

IgG4 相关性眼病的诊疗研究进展

陈伊琛^{1,2}, 俞丹洋¹

引用:陈伊琛, 俞丹洋. IgG4 相关性眼病的诊疗研究进展. 国际眼科杂志 2023;23(11):1849-1853

作者单位:¹(650032)中国云南省昆明市,中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院眼科;²(650500)中国云南省昆明市,昆明医科大学

作者简介:陈伊琛,在读硕士研究生,研究方向:眼眶疾病。

通讯作者:俞丹洋,博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼眶疾病. yudanyang7766@163.com

收稿日期:2023-04-03 修回日期:2023-09-20

摘要

免疫球蛋白 G4(IgG4)相关性疾病(IgG4-RD)是近年来受关注度较高的一类慢性、系统性疾病。IgG4-RD 可累及全身各个组织,主要表现为累及器官的肿胀及占位改变,当病变侵犯至眼部周围时称为 IgG4 相关性眼病(IgG4-ROD),主要侵犯泪腺、眼眶脂肪、眶下神经、眼外肌和眼睑等。目前,针对 IgG4-ROD 的主要治疗方式有药物治疗、手术、放射治疗等。随着近年对该病认识的不断提升,治疗有效率不断提高,本文就 IgG4-ROD 的流行病学特点、临床表现、影像特点、诊断和治疗的最新进展进行综述。

关键词:免疫球蛋白 G4(IgG4)相关性疾病;免疫球蛋白 G4(IgG4)相关性眼病;诊断;免疫抑制剂;霉酚酸

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.11.16

Progress in the diagnosis and treatment of immunoglobulin G4 - related ophthalmic diseases

Yi-Chen Chen^{1,2}, Dan-Yang Yu¹

¹Department of Ophthalmology, the 920th Hospital of Joint Logistic Support Force, Kunming 650032, Yunnan Province, China;

²Kunming Medical University, Kunming 650500, Yunnan Province, China

Correspondence to: Dan-Yang Yu. Department of Ophthalmology, the 920th Hospital of Joint Logistic Support Force, Kunming 650032, Yunnan Province, China. yudanyang7766@163.com

Received:2023-04-03 Accepted:2023-09-20

Abstract

• Immunoglobulin G4 - related diseases (IgG4 - RD) are chronic, systemic diseases that have received much attention in recent years. IgG4 - RD can affect almost all tissues of the body, mainly manifested by swelling and space-occupying changes in the involved sites. It is called IgG4-related ophthalmic disease (IgG4-ROD) when the lesions invade the ocular area. The disease mainly invades

the lacrimal glands, orbital fat, infraorbital nerve, extraocular muscles, and eyelids. At present, the main treatment modalities for IgG4 - ROD include medication, surgery, and radiation therapy, etc. With the enhanced understanding of the disease and the increasing cure rate in recent years, this article reviews the latest progress in the epidemiological characteristics, clinical manifestations, imaging features, diagnosis and treatment of IgG4-ROD.

• **KEYWORDS:** immunoglobulin G4 - related disease; immunoglobulin G4 - related ophthalmic disease; diagnosis; immunosuppressant; mycophenolate mofetil

Citation: Chen YC, Yu DY. Progress in the diagnosis and treatment of immunoglobulin G4-related ophthalmic diseases. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2023;23(11):1849-1853

0 引言

免疫球蛋白 G4(IgG4)相关性疾病(IgG4-RD)于2001年首次正式报道,是近年来受关注度较高的一类慢性、系统性疾病。其特点是患者全身可能存在多个发病部位,病变部位在病理上表现为具有特征性大量 IgG4 阳性的浆细胞浸润,席纹状纤维化,闭塞性静脉炎等。研究显示,IgG4-RD 的发病机制可能与遗传^[1]、环境^[2]、免疫^[3]、纤维化^[4]等相关。IgG4-RD 可累及全身各个组织,主要表现为病变部位的肿胀及占位性改变,相应器官功能受到一定的损害。当病变侵犯至眼部周围时称为 IgG4 相关性眼病(IgG4-related ophthalmic disease, IgG4-ROD),其以侵犯泪腺、眼眶脂肪、眶下神经、眼外肌和眼睑多见。目前,针对 IgG4-ROD 的主要治疗方式有药物控制、手术、放射治疗等,其中以药物治疗为主导。随着对该疾病认识的不断提升,其治疗有效率不断提高,本文就 IgG4-ROD 的流行病学特点、临床表现、影像特点、诊断和治疗的最新进展作一综述。

