

GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDE IGG4 İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

Gökçe NAS¹ - Serdar TANAS² - Banu Demet ÖZEL COŞKUN³

DOI: 10.37609/akya.3785.c455

IGG4 İLİŞKİLİ OTOİMMÜN PANKREATİT

Otoimmün pankreatit (OİP), klinik olarak pankreas kitlesi olsun veya olmasın tıkanma sarılığı ile kendini gösteren, histolojik olarak lenfoplazmositik infiltrat ve fibrozis ile giden, terapötik olarak steroidlere dramatik yanıt ile karakterize pankreatit formudur (1). OİP tip 1, tip 2 ve son dönemde tanımlanan immün kontrol noktası inhibitör tedavisi (ICI-R) tarafından indüklenen otoimmün pankreas hasarı; tip 3 olmak üzere 3 alt tipi mevcuttur (2). IgG4 ile ilişkili hastalıkların prototipi olan Tip 1 OİP, bu grubun tipik bir örneğidir ve OİP alt tipleri arasında en yaygın olanıdır (3,4).

Epidemiyoloji

Otoimmün hastalıklara yatkınlıkta, özellikle X kromozomunun önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir (5). Buna rağmen yapılan çalışmalarda IgG4 ilişkili pankreatit vakaları erkeklerde kadınlara oranla 2 kat fazla görülmektedir (6,7). OİP, patolojik ve klinik özelliklerinde bölgesel ve etnik farklılıklar ile tüm dünyada yaygındır. 2016 yılında Japonya'da ülke çapında yapılan çalışmada IgG4 ilişkili pankreatit olarak ayrılmasa

bile genellenebilir şeklinde OİP tanılı 13436 hastada erkek kadın cinsiyet oranı 2.94, prevalansı 100.000 kişide 10.1 şeklindedir. Tanı 7-8. dekatta konulmuştur (8). İtalya'da bildirilen OİP vakaları incelendiğinde, Tip 1 OİP'nin erkeklerde %71 oranında görüldüğü ve ortalama tanı yaşının 62,5 olduğu belirlenmiştir (9). Avrupa'da Tip 1 OİP tanısı alan hastaların %69'unu erkekler oluşturmakta ve ortalama tanı yaşı 57 olarak bildirilmektedir. Bu bulgular, Asya ülkelerine kıyasla daha genç bir yaş grubunu yansıtırken, cinsiyet dağılımının da daha dengeli olduğunu göstermektedir (10).

Patofizyoloji

IgG4 ilişkili OİP patofizyolojisi tam olarak netleşmemiştir. Yapılan çalışmalarda Toll Like Reseptörlerinin (TLR) pankreasta aşırı ekspresyonu özellikle interlökin-33 (IL-33) üreten CD163+M2 makrofajlarında TLR-7 ekspresyonu saptanmıştır. IL-33 fibroblastların aktivasyonu ile fibroz gelişiminde etkilidir. Plazmositoid dendritik hücreler (pDH'ler) tip 1 interferonların (IFN-1) ana hücresel kaynağıdır. IFN-1'in düzenlenmemiş üretimi OİP'nin altta yatan nedenlerindendir. IFN-1'in stimülasyonu ile IL-33 üretildiği gösterilmiştir (11).

¹ Uzm. Dr., Ağrı Diyadin Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, nasgokce@gmail.com, ORCID iD: 0009-0003-0762-385X

² Uzm. Dr., Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, stanastan26@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4407-5912

³ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Gastroenteroloji BD., demetcoskun2@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4857-5121

Özofagus

Özofagus nadir görülen bir tutulum yeri olmakla birlikte olgu sunumları mevcuttur. Disfaji, odinofaji ve genellikle kilo kaybı semptomları yapan ülserasyon, darlık veya kitle lezyonları ile başvuran hastalarda saptanmıştır. Lezyonlarda patolojik olarak yoğun IgG4 pozitif plazmositlerin varlığı tanıyı doğrulamıştır. Steroid tedavisine iyi yanıt vermektedir.

