavimento da língua, processos alveolares e mandíbula (22) — o palato duro e a mandíbula foram os mais notados na cavidade oral (10).

Relativamente aos fatores de risco, não foram identificados determinantes ambientais ou genéticos claros associados à IgG4-RD. A suscetibilidade genética permanece mal definida, o que reflete não só a raridade da IgG4-RD, mas também a escassez de casos familiares sistematicamente estudados. Embora alguns estudos tenham identificado associações com variantes genéticas específicas, estes baseiam-se frequentemente em amostras de dimensão reduzida e com predomínio do envolvimento pancreático, o que limita a extrapolação dos resultados. A evidência atual sobre predisposição genética permanece, assim, inconclusiva (20,25). Acresce que a eventual variação da prevalência da IgG4-RD entre diferentes grupos étnicos e raciais carece de investigação aprofundada, embora populações asiáticas e caucasianas pareçam ser afetadas de forma desproporcional (26).

A literatura epidemiológica existente assenta, na grande maioria, em pequenos estudos clínicos e em relatos de casos isolados, impondo cautela na interpretação dos dados disponíveis uma vez que se trata de uma entidade relativamente recente. Importa ainda salientar que uma parte expressiva dos estudos publicados provém do Japão, país onde a IgG4-RD foi inicialmente identificada, e onde existe maior grau de familiaridade clínica com a doença. Esta assimetria geográfica levanta questões pertinentes: se reflete uma prevalência da IgG4-RD verdadeiramente superior nessa população ou se resulta, pelo menos em parte, de um subdiagnóstico e subnotificação noutras regiões. Tal interrogação reforça a necessidade de estudos epidemiológicos multicêntricos e geograficamente mais representativos (22,23).

1.3- Imunopatogénese

Os mecanismos patogénicos subjacentes à IgG4-RD permanecem incompletamente esclarecidos, no entanto, evidências crescentes apontam para uma interação complexa entre desregulação imunitária, predisposição genética e fatores ambientais no desenvolvimento da doença (17). A identificação do antígeno desencadeante constitui ainda um dos principais desafios na compreensão desta entidade, que partilha características com doenças autoimunes e condições alérgicas, refletindo a complexidade do seu enquadramento imunopatológico (27,28). O conjunto dos processos imunológicos culmina em alterações estruturais específicas nos tecidos afetados, expresso sob a forma de padrões histológicos característicos— que constitui a base fundamental para o diagnóstico da IgG4-RD. Os principais mecanismos celulares envolvidos encontram-se esquematicamente representados na Figura 1.

A patogénese da IgG4-RD resulta de uma resposta imunitária desregulada, envolvendo a interação entre componentes da imunidade adaptativa e inata. Admite-se que o processo tenha início com a exposição a um estímulo antigénico persistente, possivelmente de origem autoimune, infecciosa ou ambiental, que conduz a uma ativação contínua do sistema imunitário (27).

Os linfócitos B assumem um papel central neste processo, evidenciado pela presença de plasmablastos circulantes com expansão oligoclonal (29). A hipermutação somática observada nestas células sugere uma resposta dirigida contra antígenos específicos. O fator BAFF (B-cell activating factor) tem sido implicado na sobrevivência e ativação de células B, contribuindo para a manutenção da resposta imunitária na IgG4-RD (17).

1.3.1- Resposta imunitária adaptativa e fase inflamatória

A IgG4-RD apresenta frequentemente um curso bifásico, com uma fase inflamatória inicial seguida de uma fase fibrótica. Durante a fase inflamatória, subpopulações policlonais de linfócitos B e T infiltram os tecidos e ativam-se mutuamente em resposta a antígenos específicos. As células T foliculares auxiliares (Tfh) desempenham um papel relevante ao produzirem interleucina-21 (IL-21), que promove a formação de centros germinativos ectópicos e a diferenciação de linfócitos B em plasmablastos produtores de IgG4 (30,31).

Paralelamente, as células T reguladoras (Treg) e as células T auxiliares do tipo 2 (Th2) modulam a resposta imunitária através da secreção interleucina-10 (IL-10), interleucina-4 (IL-4) e interleucina-13 (IL-13), atuando conjuntamente na indução da mudança de classe para produção de IgG4, enquanto a IL-10 funciona como co-fator deste processo (30). A IL-10, juntamente com o fator de crescimento transformador beta (TGF- β), participam na ativação de fibroblastos e na indução de fibrose.

Contudo, o modelo clássico Th1/Th2 tem sido progressivamente questionado na IgG4-RD. Estudos baseados na análise direta dos tecidos afetados demonstraram que tanto células Th1 quanto Th2 são relativamente escassas nas lesões, ao contrário das células T CD4+ com fenótipo citotóxico (CD4+ CTL), que constituem a população dominante nas lesões (32,33). Estas apresentam expansão clonal e um perfil funcional distinto, caracterizado pela produção de mediadores citotóxicos—perforina, granzima—bem como citocinas pró-inflamatórias e pró-fibróticas, incluindo a interleucina 1 β (IL-1 β), interferon- γ (IFN- γ) e TGF- β (33,34). Desta forma, as CD4+ CTL contribuem simultaneamente para o dano tecidual, através da indução de apoptose, e para o desenvolvimento de fibrose, mediante a ativação de fibroblastos e macrófagos (7). Estas células expressam ainda o marcador de superfície *Signaling Lymphocytic Activation Molecule Family Member 7* (SLAMF7), cuja expressão aumentada nos tecidos lesados reforça o seu envolvimento na imunopatogénese (30,34). O SLAMF7 tem sido investigado como potencial alvo terapêutico, visando a modulação da atividade das CD4+CTL e dos processos fibroinflamatórios associados (27,31).

Evidências recentes sustentam uma interação estreita entre linfócitos B e células T: a depleção de células B com rituximab conduz a uma redução significativa das CD4⁺ CTL, enquanto outras subpopulações de células T permanecem relativamente estáveis. Este achado sugere que os linfócitos B ativados, incluindo plasmablastos, funcionam como células apresentadoras de antígenos, promovendo a ativação e manutenção das CD4⁺ CTL nos tecidos—reforçando o papel central do eixo T–B na patogênese da IgG4-RD (32,33,35), como representado na Figura 1.

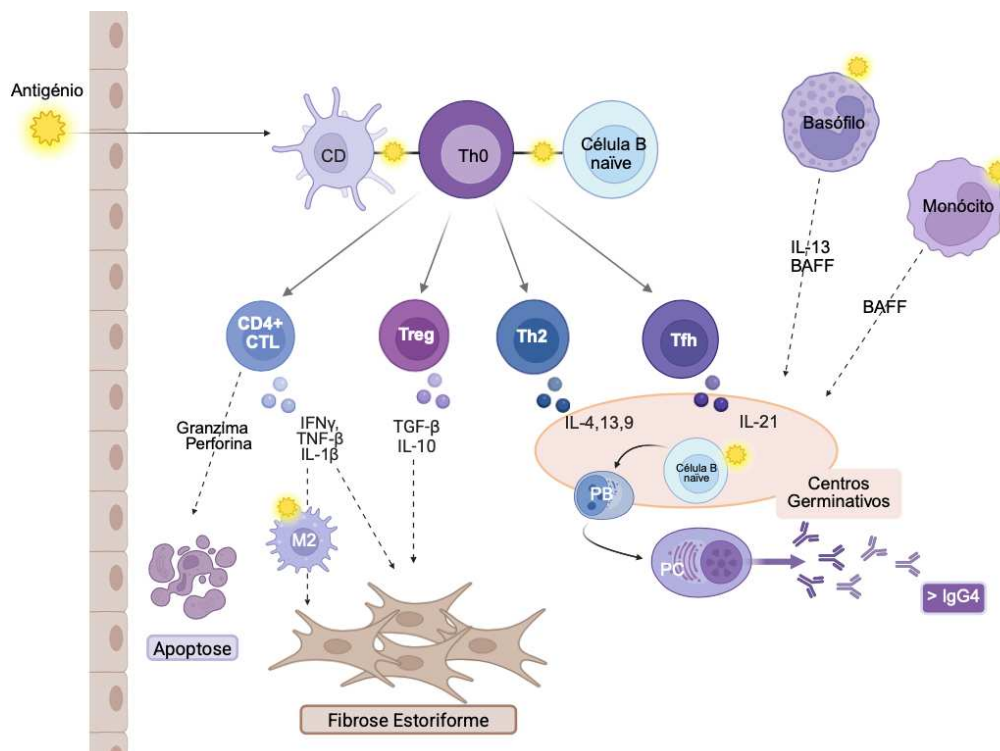


Figura 1—Representação esquemática do mecanismo patogênico da IgG4-RD. A exposição antígenoica ativa células dendríticas (CD) que estimulam a diferenciação de células Th0 em quatro subpopulações funcionalmente distintas: CD4⁺ CTL, responsáveis pela apoptose celular via granzima e perforina; células Treg, que secretam IFN-γ, TNF-β e IL-1β, contribuindo para a fibrose estoriforme em conjunto com o TGF-β e IL-10; células Th2 e Tfh, que através das interleucinas IL-4, IL-13, IL-9 e IL-21, promovem a diferenciação de células B naive em plasmablastos (PB) e plasmócitos (PC) nos centros germinativos, culminando na produção aumentada de IgG4. Basófilos e monócitos participam igualmente no processo através da secreção de IL-13 e BAFF.

Elaboração própria com recurso ao BioRender, adaptado de (20)

1.3.2- Imunidade inata e processo fibrótico

Na fase fibrótica da IgG4-RD, a imunidade inata desempenha um papel determinante na perpetuação e amplificação da resposta inflamatória. Citocinas derivadas de células epiteliais, designadamente a linfopoietina estromal tímica, a interleucina-25 (IL-25) e a interleucina-33 (IL-33), promovem a polarização da resposta imunitária para um perfil predominantemente do tipo Th2, favorecendo, assim, o ambiente pró-fibrótico característico da doença (31).

Os macrófagos, particularmente do subtipo M2, contribuem significativamente para o desenvolvimento de fibrose através da secreção de fatores profibróticos, como o TGF- β e o fator de crescimento derivado de plaquetas, que estimulam a ativação de fibroblastos e promovem a deposição de colagénio e remodelação da matriz extracelular (34).

O resultado final desta interação imunológica complexa é a formação de um infiltrado linfoplasmocitário rico em plasmócitos IgG4-positivos, associado a inflamação crónica e fibrose progressiva, que culmina na distorção da arquitetura tecidual e, conseqüentemente, na disfunção e eventual falência do órgão (17,26). É clinicamente relevante salientar que a fase inflamatória inicial é potencialmente reversível com tratamento, ao contrário da fase fibrótica, que se associa a dano estrutural permanente.

Apesar de as concentrações séricas elevadas de IgG4 constituírem uma característica distintiva da doença, esta imunoglobulina não é considerada o principal fator patogénico. A IgG4 apresenta propriedades funcionais particulares, incluindo baixa capacidade de ativação do complemento, sendo tradicionalmente associada a um papel modulador da resposta imunitária. Acresce que a sua elevação sérica pode ocorrer noutras condições, nomeadamente alérgicas, pelo que a sua interpretação deve ser sempre contextualizada (17). Permanecem necessários estudos adicionais para elucidar plenamente os mecanismos envolvidos na patogénese da IgG4-RD e fundamentar o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais dirigidas.

1.4- Manifestações orais e maxilofaciais

O envolvimento da cavidade oral na IgG4-RD é pouco frequente e normalmente subdiagnosticado, sendo as lesões orais habitualmente descritas em associação ao compromisso de outras estruturas anatómicas adjacentes, particularmente as glândulas salivares (10). Numa coorte italiana de 200 doentes com IgG4-RD foram identificadas localizações orais em apenas 6 casos (3%) (22). Embora qualquer subsítio da cavidade oral possa ser afetado, o palato duro e os ossos maxilares destacam-se como as localizações mais frequentemente descritas (10), algumas destas encontram-se representadas na Figura 2.