1 流行病学特点

文献统计显示,日本 IgG4-RD 发病人数为(0.28~1.08)/100000,其中 IgG4-ROD 发病人数约占 IgG4-RD 总患病人数的 4%~34%^[5],该病可累及眼部多个部位,以眼眶及其周围组织附近为主,泪腺是眼眶周围最常累及的器官^[6]。由于眼眶淋巴增生性疾病是眼眶疾病最常见的疾病之一,既往有学者认为该病属于眼眶淋巴增生性疾病,IgG4-ROD 发病人数约占眼眶淋巴增生性疾病总患病人数的 25%^[7]。Goto 等^[8]研究纳入 IgG4-ROD 患者 378 例进行分析发现,该病在性别及发病年龄上无明显差异,男性患者与女性患者构成比约为 1:1,但男性患者血清 IgG4 水平显著高于女性,同时男性患者眼外病变发病率显著高于女性患者。值得注意的是,与 IgG4-RD 相比,IgG4-

ROD患者发病年龄偏小,而IgG4-RD患者发病年龄多为58~67岁,男女比例为4:1~3:1^[9],存在一定性别倾向。另有研究显示IgG4-RD还可发生于儿童,且女孩多见于男孩^[10]。

2 临床表现

Zhao等^[11]回顾性分析于北京大学人民医院诊断为IgG4-RD的患者255例的临床资料显示,IgG4-RD病变主要表现为IgG4阳性浆细胞浸润眼眶组织,同时引起眼周组织发生相应的病理改变,其中侵犯泪腺(98.4%)最多,侵犯眼外肌(8.2%)、眼睑(3.9%)、眼眶周围软组织(3.1%)、结膜(1.2%)、三叉神经(1.2%)、眶骨(1.2%)次之,而侵犯巩膜(0.4%)和视神经(0.4%)则相对较少。临床上则主要表现为组织肿胀、充血及正常功能损害,同时可引起眼部疼痛,眶周软组织肿胀,眼球突出,视力下降等临床特征性表现。泪腺是最常见受累部位,且女性患者泪腺受累几率大于男性^[8],病理上表现为泪腺进行性纤维化及萎缩,临床上则表现为单侧或双侧泪腺肿大。最典型的炎症病理改变是慢性硬化性泪腺炎,部分患者可出现部分闭塞性静脉炎,当泪腺静脉较为细小或活检的泪腺组织较小时可能无法观察到相应表现^[12];眼外肌病变则表现为肌纤维增粗,男性发生率高于女性,以侵犯下直肌多见,当病变眼外肌压迫周围神经或视神经时可引起斜视、复视、视野缺损,甚至视力丧失等表现^[8,12-13]。影像学检查可发现神经病变主要以眶下神经增粗或眶下神经管扩张为主,这也是IgG4-RD的特征性表现之一^[14],视神经增粗大多是由眶内软组织肿胀压迫引起,并非视神经直接被侵犯,而当病变侵犯垂体时也可压迫视交叉^[15-17]。研究显示,三叉神经增粗及眶部包块的形成在男性中更多见^[8]。IgG4-RD还可侵犯鼻泪管,有研究报道当病变累及鼻泪管时鼻泪管内可形成肿块而引起溢泪等表现,并伴有鼻腔受压症状,如鼻塞、出血等^[18]。由于非特异性眼眶炎症(NSOI)与IgG4-RD具有一些相似的临床表现,临床上常难以加以鉴别,研究表明采用基因分析对二者进行鉴别诊断具有一定意义^[19]。此外,临床诊疗中还应注意该病与甲状腺相关性眼病(TAO)的鉴别诊断,两者虽然均可引起眼外肌增粗,但TAO引起的斜视更为严重,且TAO眼外肌增粗以中后肌腹为主,一般不涉及附着点^[12]。另有研究发现,IgG4-RD可能与结肠癌的发病具有一定相关性,并提出IgG4-RD可能是结肠癌的副瘤综合征^[17]。

