

IgG4 Related Ophthalmic Disease



เพชรดา อึ้งอร่าม พ.บ.*

บุญยดา พุทธิรังษีวงศ์ พ.บ.*

ณัฏฐธยาน์ สีนประเสริฐกุล พ.บ.*

วาสนา กนกศิลป์ พ.บ.**

บทนำ

IgG4-related disease (IgG4-RD) เป็นโรคของการอักเสบเรื้อรังที่มีลักษณะเป็นก้อนและเนื้อเยื่อพังผืด ลักษณะทางพยาธิวิทยาพบมีการรวมตัวกันอย่างหนาแน่นของเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte และ plasma cell ร่วมกับการมี IgG4+ plasma cell ปริมาณมาก โดยระดับ IgG4 ในเลือดอาจมีค่าสูงหรือปกติ

เบ้าตา (Orbit) เป็นตำแหน่งซึ่งพบภาวะดังกล่าวได้บ่อยเรียกว่า IgG4-related ophthalmic disease (IgG4-ROD) ซึ่งมักพบรอยโรคในอวัยวะอื่นๆ ร่วมด้วย โดยอาจเกิดพร้อมกันหรือเกิดขึ้นภายหลัง

ระบาดวิทยา

ข้อมูลทางระบาดวิทยาของ IgG4-RD และ IgG4-ROD ยังมีค่อนข้างน้อยในปัจจุบัน ส่วนใหญ่ได้จากงานวิจัยในประเทศญี่ปุ่น ฮองกง และเกาหลี พบว่า IgG4-ROD พบในเพศชายและหญิงในอัตราส่วนที่ใกล้เคียงกัน (1.3:1)¹ อายุ

เฉลี่ยของผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการทางตาประมาณ 55.5 ปี (SD 12.9)^{1,2} และพบในเด็กค่อนข้างน้อย โดยอายุน้อยที่สุดที่มีรายงานคือ 5 ปี³⁻⁶ ผู้ป่วยที่มีอาการทางตาร่วมกับระบบอวัยวะอื่นพบประมาณร้อยละ 22-100

การศึกษาข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Idiopathic Orbital Inflammation (IOI) และ/หรือ Reactive Lymphoid Hyperplasia (RLH) ของประเทศออสเตรเลียพบว่ามีร้อยละ 23.6 ของผู้ป่วย IOI และร้อยละ 50 ของผู้ป่วย RLH เข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัยโรค IgG4-ROD⁷

พยาธิวิทยา

การวินิจฉัยโรค IgG4-RD ประกอบด้วยการมีลักษณะทางเซลล์วิทยาที่เข้าได้กับโรคและมีจำนวน IgG4+ plasma cells เพิ่มขึ้น⁸ หรือมีสัดส่วนของ IgG4+ ต่อ IgG+ plasma cells เพิ่มขึ้น

* ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

** ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

โดยลักษณะทางเซลล์วิทยาของโรค IgG4-RD ได้แก่⁸

1) เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte มีลักษณะเป็น Reactive lymphoid follicles ร่วมกับ germinal centers พบ T-cells lymphocyte ขนาดเล็ก และ plasma cells อยู่รวมกันอย่างหนาแน่น

2) มีพังผืดเรียงตัวแบบ storiform หมายถึง มีลักษณะการเรียงตัวคล้ายซี่ล้อเกวียน โดยมี spindle cell วางตัวในแนวรัศมีจากจุดศูนย์กลาง

3) หลอดเลือดดำอักเสบอุดตัน (obliterative phlebitis) ในบางอวัยวะแต่พบได้น้อยในต่อมน้ำตา (lacrimal gland)

นอกจากนี้ยังพบเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil ได้ โดยเฉพาะในรูปแบบของ eosinophilic angiocentric fibrosis แต่หากพบเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ปริมาณมาก หรือมี granulomas สามารถวินิจฉัยได้ว่าไม่ใช่โรคในกลุ่ม IgG4-RD