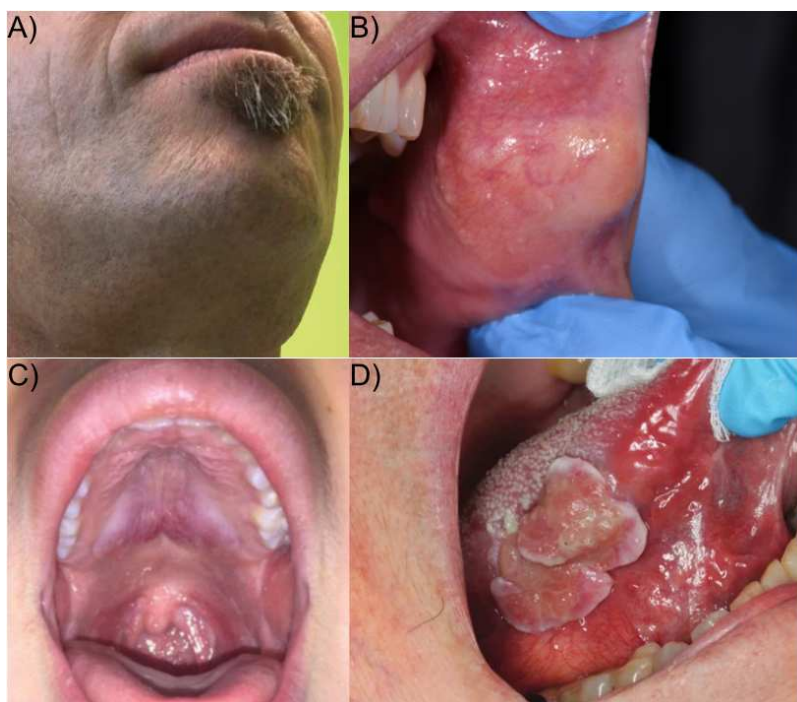


Figura 2- Manifestações clínicas da IgG4-RD na cavidade oral e região maxilofacial
A) Tumefação bilateral das glândulas submandibulares e parótidas (Reproduzido de (48) com autorização do autor). **B)** Nódulo submucoso branco-amarelado na mucosa jugal esquerda, com mucosa de revestimento sem alterações aparentes, consistência firme e aderência aos tecidos subjacentes (Reproduzido de (10) com autorização do autor). **C)** Massa bilateral de consistência densa e firme localizada no palato duro (Reproduzido de (22) com autorização do autor). **D)** Lesão exofítica localizada no bordo lateral direito da língua (Reproduzido de (14) com autorização do autor)

As lesões no palato apresentam tipicamente tumefações bilaterais, de coloração vermelho-arroxeadas, de consistência firme, de evolução prolongada e potencialmente destrutiva ao longo de vários anos (36), como representa a figura 2C. Em alguns casos, podem ainda surgir nódulos submucosos de limites

mais definidos, cobertos por mucosa eritematosa, que crescem de forma assintomática (22,37,38).

O comprometimento dos ossos maxilares representa o segundo local mais frequentemente descrito, manifestando-se habitualmente como pseudotumor inflamatório (IPT) acompanhado de destruição óssea, por vezes com extensão às estruturas adjacentes, incluindo o palato duro, a fossa pterigopalatina, a bochecha e os músculos mastigatórios (38). Têm sido relatados casos de alvéolos pós-extração com ausência de cicatrização e tecido de granulação exuberante, bem como apresentações semelhantes a epúlides fibrosa ossificante com reabsorção marginal do osso alveolar (39).

A língua e a mucosa jugal são consideradas os terceiros subsítios mais frequentemente afetados (40). Na língua, as lesões exibem massas nodulares submucosas parecidas ao IPT ou ulcerações que evoluem progressivamente para formações polipóides, mimetizando clinicamente carcinoma de células escamosas⁴, como demonstrado na Figura 2D. Todos os subsítios da língua podem ser afetados, com predomínio dos bordos laterais e da face ventral (4,22). As lesões da mucosa jugal apresentam-se habitualmente como tumefações submucosas semelhantes ao IPT ou a neoplasias de glândulas salivares minor (10), como representado na Figura 2B.

Ainda que pouco descritos na literatura, a gengiva, o palato mole, as amígdalas, os lábios e a base da língua também podem apresentar forma heterogênea, variando entre massas erosivas ou ulceradas e formações granulomatosas (8). O envolvimento gengival mimetiza frequentemente gengivite por plasmócitos, manifestando-se como aumento difuso e eritema intenso; formas exuberantes podem simular hiperplasia medicamentosa ou neoplasias hematológicas (22). Podem ainda ocorrer gengivite descamativa, ulcerações na mucosa jugal e sintomas periodontais como perda dentária, sangramento e dor (41). As regiões posteriores da orofaringe apresentam formas clínicas heterogêneas, incluindo ulcerações irregulares que mimetizam neoplasias hematológicas, granulomatose com poliangiite ou processos infecciosos (22).

A mucosa alveolar e o pavimento da boca apesar raramente relatados, são tipicamente referidos como massas moles semelhantes a granuloma de

plasmócitos (8). Por fim, as glândulas salivares menores manifestam-se tipicamente como massas submucosas de consistência firme, semelhantes a granulomas de plasmócitos ou IPT, em qualquer localização da mucosa oral (8). Do ponto de vista diagnóstico, a biópsia das glândulas salivares menores labiais tem sido proposta como alternativa menos invasiva, com elevada especificidade mas sensibilidade limitada, sendo o seu valor superior quando integrada com os achados clínicos e serológicos (4,41,42).

Em contexto de glândulas salivares major, a glândula submandibular é a glândula salivar mais frequentemente envolvida na IgG4-RD, e clinicamente manifesta-se como massas endurecidas frequentemente confundidas com neoplasias (ilustrada na Figura 2A), tanto pela apresentação clínica como pelos achados imagiológicos (43). Estudos demonstram que a função secretora se encontra mais comprometida nas glândulas submandibulares do que nas parótidas, e que o grau de fibrose se correlaciona inversamente com os níveis de secreção salivar e diretamente com os níveis séricos de IgG4 (44).

O envolvimento parotídeo manifesta-se tipicamente como tumefação bilateral indolor, com achados histopatológicos de infiltrado linfoplasmocitário, fibrose e abundantes plasmócitos IgG4+. O diagnóstico diferencial com linfoma, e SS é essencial, sendo a biópsia tecidular o método mais fiável para confirmação diagnóstica, uma vez que os níveis séricos de IgG4 isolados apresentam baixa especificidade (24).

CAPÍTULO II- ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA

2.1- Critérios de diagnóstico

Os critérios de diagnóstico e classificação da IgG4-RD são condicionados pela compreensão da sua etiologia, patogênese e biomarcadores associados, aspectos esses que permanecem parcialmente esclarecidos e têm dificultado a padronização diagnóstica e o monitorização da doença (2). Mais de uma década após a descrição inicial da IgG4-RD, grupos de investigadores do Japão, Estados Unidos e Europa ocuparam-se a desenvolver diretrizes formais. Em 2011, foram publicados os primeiros critérios de diagnóstico abrangentes— *Revised Comprehensive Diagnostic* (RCD), posteriormente verificados em 2020. Esses critérios baseiam-se em achados clínicos imagiológicos, sorológicos e histopatológicos (45,46). Contudo, nenhum destes parâmetros é, de forma isolada, o que perpetua os desafios diagnósticos e levanta a hipótese de que algumas alterações histológicas e serológicas possam representar epifenómenos da produção de IgG4 por plasmócitos (28).

Posteriormente, em 2019, o *American College of Rheumatology* (ACR) e a *European League Against Rheumatism* (EULAR) estabeleceram critérios de classificação internacionais que representaram um marco na padronização do diagnóstico desta entidade. Desenvolvidos através de um rigoroso processo colaborativo internacional que envolveu 85 especialistas de 25 países, estes critérios foram validados em duas coortes independentes que totalizaram 1.879 doentes (47).

O sistema propõe um processo em três etapas: confirmação do envolvimento de pelo menos um órgão típico; aplicação de critérios de exclusão; e, por fim, avaliação de critérios de inclusão ponderados que integram dados clínicos, laboratoriais, de imagem e histopatológicos. Para maximizar a especificidade, esses critérios centram-se nos órgãos mais frequentemente acometidos— o pâncreas, as vias biliares, as órbitas, as glândulas lacrimais e salivares major, o rim, a aorta, o retroperitôneo, as meninges e a tireóide — excluindo locais menos comuns. Os critérios de exclusão assumem um papel central ao afastar diagnósticos diferenciais relevantes, incluindo infeções, neoplasias, doenças hematológicas e doenças autoimunes. É particularmente

valorizada neste contexto a presença de autoanticorpos como anti-dsDNA, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anticorpos anticitoplasma dos neutrófilos dirigidos contra a mieloperoxidase (MPO-ANCA) e anticorpos anticitoplasma dos neutrófilos dirigidos contra a proteinase 3 (PR3-ANCA) (47). Não obstante o avanço significativo que estes critérios representaram, permanece necessária a sua validação em estudos prospectivos de grande escala para melhor definição da sua sensibilidade e especificidade em contextos clínicos diversos (2,47). A evolução dos critérios RCD abrangentes de 2011 para os novos critérios ACR/EULAR de 2019 traduz um progresso considerável na capacidade diagnóstica, cujas principais diferenças se encontram sintetizadas na Tabela 1.

Tabela 1- Comparação dos critérios de classificação da IgG4-RD na cabeça e pescoço e as suas implicações
Elaboração própria, adaptado de (47)

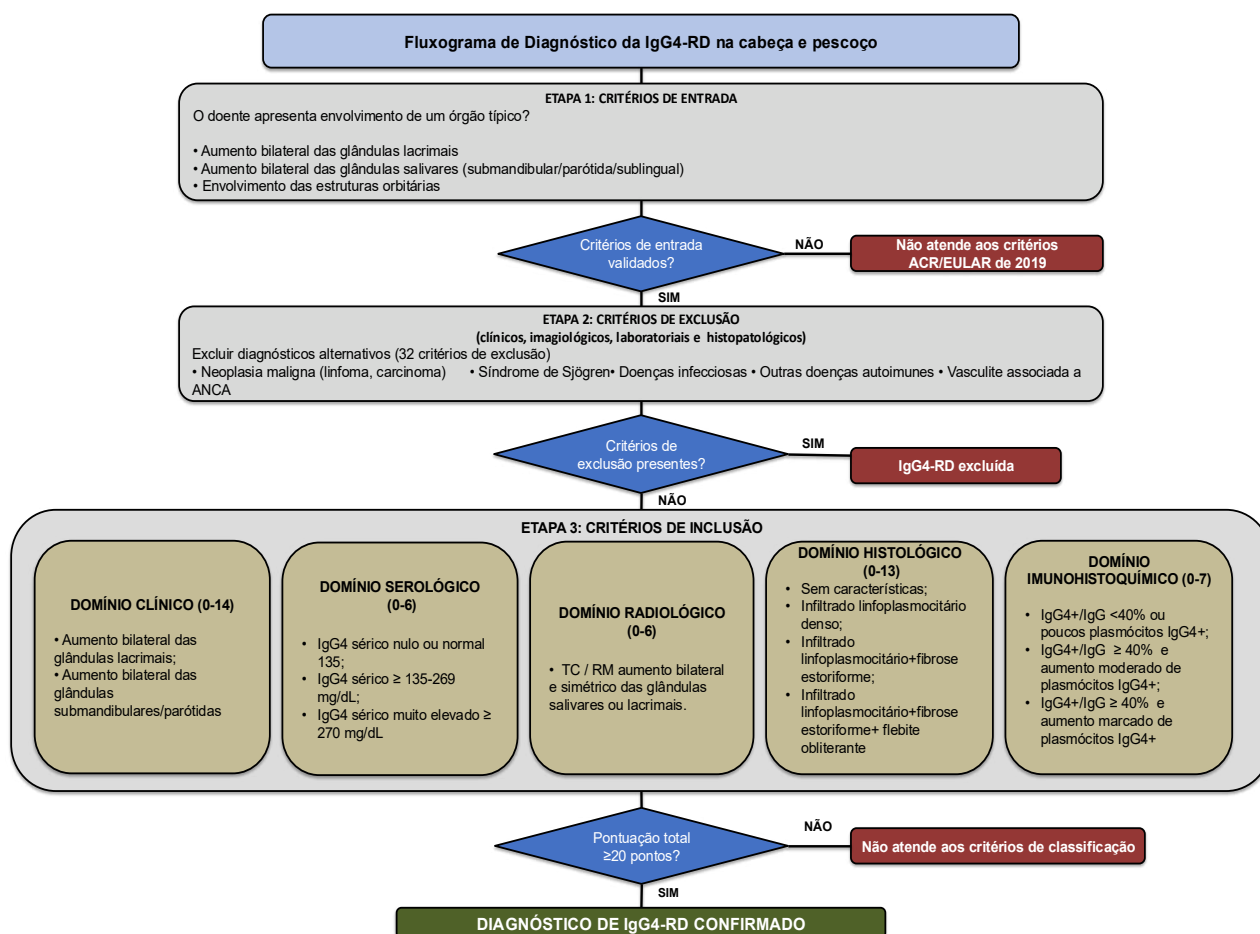
Domínio	Critérios de diagnóstico abrangentes 2011 (Umehara/Okazaki) revistos em 2020	Critérios de classificação ACR/EULAR de 2019	Implicação para a região da cabeça e pescoço
Objetivo principal	Diagnóstico clínico da doença	Sistema de classificação padronizado para investigação e prática clínica	ACR/EULAR de 2019 reduz falsos positivos em lesões salivares
Estrutura do sistema	Combinação direta de clínica + serologia + histologia	Algoritmo em 3 etapas: entrada, exclusão e pontuação ponderada	Mais estruturado para avaliar massas ou aumento glandular