3 影像特点

影像学表现对于IgG4-RD的诊断具有重要的意义,借助CT或MRI检查可观察到IgG4-RD侵犯的组织结构变化及病变范围。Sogabe等^[20]分析日本7所医院IgG4-RD患者65例的影像资料发现,IgG4-RD常表现为伴或不伴对称性泪腺增大、眼外肌增粗、周围神经增粗、眼眶周围软组织受累、眼眶肿块病变、泪道或泪囊病变^[20]。泪腺CT检查多表现为腺体对称性弥漫性增大,边缘模糊,组织密度均匀,增强后对比强化明显;磁共振检查显示T1加权图像表现为均匀低信号,T2加权图像多表现为均匀稍高信号^[15]。Haradome等^[21]研究显示可通过定性与定量的磁共振检查评估标准对淋巴瘤与该类疾病进行鉴别。眼外肌病变可分为单条肌重度肥大、多条肌轻度或中度肥大^[15],影像表现为肌肉弥漫性增粗,磁共振检查表现为T1呈低信号及T2呈稍高信号,且增强强化明显。神经受累的影像表现为沿神经分布的软组织为低密度肿块均匀强化^[22],磁共振检查表现为受累神经T1与T2均呈低信号^[23]。有研究发现相关神经的病变与IgG4-RD密切相关,眶下神经增粗是其特异性表现,但该研究具有一定的局限性,该研究只针对亚洲患者,缺少更多不同种族患者的相关数据资料^[5]。眶周脂肪组织影像表现为网状或颗粒状,T2加权图像表现为高信号区^[20]。泪道影像表现为鼻泪管增粗,密度均匀的肿块压迫鼻泪管^[18]。PET/CT作为一种特殊检查对于检测受累器官及疾病的复发有着不可替代的作用。研究表明,眼附件IgG4相关疾病可能导致患恶性淋巴瘤的风险增加^[24],PET/CT诊断IgG4-RD受累部位比传统影像检查更加敏感^[25]。因此,有学者认为PET/CT用于评估IgG4-RD预后情况及复发是一种很好的方法。

4 诊断标准

2015年,Goto等^[26]提出IgG4-RD的诊断标准中强调病变部位的影像学表现,同时要结合受累组织中出现一定数量IgG4阳性浆细胞浸润等病理特征(表1)。2020年,日本学者关于IgG4-RD的诊断标准提出了新的观点(表1),认为席纹状纤维化及闭塞性静脉炎是IgG4-RD诊断的重要特征^[27-28],但研究发现席纹状纤维化及闭塞性静脉炎病理改变在泪腺组织中并不常见^[28],故认为是否将该类病理表现作为诊断IgG4-RD的条件还需进一步研究。

表1 IgG4-RD(2015年)和IgG4-RD(2020年)诊断标准

IgG4-RD 诊断标准(2015年)	IgG4-RD 诊断标准(2020年)
(1)影像表现:泪腺、眼部三叉神经、眼外肌或眶周软组织增大增粗。	(1)临床表现:1个或多个器官局限性或弥漫性肿大,或肿大组织具有IgG4-RD相关特点;当单个组织肿大时,受累淋巴结参考意义不大。
(2)实验室检查:血清IgG4水平>135mg/dL。	(2)实验室检查:血清IgG4水平>135mg/dL。
(3)眶周软组织病理表现: A.大量浆细胞、淋巴细胞浸润可伴纤维化; B.易观察到生发中心; C.高倍视野下IgG4阳性浆细胞/免疫球蛋白阳性细胞比例>40%,且IgG4阳性浆细胞>50个。	(3)病理表现(符合以下其中2项): A.大量浆细胞、淋巴细胞浸润可伴纤维化; B.高倍视野下IgG4阳性浆细胞/免疫球蛋白阳性细胞比例>40%,且IgG4阳性浆细胞>10个; C.组织出现席纹状纤维化或闭塞性静脉炎纤维化等特征性表现。
确诊:(1)+(2)+(3)	确诊:(1)+(2)+(3)
诊断可能性较大:(1)+(3)	诊断可能性较大:(1)+(3)
可能诊断:(1)+(2)	可能诊断:(1)+(2)

