



โรคปอดที่เกี่ยวข้องกับ IgG4 (IgG4-related lung disease)

พีรฤดี ว่องวานิช พ.บ. *
เบญจมาศ ช่วยชู พ.บ., PhD..

*แพทย์ประจำบ้านต่อยอด
สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

โรคที่เกี่ยวข้องกับ immunoglobulin G4 (IgG4-related disease; IgG4-RD) เป็นโรคที่เกิดจากภูมิคุ้มกันผิดปกติอันนำไปสู่การอักเสบ และการเกิดพังผืดในอวัยวะต่างๆ ของร่างกาย ทั้งนี้ในปัจจุบันได้มีข้อมูลเพิ่มมากขึ้นทั้งด้านที่เกี่ยวกับพยาธิสรีรวิทยาและอาการแสดงของภาวะนี้ในระบบอวัยวะต่างๆ การวินิจฉัยโรค IgG4-RD ในปัจจุบันจำเป็นต้องประเมินโดยใช้ทั้งอาการ ภาพถ่ายทางรังสี ผลเลือด และผลทางพยาธิวิทยาาร่วมกัน อีกทั้งยังจำเป็นต้องแยกโรคที่อาจมีความคล้ายคลึงกันได้ ปอดเป็นหนึ่งในอวัยวะสำคัญที่อาจมีอาการรุนแรงจนนำไปสู่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ บทความนี้จะกล่าวถึงโรคปอดที่เกี่ยวข้องกับ IgG4 โดยบทบทวนวรรณกรรมที่มีในปัจจุบัน

ระบาดวิทยา

IgG4-RD เริ่มมีการตรวจพบ และจำแนกเป็นโรคเฉพาะตั้งแต่ปี พ.ศ. 2546 โดยมีลักษณะที่ทำให้เกิดภาวะอักเสบและพังผืด (fibroinflammation) ในอวัยวะใดอวัยวะหนึ่งในร่างกาย¹ จากการตรวจพบลักษณะการรวมกลุ่มของเซลล์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบ ได้แก่ เม็ดเลือดขาวชนิด lymphoplasma (lymphoplasmacytic infiltrate) ซึ่ง plasma cell เหล่านี้มีลักษณะเฉพาะ คือย้อมติด IgG4 และมีการจัดเรียงตัวของพังผืดคล้ายกับงกล้อเกวียน (storiform fibrosis) ร่วมกับตรวจพบระดับ IgG4 สูงในเลือด²

ความชุกและอุบัติการณ์ของโรค IgG4-RD ที่มีรายงาน

ในปัจจุบันยังต่ำกว่าความเป็นจริง เนื่องจากการดำเนินโรคที่ใช้เวลานานเป็นหลักเดือนถึงปี และยังเป็นโรคที่พบได้น้อยในเวชปฏิบัติ ข้อมูลส่วนมากได้มาจากการศึกษาในประเทศญี่ปุ่น ในปัจจุบันยังไม่ทราบว่าจะพบบ่อยในเชื้อชาติเอเชียมากกว่าเชื้อชาติอื่นหรือไม่ การศึกษาของ Uchida K. และคณะในประเทศญี่ปุ่นที่เซตชิคาวะ พบอุบัติการณ์ของโรคอยู่ที่ 0.28-1.08 ต่อประชากร 100,000 คน โดยมีผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยใหม่ 336-1,300 รายต่อปี ในช่วงปี พ.ศ. 2546-2552³ การศึกษาของ Wallace และคณะในสหรัฐอเมริกา มีการคาดการณ์อุบัติการณ์ของโรคอยู่ที่ 0.78 ถึง 1.39 ต่อประชากร 100,000 คน ในช่วงปี พ.ศ. 2558-2562⁴ โดยกลุ่มประชากรเหล่านี้มีแนวโน้มของความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตมากกว่าประชากรทั่วไป⁵

อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยขณะเริ่มมีอาการและมาตรวจครั้งแรกอยู่ที่ 48 ถึง 50.8 ปี ตามลำดับ⁶ และมีรายงานการตรวจพบในผู้ป่วยเด็กด้วยเช่นกัน⁷

กลไกการเกิดโรค

ในอดีต การศึกษากลไกการเกิดโรค IgG4-RD เน้นการศึกษาเกี่ยวกับ plasma cell เนื่องจากตรวจพบระดับ IgG4 ที่สูง⁸ แต่ทั้งนี้จากการศึกษาพบว่ามีเซลล์ชนิดอื่นๆ ที่มีบทบาทในการเกิดโรคมมากขึ้น⁹ ไม่ว่าจะเป็น B cell, plasmablast, T follicular helper cell, T follicular regulatory cell และ cytotoxic T cell¹⁰

ทฤษฎีที่ได้รับการยอมรับมากที่สุดในกลไกการเกิดโรค

คือ naive B cell หรือ plasmablast นำ antigen ไปแสดงต่อ CD4 cytotoxic T lymphocyte¹¹ นำไปสู่การบาดเจ็บของเนื้อเยื่อและพังผืดในเวลาต่อมา การตรวจชิ้นเนื้อในผู้ป่วยเหล่านี้ พบว่ามี cytotoxic T lymphocyte ในอวัยวะที่เกิดภาวะนี้ โดยเฉลี่ยร้อยละ 80¹² ร่วมกับตรวจพบการสร้างสารที่ก่อให้เกิดพังผืด (fibrotic cytokine) เช่น IL-1 β , INF γ , TGF β ¹²⁻¹⁴

ระดับ IgG4 มักพบสูงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยมีความสัมพันธ์กับอวัยวะที่เกี่ยวข้อง และโอกาสในการกลับเป็นซ้ำของโรค¹⁵⁻¹⁷ ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่า IgG4 เกี่ยวข้องโดยตรงกับกลไกการเกิดโรค หรือเป็นการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน¹⁸ IgG4 ถูกจัดจำแนกเป็น immunoglobulin ที่ด้านการอักเสบแต่เกิด Fab-arm exchange ทำให้ไม่สามารถจับกับ antigen ได้อย่างมีประสิทธิภาพ¹⁹⁻²¹

จุลพยาธิวิทยา

ลักษณะเฉพาะทางจุลพยาธิวิทยาของโรค IgG4-RD ได้แก่ ก) การแทรกซึมของเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์และพลาสมาอย่างหนาแน่น (dense lymphoplasmacytic infiltrate) ข) ภาวะหลอดเลือดดำอักเสบชนิดอุดตัน (obliterative phlebitis) ค) พังผืดในลักษณะคล้ายงล่อเกวียน (storiform fibrosis)²² นอกจากนี้ยังอาจพบหลอดเลือดดำอักเสบชนิดไม่อุดตัน (phlebitis without lumen obliteration) หรือพบเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิล (eosinophil)²² obliterative phlebitis คือ ภาวะที่หลอดเลือดดำมีการอุดตันบางส่วน หรือทั้งหมดโดยเกิดจาก dense lymphoplasmacytic infiltrate²² ในบางอวัยวะอาจพบหลอดเลือดแดงอักเสบร่วมด้วย เช่น ในปอด โดยรอยโรคที่มีเนื้อตาย (necrotizing lesion) จะไม่พบในโรคนี้²²

Storiform fibrosis อธิบายถึงพังผืดอันประกอบด้วย fibroblast หรือ myofibroblast ซึ่งสร้างพังผืดที่มีรูปแบบหมุนวนแบบไม่สม่ำเสมอ (irregular whorled pattern)²²

การตรวจด้วยวิธีการย้อมสีภูมิคุ้มกัน (immunostaining) เป็นอีกวิธีหนึ่งที่ใช้เพื่อวิเคราะห์โรค IgG4-RD ลักษณะที่สนับสนุน ได้แก่ ก) สัดส่วนของ plasma cell IgG4+/IgG4 >40% และ ข) IgG4+ plasma cell >10 ในการตรวจด้วยกำลังขยายสูง²²