Critérios de inclusão	Presença de aumento ou lesão em órgão típico	Envolvimento clínico ou radiológico de pelo menos um órgão tipicamente afetado	Inclui glândulas salivares, lacrimais e tecidos da cabeça e pescoço
Critérios de exclusão	Não formalizados	32 critérios de exclusão definidos (linfoma, infecção, vasculites, Sjögren, neoplasias, etc.)	Importante porque IgG4-RD pode mimetizar tumores orais ou inflamações crônicas
Serologia	IgG4 >135 mg/dL considerado critério importante para diagnóstico	IgG4 elevada contribui com pontos no sistema de pontuação	Alguns doentes com a doença podem ter níveis normais de IgG4
Histopatologia	Tríade tipicamente observada: infiltrado linfoplasmocitário, fibrose estoriforme, flebite obliterante	Tríade tipicamente observada: infiltrado linfoplasmocitário, fibrose estoriforme, flebite obliterante	Biópsia de glândula submandibular, parótida ou labiais frequentemente e necessária pois nem sempre se observam todos os achados

Imunohistoquímica	IgG4+ células plasmáticas elevadas; IgG4/IgG >40% e >10 células/HPF (glândulas minor) ou >50-100 células/HPF (glândulas major)	IgG4+ células e o rácio contribuem para pontuação	Limiares podem variar conforme o laboratório e consoante o tipo de glândula biopsada
Imagiologia	Não formalmente integrada no sistema	Domínio importante na pontuação (TC, RM)	RM ajuda a identificar aumento glandular bilateral
Sistema de pontuação	Diagnóstico baseado na combinação dos critérios	≥20 pontos = classificação como IgG4-RD	Pode ser atingido sem biópsia em casos típicos

A análise comparativa dos dois sistemas de critérios de classificação permite constatar um progresso assinalável no diagnóstico da IgG4-RD, ainda que nenhum se revele um sistema absolutamente definitivo ou isento de limitações (46,47). Os critérios ACR/EULAR de 2019 distinguem-se pela maior especificidade, pela melhor capacidade de exclusão de diagnósticos diferenciais e uma estrutura mais sistematizada e reproduzível. Neste contexto, torna-se particularmente relevante transpor estes princípios para a prática clínica da região da cabeça e pescoço, onde a apresentação da doença pode ser inespecífica e mimetizar diversas entidades inflamatórias ou neoplásicas. Com base nos critérios vigentes e nas particularidades anatómicas e clínicas desta região, a Figura 3 ilustra de forma esquemática o algoritmo que permite orientar o diagnóstico de IgG4-RD na cabeça e pescoço.

Figura 3- Fluxograma de diagnóstico da IgG4-RD na cabeça e pescoço
Elaboração própria, adaptado de (47)



A primeira etapa consiste na verificação dos critérios de entrada, exigindo a presença de envolvimento clínico ou imagiológico de pelo menos um órgão tipicamente afetado— como as glândulas lacrimais, salivares ou estruturas orbitárias na região da cabeça e pescoço. Na ausência deste requisito, a classificação como IgG4-RD não é aplicável. Segue-se a aplicação rigorosa dos critérios de exclusão, que abrangem um conjunto alargado de condições alternativas—neoplasias, infeções, doenças autoimunes sistémicas e vasculites associadas a anticorpos antiplasma dos neutrófilos (ANCA) — cuja presença inviabiliza o diagnóstico. Na ausência de critérios de exclusão, procede-se à terceira etapa, baseada num sistema de pontuação ponderada que integra múltiplos domínios: clínico, radiológico, serológico, histopatológico e imunohistoquímico. Cada domínio contribui com uma pontuação específica, de

acordo com a presença e combinação de achados característicos, como aumento glandular bilateral, elevação dos níveis séricos de IgG4, infiltrado linfoplasmocitário com fibrose estoriforme e proporção aumentada de plasmócitos IgG4+. A soma total destes parâmetros permite a classificação da doença, sendo considerado um limiar ≥ 20 pontos como indicativo de IgG4-RD. Este sistema foi desenvolvido com o objetivo de identificar grupos homogêneos de doentes para fins de investigação, apresentando elevada especificidade (98%) e sensibilidade aceitável (82%) (47). Embora não tenha sido inicialmente concebido como ferramenta de diagnóstico, tem demonstrado utilidade como estrutura de apoio ao diagnóstico, sendo progressivamente adotado na prática clínica (48).

À luz das considerações supracitadas, uma limitação relevante dos critérios ACR/ EUCLAR de 2019 reside na exclusão da cavidade oral propriamente dita do conjunto dos 11 órgãos qualificados, não obstante a sua contiguidade anatômica com as glândulas salivares (4). Esta exclusão reflete a raridade do envolvimento isolado da cavidade oral e os desafios diagnósticos inerentes à diferenciação da IgG4-RD de outras condições inflamatórias orais, impossibilitando a aplicação direta dos critérios de classificação (10,47,49). Contudo, quando ocorrem lesões na cavidade oral no contexto de IgG4-RD sistêmica com envolvimento de órgãos qualificados, estas podem ser reconhecidas como parte integrante do espectro da doença (4). A inclusão futura da cavidade oral nos critérios representaria um contributo direto para o ODS 3, permitindo um diagnóstico mais precoce e equitativo desta condição.

O envolvimento isolado da cavidade oral constitui, assim, um desafio diagnóstico particular, frequentemente enquadrado em categorias de diagnóstico “possível” ou “provável” (10). Nestes casos, o diagnóstico não pode assentar exclusivamente nos critérios formais, exigindo uma abordagem integrada que combine achados clínicos, imagiológicos, serológicos e, sobretudo, histopatológicos (10). Desta maneira, o diagnóstico de IgG4-RD na cavidade oral requer uma avaliação individualizada, com exclusão rigorosa de diagnósticos diferenciais, correlação clínico-patológica e, idealmente, integração numa avaliação sistêmica mais ampla com suporte multidisciplinar.

2.2- Biomarcadores e monitorização da atividade da doença

Nenhum biomarcador disponível, considerado de forma isolada, constitui um indicador fiável da atividade da IgG4-RD, uma vez que os valores podem ser normais nos estádios iniciais da doença e a sua utilidade na monitorização da resposta terapêutica e na previsão de recaídas permanece limitada (48). Ainda assim, à medida que cresce a experiência clínica, identificam-se contextos específicos nos quais esses biomarcadores ainda podem ser úteis.

A monitorização das concentrações de IgG4, por exemplo, parece útil para avaliar a atividade da doença apenas em pacientes com IgG4 sérica elevada no momento do diagnóstico (49). Em particular, a concentração sérica de IgG4 diminui substancialmente com a melhoria clínica na maioria dos pacientes e geralmente volta a aumentar na recaída. Contudo, não deve ser usada como único determinante terapêutico, dado que não mostrou um comportamento linear após tratamento com glucocorticóides. O rácio sérico IgG4/IgG > 40% constitui um critério de suporte adicional, ainda que seja inespecífico (48).

Os plasmablastos circulantes emergem como biomarcadores promissores e independentes da IgG4 sérica, encontrando-se elevados na doença ativa e diminuindo com a terapêutica imunossupressora, o que lhes confere utilidade na monitorização longitudinal, particularmente nos casos seronegativos (35). O recetor solúvel da interleucina-2 (sIL-2R) tem igualmente demonstrado correlação com a atividade da doença e com a resposta ao tratamento, constituindo um marcador complementar promissor (48).

Para além dos biomarcadores séricos, no que respeita à imagiologia funcional, a *Positron Emission Tomography / Computed Tomography* (PET/CT) com 18F-fluorodesoxiglicose (18F-FDG) tem demonstrado utilidade crescente na avaliação da extensão anatómica e da atividade inflamatória, sendo particularmente relevante nos casos com IgG4 sérica normal. Permite identificar simultaneamente múltiplos focos em diferentes órgãos, orientando a seleção do local de biópsia e monitorizando a resposta terapêutica. A captação de 18F-FDG reflete predominantemente a atividade inflamatória mediada pelo compartimento

de células B, não se correlacionando de forma consistente com a IgG4 sérica, PCR ou velocidade de sedimentação eritrocitária (27).

Apesar do interesse crescente destes biomarcadores, a sua aplicação clínica continua limitada pela escassez de estudos prospectivos e longitudinais de grande dimensão. Permanece necessária a identificação de marcadores mais específicos e reprodutíveis que permitam melhorar o diagnóstico, a monitorização da atividade da doença e a previsão da resposta terapêutica.

2.3- Imagiologia e *follow-up*

Os estudos imagiológicos assumem um papel relevante na avaliação inicial, extensão e monitorização da doença relacionada à IgG4-RD, sendo indispensável numa abordagem que, dada a variabilidade de órgãos potencialmente afetados, exige frequentemente colaboração multidisciplinar com a radiologia (50).

Na tomografia computadorizada (TC), a IgG4-RD manifesta-se habitualmente sob a forma de massas mal delimitadas com realce homogêneo após administração de contraste, sendo esta modalidade particularmente útil na avaliação de estruturas ósseas e na deteção de destruição cortical (50). A ressonância magnética (RM) complementa a TC ao permitir uma caracterização mais detalhada dos tecidos moles e do padrão infiltrativo— as lesões apresentam tipicamente baixo a intermedio sinal em T2 e baixo sinal em T1, com realce uniforme após contraste; em fases iniciais, podem observar-se áreas de sinal mais elevado em T2, possivelmente relacionadas com edema tecidular (6). A Figura 4 ilustra possíveis manifestações da IgG4-RD na cavidade oral e região maxilofacial, evidenciando o aumento bilateral das glândulas submandibulares em TC (4A) e o padrão de baixo sinal na RM (4B e 4C).

No contexto da sialadenite associada à IgG4, a ecografia com Doppler destaca-se como método de primeira linha, pela sua acessibilidade, ausência de radiação e capacidade de identificar padrões nodulares reticulares com hipervascularização. Permite ainda orientar biopsias guiadas de forma minimamente invasiva, constituindo uma ferramenta prática em contexto clínico (26).