5 治疗

目前关于 IgG4-ROD 的治疗尚无明确的诊疗方案,多数是根据 2015 年发表的 IgG4-RD 管理和治疗国际共识结合病例报道演化而来,共识提示有症状活动期的 IgG4-RD 患者均需采取积极治疗,部分无症状者 also 需采取治疗^[29]。研究发现,IgG4-RD 引起的慢性炎症和上皮损害均可能增加恶性肿瘤的发病风险,所以 IgG4-ROD 的治疗也应及时尽早^[30],但 IgG4-ROD 的治疗效果评估尚无明确的标准。目前临床上 IgG4-ROD 的治疗以药物治疗为主,其中糖皮质激素为临床一线用药,生物制剂如利妥昔单抗(rituximab, RTX),免疫抑制剂硫唑嘌呤(AZA)、霉酚酸酯(MMF)、甲氨蝶呤(MTX)、环磷酰胺(CTX)、来氟米特(LEF)等均可降低疾病复发及减少糖皮质激素用量,此外可采用手术切除受累器官和放射治疗等措施治疗该疾病。

5.1 糖皮质激素 糖皮质激素作为一种广谱的强效抗炎与免疫抑制剂可作用于各类免疫细胞^[31],是治疗 IgG4-RD 的一线药物,同样也是 IgG4-ROD 的主要治疗药物。有研究对 166 例患者进行流行病学调查研究显示,糖皮质激素的初始剂量与复发率之间具有一定相关性,建议采用全身给药方式,初次用药采用口服糖皮质激素的方式,最佳剂量为 $0.40 \sim 0.69 \text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ^[32]。既往研究使用泼尼松初始剂量为 $0.6 \text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,持续 2wk,然后每 2wk 逐渐减量 10%,疾病复发率相对较低^[33]。虽然糖皮质激素的使用可达到良好的治疗效果,但在减量及停药过程中依旧存在很高复发率且副作用较多^[10],复发后多次长期全身继续使用糖皮质激素可导致骨质疏松,同时增加感染的风险。当 IgG4-RD 病变以眼部为主时,建议考虑采用局部眶内注射给药,可有效避免全身使用糖皮质激素产生的副作用^[34]。糖皮质激素的使用还可采用隔日给药方式,尤其与免疫抑制剂联合使用时可显著降低糖皮质激素的不良反^[35],也可以联合使用生物制剂 RTX 或放射治疗以获得更好的治疗效果,值得注意的是有研究表明儿童使用糖皮质激素治疗时疗效较差^[36]。

5.2 利妥昔单抗 RTX 应用于 IgG4-RD 的治疗于 2010 年首次被正式报道,患者表现出了良好的反应^[37]。Detiger 等^[36]研究发现,使用 RTX 治疗的 IgG4-ROD 患者 57 例中,53 例患者均呈现出良好的效果,治疗有效率达到 93%。有研究表明,B 淋巴细胞在 IgG4-RD 的发病中起重要作用,RTX 作为一种生物制剂主要是耗竭 B 淋巴细胞,其对于 IgG4-ROD 的治疗提供了更多选择性。作为靶点 CD20 单克隆抗体可选择性地与 B 淋巴细胞结合,通过补体介导的毒性作用、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用,以及 CD20 诱导的直接效应共同发挥作用,大量消耗外周 B 淋巴细胞,抑制产生 IgG4 的浆细胞及浆母细胞^[38]。临床上 RTX 主要用于对糖皮质激素不耐受的患者和对糖皮质激素类药物依赖的患者,其具有起效快且复发率小、副作用少、短期内使用效果明显的特点,同时可有效降低血清 IgG4 浓度,临床症状明显改善,但用药超过 1a 的长期疗效仍需进一步研究^[39]。由于目前缺少准确的用药指南,多数治疗方案均为医生经验,通常使用方法为

1 000mg 分 2 次静脉注入,期间间隔 15d^[36]。Campochiaro 等^[40]研究发现后续每 6mo 定期使用 RTX(1 000mg)可降低 IgG4-RD 的复发率,且具有一定安全性。由于 RTX 的治疗成本较高,可能存在过敏等潜在不良反应,目前仍需更多临床证据证明其安全性及有效性,尚且只能作为二线用药,或结合手术及其他药物联合使用^[41]。