Mide

IgG4 ilişkili gastrit yeni tanımlanmaya başlanan, nadir görülen, karın ağrısı, kilo kaybı, anemi gibi nonspesifik klinik ve kitle, fokal duvar kalınlaşması, nodüler lezyonlar, ülser gibi görüntüleme bulguları ile gelen bir hastalıktır. Diğer IgG4-İH'lara benzer şekilde erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmektedir. Genel olarak gastrointestinal stromal tümör, helikobakter pyloriye bağlı ülser ve submukozal tümörlerle karışmaktadır. Vakaların büyük çoğunluğunda serum IgG4 seviyesi yüksek bulunmuştur. Hastalarda doku tanısında IgG4 pozitif plazmasitler görülmüştür. Vakaların çoğunluğunda hastalar steroid tedavisine yanıt verdiği görülmüştür. Lezyonların prekanseröz olup olmadığı tartışmalıdır. Lezyonların malignite şüphesinde tedavi cerrahidir (66).

Kolon

Mide gibi, zaman zaman OİP hastalarında kolon mukozasında IgG4+ plazma hücreleri tarafından infiltrasyon bulunur, ancak bu infiltrasyon yoğun fibroz veya obliteratif flebitis olmadan gerçekleşir. OİP hastalarında kolonik polipozis de tanımlanmış olup, steroid tedavisinden sonra poliplerde belirgin bir azalma gözlenmiştir. IgG4-İH'nın diğer belirtileri arasında, çekum ve sigmoid kolonda yoğun IgG4+ plazma hücreleri infiltrasyonu ile birlikte, diğer organlarda hastalık olmadan skleröz ve sınırlı nodüler lezyonlar bulunmaktadır.

Sklerozan Mezenterit

İnce bağırsağın mezenterini çeşitli derecelerde lipodistrofi, inflamasyon, fibroz ve nekroz ile kaplayan nadir ve kronik bir bozukluktur. İdiopatik veya geçirilmiş abdominal cerrahi, neoplazmlar veya otoimmün hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. IgG4-İH ile ilgili varyantında, genellikle mezenterik damarları içine alan ve daraltan şişmiş bir kitle, OİP lezyonları ile bitişik olarak meydana gelebilir ve daha nadiren, sklerozan kolanjit veya retroperitoneal fibroz ile de birlikte görülebilir. Bağırsak looplarına infiltrate olabilir ve kısmi veya tam bağırsak tıkanıklığına neden olabilir (3).

KAYNAKLAR

- Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011; 40 (3):352-8. doi:10.1097/MPA.0b013e3182142fd2.
- Thomas AS, Abreo M, Ahmed AS, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Pancreatic Injury: Clinical and Radiological Profile and Response to Steroids. *Gastro Hep Adv*. 2023;3(3):361-367. Published 2023 Dec 7. doi:10.1016/j.gastha.2023.11.020
- Sánchez-Oro R, Alonso-Muñoz EM, Martí Romero L. Review of IgG4-related disease. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*. 2019;42(10):638-47. doi: 10.1016/j.gastre.2019.08.002
- Gallo C, Dispinzieri G, Zucchini N, et al. Autoimmune pancreatitis: Cornerstones and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2024;30(8):817-32. doi: 10.3748/wjg.v30.i8.817.
- Zhou J, Zhang W. Sex bias in IgG4-related disease: from clinical phenotype to mechanisms. *Lancet Rheumatol*. 2024;6(7):e416-e8. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00133-4.
- Jha I, McMahon GA, Perugino CA, et al. Sex as a predictor of clinical phenotype and determinant of immune response in IgG4-related disease: a retrospective study of patients fulfilling the American College of Rheumatology-European League Against Rheumatism classification criteria. *Lancet Rheumatol*. 2024;6(7):e460-e8. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00089-4.
- Kamisawa T, Chari ST, Giday SA, et al. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter survey. *Pancreas*. 2011; 40(6): 809-14. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182258a15.
- Masamune A, Kikuta K, Hamada S, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. *J Gastroenterol*. 2020; 55(4): 462-70. doi: 10.1007/s00535-019-01658-7.
- Barresi L, Tacelli M, Crinò SF, et al., Multicentric Italian survey on daily practice for autoimmune pancreatitis:

- Clinical data, diagnosis, treatment, and evolution toward pancreatic insufficiency. *United European Gastroenterol J*. 2020; 8(6): 705-715. doi: 10.1177 /2050 640 620924302.
10. Overbeek KA, Poulsen JL, Lanzillotta M, et al. Type 1 Autoimmune Pancreatitis in Europe: Clinical Profile and Response to Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024; 22 (5): 994 - 1004. e10. doi: 10.1016/j.cgh.2023.12.010
11. Nista EC, De Lucia SS, Manilla V, et al. Autoimmune Pancreatitis: From Pathogenesis to Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(20): 12667. doi: 10.3390/ijms232012667.
12. Kurimoto M, Watanabe T, Kamata K, et al. IL-33 as a Critical Cytokine for Inflammation and Fibrosis in Inflammatory Bowel Diseases and Pancreatitis. *Front Physiol*. 2021; 12: 781012. doi: 10.3389 /fphys.2021. 781012.
13. Arai Y, Yamashita K, Kuriyama K, et al. Plasmacytoid Dendritic Cell Activation and IFN- α Production Are Prominent Features of Murine Autoimmune Pancreatitis and Human IgG4-Related Autoimmune Pancreatitis. *J Immunol*. 2015; 195 (7): 3033-44. doi: 10.4049/ jimmunol .1500971.
14. Minaga K, Watanabe T, Hara A, et al. Identification of serum IFN- α and IL-33 as novel biomarkers for type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *Sci Rep*. 2020; 10(1): p. 14879. doi: 10.1038/s41598-020-71848-4.
15. Yang X, Zhou H, Wang W, et al. Recent advances in IgG4-related autoimmune pancreatitis. *Pathol Res Pract*. 2024; 257: 155331. doi: 10.1016/j.prp.2024.155331.
16. Kamisawa T, Chari ST, Giday SA, et al. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter survey. *Pancreas*. 2011; 40(6): 809-14. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182258a15.
17. Okazaki K, Umehara H. Current Concept of IgG4-Related Disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017;401:1-17. doi: 10.1007/82_2016_47.
18. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1995; 40(7): 1561-8. doi: 10.1007/BF02285209.
19. Kawa S, Kamisawa T, Notohara K, et al. Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2018: Revision of Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2011. *Pancreas*. 2020; 49(1): e13-e14. doi: 10.1097/MPA.0000000000001443.
20. Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M, et al. UEG guideline working group. European Guideline on IgG4-related digestive disease- UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J*. 2020; 8(6): 637-666. doi: 10.1177/2050640620934911
21. Takahashi M, Fujinaga Y, Notohara K, et al. Diagnostic imaging guide for autoimmune pancreatitis. *Jpn J Radiol*. 2020;38(7):591-612. doi:10.1007/s11604-020-00971-z
22. Löhr JM, Vujasinovic M, Rosendahl J, Stone JH, Beuers U. IgG4-related diseases of the digestive tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(3):185-197. doi:10.1038/s41575-021-00529-y
23. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):21-30. doi:10.1007/s10165-011-0571-z
24. Wang BC, Fan JG. Unmet needs in biomarkers for autoimmune pancreatitis diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2024;30(6):523-526. doi:10.3748/wjg.v30.i6.523.
25. Datta D, Selvakumar B, Goel AD, et al. Diagnostic performance of F-18 FDG PET/CT in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer: a systemic review and meta-analysis. *Ann Nucl Med*. 2024; 38(8): 619-29. doi: 10.1007/s12149-024-01934-4.
26. 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;79(1):77-87. doi: 10.1136/ anrheumdis-2019-216561.
27. Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatol*. 2017;17 (1): 1-6. doi: 10.1016/j.pan.2016.12.003
28. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis, 2020. *J Gastroenterol*. 2022; 57(4):225-45. doi: 10.1007/s00535-022-01857-9
29. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014; 49(6):961-70. doi: 10.1007/s00535-014-0945-z.
30. De Pretis N, Martinelli L, Palmeri E, et al. The effect of steroid therapy on pancreatic exocrine function in autoimmune pancreatitis. *Pancreatol*. 2024. 24(4): 538-544. doi: 10.1016/j.pan.2024.04.006.
31. Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, et al. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2019; 26 (1): 9-42. doi:10.1002/jhbp.596.
32. Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, et al. Diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(43): 7661-7670. doi: 10.3748/wjg.v19.i43.7661.
33. Kanno A, Masamune A, Okazaki K, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas*. 2015;44(4):535-539. doi:10.1097/MPA.0000000000000325
34. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, et al. Clinical features, response to treatment, and outcomes of IgG4-related sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(6):920-926.e3. doi: 10.1016 /j.cgh.2016. 12.038.
35. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, et al. Nationwide survey for primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014; 21:43-50. doi: 10.1002/jhbp.50.
36. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut*. 2013; 62:1607-15. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302886.
37. Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, et al. Pathogenicity of IgG in patients with IgG4-related disease. *Gut*. 2016;65(8):1322-1332. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310336.
38. Hubers LM, Vos H, Schuurman AR, et al. Annexin A11 is targeted by IgG4 and IgG1 autoantibodies in IgG4-related disease. *Gut*. 2018; 67 (4):728-735. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314548.
39. Lian M, Wang Q, Jiang X, et al. The Immunobiology of Receptor Activator for Nuclear Factor Kappa B Ligand and Myeloid-Derived Suppressor Cell Activation in Im-