การตรวจพบแกรนูโลมาแบบคล้ายเซลล์เยื่อบุผิว (epithelioid granuloma) หรือการแทรกซึมของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (neutrophilic infiltrate) โดยทั่วไปจะบ่งบอกถึงการวินิจฉัยนอกเหนือจาก IgG4-RD²²

โรค IgG4 สามารถเกิดในส่วนต่างๆ ของปอดได้ ไม่ว่าจะเป็นเนื้อปอดและอินเตอร์สติเทียม (interstitium) ช่องอกส่วนกลาง (mediastinum) ทางเดินหายใจ หรือเยื่อหุ้มปอด รอยโรคในเนื้อปอดและอินเตอร์สติเทียมมักพบในส่วนปอดกลีบล่าง และยังมีรายงานพบปอดอักเสบแบบ organizing pneumonia เป็นพยาธิสภาพหนึ่งของโรค สำหรับส่วนช่องอกส่วนกลาง พบต่อมน้ำเหลืองโตเป็นพยาธิสภาพที่พบได้บ่อยที่สุด ภาวะอื่นๆ ที่พบได้ เช่น ช่องอกส่วนกลางอักเสบแบบแข็ง (sclerosing mediastinitis) เป็นต้น ความสัมพันธ์กับทางเดินหายใจ พบว่าอาจเกี่ยวข้องกับหอบหืด และส่วนเยื่อหุ้มปอดอาจทำให้เกิดน้ำในเยื่อหุ้มปอด²³

สำหรับจุลพยาธิวิทยาของรอยโรค IgG4-RD ในปอด ประกอบด้วย การตรวจพบ dense plasmalymphocytic infiltrate, obliterative phlebitis, fibrosis และบางครั้งอาจพบ eosinophilic infiltrate²³ ดังที่กล่าวข้างต้น สำหรับลักษณะเฉพาะของรอยโรค IgG4-RD ที่ปอดคือ obliterative arteritis ร่วมกับพบการแทรกซึมของเซลล์ที่สัมพันธ์กับการอักเสบ (inflammatory cell infiltrate)²³ และอาจพบ storiform fibrosis ได้ในบางราย โดยลักษณะนี้จะพบได้บ่อยกว่าในรอยโรคของตับอ่อน²⁴

ลักษณะทางคลินิกของโรคปอดที่เกี่ยวข้องกับ IgG4

ลักษณะทางคลินิกขึ้นอยู่กับตำแหน่งของรอยโรค อาจมีอาการไอ เหนื่อย ไข้ หรือเจ็บแน่นหน้าอก²⁴ มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคปอดหรือเยื่อหุ้มปอดที่เป็น IgG4 ไม่มีอาการของระบบการหายใจถึงร้อยละ 53²⁵ และยังพบว่าส่วนหนึ่งพบโดยบังเอิญจากการตรวจเพื่อสืบค้นเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่พบ IgG4 ในอวัยวะอื่น

การดำเนินโรคมักเป็นเรื้อรัง โดยค่อยๆ เป็นมากขึ้น เมื่อเวลาผ่านไป โดยอาจทำให้เกิดอาการภายหลังจากผ่านไปหลายเดือนถึงหลายปี²⁶

การวินิจฉัย

ACR/EULAR ได้มีการเสนอเกณฑ์การวินิจฉัยของ IgG4-RD ในปี พ.ศ. 2562²⁷ โดยแบ่งออกเป็น 4 ขั้นตอน
 ขั้นที่ 1 เกณฑ์การเข้า (inclusion criteria) (ตารางที่ 1)
 ขั้นที่ 2 เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria)

ขั้นที่ 3 การให้คะแนนโดยอิงจากจุลพยาธิวิทยา, ระดับ IgG4 ในเลือด และผลการสืบค้นต่างๆ ซึ่งแตกต่างกันไปตามอวัยวะ