ส่วนปริมาณของ IgG4+plasma cells ในเนื้อเยื่อ มีเกณฑ์ในการวินิจฉัย คือ

1) เนื้อเยื่อต่อมน้ำตา (lacrimal gland) คือ 100 ตัวต่อหนึ่งกำลังขยายสูงสุดของกล้องจุลทรรศน์ (100/HPF)

2) เนื้อเยื่อในอวัยวะอื่นๆคือ มากกว่า 10 ตัวต่อหนึ่งกำลังขยายสูงสุดของกล้องจุลทรรศน์ (10/HPF)⁸

อย่างไรก็ตามลักษณะทางพยาธิเซลล์วิทยาและพยาธิวิทยาคลินิกมีความสำคัญมากกว่าจำนวน IgG4+ plasma cells ในรอยโรค ดังนั้นแม้จะมีจำนวน IgG4+plasma cell น้อยก็สามารถวินิจฉัยได้ว่าเป็น IgG4-RD ในบางกรณี เช่น มีพังผืดปริมาณมาก (sclerosing forms) หรือ มีระดับ IgG4 ในเลือดสูงมาก หรือมีลักษณะของ IgG4-RD ในอวัยวะอื่น⁹

พยาธิกำเนิด

พยาธิสรีรวิทยาของโรคยังคงไม่ชัดเจน แต่พบว่าทั้ง Humoral และ Cell-mediated immunity มีบทบาทเกี่ยวข้องกับโรคค่อนข้างมาก¹⁰⁻¹¹ แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่า auto-antibodies สามารถอธิบายพยาธิกำเนิดของโรคได้¹⁰

กลไกการกระตุ้นการเกิด IgG4-RD ยังไม่เป็นที่ทราบ

แน่ชัด มีการศึกษาว่าโรคนี้อาจเริ่มจากสภาวะการตอบสนองต่อสิ่งแวดล้อม อาหาร เชื้อโรค หรือการทำลายเนื้อเยื่อที่ผิดปกติไม่สมบูรณ์ มีสมมติฐานเกี่ยวกับ บทบาทของ follicular T-helper cells ในการกระตุ้นการสร้าง IgG4+ plasma cells รวมถึง cytokines ชนิด IL-5, IL-13, transforming growth factor beta และ interferon gamma กระตุ้นการสร้างพังผืด แต่ยังไม่พบหลักฐานสนับสนุน¹⁰

อาการแสดง

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการแบบค่อยเป็นค่อยไป มักไม่มีไข้หรืออ่อนเพลีย นอกจากอาการทางตาแล้วอวัยวะอื่นๆที่มักพบความผิดปกติได้แก่ ตับหรือทางเดินน้ำดี ต่อมน้ำลาย ต่อมน้ำเหลือง ไต ปอด เส้นเลือดแดง aorta, เต้านม ต่อมลูกหมาก ต่อมไทรอยด์ เยื่อหุ้มหัวใจ และผิวหนัง โดยอาการที่พบบ่อยมี 2 ลักษณะคือการอักเสบและ ก้อนในส่วนต่างๆของร่างกาย และอาการแบบโรคภูมิแพ้

อาการแสดงตามระบบอวัยวะ ได้แก่

1. ตา ส่วนใหญ่ที่พบ คือ ต่อมน้ำตา (ร้อยละ 57.7) รองลงมาคือ trigeminal nerve (ร้อยละ 38.5), extraocular muscle (ร้อยละ 24.6), diffuse orbital fat disease (ร้อยละ 12.3), ก้อนที่ตา circumscribed mass (ร้อยละ 16.9), บริเวณเปลือกตา (ร้อยละ 12.3) และทางเดินท่อน้ำตา¹²

1.1 ต่อมน้ำตา (dacryoadenitis) พบบ่อยที่สุด อาจเป็น 1 หรือ 2 ข้างก็ได้ ซึ่งถ้าพบต่อมน้ำตาและต่อมน้ำลายโต (sialoadenitis) เรียกว่า Mikulicz disease พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย จำเป็นต้องแยกโรคกับ Sjogren's syndrome (SS)