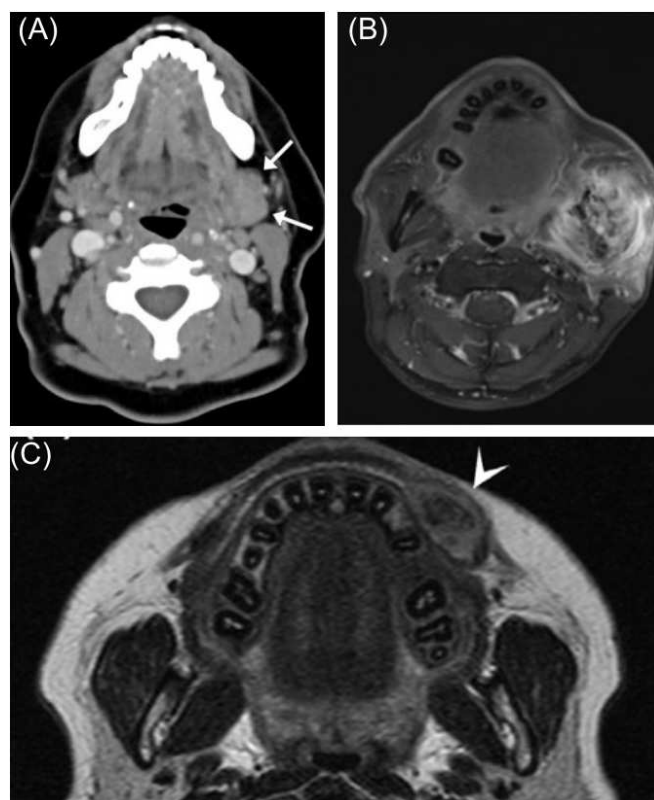


Figura 4- Avaliação imagiológica de manifestações da IgG4-RD na cavidade oral e região maxilofacial através de TC e RM

A) Imagem axial de TC contrastada, em janela de tecidos moles, demonstra aumento assimétrico da glândula submandibular esquerda, sem massa focal visível e sem inflamação adjacente (Reproduzido de (50) com autorização do autor). **B)** Imagem de RM que mostra o tamanho da lesão e a destruição óssea do lado direito da mandíbula (Reproduzido de (38) com autorização do autor). **C)** Imagem de RM com sequências T2, a neoformação apresentou sinal não homogêneo, com hipointensidade na área central (Reproduzido de (10) com autorização do autor)

Para além da avaliação estrutural, métodos funcionais como a PET/CT têm vindo a ganhar relevância. As lesões associadas à IgG4-RD apresentam tipicamente aumento da captação de ^{18}F -FDG, refletindo a sua natureza inflamatória ativa. Esta técnica permite não só identificar áreas de doença subclínica, como também avaliar a extensão sistémica e orientar a colheita de amostras para diagnóstico, como é possível observar na Figura 5. A intensidade da captação de ^{18}F -FDG correlaciona-se com a atividade imunológica, nomeadamente com os níveis de plasmablastos circulantes, constituindo um indicador útil da atividade da doença. A ^{18}F -FDG-PET/CT tem demonstrado utilidade na monitorização da resposta terapêutica e na deteção de recaídas. No entanto, a sua interpretação deve ser cautelosa, particularmente em contexto de envolvimento ganglionar, uma vez que não permite distinguir com precisão entre

alterações reativas e patológicas (48,51). Apesar das suas vantagens, a PET/CT apresenta limitações, incluindo o elevado custo e a necessidade de interpretação integrada com dados clínicos e laboratoriais. Ainda assim, permanece uma ferramenta valiosa na avaliação global do doente, sobretudo na identificação de envolvimento multiorgânico e no seguimento evolutivo (52).

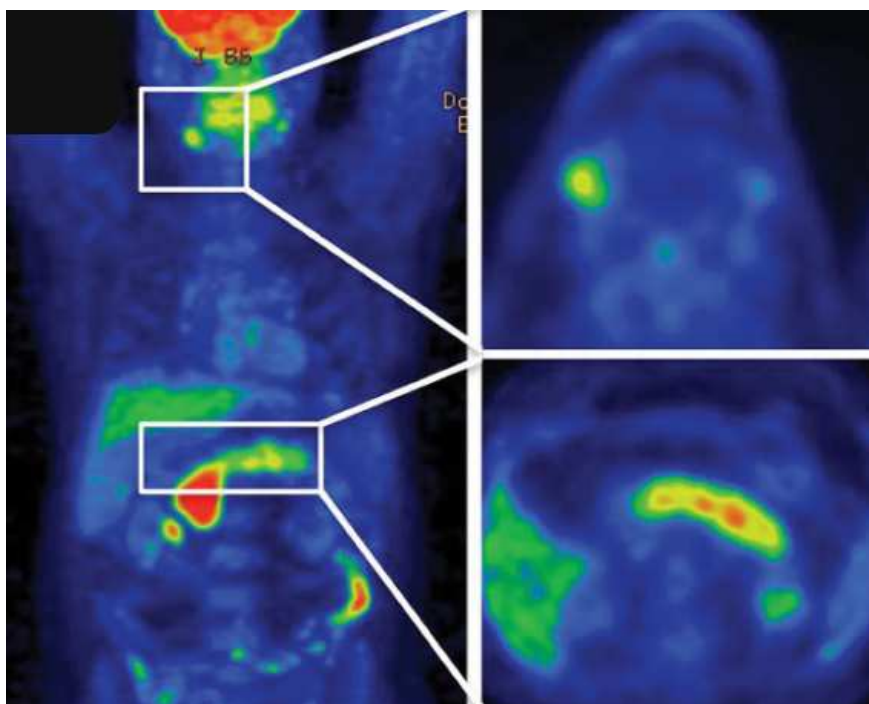


Figura 5- 18F-FDG-PET/CT no pâncreas e nas glândulas submandibulares
Reproduzido de (48) com autorização do autor

De forma geral, a abordagem imagiológica recomendada inclui a TC ou RM dirigida ao local suspeito, seguida de confirmação histológica por biópsia sempre que possível. Perante suspeita de envolvimento multiorgânico ou para controlo de recidivas, recomenda-se a realização de exames de corpo inteiro, preferencialmente a PET/CT ou TC total (50,53,54). A interpretação imagiológica deve ser integrada com dados clínicos, laboratoriais e histopatológicos, de modo a excluir patologias inflamatórias e neoplásicas com apresentação semelhante (13).

2.4- Histologia

O estudo histopatológico constitui o *gold standard* para o diagnóstico da IgG4-RD, sendo indispensável na confirmação diagnóstica de casos clinicamente e serologicamente sugestivos da doença (29). Nas glândulas salivares e na cavidade oral, a interpretação histológica pode ser particularmente desafiante, dada a sobreposição com outras entidades inflamatórias e neoplásicas e a variabilidade dos achados consoante a localização anatômica.

A histopatologia da IgG4-RD na cavidade oral caracteriza-se classicamente por uma tríade composta por infiltrado linfoplasmocitário denso, fibrose estoriforme e flebite obliterante (4,10,55), ilustrados na Figura 6 (6A, 6B e 6C). O infiltrado linfoplasmocitário denso é o achado mais constante e universal, presente em praticamente todas as localizações anatômicas. A fibrose estoriforme— caracterizada pela disposição de feixes de colagénio em padrão radial em torno de um centro celular— representa uma das características mais específicas da doença, embora tenda a ser mais evidente em fases mais avançadas (49). A flebite obliterante, definida pela obliteração de veias de médio calibre por infiltrado inflamatório e fibrose, completa a tríade sendo, contudo, a característica menos frequente em particular na cavidade oral (10). Importa sublinhar que esta tríade é menos consistente e menos frequentemente observada na cavidade oral e região maxilofacial quando comparada com órgãos clássicos, como o pâncreas ou a glândula submandibular (4,22).

Apesar da relevância da tríade histológica clássica, a sua expressão pode ser variável na cavidade oral e região maxilofacial, o que torna a avaliação imunohistoquímica particularmente relevante no diagnóstico da IgG4-RD nestas localizações (10,22). De acordo com os critérios histológicos, o diagnóstico requer a identificação de um rácio IgG4+/IgG+ $\geq$ 40% nos plasmócitos infiltrantes, associado a uma contagem absoluta de células IgG4+ por campo de grande aumento (HPF) geralmente superior a 10 células/HPF nas glândulas salivares minor e superior e entre 50 a 100 células/HPF nas glândulas salivares major (46,49). A imunomarcação para IgG4 e IgG encontra-se ilustrada na figura 6 (6A e 6D). Estes limiares devem ser interpretados com cautela, uma vez que contagens elevadas de plasmócitos IgG4+ podem ocorrer noutras condições

inflamatórias, sendo a sua interpretação sempre contextualizada com os achados clínicos e serológicos.

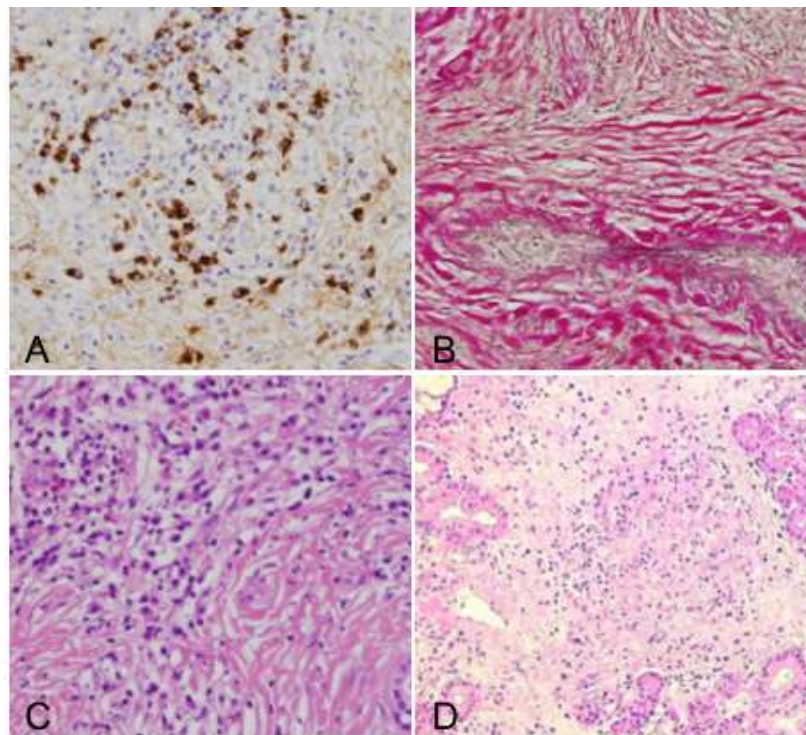


Figura 6- Histopatologia e imunohistoquímica da glândula submandibular

A) Imunomarcção para IgG4 (ampliação original $\times 400$) a marcar a presença de plasmócitos IgG4-positivos (Reproduzido de (56) com autorização do autor). **B)** Corte histológico (coloração de Masson, para as fibras elásticas, ampliação original $\times 400$), a evidenciar fibrose acentuada e flebite obliterante (Reproduzido de (56) com autorização do autor). **C)** Corte histológico (hematoxilina-eosina, ampliação original $\times 400$), a evidenciar perda acentuada de células acinares, uma fibrose intersticial grave e um infiltrado linfoplasmocitário significativo, com a presença de numerosos eosinófilos (reproduzido de de (56) autorização do autor). **D)** Imunohistoquímica com anticorpos dirigidos contra a IgG (Reproduzido de (6) com autorização do autor)

Outras características microscópicas frequentemente observadas incluem a presença de eosinófilos em número ligeiro a moderado, refletindo a associação frequente entre IgG4-RD e fenômenos alérgicos, e a formação de centros germinativos ectópicos ou folículos linfoides hiperplásicos. A ausência de neutrófilos é um elemento útil no diagnóstico diferencial, uma vez que a sua presença orientaria para outras etiologias inflamatórias (10,55).

Nas glândulas salivares major, nomeadamente a submandibular e a parótida, os achados histopatológicos incluem, para além da tríade clássica, atrofia acinar progressiva— resultante da substituição do parênquima glandular por tecido inflamatório— e a formação de folículos linfoides com centros germinativos ativos (22). Nas glândulas salivares minor, a biópsia labial tem sido

proposta como método diagnóstico minimamente invasivo, apresentando elevada especificidade, mas sensibilidade limitada. Os achados histológicos partilham os critérios das glândulas maior, embora a fibrose estoriforme e a flebite obliterante possam estar ausentes ou subtis, exigindo uma avaliação imunohistoquímica cuidadosa (4,41).