- munoglobulin G4-Related Sclerosing Cholangitis. *Hepatology*. 2018;68(5):1922-1936. doi:10.1002/hep.30095.
40. Boonstra K, Culver EL, de Buy Wenniger LM, et al. Serum immunoglobulin G4 and immunoglobulin G1 for distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2014;59(5):1954-1963. doi: 10.1002/hep.26977.
 41. Navaneethan U, Gutierrez NG, Jegadeesan R, et al. IgG4 Levels in Bile for Distinguishing IgG4-Associated Cholangiopathy from Other Biliary Disorders: A Single Blinded Pilot Study. *Clin Endosc*. 2014. 47(6): p. 555-9. doi: 10.5946/ce.2014.47.6.555.
 42. Shiokawa M, Kodama Y, Sekiguchi K, et al. Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. *Sci Transl Med*. 2018; 8: 10 (453): eaaq0997. doi: 10.1126/scitranslmed. aaq0997.
 43. Kato Y, Azuma K, Someda H, et al. Case of IgG4-associated sclerosing cholangitis with normal serum IgG4 concentration, diagnosed by anti-laminin 511-E8 antibody: a novel autoantibody in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2020. 69(3): p. 607-609. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317934.
 44. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Joh T. Schematic classification of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis by cholangiography. *Pancreas*. 2006 Mar;32(2):229. doi: 10.1097/01.mpa.0000202941.85955.07.
 45. Ohara H, Nakazawa T, Kawa S, et al. Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis: a Japanese cohort. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28: 1247-51. doi: 10.1111/jgh.12248.
 46. Koyama R, Imamura T, Okuda C, et al. Ultrasonographic imaging of bile duct lesions in autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2008; 37:259-64. doi: 10.1097/MPA.0b013e31816b30e7.
 47. Du S, Lin G, Cheng X, et al. Differential diagnosis of immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *J Clin Gastroenterol*. 2016; 50:501-5. doi: 10.1097/MCG.0000000000000509.
 48. Itoh S, Nagasaka T, Suzuki K, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis: assessment of clinical, CT, and pathological findings. *Clin Radiol*. 2009; 64: 1104-14. doi: 10.1016/j.crad.2009.07.006.
 49. Kim JH, Byun JH, Lee SJ, et al. Differential diagnosis of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and periductal infiltrating cancer in the common bile duct at dynamic CT, endoscopic retrograde cholangiography and MR cholangiography. *Eur Radiol*. 2012; 22:2502-13. doi: 10.1007/s00330-012-2507-1.
 50. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, et al. Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc*. 2004; 60: 937-44. doi: 10.1016/s0016-5107(04)02229-1.
 51. Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, et al. Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol*. 2009; 44:1147-55. doi: 10.1007/s00535-009-0108-9.
 52. Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012; 19: 536-42. doi: 10.1007/s00534-012-0521-y.