1.2 เส้นประสาท (orbital nerve) พบ branch of trigeminal nerve มีขนาดใหญ่ขึ้น โดยเฉพาะ infraorbital nerve จากการศึกษาของ Ohshima *et al*¹³ ติดตามผู้ป่วยจำนวน 71 รายในกลุ่มผู้ป่วย orbital lymphoproliferative disorder พบว่า มี 16 รายเป็น IgG4-ROD ในจำนวนนี้ 9 คนมี infraorbital nerve enlargement (มีขนาดใหญ่มากกว่า optic nerve) และพบว่าขนาดของ infraorbital nerve มีขนาดปกติในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็น IgG4-ROD อาจพบเส้น



รูปที่ 1 ผู้ป่วย IgG4 ROD ที่มีอาการแสดงทางตาต่างๆ กัน

ประสาทที่อื่นโตได้ด้วย เช่น frontal nerve, supraorbital nerve ผู้ป่วยมักไม่ค่อยมีอาการชา

1.3 กล้ามเนื้อตา (orbital myositis) อาจมีอาการปวดเดียวหรือหลายมัด จากการศึกษาของ Wallace *et al*¹⁴ พบว่าลำดับการเกิดกล้ามเนื้อตาโตมักเริ่มจาก inferior rectus ตามด้วย superior rectus-levator complex, lateral rectus, medial rectus, inferior oblique และ superior oblique โดยผู้ป่วยจะมีอาการ กลอกตาแล้วปวดหรือมองเห็นภาพซ้อน

1.4 การอักเสบในเบ้าตาแบบมีพังผืด (sclerosing orbital inflammation) อาจพบร่วมกับ ต่อม้ำตาโต หรือมี orbital myositis ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้^{15,16}

1.5 อื่นๆ ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการท่อน้ำตาอุดตัน ม่านตาอักเสบแบบ nongranulomatous anterior uveitis หรือ scleritis¹⁷

2. ต่อม้ำลาย

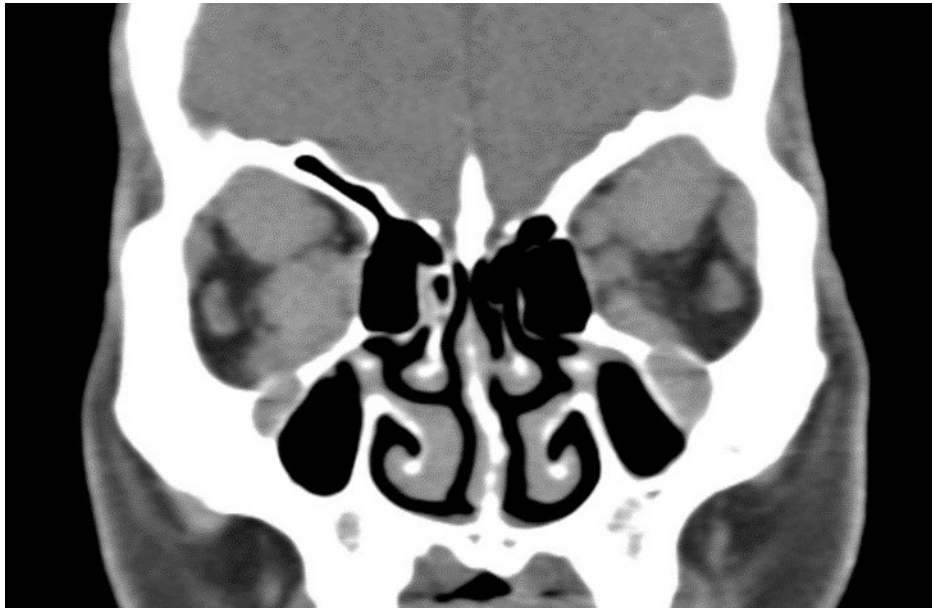
ต่อมน้ำลายมักโตแบบสองข้างสมมาตรกัน และเกิดได้มากกว่า 2 ต่อมขึ้นไป ส่วนใหญ่ไม่เจ็บ ไม่มีอาการปากแห้ง และมักมีอาการมานานกว่า 3 เดือน ตำแหน่งที่พบได้บ่อยคือ submandibular gland