A exclusão de patologias com características histopatológicas semelhantes é uma etapa fundamental no diagnóstico da IgG4-RD. A SS partilha alguns achados histológicos com esta doença, nomeadamente o infiltrado linfoplasmocitário e a atrofia acinar, distinguindo-se pela presença de lesões linfoepiteliais, autoanticorpos específicos (anti-SSA/Ro e anti-SSB/La) e pela ausência das alterações histopatológicas típicas da IgG4-RD, como a fibrose estoriforme (57). Por outro lado, a granulomatose com poliangiíte caracteriza-se pela presença de granulomas necrotizantes e vasculite, frequentemente associados à positividade para PR3-ANCA ou MPO-ANCA (49).

A interpretação dos achados histopatológicos deve ser sempre integrada com os dados clínicos, laboratoriais e imagiológicos, dado que nenhuma característica isolada é patognomónica da doença. Assim, a correlação clínico-patológica continua a ser o elemento central para o estabelecimento do diagnóstico definitivo da IgG4-RD (10,46).

2.5- Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da IgG4-RD, particularmente quando existe envolvimento das glândulas salivares, pode ser desafiante devido à sobreposição clínica, imagiológica e histopatológica com diversas entidades inflamatórias e neoplásicas (29), sintetizadas na Tabela 2.

A exclusão de neoplasias é prioritária perante qualquer aumento de volume glandular ou lesão expansiva. O cancro com infiltração por células IgG4+ pode ocorrer em tecido tumoral e em linfonodos regionais, mimetizando a IgG4-RD tanto clínica como histologicamente (47). O linfoma de zona marginal extranodal de células B é particularmente relevante, dado que pode coexistir com IgG4-RD ou desenvolver-se como sua complicação a longo prazo — sendo descrita uma associação entre IgG4-RD e o linfoma, embora a magnitude desta associação careça de estudos (58). O linfoma folicular e o linfoma angioimunoblástico completam o espectro das neoplasias hematológicas a excluir, exigindo a demonstração de monoclonalidade por imunohistoquímica ou citometria de fluxo para distinção definitiva (29).

Tabela 2- Diagnóstico diferencial da IgG4-RD na cabeça e pescoço
Elaboração própria, adaptado de (17)

Principais diagnósticos diferenciais associadas a infiltração tecidual por células IgG4+	
Doenças malignas	Cancro, linfoma extranodal da zona marginal de células B, linfoma folicular, linfoma angioimunoblástico
Doenças mimetizadoras	Síndrome de Sjögren, doença de Castleman multicêntrica, vasculites associadas aos ANCA
Doenças inflamatórias/infecciosas	Rinossinusite crónica, mastoidite, linfadenopatia associada ao vírus Epstein–Barr, histiocitose (doença de Rosai–Dorfman), doença de Behçet

Entre as doenças mimetizadoras, a SS representa a entidade mais frequentemente confundida com a IgG4-RD, uma vez que ambas partilham aumento das glândulas salivares, sintomas sicca, artralgias, hipergamaglobulinemia, hipocomplementemia e positividade para anticorpos antinucleares (29). No entanto, existem características que auxiliam a diferenciação entre ambas as patologias. A distinção baseia-se na presença de anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB e na presença de características de lesões linfoepiteliais, típicas da SS. Adicionalmente, a IgG4-RD caracteriza-se por infiltrado rico em plasmócitos IgG4+, fibrose estoriforme e resposta favorável aos glucocorticoides— achados ausentes ou raros na SS (57).

A doença de Castleman multicêntrica (MCD) é uma doença linfoproliferativa rara que pode apresentar linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia e hipergamaglobulinemia sobreponíveis à IgG4-RD. A MCD do tipo células plasmáticas constitui um dos diagnósticos diferenciais mais desafiantes, uma vez que os doentes podem apresentar IgG4 sérica elevada e infiltração tecidual por células IgG4+ devido à hiperprodução de IL-6 (59). A distinção baseia-se precisamente nos níveis elevados de IL-6 e proteína C reativa — característicos da MCD mas habitualmente ausentes na IgG4-RD — e nos achados histológicos dos gânglios linfáticos, com padrão hialinovascular ou plasmocitário em folha (59,60). As vasculites associadas aos ANCA (AAV), nomeadamente a granulomatose com poliangiite, são particularmente relevantes no diagnóstico diferencial perante lesões destrutivas sinonasais ou orais. Existe sobreposição considerável entre a IgG4-RD e as AAV no que respeita ao envolvimento de órgãos e às características histopatológicas, sendo a positividade para ANCA classicamente considerada um achado favorável ao diagnóstico de AAV. Contudo, casos de IgG4-RD com ANCA positivo têm sido descritos, pelo que a distinção exige sempre correlação clínico-patológica rigorosa (47,49).

No que compete às doenças inflamatórias, a rinosinusite crónica e a mastoidite podem apresentar infiltrado inflamatório denso sobreponível à IgG4-RD, particularmente quando associadas a eosinofilia tecidual. A ausência de plasmócitos IgG4+ em número significativo e a presença de neutrófilos são elementos úteis na distinção (48). A linfadenopatia associada ao vírus Epstein-

Barr e outras infeções crónicas, incluindo infeções fúngicas e micobacterianas, podem igualmente mimetizar a IgG4-RD, devendo ser sistematicamente excluídas através de serologias e culturas específicas (48). A presença de um infiltrado histiocitário intenso deve suscitar a consideração de uma histiocitose, como a doença de Rosai-Dorfman— que se distingue pela identificação de histiócitos com emperipoles — característica patognomónica desta entidade e ausente na IgG4-RD (47).

Por fim, e ainda dentro das doenças inflamatórias, a doença de Behçet, caracterizada por úlceras orais recorrentes, lesões genitais e uveíte, pode ser confundida com manifestações orais da IgG4-RD. Embora ambas partilhem algumas características com doenças autoimunes e autoinflamatórias, a doença de Behçet apresenta uma imunopatogénese distinta, caracterizada predominantemente pela ativação das respostas Th1 e Th17, enquanto a IgG4-RD se caracteriza pela apresentação de autoantígenos por plasmablastos a células T CD4+ citotóxicas com produção de citocinas pró-fibróticas (61). A distinção baseia-se nos critérios clínicos específicos da doença de Behçet, na ausência dos achados serológicos e histológicos característicos da IgG4-RD (61,62).

A interpretação clínica e histopatológica deve ser sempre integrada num contexto laboratorial e imagiológico mais amplo, sendo a correlação clínico-patológica a base do diagnóstico definitivo da IgG4-RD (10,46). A formação contínua dos profissionais de saúde, em linha com o ODS 4, constitui um instrumento fundamental para melhorar a acuidade diagnóstica nesta área.

2.6- Abordagem terapêutica

O tratamento da IgG4-RD deve ser individualizado, tendo em consideração a gravidade da doença, os órgãos envolvidos e as características clínicas específicas de cada doente. A resposta terapêutica é significativamente mais favorável quando instituída na fase inflamatória precoce, sendo consideravelmente mais limitada na fase fibrótica tardia, na qual já ocorreram danos irreversíveis (63). Dado o curso clínico frequentemente recidivante, é fundamental considerar não só o tratamento de indução, mas também estratégias de manutenção a longo prazo (35,47). De acordo com o Consenso Internacional publicado em 2015, todos os doentes com IgG4-RD sintomática e ativa necessitam de tratamento, alguns de forma urgente (35). Em casos limitados e assintomáticos podem ser mantidos sob vigilância clínica estruturada (25).

Os glucocorticoides constituem a terapêutica de primeira linha em todos os doentes com doença ativa, na ausência de contraindicações, sendo habitualmente utilizados em doses de 30-40mg/ dia de prednisolona, com posterior redução progressiva (4,25,26,64). A maioria dos doentes apresenta resposta rápida, geralmente no intervalo de dias a semanas. A ausência de resposta deve levantar a hipótese de diagnóstico alternativo, dado que a IgG4-RD é tipicamente sensível à corticoterapia. Recomenda-se a manutenção da dose inicial durante 2 a 4 semanas, seguida de desmame gradual ao longo de 3 a 6 meses; esquemas de redução mais rápidos ou suspensão precoce associam-se a maior risco de recidiva, pelo que se considera a manutenção com dose baixa (26,65).

Com o objetivo de limitar a dose acumulada de glucocorticoides, diversos imunossuppressores convencionais têm sido utilizados— nomeadamente o metotrexato, a azatioprina e a ciclofosfamida— embora a evidência de eficácia na manutenção de remissão permaneça limitada a estudos observacionais (25,26).

Estes agentes são geralmente administrados em associação com corticoides, sobretudo em casos com envolvimento multiorgânico ou níveis séricos elevados de IgG4, podendo ainda constituir uma alternativa em doentes com

contraindicação para corticoterapia prolongada (25,26). Evidências observacionais sugerem que a terapêutica combinada poderá ser superior à monoterapia com glucocorticoides na redução de taxas de recidiva (25).

O curso crônico–recidivante da doença e os efeitos adversos associados à sua utilização prolongada, particularmente relevantes em doentes idosos, impulsionaram o desenvolvimento de terapias biológicas dirigidas. O rituximab (RTX), anticorpo monoclonal anti CD20 que promove a depleção seletiva de linfócitos B maduros, foi o primeiro agente biológico introduzido na IgG4-RD e permanece o mais amplamente utilizado (47,35, 66). Pode ser administrado isoladamente ou em associação com glucocorticoides para indução de remissão, permitindo redução mais precoce da corticoterapia, e demonstra eficácia superior aos imunossuppressores convencionais na prevenção de recaídas (26), embora não exista consenso quanto ao esquema posológico ideal (25,68).

Outros agentes biológicos, como abatacept, infliximab e dupilumab, têm sido utilizados em casos isolados e refratários, permanecendo o seu papel terapêutico por definir (26). Agentes anti-CD38 emergentes, como o felzartamab, constituem alvos de investigação promissores, visando a depleção direta de plasmócitos produtores de IgG4 (25).

Sendo a IgG4-RD uma doença sistêmica geralmente responsiva à terapêutica médica, a cirurgia não constitui uma abordagem padrão (35). A biópsia incisional ou excisional assume, contudo, um papel essencial no diagnóstico, permitindo a avaliação histopatológica e a exclusão de processos neoplásicos (26).

No que diz respeito ao envolvimento das glândulas salivares, nomeadamente na sialadenite relacionada à IgG4, o papel da cirurgia permanece pouco definido e ainda insuficientemente explorado na literatura. Não existem, até à data, séries de casos robustas que avaliem a sua eficácia específica nesta condição. Contudo, esta abordagem minimamente invasiva apresenta potencial terapêutico, uma vez que permite a remoção de sialólitos e detritos intraductais, a dilatação de ductos estenóticos e a administração local de corticosteroides—benefícios já demonstrados noutras patologias autoimunes (67). Assim, a sialendoscopia poderá, no futuro, assumir um papel complementar no tratamento da IgG4-RD, particularmente em casos selecionados.

CONCLUSÃO

A presente revisão narrativa enfatiza a complexidade da doença relacionada à IgG4, sublinhando o seu caráter sistêmico, a heterogeneidade clínica e a interação dinâmica entre mecanismos imunológicos e processos fibróticos. A natureza multissistêmica da IgG4-RD, com envolvimento frequente das glândulas salivares, estruturas orbitárias e outras regiões da cabeça e pescoço, reforça a importância do reconhecimento precoce das manifestações clínicas. Neste contexto, a distinção desta entidade relativamente a outras condições inflamatórias, autoimunes ou neoplásicas constitui um desafio diagnóstico que exige conhecimento clínico aprofundado e uma abordagem integrada.