5.3 免疫抑制剂 已有证据表明激素联合免疫抑制剂治疗 IgG4-ROD 是有效、安全、复发率低且预后较好的一种方案^[11,42]。目前临床使用的免疫抑制剂包括 AZA [$1 \sim 2 \text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]、MMF(每天 2 次,每次 50~75mg)、MTX ($10 \text{mg}/\text{wk}$)、CTX [$0.6 \text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]、LEF 等连续使用 3~4 个周期,后续每 6mo 为 1 个周期^[43],患者可根据自身情况与经济条件选择合适的药物。Detiger 等^[36]研究显示,AZA 对于少数 IgG4-ROD 患者的治疗有一定作用,但治疗过程中多数患者从糖皮质激素治疗向 AZA 单药治疗过度需要一个过度期,且该过程存在失败的可能,部分患者还可能出现潜在副作用。MMF 对于 IgG4-RD 的治疗具有独特效果,由于其本身具有一定抗纤维化及抗炎特性,同样可适用于 IgG4-ROD 的治疗,期间可联合糖皮质激素应用于疾病的维持治疗,减少疾病复发率,且对于临床症状也有明显改善作用^[44]。MTX 是通过诱导激活克隆细胞干扰破坏 T 淋巴细胞,对于 IgG4-RD 同样能达到一定治疗效果,一般在糖皮质激素用药 5wk 后开始口服或皮下注射,但需长期随访观察不良反应及副作用,建议每 6mo 随访 1 次^[45]。多项回顾性研究表明,CTX 或 LEF 联合糖皮质激素治疗 IgG4-RD 效果均优于单用糖皮质激素,且 CTX 降低疾病复发率比 MMF 更为明显^[46-47]。

5.4 放射治疗 放射治疗用于 IgG4-RD 现已经广泛接受,但其用于治疗 IgG4-ROD 或继发的淋巴瘤由于目前样本量较少,其治疗的最佳剂量、使用次数、操作方法等均未见相关标准。放射治疗通常可作为与激素或手术联合使用的辅助治疗,也可单独使用^[48]。目前采用的放射治疗多采用剂量为 20Gy,分 10 次进行治疗,患者放疗后大多呈现较好的效果,而针对 IgG4-ROD 引起的滤泡性淋巴瘤可采用低剂量放射疗法,放射剂量为 4Gy,分 2 次进行治疗,可最大限度降低药物毒性并达到一定的治疗效果^[48-50]。放射治疗后需注意随访观察相关并发症,如干眼、白内障、视网膜病变、肿瘤形成,或由于辐射产生的视网膜疾病及癌症等^[49]。

6 总结

作为一种近年来被广泛关注的免疫性疾病,IgG4-ROD 的发病机制目前仍不明确,组织病理学特征表现为大量 IgG4 阳性淋巴细胞,可伴纤维化。眼眶周围组织均可受累,以泪腺最为常见。当泪腺、眼外肌、眶周神经、眶周软组织、泪道、泪囊受累时还需结合临床表现与影像表现帮助诊断该疾病,建议增加 PET/CT 检查其他系统受累情况。诊断疾病时,血清 IgG4 水平虽然是一个重要的支持诊断指标,但缺少一定特异性,对于确诊患者和疑似患者均需做到尽早诊断、尽早治疗。糖皮质激素仍是首选治疗药物,全身使用激素过程中需注意对激素是否耐药和有无依赖性,以及停药后疾病的复发情况,当产生不良反应

或患者不耐受的情况,可考虑更改用药途径或者改用其他药物辅助治疗。目前研究发现 RTX 对于该病的治疗有着良好表现且副作用较少,免疫抑制剂也可作为激素不耐受的一个选择。放射治疗存在一定的不确定性,可采用低剂量方案。IgG4-ROD 的治疗虽然有一定经验可寻,但长期治疗效果及预后情况还需进一步研究和总结。

参考文献

1 Wallace ZS, Zhang YQ, Perugino CA, *et al.* Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis* 2019;78(3):406-412

2 de Buy Wenniger LJM, Culver EL, Beuers U. Exposure to occupational antigens might predispose to IgG4-related disease. *Hepatology* 2014;60(4):1453-1454

3 Ishiguro N, Moriyama M, Furusho K, *et al.* Activated M2 macrophages contribute to the pathogenesis of IgG4-related disease via toll-like receptor 7/interleukin-33 signaling. *Arthritis Rheumatol* 2020;72(1):166-178

4 Ji ZF, Chen RY, Cui XM, *et al.* *In vitro* IL-6/IL-6R trans-signaling in fibroblasts releases cytokines that may be linked to the pathogenesis of IgG4-related disease. *Front Immunol* 2020;11:1272