3. ตับอ่อนและถุงน้ำดี

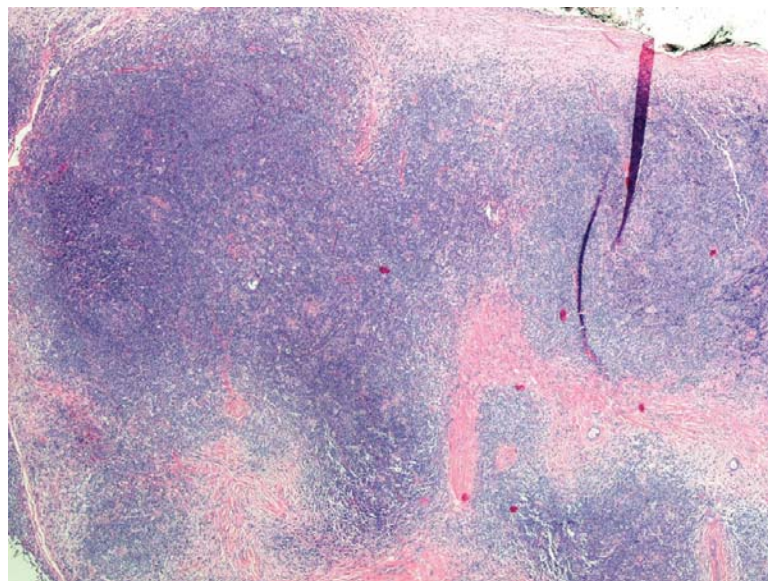
อาจมีอาการจุกแน่นท้อง ตัวเหลือง ตาเหลือง (obstructive jaundice) การทำงานของตับอ่อนผิดปกติ ทำให้มี impaired glucose tolerance¹⁸ จำเป็นต้องแยกโรคกับโรค มะเร็งของระบบทางเดินน้ำดี และมะเร็งตับอ่อน

4. ระบบทางเดินหายใจ

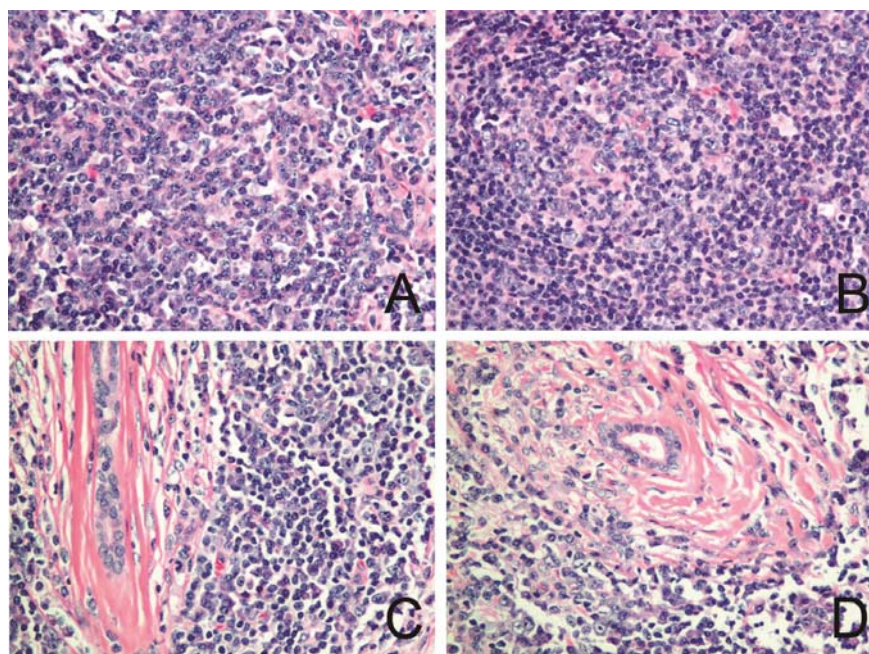
มักมีประวัติภูมิแพ้ เช่น ประวัติโพรงจมูกอักเสบ ไช้น้ำอักเสบและหอบหืดร่วมด้วย¹⁹ ซึ่ง pulmonary lesion ใน IgG4-RD ถูกแบ่งเป็น 2 แบบ ได้แก่ bronchial lesion มักมีอาการคล้ายหอบหืด ภาพถ่ายเอกซเรย์คอมพิวเตอร์