Os estudos analisados consolidam o papel central das interações entre linfócitos B e T— particularmente das células T auxiliares foliculares, linfócitos T citotóxicos CD4⁺ e plasmablastos produtores de IgG4— na perpetuação da inflamação e no desenvolvimento progressivo de fibrose. Estes achados têm contribuído para uma compreensão mais aprofundada da fisiopatologia da doença e para a identificação de potenciais biomarcadores de atividade, abrindo perspectivas para estratégias terapêuticas mais dirigidas e eficazes.

No plano terapêutico, a corticoterapia mantém-se como abordagem de primeira linha, sendo as estratégias dirigidas às células B, em particular o rituximab, as que têm demonstrado maior eficácia na prevenção de recidivas, corroborando o papel central destas células na patogénese da doença. A resposta favorável à terapêutica imunossupressora reforça, simultaneamente, a importância do diagnóstico precoce, uma vez que a fase inflamatória é potencialmente reversível, ao contrário da fase fibrótica associada a dano estrutural permanente.

O médico dentista ocupa uma posição privilegiada no reconhecimento das manifestações orais e maxilofaciais da IgG4-RD, podendo ser o primeiro profissional de saúde a identificar lesões sugestivas desta entidade. A familiarização com os seus padrões clínicos, histopatológicos e imagiológicos é, por isso, determinante para evitar intervenções desnecessárias e garantir um encaminhamento atempado e adequado. O conhecimento integrado dos

mecanismos imunopatogénicos, dos critérios diagnósticos e das manifestações clínicas reforça a necessidade de uma abordagem multidisciplinar, envolvendo médicos dentistas, médicos especialistas e anatomopatologistas, de forma a assegurar uma gestão individualizada e eficaz de cada doente.

Persistem, contudo, lacunas importantes no que respeita aos fatores desencadeantes, à definição de biomarcadores validados e à estratificação de risco para recidiva. A literatura disponível assenta maioritariamente em séries de casos de reduzida dimensão e bases de dados com amostras limitadas, o que se traduz num nível de evidência científica ainda insuficiente. Esta limitação justifica a necessidade de síntese crítica do conhecimento atual disponível. Futuramente, serão necessários estudos prospetivos e ensaios clínicos bem estruturados que permitam clarificar a evolução natural da doença, uniformizar os critérios diagnósticos e otimizar os protocolos terapêuticos. A consolidação de um perfil clínico e imunológico bem definido será determinante para o desenvolvimento de *guidelines* baseadas em evidência, contribuindo para um diagnóstico mais precoce, uma intervenção mais eficaz e, conseqüentemente, uma melhoria significativa da qualidade de vida dos doentes que sofrem de IgG4-RD com envolvimento oral e maxilofacial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, et al. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy*. abril de 2009;39(4):469–77. doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03207.x
2. Parums DV. IgG4-Related Disease: A Review of Persistent Challenges in the Pathogenesis, Diagnosis, and Approaches to Treatment. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 18 de junho de 2025;31:e950212. doi:10.12659/MSM.950212 PubMed PMID: 40528331; PubMed Central PMCID: PMC12184212.
3. Xue J, Wang XM, Li Y, et al. Highlighting the importance of early diagnosis in progressive multi-organ involvement of IgG4-related disease: A case report and review of literature. *World J Clin Cases*. 6 de novembro de 2018;6(13):707–15. doi:10.12998/wjcc.v6.i13.707 PubMed PMID: 30430130; PubMed Central PMCID: PMC6232572.
4. Pereira GG, Pontes FSC, Soares CD, et al. Oral and maxillofacial manifestations of IgG4-related disease: A clinicopathological study. *J Oral Pathol Med*. maio de 2022;51(5):493–500. doi:10.1111/jop.13296
5. Jatteppanvar B, Chakravarthy P, K MT, Sudan A. Immunoglobulin G4-Related Disease: A Case Report. *Cureus*. novembro de 2022;14(11):e31403. doi:10.7759/cureus.31403 PubMed PMID: 36524963; PubMed Central PMCID: PMC9744417.
6. Bertolini M, Buono F, Galli A, et al. Are there atypical sites of IgG4 related disease in head and neck region? Personal experience and literature review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. julho de 2025;282(7):3395–404. doi:10.1007/s00405-024-09188-6
7. Vasaitis L. IgG4-related disease: A relatively new concept for clinicians. *Eur J Intern Med*. janeiro de 2016;27:1–9. doi:10.1016/j.ejim.2015.09.022 PubMed PMID: 26481243.

8. Laco J, Kamarádová K, Mottl R, et al. Plasma cell granuloma of the oral cavity: a mucosal manifestation of immunoglobulin G4-related disease or a mimic? *Virchows Arch Int J Pathol.* março de 2015;466(3):255–63. doi:10.1007/s00428-014-1711-6 PubMed PMID: 25522952.
9. Lanzillotta M, Campochiaro C, Trimarchi M, et al. Deconstructing IgG4-related disease involvement of midline structures: Comparison to common mimickers. *Mod Rheumatol.* 4 de julho de 2017;27(4):638–45. doi:10.1080/14397595.2016.1227026
10. Azzi L, Magnoli F, Krepysheva D, et al. The “great imitator”: IgG4 -related disease of the oral cavity. Two case reports and scoping review. *Head Neck.* junho de 2024;46(6):1510–25. doi:10.1002/hed.27763
11. Katz G, Stone JH. Clinical Perspectives on IgG4-Related Disease and Its Classification. *Annu Rev Med.* 27 de janeiro de 2022;73(1):545–62. doi:10.1146/annurev-med-050219-034449
12. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med.* 8 de março de 2001;344(10):732–8. doi:10.1056/NEJM200103083441005 PubMed PMID: 11236777.
13. Lang D, Zwerina J, Pieringer H. IgG4-related disease: current challenges and future prospects. *Ther Clin Risk Manag.* fevereiro de 2016;189. doi:10.2147/TCRM.S99985
14. Hashemi H, Thor A, Hellbacher E, et al. Localized IgG4-related disease manifested on the tongue: a case report. *Ups J Med Sci.* 2021;126. doi:10.48101/ujms.v126.6118 PubMed PMID: 34349889; PubMed Central PMCID: PMC8276348.
15. Himi T, Takano K, Yamamoto M, et al. A novel concept of Mikulicz’s disease as IgG4-related disease. *Auris Nasus Larynx.* 2012. doi:10.1016/j.anl.2011.01.023

16. Takano K, Yamamoto M, Takahashi H, et al. Clinicopathologic similarities between Mikulicz disease and Küttner tumor. *Am J Otolaryngol*. 2010. doi:10.1016/j.amjoto.2009.08.002
17. Takano K, Yamamoto M, Takahashi H, et al. Recent advances in knowledge regarding the head and neck manifestations of IgG4-related disease. *Auris Nasus Larynx*. fevereiro de 2017;44(1):7–17. doi:10.1016/j.anl.2016.10.011
18. Okazaki K, Umehara H. Are Classification Criteria for IgG4-RD Now Possible? The Concept of IgG4-Related Disease and Proposal of Comprehensive Diagnostic Criteria in Japan. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:357071. doi:10.1155/2012/357071 PubMed PMID: 22690221; PubMed Central PMCID: PMC3368488.
19. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. IgG4-Related Disease: Recommendations for the Nomenclature of this Condition and its Individual Organ System Manifestations. *Arthritis Rheum*. outubro de 2012;64(10):3061–7. doi:10.1002/art.34593 PubMed PMID: 22736240; PubMed Central PMCID: PMC5963880.
20. Floreani A, Okazaki K, Uchida K, et al. IgG4-related disease: Changing epidemiology and new thoughts on a multisystem disease. *J Transl Autoimmun*. 19 de dezembro de 2020;4:100074. doi:10.1016/j.jtauto.2020.100074 PubMed PMID: 33490938; PubMed Central PMCID: PMC7806798.
21. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, et al. IgG4-related disease. *The Lancet*. abril de 2015;385(9976):1460–71. doi:10.1016/S0140-6736(14)60720-0
22. Rampi A, Lanzillotta M, Mancuso G, et al. IgG4-Related Disease of the Oral Cavity. Case Series from a Large Single-Center Cohort of Italian Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 5 de novembro de 2020;17(21):8179. doi:10.3390/ijerph17218179
23. Mulholland GB, Jeffery CC, Satija P, et al. Immunoglobulin G4-related diseases in the head and neck: A systematic review. *J Otolaryngol - Head Neck Surg*. janeiro de 2015;44(1):24. doi:10.1186/s40463-015-0071-9

24. Yamamoto M, Kanda M, Mizushima I, et al. Clinical profile of IgG4-related disease in Japan based on the rare disease data registry. *Immunol Med.* setembro de 2025;48(3):192–202. doi:10.1080/25785826.2024.2430812 PubMed PMID: 39607031.
25. Peyronel F, Della-Torre E, Maritati F, et al. IgG4-related disease and other fibro-inflammatory conditions. *Nat Rev Rheumatol.* maio de 2025;21(5):275–90. doi:10.1038/s41584-025-01240-x
26. Skillington SA, Ogden MA. IgG4-Related Disease and the Salivary Glands. *Otolaryngol Clin North Am.* junho de 2021;54(3):497–508. doi:10.1016/j.otc.2021.02.002
27. Della-Torre E, Rigamonti E, Perugino C, et al. B lymphocytes directly contribute to tissue fibrosis in patients with IgG₄-related disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Mar;145(3):968-981.e14. doi: 10.1016/j.jaci.2019.07.004
28. Rispens T, Huijbers MG. The unique properties of IgG4 and its roles in health and disease. *Nat Rev Immunol.* novembro de 2023;23(11):763–78. doi:10.1038/s41577-023-00871-z
29. Puxeddu I, Capecchi R, Carta F, et al. Salivary Gland Pathology in IgG4-Related Disease: A Comprehensive Review. *J Immunol Res.* 2018;2018:1–7. doi:10.1155/2018/6936727
30. Higashioka K, Ota Y, Maehara T, et al. Association of circulating SLAMF7+Tfh1 cells with IgG4 levels in patients with IgG4-related disease. *BMC Immunol.* 1 de junho de 2020;21(1):31. doi:10.1186/s12865-020-00361-0
31. Kamekura R, Sakamoto H, Yajima R, et al. Recent Evidence of the Role of CD4+ T Cell Subsets in IgG4-related Disease. *JMA J.* 15 de janeiro de 2025;8(1):40–7. doi:10.31662/jmaj.2024-0096 PubMed PMID: 39926068; PubMed Central PMCID: PMC11799721.