ขั้นที่ 4 วินิจฉัย IgG4-RD เมื่อผ่านเกณฑ์การเข้า, ไม่มีเกณฑ์การคัดออก และได้คะแนน ≥ 20 คะแนน

ตารางที่ 1. การวินิจฉัยโรค IgG4-related disease (IgG4-RD) ดัดแปลงจากเกณฑ์การวินิจฉัย IgG4-RD ตาม ACR-EULAR 2019²⁷

ขั้นตอน	การประเมินหรือการให้คะแนนตามน้ำหนัก
ขั้นที่ 1 เกณฑ์การเข้า มีลักษณะทางอาการ หรือการตรวจทางรังสีของอวัยวะที่พบได้บ่อย (เช่น ตับอ่อน, ต่อม้ำลาย, ท่อน้ำดี, ดวงตา, ไต, ปอด, เส้นเลือดแดงใหญ่ (aorta), หลังเยื่อช่องท้อง (retroperitoneum), เยื่อหุ้มสมอง (pachymeninges), ต่อมไทรอยด์) หรือ ตรวจพบ dense lymphoplasmacytic infiltrate ที่ไม่ทราบสาเหตุในอวัยวะเหล่านี้	ใช่ หรือ ไม่ใช่
ขั้นที่ 2 เกณฑ์การคัดออก อาการทางคลินิก ใช่ ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ ผลเลือด Leukopenia and thrombocytopenia ที่ไม่ทราบสาเหตุ Peripheral eosinophilia Positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody (specifically against proteinase 3 or myeloperoxidase) Positive SSA/Ro or SSB/La antibody Positive double-stranded DNA, RNP, or Sm antibody Other disease-specific autoantibody Cryoglobulinemia การตรวจทางรังสี Known radiologic findings suspicious for malignancy or infection that have not been sufficiently investigated Rapid radiologic progression Long bone abnormalities consistent with Erdheim-Chester disease Splenomegaly พยาธิวิทยา Cellular infiltrates suggesting malignancy that have not been sufficiently evaluated Markers consistent with inflammatory myofibroblastic tumor Prominent neutrophilic inflammation Necrotizing vasculitis Prominent necrosis Primarily granulomatous inflammation Pathologic features of macrophage/histiocytic disorder Known diagnosis of the following: Multicentric Castleman's disease Crohn's disease or ulcerative colitis (if only pancreatobiliary disease is present) Hashimoto thyroiditis (if only the thyroid is affected) หากผ่านเกณฑ์การเข้าและไม่มีเกณฑ์การคัดออก ประเมินต่อขั้นที่ 3	ใช่ หรือ ไม่ใช่

ตารางที่ 1. การวินิจฉัยโรค IgG4-related disease (IgG4-RD) คัดแปลงจากเกณฑ์การวินิจฉัย IgG4-RD ตาม ACR-EULAR 2019²⁷ (ต่อ)