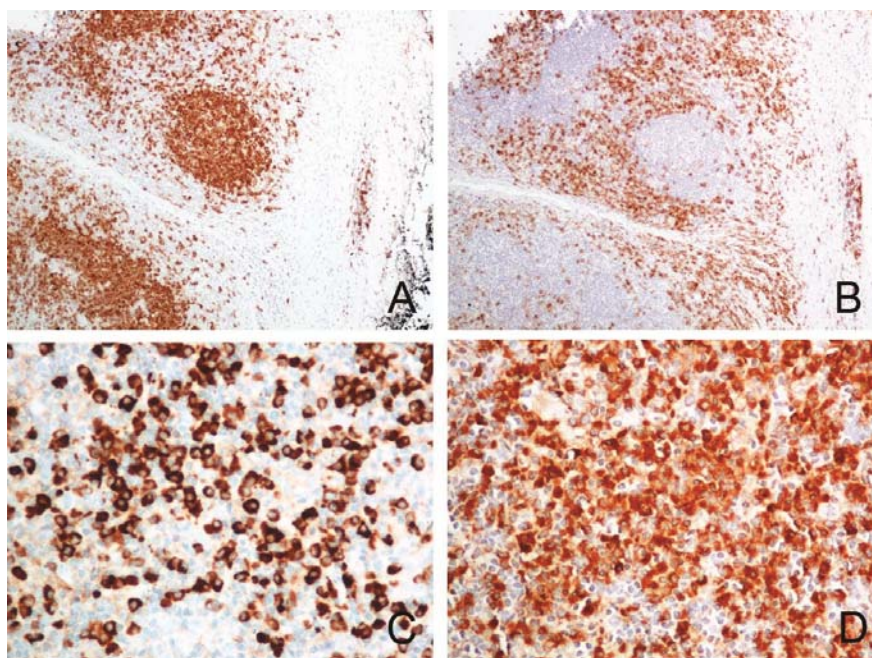
รูปที่ 2 CT scan; bilateral infiltrative lesion with Infraorbital nerve enlargement



รูปที่ 3 Lacrimal gland H&E stains; dense lymphoid tissue showing focal lymphoid follicles with germinal center, fibrosclerosis especially around duct, dense plasma cell infiltration



รูปที่ 4 Lacrimal gland H&E stain; **A:** lymphoid follicle with reactive germinal center
B: plasma cells **C, D:** duct, fibrosclerosis and plasma cells



รูปที่ 5 Immunohistochemistry stains; **A:** CD20 demonstrate residual B-follicles, **B:** CD138 positive in increased plasma cells, **C, D:** IgG4: IgG ratio 40-50%

อาจพบผนังของ bronchial หรือ bronchiolar ที่หนาตัวขึ้น และแบบ alveolar lesion ผู้ป่วยมักไม่มีอาการ อาจพบ interstitial หรือ organizing pneumonia²⁰ ได้

5. ไตและต่อมลูกหมาก

มักมีไตอักเสบแบบ tubulointerstitial nephritis ซึ่งส่งผลให้เกิด glomerulonephritis อาจรุนแรงจนเกิดอาการไตวายได้ทั้งในแบบเฉียบพลันหรือแบบเรื้อรัง การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ พบไตมีขนาดใหญ่ขึ้นร่วมกับ mild enhancement²¹ ในบางรายอาจมี hydronephrosis จาก ureteral obstruction และบางคนอาจพบ prostatitis ได้²²

6. เนื้อเยื่อหลังต่อเยื่อช่องท้อง (retroperitoneal cavity)