32. Maehara T, Moriyama M, Nakamura S. Pathogenesis of IgG4-related disease: a critical review. *Odontology*. abril de 2019;107(2):127–32. doi:10.1007/s10266-018-0377-y
33. Mattoo H, Mahajan VS, Maehara T, et al. Clonal expansion of CD4(+) cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. setembro de 2016;138(3):825–38. doi:10.1016/j.jaci.2015.12.1330 PubMed PMID: 26971690; PubMed Central PMCID: PMC5014627.
34. Ibrahem HM. T Cell Roles and Activity in Chronic Sclerosing Sialadenitis as IgG4-Related Disease: Current Concepts in Immunopathogenesis. *Autoimmune Dis*. 2022;2022(1):5689883. doi:10.1155/2022/5689883
35. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015. doi:10.1002/art.39132
36. Della-Torre E, Mattoo H, Mahajan VS, Deshpande V, et al. IgG4-related midline destructive lesion. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1434-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205187
37. Cohen O, Azoulay O, Feldberg E, et al. Minor salivary IgG-4 related sialadenitis – Clinical and diagnostic challenges. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol*. 2017. doi:10.1016/j.ajoms.2017.04.002
38. Gutiérrez Santamaría, Romagosa Pérez-Portabella, et al. Locally destructive mandibular pseudotumor as a manifestation of immunoglobulin G4-related disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014. doi:10.1016/j.oooo.2014.01.023
39. Ike Y, Shimizu T, Ogawa M, et al. Ossifying fibrous epulis as an IgG4-related disease of the oral cavity: a case report and literature review. *BMC Oral Health*. 10 de janeiro de 2022;22(1):4. doi:10.1186/s12903-022-02041-4 PubMed PMID: 35012519; PubMed Central PMCID: PMC8744345.
40. Khurram SA, Fernando M, Smith AT, et al IgG4-related sclerosing disease clinically mimicking oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral*

- Pathol Oral Radiol. fevereiro de 2013;115(2):e48–51. doi:10.1016/j.oooo.2012.04.011
41. Fernandes, De Oliveira Teles, Da Silva, André E Silva, et al. Oral Health Condition of Patients with Desquamative Gingivitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2018. doi:10.1016/j.oooo.2018.02.709
 42. Hiraoka, Matsukawa, Noda, et al. A case of IgG4-related disease with initial symptoms in the labial salivary gland. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol. 2016. doi:10.1016/j.ajoms.2016.05.004
 43. Divatia M, Kim SA, Ro JY. IgG4-related sclerosing disease, an emerging entity: a review of a multi-system disease. Yonsei Med J. janeiro de 2012;53(1):15–34. doi:10.3349/ymj.2012.53.1.15 PubMed PMID: 22187229; PubMed Central PMCID: PMC3250325.
 44. Li W, Chen Y, Sun ZP, et al. Clinicopathological characteristics of immunoglobulin G4-related sialadenitis. Arthritis Res Ther. 2015. doi:10.1186/s13075-015-0698-y
 45. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. Mod Rheumatol. 2012. doi:10.1007/s10165-011-0571-z
 46. Umehara H, Okazaki K, Kawa S, et al. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. Mod Rheumatol. 2021;31. doi:10.1080/14397595.2020.1859710
 47. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. Ann Rheum Dis. 2020. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216561
 48. Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. BMJ. 2020 Jun 16;369:m1067. doi: 10.1136/bmj.m1067

49. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* setembro de 2012;25(9):1181–92. doi:10.1038/modpathol.2012.72
50. Behzadi F, Suh CH, Jo VY, et al. Imaging of IgG4-Related Disease in the Head and Neck: A Systematic Review, Case Series, and Pathophysiology Update. *J Neuroradiol.* 2021. doi:10.1016/j.neurad.2021.01.006
51. Thompson LDR. IgG4-Related Sialadenitis. *Ear Nose Throat J.* setembro de 2021;100(5_suppl):531S-532S. doi:10.1177/0145561319890153 PubMed PMID: 31760789.
52. Berti A, Della-Torre E, Gallivanone F, et al. Quantitative measurement of 18F-FDG PET/CT uptake reflects the expansion of circulating plasmablasts in IgG4-related disease. *Rheumatology.* 1 de dezembro de 2017;56(12):2084–92. doi:10.1093/rheumatology/kex234
53. Horger M, Lamprecht HG, Bares R, et al. A Systemic IgG4-Related Sclerosing Disease: Spectrum of Imaging Findings and Differential Diagnosis. *Am J Roentgenol.* 2012. doi:10.2214/AJR.11.8321
54. Ishii S, Miyajima M, Sakuma K, et al. Comparison between sarcoidosis and IgG4-related disease by whole-body 67Ga scintigraphy. *Nucl Med Commun.* 2013. doi:10.1097/MNM.0b013e32835a2eea
55. Gontarz M, Wyszynska-Pawelec G, Zapala J, et al. IgG4-related disease in the head and neck region: report of two cases and review of the literature. *Pol J Pathol.* 2016;4:370–5. doi:10.5114/pjp.2016.65871
56. Abe T, Sato T, Tomaru Y, et al. Immunoglobulin G4-related sclerosing sialadenitis: report of two cases and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108. doi:10.1016/j.tripleo.2009.06.001
57. Bathobakae L, Bashir R, Farhan H, et al. Küttner's Tumor and Autoimmune Pancreatitis as Metachronous Manifestations of IgG4-Related Disease. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2024;12:23247096241286368.

- doi:10.1177/23247096241286368 PubMed PMID: 39369317; PubMed Central PMCID: PMC11457198.
58. Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya et al. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*. 1 de junho de 2012;22(3):414–8. doi:10.3109/s10165-011-0520-x PubMed PMID: 21894525.
59. Nishikori A, Nishimura MF, Nishimura Y, et al. Investigation of IgG4-positive cells in idiopathic multicentric Castleman disease and validation of the 2020 exclusion criteria for IgG4-related disease. *Pathol Int*. janeiro de 2022;72(1):43–52. doi:10.1111/pin.13185 PubMed PMID: 34762752; PubMed Central PMCID: PMC9299129.
60. González García A, Fernández-Martín J, Robles Marhuenda Á. Idiopathic multicentric Castleman disease and associated autoimmune and autoinflammatory conditions: practical guidance for diagnosis. *Rheumatology*. 3 de abril de 2023;62(4):1426–35. doi:10.1093/rheumatology/keac481 PubMed PMID: 35997567; PubMed Central PMCID: PMC10070070.
61. Suárez-Díaz S, Caminal-Montero L. Overlapping between IgG4-RD and Behçet's Disease. *Mediterr J Rheumatol*. 2019;31(1):92. doi:10.31138/mjr.31.1.92
62. Alanazi MB, Asiri YO, Al-Homood IA. IgG4-Related Disease coexisting with Behçet's Disease. *Mediterr J Rheumatol*. 2020 Mar 31;30(4):228-230. doi: 10.31138/mjr.30.4.228
63. Zhang W, Stone JH. Management of IgG4-related disease. *Lancet Rheumatol*. 2019. doi:10.1016/S2665-9913(19)30017-7
64. Zhao J, Ling Y, Niu L, et al. Generalized gingival enlargement, periodontitis, and osteonecrosis of the jaw as manifestations of IgG4-related disease: A rare case report. *Medicine (Baltimore)*. 11 de julho de 2025;104(28):e43260. doi:10.1097/MD.00000000000043260

65. Tirelli G, Gardenal N, Gatto A, et al. Head and neck immunoglobulin G4 related disease: systematic review. *J Laryngol Otol.* dezembro de 2018;132(12):1046–50. doi:10.1017/S0022215118002153
66. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore).* 2012 Jan;91(1):57-66. doi: 10.1097/MD.0b013e3182431ef6
67. Gallo A, Martellucci S, Fusconi M, et al. Sialendoscopic management of autoimmune sialadenitis: a review of literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* abril de 2017;37(2):148–54. doi:10.14639/0392-100X-1605

Anexos

Anexos I, II, III, IV e V – Autorizações para a utilização de imagens referenciadas nesta dissertação.

[illegible]

Order Number 735536
Order Date 01 Jun 2026

Payment Information

Billing Address:
Ms. Laura Silva
Rua do Paraíso n.º4
Barreira 2355-736
Portugal
+351 96715492
laura.silva.03@gmail.com

Customer Location:
Ms. Laura Silva
Rua do Paraíso n.º4
Barreira 2355-736
Portugal

Order Details

1.Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology			Billing Status Open	
Article Locally destructive mandibular pseudotumor as a manifestation of immunoglobulin G4-related disease.			Republish in a thesis/dissertation	
Order License ID	1735536-1	Type of Use	Elsevier Inc	0,00 EU Republication Permission
Order detail status	Completed	Publisher	Image/photocollustration	
ISSN	2212-4411	Portion		

LICENSED CONTENT

Publication Title	Rightsholder	Publication Type	End Page	Issue	Volume	URL
Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology	Elsevier Science & Technology Journals	e-Journal	643	2	118	http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954682022124418
Article Title	Locally destructive mandibular pseudotumor as a manifestation of immunoglobulin G4-related disease.					
Author / Editor	American College of Oral and Maxillofacial Surgeons, American Academy of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, American College of Oral and Maxillofacial Medicine, American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology					
Date	01/01/2012					
Language	English					
Country	United States of America					

REQUEST DETAILS

Portion Type	Portion Title	Number of Images / Photos / Illustrations	Format (select all that apply)	Who Will Republish the Content?	Duration of Use	Lifetime Use Quantity	Rights Requested
1	Image/photocollustration	1	Print, Electronic	Academic institution	Life of current edition	Up to 499	Main product
NEW WORK DETAILS							
Title							

CHARACTERÍSTICAS IMUNOPATOLÓGICAS DA DOENÇA RELACIONADA À IgG4 NA CÂVIDADE ORAL E RINSÃO							
CARACTERÍSTICAS IMUNOPATOLÓGICAS DA DOENÇA RELACIONADA À IgG4 NA CÂVIDADE ORAL E RINSÃO							
CARACTERÍSTICAS IMUNOPATOLÓGICAS DA DOENÇA RELACIONADA À IgG4 NA CÂVIDADE ORAL E RINSÃO							
CARACTERÍSTICAS IMUNOPATOLÓGICAS DA DOENÇA RELACIONADA À IgG4 NA CÂVIDADE ORAL E RINSÃO							

INSTRUCTOR NAME

ADDITIONAL DETAILS

THE REQUESTING PERSON / ORGANIZATION TO APPEAR ON THE LICENSE

REQUESTED CONTENT DETAILS

TITLE, DESCRIPTION OR NUMBER OF REFERENCE OF THE PORTION

Fig. 1. Computed tomography (top) and magnetic resonance imaging (bottom) showing the size of the lesion and the bone destruction of the right side of the mandible.
--

Editor of Portion(s)	Author of Portion(s)
Guillemes Santamaría, Javier; Romagosa Pérez-Portabella, Cécile; Magdedas Vega, Alfonso; Bordonaba Leiva, Sergio; Masá Gudiña, Jorge; Pamiás Romero, Jorge; Becós Alm, Coro	Guillemes Santamaría, Javier; Romagosa Pérez-Portabella, Cécile; Magdedas Vega, Alfonso; Bordonaba Leiva, Sergio; Masá Gudiña, Jorge; Pamiás Romero, Jorge; Becós Alm, Coro
Volume / Edition	Issue, if Republishing an Article From a Serial
118	2
Page or Page Range of Portion	Publication Date of Portion
3rd	2014-09-01

Elsevier Science & Technology Journals Terms and Conditions

Elsevier publishes Open Access articles in both its Open Access Journals and via its Open Access articles option in subscription journals, for which an author selects a user license permitting certain types of reuse without permission. Before proceeding please check if the article is Open Access on <http://www.sciencedirect.com> and refer to the user license for the individual article. Any reuse not included in the user license terms will require permission. You must always fully and appropriately credit the author and source. If any content is reproduced in the user license, figures have appeared in the user license, or you are aware of any other reuse of content, please contact the publisher to acknowledge it. Elsevier is not responsible for the use of the content by third parties. Please contact the publisher for more information.

Total Items: 1	Subtotal: 0,00 EU
	Order Total: 0,00 EU

Marketplace Permissions General Terms and Conditions

This document contains the General Terms and Conditions, governs User's use of Works pursuant to the Licenses granted by Copyright Clearance Center, Inc. (CCC) on behalf of the applicable rightsholders of such Works through CCC's applicable Marketplace transactional licensing services (each, "Service").