5 Soussan JB, Deschamps R, Sadik JC, *et al.* Infraorbital nerve involvement on magnetic resonance imaging in European patients with IgG4-related ophthalmic disease: a specific sign. *Eur Radiol* 2017;27(4):1335-1343

6 Wallace ZS, Deshpande V, Stone JH. Ophthalmic manifestations of IgG4-related disease: single-center experience and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43(6):806-817

7 Li EY, Yuen HK, Cheuk W. Lymphoproliferative disease of the orbit. *Asia Pac J Ophthalmol* 2015;4(2):106-111

8 Goto H, Ueda SI, Nemoto R, *et al.* Clinical features and symptoms of IgG4-related ophthalmic disease: a multicenter study. *Jpn J Ophthalmol* 2021;65(5):651-656

9 Derzko-Dzulynsky L. IgG4-related disease in the eye and ocular adnexa. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28(6):617-622

10 Zhang XL, Wu GJ, Wang MF, *et al.* Novel advances in the study of IgG4-related disease in the eye and ocular adnexa. *Ophthalmic Res* 2022;65(6):605-614

11 Zhao Z, Mou DP, Wang ZQ, *et al.* Clinical features and relapse risks of IgG4-related ophthalmic disease: a single-center experience in China. *Arthritis Res Ther* 2021;23(1):98

12 McNab AA, McKelvie P. IgG4-related ophthalmic disease. part II: clinical aspects. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2015;31(3):167-178

13 Erdei A, Steiber Z, Molnar C, *et al.* Exophthalmos in a young woman with no Graves' disease - a case report of IgG4-related orbitopathy. *BMC Ophthalmol* 2018;18(1):5

14 Hardy TG, McNab AA, Rose GE. Enlargement of the infraorbital nerve: an important sign associated with orbital reactive lymphoid hyperplasia or immunoglobulin g4-related disease. *Ophthalmology* 2014;121(6):1297-1303

15 Dragan AD, Weller A, Lingam RK. Imaging of IgG4-related disease in the extracranial head and neck. *Eur J Radiol* 2021;136:109560

16 Hamaoka S, Takahira M, Kawano M, *et al.* Cases with IgG4-related ophthalmic disease with mass lesions surrounding the optic nerve. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2022;25:101324

17 Hou YL, Su Q, Li J, *et al.* Association between immunoglobulin G4-related ophthalmic disease and nonlymphoid malignancy case series and

comprehensive review of the literature. *J Neuroophthalmol* 2023;43(1):102-109

18 Khoo V, Jiun Khoo HS, Goh LC. Nasolacrimal duct malignancy or IgG4-related disease? A curious case report of a nasal vestibular mass and review of the literature. *Medeniyet Med J* 2021;281-286

19 Al-Ghazzawi K, Baum SH, Pflörtner R, *et al.* Evaluation of orbital lymphoproliferative and inflammatory disorders by gene expression analysis. *Int J Mol Sci* 2022;23(15):8609

20 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;52(3):531-538

21 Haradome K, Haradome H, Usui Y, *et al.* Orbital lymphoproliferative disorders (OLPDs): value of MR imaging for differentiating orbital lymphoma from benign OPLDs. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35(10):1976-1982

22 Martínez-de-Alegría A, Baleato-González S, García-Figueiras R, *et al.* IgG4-related disease from head to toe. *Radiographics* 2015;35(7):2007-2025

23 Inoue D, Zen Y, Sato Y, *et al.* IgG4-related perineural disease. *Int J Rheumatol* 2012;2012:401890

24 Sato Y, Notohara K, Kojima M, *et al.* IgG4-related disease: historical overview and pathology of hematological disorders. *Pathol Int* 2010;60(4):247-258

25 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(1):86-96

26 Goto H, Takahira M, Azumi A, *et al.* Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol* 2015;59(1):1-7

27 Umehara H, Okazaki K, Kawa S, *et al.* The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Mod Rheumatol* 2021;31(3):529-533

28 Notohara K, Kamisawa T, Fukushima N, *et al.* Guidance for diagnosing autoimmune pancreatitis with biopsy tissues. *Pathol Int* 2020;70(10):699-711

29 Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, *et al.* International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(7):1688-1699