อาจตรวจพบเนื้อเยื่อพังผืดหลังเยื่อช่องท้อง (retroperitoneum fibrosis) ได้ เช่น บริเวณหลอดเลือดแดง aorta รวมถึงเนื้อเยื่อพังผืดบริเวณ ช่องอก (sclerosing mediastinitis) และในอวัยวะหลายระบบ (multiple fibrosclerosis)

7. ต่อมมน้ำเหลือง

อาจพบต่อมน้ำเหลืองโต (lymphadenopathy) ตามบริเวณต่างๆ ซึ่งต้องแยกกับโรค lymphoma หรือ Castleman's disease²³

ภาพถ่ายรังสี

ภาพถ่ายรังสีของตา อาจพบ bilateral lacrimal gland enlargement, orbital fat involvement, orbital nerve enlargement, EOM enlargement หรือพบ bone remodeling ได้แต่ไม่พบ bone destruction นอกจากนี้ยังสามารถตรวจด้วย whole body FDG-PET/CT ซึ่งสามารถบอกตำแหน่งรอยโรค และการตอบสนองต่อการรักษาได้²⁴

การวินิจฉัยภาวะ IgG4-ROD

อาศัยอาการทางคลินิกร่วมกับภาพถ่ายรังสี ผลตรวจระดับของ IgG4 ในเลือดและผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease

Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-RD 2011 by Umehara *et al*²⁵

- 1) ตรวจร่างกายพบอาการบวมหรือก้อนโตในร่างกาย ตำแหน่งเดียวหรือหลายตำแหน่ง ในอวัยวะหนึ่งหรือมากกว่า
 - 2) ตรวจเลือด พบระดับ IgG4 สูงกว่า 135 mg/dL
 - 3) ผลตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาพบ
 - lymphocyte และ plasma cell จำนวนมาก และมี fibrosis
 - อัตราส่วนของ IgG4+ ต่อ IgG+ cells มากกว่าร้อยละ 40 และพบ IgG4+ plasma cell > 10 ตัว ต่อ high power field
- โดย Definite 1+2+3, Probable 1+3, Possible 1+2

Consensus diagnostic criteria for IgG4-RD by Deshpande *et al*⁸

- 1) ผลตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาของเนื้อเยื่อต่อมน้ำตา พบลักษณะดังต่อไปนี้อย่างน้อย 1 ข้อ หรือเนื้อเยื่อในเบ้าตา พบมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ข้อ
 - A: lymphocyte และ plasma cells infiltrate หนาแน่น
 - B: fibrosis ซึ่งมักเป็นลักษณะ storiform fibrosis
 - C: obliterative phlebitis
 - 2) อัตราส่วนของ IgG4+ ต่อ IgG+ cells มากกว่าร้อยละ 40 และ IgG+ plasma cells มากกว่า 100 ตัว ต่อ high power field
- โดย Highly suggestive of IgG4-related disease: 1+2

การวินิจฉัยแยกโรค

โรคอื่นๆ ที่อาจมีอาการแสดงคล้ายคลึงกับ IgG4-RD ได้แก่ อาการตาโปน คล้ำได้ก่อน เช่น

Sjogren's syndrome สามารถเกิดรอยโรคที่ต่อมน้ำตาและต่อมน้ำลายทั้งสองข้างได้เหมือนกัน แต่ก็มีอาการตาแห้งมาก ซึ่งไม่ค่อยพบใน IgG4-RD ตรวจเลือดพบ anti-Ro, anti-La เป็นบวก และจะไม่พบ IgG4+ plasma cell infiltrate ในเนื้อเยื่อ