ขั้นตอน	การประเมินหรือการให้คะแนนตามน้ำหนัก
ขั้นที่ 3 Histopathology Uninformative biopsy 0 Dense lymphocytic infiltrate +4 Dense lymphocytic infiltrate and obliterative phlebitis +6 Dense lymphocytic infiltrate and storiform fibrosis with or without obliterative phlebitis +13 Immunostaining IgG4+:IgG+ ratio is 0-40% or indeterminate and the number of IgG4+cells/hpf is 0-9 0 1) the IgG4+:IgG+ratio is 41% and the number of IgG4+cells/hpf is 0-9 or indeterminate or 2) or 2) the IgG4+:IgG+ratio is 0-40% or indeterminate and the number of IgG4+cells/hpf is ≥ 10 or indeterminate 7 1) the IgG4+:IgG+ratio is 41-70% and the number of IgG4+cells/hpf is ≥10 or 2) the IgG4+:IgG+ratio is ≥ 71% and the number of IgG4+cells/hpf is 10-50. 14 IgG4+:IgG+ratio is ≥ 71% and the number of IgG4+cells/hpf is ≥ 51 16 Serum IgG4 concentration Normal or not checked 0 > Normal but <2× upper limit of normal +4 2-5× upper limit of normal +6 >5× upper limit of normal +11 Bilateral lacrimal, parotid, sublingual, and submandibular glands No set of glands involved 0 One set of glands involved +6 Two or more sets of glands involved +14 Chest ไม่ได้ตรวจหรือไม่พบความผิดปกติตั้งข้างล่าง 0 Peribronchovascular and septal thickening +4 Paravertebral band-like soft tissue in the thorax +10 Pancreas and biliary tree ไม่ได้ตรวจหรือไม่พบความผิดปกติตั้งข้างล่าง 0 Diffuse pancreas enlargement (loss of lobulations) +8 Diffuse pancreas enlargement and capsule-like rim with decreased enhancement +11 Pancreas (either of above) and biliary tree involvement +19 Kidney ไม่ได้ตรวจหรือไม่พบความผิดปกติตั้งข้างล่าง 0 Hypocomplementemia +6 Renal pelvis thickening/soft tissue +8 Bilateral renal cortex low-density areas +10 Retroperitoneum ไม่ได้ตรวจหรือไม่พบความผิดปกติตั้งข้างล่าง 0 Diffuse thickening of the abdominal aortic wall +4 Circumferential or anterolateral soft tissue around the infrarenal aorta or iliac arteries +8	0-16, as follows: 0 7 14 16
ขั้นที่ 4 รวมคะแนน วินิจฉัย IgG4-RD เมื่อเข้าเกณฑ์การเข้า ไม่มีเกณฑ์การคัดออก และคะแนนรวม ≥ 20	

การสืบค้นเพิ่มเติม

การตรวจค้นทางรังสีของโรคที่เกี่ยวข้องกับ IgG4 มีความหลากหลาย โดยอาจพบความผิดปกติได้ทั้งหลอดลม หลอดเลือด เนื้อปอด หรือต่อมน้ำเหลืองภายในทรวงอก ภาพถ่ายรังสีทรวงอกจึงอาจพบความผิดปกติที่ไม่เฉพาะเจาะจง โดยอาจพบจุดก้อนในปอด น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด หรือสงสัยต่อมน้ำเหลืองโต²⁸ สำหรับการตรวจด้วยภาพถ่ายรังสีทรวงอกคอมพิวเตอร์ (CT scan) สามารถพบ peribronchovascular thickening, GGO, nodular or interstitial disease รวมไปถึง retromediastinal fibrosis²⁹

การส่องกล้องทางเดินหายใจและตรวจลักษณะของ น้ำล้างหลอดลมถูกลบ พบว่ามีเม็ดเลือดขาวชนิด ลิมโฟไซต์เด่น หรือในบางรายพบเป็นเม็ดเลือดขาวชนิด แมโครฟาจเด่น²⁵ และยังพบว่าน้ำล้างหลอดลมยังมีระดับ ของ IgG4 เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีรอยโรค IgG4 ในปอด³⁰

แนวทางการรักษา

โดยทั่วไปโรค IgG4-RD ซึ่งปรากฏในหนึ่งอวัยวะ และไม่มีอาการสามารถเฝ้าติดตามอาการได้โดยไม่จำเป็นต้องเริ่มให้การรักษา ตัวอย่างเช่น ตรวจพบต่อมน้ำเหลือง โตโดยไม่มีอาการอื่นๆ ร่วมด้วย⁹

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดเป็นซ้ำของโรค ได้แก่ เพศชาย, จำนวนของอวัยวะที่เกี่ยวข้อง, ระดับ IgG4 ในเลือดสูง, ระดับ IgE หรือ eosinophil และการตรวจพบ hypocomplementemia¹²

กลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoid) เป็นยาหลักที่ใช้ ในการรักษาช่วงแรกเพื่อให้โรคสงบ¹² ผู้ป่วย IgG4-RD มีการตอบสนองดีต่อ glucocorticoid มีการเปรียบเทียบ เพรดนิโซโลนขนาดสูง (0.8-1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) เทียบกับขนาดกลาง (0.4-0.6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) พบว่าผลลัพธ์ใกล้เคียงกัน³¹ ดังนั้นจึงมักเลือกใช้พเรดนิโซโลน ขนาดกลางสำหรับผู้ป่วยส่วนใหญ่ และอาจพิจารณาใช้ ขนาดสูงในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง ระยะเวลาของพเรดนิโซโลน ช่วงแรกให้นาน 4 สัปดาห์หลังจากนั้นจึงลดขนาดยาตามลำดับ ต่อมา (อาจลดทีละ 5 มก. ทุก 2 สัปดาห์) จนได้ระดับ ≤ 7.5 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งใช้เพื่อควบคุมอาการ ระยะเวลา

ทั้งหมดในการให้พเรดนิโซโลนปรับเปลี่ยนอีกครั้งตาม การตอบสนองของผู้ป่วยแต่ละราย การปรับลดระดับที่เร็วเกินไปมีแนวโน้มทำให้ตัวโรคกลับมาแสดงอาการได้³² โดยเฉลี่ยระยะเวลาในการให้พเรดนิโซโลนอยู่ที่ 3-6 เดือน หรืออาจนานได้ถึง 3 ปี¹²

มีข้อมูลจากการเก็บข้อมูลย้อนหลังว่า มีการใช้ยา กดภูมิคุ้มกันบางตัวเพื่อหลีกเลี่ยงการใช้พเรดนิโซโลน เช่น azathioprine, mycophenolate mofetil, methotrexate leflunomide, cyclophosphamide เป็นต้น แต่ยังไม่มีการศึกษา ขนาดยาที่เป็นมาตรฐานในการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับ IgG4¹²

นอกจากนี้ rituximab ซึ่งเป็นยาชีววัตถุ ออกฤทธิ์ ยับยั้ง CD20 มีผลการทดลองพบว่ามีประสิทธิภาพในการ รักษา IgG4-RD โดยผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา ร้อยละ 97³³ ยาอื่นๆ ที่กำลังอยู่ในช่วงศึกษา เช่น obexelimab, elotuzumab เป็นต้น

ในบางกรณีผู้ป่วยอาจจำเป็นต้องได้รับการส่งตัวเข้า รับการผ่าตัด เช่น ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงหรือได้รับภาวะ แทรกซ้อนจากตัวโรค ทั้งนี้ยังไม่มียาหลักฐานสนับสนุนที่ ชัดเจน⁹

สรุป

IgG4-RD มีอาการแสดงออกที่หลากหลายในอวัยวะ ต่างๆ ปอดเป็นหนึ่งในอวัยวะที่พบได้และอาจทำให้เกิด ความเสียหายในระยะยาว การวินิจฉัยที่ทันท่วงทีและการ รักษาที่เหมาะสมสามารถป้องกันการดำเนินของโรคได้ รวมไปถึงการเฝ้าติดตามภายหลังการรักษาเพื่อเฝ้าระวังการ กลับมาของโรคจะสามารถทำให้การรักษาผู้ป่วยโรคปอด IgG4-RD ดีขึ้นได้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Floreani A, Okazaki K, Uchida K, *et al.* IgG4-related disease: Changing epidemiology and new thoughts on a multisystem disease. J Transl Autoimmun 2021; 4:100074.
2. Campbell SN, Rubio E, Loschner AL. Clinical review of pulmonary manifestations of IgG4-related

- disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11:1466-75.
3. Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K. Prevalence of IgG4-related disease in Japan based on nationwide survey in 2009. *Int J Rheumatol* 2012; 2012:358371.
4. Wallace ZS, Miles G, Smolkina E, *et al.* Incidence, prevalence and mortality of IgG4-related disease in the USA: a claims-based analysis of commercially insured adults. *Ann Rheum Dis* 2023; 82:957-62.
5. Huggett MT, Culver EL, Kumar M *et al.* Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1675-83.
6. Martín-Nares E, Baenas DF, Cuellar Gutiérrez MC, *et al.* Clinical and serological features in latin American IgG4-related disease patients differ according to sex, ethnicity, and clinical phenotype. *J Clin Rheumatol* 2022; 28:285-92.
7. Karim F, Loeffen J, Bramer W, *et al.* IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016; 14:18.
8. Della-Torre E, Stone JH. How I manage IgG4-related disease. *J Clin Immunol* 2016; 36:754-63.
9. Pinheiro FAG, Pereira IA, De Souza AWS, Giardini HAM, Cordeiro RA. IgG4-related disease-rare but you should not forget it. *Adv Rheumatol* 2024; 64:35.
10. Katz G, Stone JH. Clinical perspectives on IgG4-related disease and its classification. *Annu Rev Med* 2022; 73:545-62.
11. Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ* 2020; 369:m1067.
12. Zhang W, Stone JH. Management of IgG4-related disease. *Lancet Rheumatol* 2019; 1:e55-65.
13. Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16:702-14.
14. Stone JH. IgG4-related disease: pathophysiologic insights drive emerging treatment approaches. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34:66-8.
15. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, *et al.* Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:190-5.
16. Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS, *et al.* Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55:1000-8.
17. Sasaki T, Akiyama M, Kaneko Y, *et al.* Risk factors of relapse following glucocorticoid tapering in IgG4-related disease. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36:186-9.
18. Wallace ZS, Katz G, Hernandez-Barco YG, Baker MC. Current and future advances in practice: IgG4-related disease. *Rheumatol Adv Pract* 2024; 8:rkae020.
19. T, Huijbers MG. The unique properties of IgG4 and its roles in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2023; 23:763-78.
20. Van der Neut Kofschoten M, Schuurman J, Losen M, *et al.* Antiinflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science* 2007; 317:1554-7.
21. Nirula A, Glaser SM, Kalled SL, Taylora FR. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. *Curr Opin Rheumatol*

- 2011; 23:119-24.
22. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, *et al.* Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012; 25:1181-92.
23. Campbell SN, Rubio E, Loschner AL. Clinical review of pulmonary manifestations of IgG4-related disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11:1466-75.
24. Noue D, Zen Y, Abo H, *et al.* Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology* 2009; 251:260-70.
25. Zen Y, Inoue D, Kitao A, *et al.* IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:1886-93.
26. Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16:702-14.
27. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, *et al.* The 2019 American College of Rheumatology/European league against rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 2020; 1:7-19.
28. Ramponi S, Gnetti L, Marvisi M, Bertorelli G, Chetta A. Lung manifestations of IgG4-related disease: a multifaceted disorder. Presentation of two cases and short review of the literature. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2018; 35:74-80.
29. Muller R, Habert P, Ebbo M, *et al.* Thoracic involvement and imaging patterns in IgG4-related disease. *Eur Respir Rev* 2021; 30:210078.
30. Tsushima K, Tanabe T, Yamamoto H, *et al.* Pulmonary involvement of autoimmune pancreatitis. *Eur J Clin Invest* 2009; 39:714-22.
31. Wu Q, Chang J, Chen H, *et al.* Efficacy between high and medium doses of glucocorticoid therapy in remission induction of IgG4-related diseases: a preliminary randomized controlled trial. *Int J Rheum Dis* 2017; 20:639-46.
32. Orozco-Gálvez O, Fernández-Codina A, Lanzillotta M, *et al.* Development of an algorithm for IgG4-related disease management. *Autoimmun Rev* 2023; 22:103273.
33. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, *et al.* Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:1171-7.