- Definitions.** For purposes of these General Terms, the following definitions apply:
 - "License" is the licensed use the User obtains via the Marketplace platform in a particular licensing transaction, as set forth in the Order Confirmation.
 - "Order Confirmation" is the confirmation CCC provides to the User at the conclusion of each Marketplace transaction. "Order Confirmation Terms" are additional terms set forth in the Order Confirmation that are not part of the General Terms that can include terms applicable to a particular CCC transactional licensing service and/or any high-volume specific terms.
 - "Rightsholder" are the holders of copyright rights in the Works for which a User obtains licenses via the Marketplace platform, which are displayed on specific Order Confirmations. "Terms" means the terms and conditions set forth in these General Terms and any additional Order Confirmation Terms collectively.
 - "User" or "you" is the person or entity making the use granted under the relevant License. Where the person accepting the Terms on behalf of a User is a freelancer or other third party who the User authorized to accept the General Terms on the User's behalf, such person shall be deemed jointly a User for purposes of such Terms.
 - "Works" are the copyright protected works described in relevant Order Confirmations.
- Description of Service.** CCC's Marketplace enables Users to obtain Licenses to use one or more Works in accordance with all relevant Terms. CCC grants Licenses as an agent on behalf of the copyright rightsholder identified in the relevant Order Confirmation.
- Applicability of Terms.** The Terms govern User's use of Works in connection with the relevant License. In the event of any conflict between General Terms and Order Confirmation Terms, the latter shall govern. User acknowledges that rightsholders have complete discretion whether to grant any permission, and whether to place any limitation on any grant, and that CCC has no right to supersede or to modify any such discretionary act by a rightsholder.
- Representations, Acceptance.** By using the Service, User represents and warrants that User has been duly authorized by the User to accept, and hereby does accept, all Terms.
- Scope of License; Limitations and Obligations.** All Works and all rights therein, including copyright rights, remain the sole and exclusive property of the Rightsholder. This License provides only those rights expressly set forth in the Terms and conveys no other rights in any Works.
- General Payment Terms.** User may pay at time of checkout by credit card or choose to be invoiced. If the User chooses to be invoiced, the User shall (i) remit payments in the manner identified on specific invoices, (ii) unless otherwise specifically stated in an Order Confirmation or separate written agreement, Users shall remit payments upon receipt of the relevant invoice from CCC, either by delivery or notification of availability of the invoice via the Marketplace platform, and (iii) if the User does not pay the invoice within 30 days of receipt, the User may incur a service charge of 1.5% per month or the maximum rate allowed by applicable law, whichever is less. While User may exercise the rights in the License immediately upon receiving the Order Confirmation, the License is automatically revoked and is null and void, as if it had never been issued, if CCC does not receive complete payment on a timely basis.
- General Limits on Use.** Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User (i) involves only the rights set forth in the Terms and does not include subsequent or additional uses, (ii) is non-exclusive and non-transferable, and (iii) is subject to any and all limitations and restrictions (such as, but not limited to, limitations on duration of use or circulation) included in the Terms. Upon completion of the licensed use as set forth in the Order Confirmation, User shall either secure a new permission to use the Work or delete the Work from the User's system. CCC does not warrant that the use of the Work will not infringe any third party's rights. CCC does not warrant that the Work is free of further copies of the Work. User may only make alterations to the Work if and as expressly set forth in the Order Confirmation. No Work may be used in any way that is unlawful, including without limitation if such use would violate applicable sanctions laws or regulations, would be defamatory, violate the rights of third parties (including such third parties rights of copyright, privacy, publicity, or other tangible or intangible property), or is otherwise illegal, sexually explicit, or obscene. In addition, User may not copy a Work with an other material that may result in damage to the reputation of the rightsholder. Any unlawful use will render any license hereunder null and void. User agrees to inform CCC if becomes aware of any infringement of any right in a Work and to cooperate with any reasonable request of CCC or the Rightsholder in connection therewith.
- Third Party Materials.** In the event that the material for which a License is sought includes third party materials (such as photographs, illustrations, graphs, inserts and similar materials) that are identified in such material as having been used by permission (or a similar indicator), User is responsible for identifying, and seeking separate licenses (under this Service, if available, or otherwise) for any of such third party materials, without a separate license, User may not use such third party materials via the License.
- Copyright Notice.** Use of proper copyright notice for a Work is required as a condition of any License granted under the Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, a proper copyright notice will read substantially as follows: "Used with permission of [Rightsholder's name], from [Work's title, author, volume, edition number and

[illegible][illegible]

Order Number: 1705502
Order Date: 03 Mar 2026

Payment Information

Billing Address:
 Ms Laura Silva
 Rua do Paraíso 04
 Bairro, 2835-738
 Portugal
 +351 967154592
lauraacsilva@gmail.com

Customer Location:
Ms. Laura Silva
Rua do Paraliso n4
Barreirq 2835-738
Portugal

Order Details

1. AURIS, NASUS, LARYNX, ONLINE					
Article	Recent advances in knowledge regarding the head and neck manifestations of IgG-related disease				
Order License ID	1705502-1				
Order decimal status	Completed				
SSN	1875-1476				
				Type of Use	
				Publisher	
				Version	

Billing Status:
Open

LICENSED CONTENT

Publication Title	Author / Editor	Date	Language	Country	Volume	Issue	Start Page	End Page	Publication Type	Rightsholder	Website	Pages
Article	ALEX WASSIL, LARIN ONLINE	2017	English	USA	44		17	17				2
Article	Recent advances in knowledge regarding the head and neck manifestations of ligand-related disease.	2017	English	USA	44		17	17				2
Article	Breaker Inc.	01/01/2017	English	USA	44		17	17				2

REQUEST DETAILS

Person Type	Number of Charts / Graphs / Tables / Figures Requested	Format (select all that apply)	Who Will Republish the Content?	Duration of Use	Lifetime Unit Quantity	Rights requested	Distribution	NEW WORK DETAILS
Change/Approving/Use	1	Print	Academic Institution	Line of current edition	Up to 500		Other references and/or countries	
						Translation	Enter territories/countries	
						Enter languages	Other translation needs	
						Copies for the disabled?	No	
						Minor editing/proofing?	No	
						Incidental nonacademic use	No	
						Currency	EUR	

NEW WORK DETAILS

Title	Características imunológicas da doença relacionada à IgG4 na cavidade oral maxilofacial	Institution Name	Egas Moniz School of Health and Science
Instructor Name	Prof. Dr. Carlos Zagato	Expected Presentation Date	2026-05-01

Instructor Name
ADDITIONAL DETAILS

The Requesting Person / Organization to Appear on the License		Epid. Mgmt. School of Health and Science	
REQUESTED CONTENT DETAILS			
True, Description or Numeric Reference of the Part(s) to Be Edited of Part(s)		Title of the Article / Chapter the Portion is from	Author of Portion(s)
Diagnosis of IgG4-related disease in the head and neck region. Takahashi, Kenichi, Yamamoto, Motoki, Takahashi, Hiroki, Hirai, Tetsuo	44	Recent advances in knowledge regarding the head and neck manifestations of IgG4-related disease. Takahashi, Kenichi, Yamamoto, Motoki, Takahashi, Hiroki, Hirai, Tetsuo	1
	7-17	Issue, if Requiring an Article from a Serial	2017/02/05
Volume / Edition			
Page or Page Range of Portion			

https://marketplace.copyright.com/rs-u/web/manage_account/orders/view-search/1705502

Elsevier Science & Technology Journals Terms and Conditions Elsevier Science & Technology Journals Terms and Conditions

[illegible]

Total Items: 1	
Subtotal:	0.00 EU
Order Total:	0.00 EU

Marketplace Permissions General Terms and Conditions

The following terms and conditions ("General Terms"), together with any applicable Publisher Terms and Conditions, govern User's use of Works pursuant to the Licenses granted by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the applicable Rightsholders of such Works through CCC's applicable Marketplace transactional licensing services (each, "Service").

- 1) **Definition.** For purposes of these General Terms, the following definitions apply:
- “License” is the licensed use by the User obtains via the Marketplace platform in a particular licensing transaction, as set forth in the Order Confirmation.
- “Order Confirmation” is the confirmation CCC provides to the User at the conclusion of each Marketplace transaction. “Order Confirmation Terms” are additional terms set forth in the Order Confirmation not set forth in the General Terms that can include terms applicable to a particular CCC transactional licensing service and/or any Rightsholder-specified terms.
- “Rightsholders” are the holders of copyright rights in the Works for which a User obtains Licenses via the Marketplace platform, which are displayed on specific Order Confirmations.
- “Terms” means the terms and conditions set forth in these General Terms and any additional Order Confirmation Terms collectively.
- “User” or “you” is the person or entity making the use granted under the relevant License. Where the person accepting the Terms on behalf of a User is a freelancer or other third party who the User authorized to accept the General Terms on the User’s behalf, such person shall be deemed jointly and severally liable for purposes of such Terms.
- “Works” are the copyright-protected works described in relevant Order Confirmations.
- 2) **Description of Service.** CCC’s Marketplace enables Users to obtain Licenses to use one or more Works in accordance with all relevant Terms. CCC grants Licenses as an agent on behalf of the copyright Rightsholder identified in the relevant Order Confirmation.
- 3) **Applicability of Terms.** The Terms govern User’s use of Works in connection with the relevant License. In the event of any conflict between General Terms and Order Confirmation Terms, the Order Confirmation Terms shall prevail. CCC reserves the right to grant any permission, and therefore to place any limitation on any grant, and that CCC has no right to supersede or to modify any such discretionary act by a Rightsholder.
- 4) **Representations.** By using the Service, User represents and warrants that User has been duly authorized by the User to accept, and hereby does accept, all Terms.
- 5) **Scope of License, Limitations and Obligations.** All Works and all rights therein, including Copyright rights, remain the sole and exclusive property of the Rightsholder. The License provides only those rights expressly set forth in the Terms and conveys no other rights in any Works.
- 6) **General Payment Terms.** Users may pay at time of delivery by credit card or check or by invoice. If the User chooses to be invoiced, the User shall (i) remit payments in the amount identified on specific invoices, (ii) unless otherwise specifically stated in an Order Confirmation or separate written agreement, Users shall remit payments within 30 days of receipt, the User may incur a service charge of 1.5% per month of the maximum rate allowed by applicable law, whichever is less. While User may exercise the rights in the License immediately upon receiving the Order Confirmation, the License is automatically revoked in full and void, as if it had never been issued, if CCC does not receive complete payments on a timely basis.
- 7) **General Limitations on Use.** Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User (i) involves only the rights set forth in the Terms and does not include subsequent or additional uses, (ii) is non-exclusive and non-transferable, and (iii) is subject to any and all limitations and restrictions (such as, but not limited to, limitations on duration of use or circulation) included in the Terms. Upon completion of the licensed use as set forth in the Order Confirmation, User shall either secure a new permission to use the Work or terminate the use of the Work. User may only make alterations to the Work (and, as expressly set forth in the Order Confirmation, No Work may be used in any way that is unlawful) including without limitation, User may only make would violate applicable sanctions laws or regulations, violate the rights of third parties (including such third parties rights of copyright, privacy, publicity, or other tangible or intangible property), or is otherwise illegal, sexually explicit, or obscene. In addition, User may not assign a Work with an other material that may result in damage to the reputation of the Rightsholder. Any unlawful use will render any Licenses hereunder null and void. User agrees to inform CCC if becomes aware of any infringement of any rights in a Work and to cooperate with any reasonable request of CCC or the Rightsholder in connection therewith, and
- 8) **Third Party Materials.** In the event that the material for which a License is sought includes third party materials (such as photographs, illustrations, graphics, and similar materials) that are identified in such material as having been used by permission (or a similar indicator), User is responsible for identifying, and seeking separate Licenses (under this Service, if available, or otherwise) for any of such third party materials; (and for a separate indicator), User may not use such third party materials with the License.
- 9) **Copyright Notice.** Use of proper copyright notice for a Work is required as a condition of any License granted under the Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, a proper copyright notice shall read substantially as follows: “Used with permission of [Rightsholder’s name], from [Works title, author, volume, edition number] © [year] CCC. All rights reserved. CCC is a registered trademark of Copyright Clearance Center, Inc.” Such notice must be provided in a reasonably legible font size and be placed either on cover page or in another location that any person, upon gaining access to the material which is the subject of a permission, shall see, or in the case of reproduction license on the published Work are located. Failure to include the proper copyright notice in accordance with the applicable Terms shall constitute a breach of the license and CCC and the User shall be liable for any damages for which such failure equiva to the use specified in the Order Confirmation, in addition to the use fee itself and any other fees and charges specified.
- 10) **Indemnity.** User hereby indemnifies and agrees to defend the Rightsholder and CCC, and their respective employees and directors, against all claims, liability, damages, cost and expenses (including reasonable attorneys’ fees) that may be asserted against or incurred by the Rightsholder or CCC, or any of their respective employees or directors, in connection with the Work which has been shared in any unauthorized way by User, including claims of defamation or infringement of rights of copyright, publicity, privacy, or other tangible or intangible property.

https://marketplace.copyright.com/rs-ii-web/manage_account/orders/view-search/1705502