Grave's disease เกิดการอักเสบในเบ้าตาและกล้ามเนื้อตาโตขึ้นแต่ thyroid orbitopathy จะมีลักษณะ spare tendon และมี restriction มากกว่าในกลุ่ม IgG4-RD

lymphoid neoplasm กลุ่ม extranodal marginal zone lymphoma โดยเฉพาะ mucosal-associated lymphoid tissue ซึ่งพบได้บ่อยที่สุดในบริเวณนี้ แต่ใน IgG4-RD จะเป็น T-lymphocyte เป็นส่วนใหญ่ ในขณะที่ lymphoma จะเป็น B-lymphocyte infiltrate การตรวจ flow cytometry ยังสามารถบอกลักษณะของเซลล์ การตรวจ PCR และ Southern blot hybridization Ig heavy-, light-chain re-arrangements สามารถแยกลักษณะเป็น monoclonal lymphocyte population ที่พบใน lymphoma จากลักษณะ polyclonal population ใน IgG4-RD¹⁴

granulomatosis with polyangiitis (GPA) พบมีรอยโรคในเบ้าตา 50-60% อาการที่พบบ่อยคือมีก้อนในเบ้าตา episcleritis, scleritis อาจลุกลามมาจาก sinus ข้างเคียงได้ อาจพบมี IgG4+ plasma cells infiltrate ได้ แต่จะพบมี granulomatous lesion, vasculitis และ neutrophilic microabscess ผลเลือด ANA เป็นบวก ซึ่งจะไม่พบในกลุ่ม IgG4-RD¹⁴

นอกจากนี้ควรตรวจเพาะเชื้อ และย้อมสี เพื่อวินิจฉัยแยกโรคจากการอักเสบจากแบคทีเรียและเชื้อรา

การรักษา

ยากกลุ่มหลักได้แก่ corticosteroids ซึ่งตอบสนองต่อการรักษาดีแต่มีกลับเป็นซ้ำ จาก Japanese consensus guideline ปริมาณที่แนะนำคือ 0.6 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวต่อวัน ประมาณ 2-4 สัปดาห์ และค่อยๆ ลดลง 5 มิลลิกรัมทุก 2-4 สัปดาห์ และมีการศึกษาการให้ maintenance dose 2.5-10 มิลลิกรัมต่อวัน ช่วยลดการกลับเป็นซ้ำ^{26,27}

การให้ pulse corticosteroids ทางหลอดเลือดดำพบว่าตอบสนองดี แต่ไม่มีการติดตามผลในระยะยาว²⁸

พบว่าระดับ IgG4 ในเลือดที่ลดลงหลังการรักษา อาจบ่งบอกการสงบของโรคได้ ในทางกลับกัน ระดับ IgG4 ในเลือดที่ยังสูงหลังการรักษาสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรค²⁹

ยากกลุ่ม immunosuppressant ที่ได้ผลดี ได้แก่ rituximab ซึ่งเป็น anti-CD20 monoclonal antibody พบว่าการให้ rituximab 1000 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ 2 ครั้ง ห่างกัน 14 วัน สามารถควบคุมอาการได้ภายใน 1 เดือน และโรคสงบนานถึง 6 เดือน และตอบสนองดีเมื่อให้ซ้ำ^{14,30} นอกจากนี้ยังมีการใช้ยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ ได้แก่ azathioprine, methotrexate, mycophenolate mofetil ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการเป็นซ้ำหลังหยุดยา corticosteroids³¹

พยากรณ์โรค

มีพยากรณ์โรคดี แต่พบความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด Non-Hodgkin Lymphoma ได้ใน 3-5 ปี หลังวินิจฉัย IgG4-RD³² และยังพบการเกิดมะเร็งอื่นๆ เช่น มะเร็งปอด และ มะเร็งลำไส้มากกว่าคนทั่วไป³³