 53. Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, et al. Comparison of intraductal ultrasonography findings between primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30:1104-9. doi: 10.1111/jgh.12894.
 54. Itoi T, Sofuni A, Itokawa F, et al. Peroral cholangioscopic diagnosis of biliary-tract diseases by using narrow-band imaging (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2007; 66: 730-6. doi: 10.1016/j.gie.2007.02.056.
 55. Oseini AM, Chaiteerakij R, Shire AM, et al. Utility of serum immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 54: 940-8. doi: 10.1002/hep.24487.
 56. Vosskuhl K, Negm AA, Framke T, et al. Measurement of IgG4 in bile: a new approach for the diagnosis of IgG4-associated cholangiopathy. *Endoscopy*. 2012;44(1):48-52. doi:10.1055/s-0030-1256872
 57. Kawakami H, Zen Y, Kuwatani M, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune pancreatitis: histological assessment of biopsies from Vater's ampulla and the bile duct. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25:1648-55. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06346.x.
 58. Drazilova S, Veseliny E, Lenartova PD, et al. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis: Rarely Diagnosed, but not a Rare Disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021; 21: 2021:1959832. doi: 10.1155/2021/1959832.
 59. Kamisawa T, Takeuchi T. Treatment of autoimmune pancreatitis with the anecdotes of the first report. *Int J Rheumatol*. 2012; 2012: 597643. doi: 10.1155/2012/597643.
 60. Ebbo M, Grados A, Samson M, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One*. 2017;12(9):e0183844. Published 2017 Sep 15. doi:10.1371/journal.pone.0183844
 61. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6): 1171-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206605.
 62. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut*. 2013; 62(11): 1607-15. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302886.
 63. Bi Y, Hart PA, Law R, et al. Obstructive jaundice in autoimmune pancreatitis can be safely treated with corticosteroids alone without biliary stenting. *Pancreatology*. 2016; 16(3): 391-6. doi: 10.1016/j.pan.2016.03.017.
 64. Tanaka A, Notohara K. Immunoglobulin G4 (IgG4)-related autoimmune hepatitis and IgG4-hepatopathy: A histopathological and clinical perspective. *Hepatol Res*. 2021 A;51(8):850-859. doi: 10.1111/hepr.13683.
 65. Lin H, Liu Y, Wei Y, et al. Characteristics of imaging in hepatic inflammatory pseudotumors: a comparison between IgG4-related and IgG4-unrelated cases. *Insights Imaging*. 2024; 9;15(1):203. doi: 10.1186/s13244-024-01782-w.
 66. Khan S, Zhu LP, Jiang K, et al. Immunoglobulin G4-Related Disease Manifesting as Isolated, Typical, and Nontypical Gastroesophageal Lesion: A Research of Literature Review. *Digestion*. 2020;101(5):506-521. doi: 10.1159/000501513.