30 Johnston J, Allen JE. IgG4-related disease in the head and neck. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;26(6):403-408

31 Zen M, Canova M, Campana C, *et al.* The kaleidoscope of glucocorticoid effects on immune system. *Autoimmun Rev* 2011;10(6):305-310

32 Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, *et al.* Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study. *Sci Rep* 2018;8(1):10262

33 Yoshifuji H, Umehara H. Glucocorticoids in the treatment of IgG4-related disease-Prospects for new international treatment guidelines. *Mod Rheumatol* 2023;33(2):252-257

34 Andrew NH, Gajdatsy A, Selva D. Intraorbital corticosteroid injection for the treatment of IgG4-related ophthalmic disease. *Br J Ophthalmol* 2016;100(5):644-647

35 Fukui S, Nakai T, Kawai S, *et al.* Advantages of an alternate-day glucocorticoid treatment strategy for the treatment of IgG4-related disease: a preliminary retrospective cohort study. *Medicine* 2022;101(39):e30932

- 36 Detiger SE, Karim AF, Verdijk RM, *et al.* The treatment outcomes in IgG4-related orbital disease: a systematic review of the literature. *Acta Ophthalmol* 2019;97(5):451-459
- 37 Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, *et al.* Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum* 2010;62(6):1755-1762
- 38 Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, *et al.* Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1171-1177
- 39 Wu A, Andrew NH, Tsirbas A, *et al.* Rituximab for the treatment of IgG4-related orbital disease: experience from five cases. *Eye (Lond)* 2015;29(1):122-128
- 40 Campochiaro C, Della-Torre E, Lanzillotta M, *et al.* Long-term efficacy of maintenance therapy with Rituximab for IgG4-related disease. *Eur J Intern Med* 2020;74:92-98
- 41 Chen TS, Figueira E, Lau OC, *et al.* Successful "medical" orbital decompression with adjunctive rituximab for severe visual loss in IgG4-related orbital inflammatory disease with orbital myositis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2014;30(5):e122-e125
- 42 Gummlich BPM, Seif Amir Hosseini A, Schwörer H. Budesonide with low-dose 6-mercaptopurine as a possible new treatment for IgG4-related sclerosing cholangitis and systemic IgG4-related disease: a case report. *Am J Case Rep* 2022;23:e938272
- 43 Ji ZF, Ma LY, Zhang LJ, *et al.* Prognostic factors in IgG4-related disease: a long-term monocentric Chinese cohort study. *Clin Rheumatol* 2021;40(6):2293-2300
- 44 Gupta N, Mathew J, Mohan H, *et al.* Addition of second-line steroid sparing immunosuppressants like mycophenolate mofetil improves outcome of Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD): a series from a tertiary care teaching hospital in South India. *Rheumatol Int* 2018;38(2):203-209
- 45 Della-Torre E, Campochiaro C, Bozzolo EP, *et al.* Methotrexate for maintenance of remission in IgG4-related disease. *Rheumatology* 2015;54(10):1934-1936
- 46 Luo X, Peng Y, Zhang PP, *et al.* Comparison of the effects of cyclophosphamide and mycophenolate mofetil treatment against immunoglobulin G4-related disease: a retrospective cohort study. *Front Med(Lausanne)* 2020;7:253
- 47 Wang YW, Zhao Z, Gao D, *et al.* Additive effect of leflunomide and glucocorticoids compared with glucocorticoids monotherapy in preventing relapse of IgG4-related disease: a randomized clinical trial. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50(6):1513-1520
- 48 Meng K, Lim MC, Poon MLM, *et al.* Low-dose 'boom-boom' radiotherapy for ocular lymphoma arising from IgG4-related ophthalmic disease: case report and literature review. *Eur J Ophthalmol* 2022;32(6):NP78-NP84
- 49 Lin YH, Yen SH, Tsai CC, *et al.* Adjunctive orbital radiotherapy for ocular adnexal IgG4-related disease: preliminary experience in patients refractory or intolerant to corticosteroid therapy. *Ocul Immunol Inflamm* 2015;23(2):162-167
- 50 Sabol RA, Bubenzer V, Moroz K, *et al.* Image-guided intensity-modulated radiation therapy for IgG4-related ophthalmic disease. *Case Rep Ophthalmol Med* 2020;2020:8873078