เอกสารอ้างอิง

1. Andrew N, Kearney D, Selva D. IgG4-related orbital disease: a meta-analysis and review. *Acta Ophthalmol* 2013;91:694-700.
2. Khosroshahi A, Stone JH. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:57-66.
3. Griepentrog GJ, Vickers RW, Karesh JW, et al. A clinicopathological case study of two patients with pediatric orbital IgG4-related disease. *Orbit* 2013;32:389-91.
4. Kalapesi FB, Garrott HM, Moldovan C, et al. IgG4 orbital inflammation in a 5-year-old child presenting as an orbital mass. *Orbit* 2013;32:137-40.
5. Sane M, Chelnis J, Kozielski R, Fasiuddin A. Immunoglobulin G4-sclerosing disease with orbital involvement in a 12-year-old girl. *JAAPOS* 2013;17:548-50.
6. Notz G, Intili A, Bilyk JR. IgG4-related dacryoadenitis in a 13-year-old girl. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2014;30:e161-3.
7. Andrew NH, Sladden N, Kearney D, Selva D. An analysis of IgG4-related disease (IgG4-RD) among idiopathic orbital inflammations and benign lymphoid hyperplasias using two consensus-based diagnostic criteria for IgG4-RD. *Br J Ophthalmol* 2015;99:376-81.
8. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25:1181-92.
9. Deshpande V. The pathology of IgG4-related disease: criteria issues and challenges. *Semin Diagn Pathol* 2012;29:191-6.
10. Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, et al. IgG4-related disease. *Annu Rev Pathol* 2014;9:315-47.
11. Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y. Mechanisms and assessment of IgG4-related disease: lessons for rheumatologist. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:148-59.
12. Sogabe Y, Ohshima K, Azumi A, et al. Location and frequency of lesions in patients with IgG4-related ophthalmic diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:531-8.
13. Ohshima K, Sogabe Y, Sato Y. The usefulness of infraorbital nerve enlargement on MRI imaging in clinical diagnosis of IgG4-related orbital disease. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56:380-2.
14. Wallace ZS, Deshpande V, Stone JH. Ophthalmic manifestations of IgG4-related disease: single-center experience and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:806-17.
15. Costa RM, Dumitrascu OM, Gordon LK. Orbital myositis: diagnosis and management. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9:316-23.
16. Paulus YM, Cockerham KP, Cockerham GC, Gratzinger D. IgG4-positive sclerosing orbital inflammation involving the conjunctiva: a case report. *Ocul Immunol Inflam* 2012;20:375-7.
17. Kosakai A, Ito D, Yamada S, Ideta S, Ota Y, Suzuki N. A case of definite IgG4-related pachymeningitis. *Neurology* 2010;15:1390-2.
18. Kubota T, Moritani S. Orbital IgG4-related disease: clinical features and diagnosis. *ISRN Rheumatol* 2012;4:12896.
19. Matsui S, Hebisawa A, Sakai F, Yamamoto H, Terasaki Y, Kurihira Y, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: clinicoradiological and pathological features. *Respirology*. 2013;18:480-7.
20. Matsui, S., et al., Respiratory involvement in IgG4-related Mikulicz's disease. *Mod Rheumatol*, 2012. 22(1): p. 31-9.
21. Saeki T, Nishi S, Imai N, Ito T, Yamazaki H, Kawano M, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int*. 2010;78:1016-23.
22. Yoshimura Y, Takeda S, Ieki Y, Takazakura E, Koizumi H, Takagawa K. IgG4-associated prostatitis complicating autoimmune pancreatitis. *Intern Med*. 2006;45:897-901.
23. Sato Y, Kojima M, Takata K, Morito T, Asaoku H, Takeuchi Tet al. Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease. *Mod Pathol*. 2009;22:589-99.
24. Ebbo M, Grados A, Guedj E, et al. Usefulness of 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography for staging and evaluation of treatment response in IgG4-related disease: a retrospective multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:86-96.
25. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012;22:21-30.
26. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009;58:1504-7.
27. Yamamoto M, Harada S, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H. Beneficial effects of steroid therapy for Mikulicz's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1322-3.
28. Tomiyama T, Uchida K, Matsushita M, et al. Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis. *Gastroenterol* 2011;46:696-704.
29. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. The diagnostic utility of serum IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2015;74:14-8.

30. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, Unizony S, Bloch DB, Stone JH. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91:57-66.
31. Khosroshahi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23: 67-71.
32. Takahashi N, Ghazale AH, Smyrk TC, et al. Possible association between IgG4-associated systemic disease with or without autoimmune pancreatitis and non-Hodgkin lymphoma. *Pancreas* 2009;38:523-6.
33. Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya T, et al. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 2012;22: 414-8.