

IgG4 Associated Cholangiopathy: Diagnosis, Treatment, and Outcome

Amir Sadeghi¹, Hamid Mohaghegh Shalmani¹, Hamid Asadzadeh Aghdaei¹,
Mohammad Javad Ehsani Ardakani¹, Mohammad Reza Zali¹, Neda Rad^{1,*}

¹ Gastroenterology and Liver Diseases Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

ABSTRACT

IgG4-associated cholangitis (IAC) is a subgroup of IgG4-related disease, which is more common in elderly men. IAC is frequently coincident with autoimmune pancreatitis (AIP). However, some IAC cases do not have other organs involvement. The diagnosis of IAC is based on biochemical, radiological, and histological features. Among these, elevated serum levels of IgG4, extra- and intrahepatic biliary strictures (as visualized by cholangiography), lymphoplasmacytic infiltrations in the liver and bile duct tissue, and association with AIP are of key importance. IAC may mimic primary sclerosing cholangitis or cholangiocarcinoma (CC). It is classically a corticosteroid-responsive condition and corticosteroid is regarded as the initial treatment of choice in this disease. However, relapse following corticosteroid withdrawal is a frequent event.

Keywords: IgG4-associated Cholangitis; Autoimmune pancreatitis; Treatment; Diagnosis; Treatment outcome

please cite this paper as:

Sadeghi A, Mohaghegh Shalmani H, Asadzadeh Aghdaei H, Ehsani Ardakani MJ, Zali MR, Rad N. IgG4 Associated Cholangiopathy: Diagnosis, Treatment, and Outcome. *Govaresh* 2017;22:139-148.

*Corresponding author:

Neda Rad

Gastroenterology and Liver Diseases Research
Center, Research Institute for Gastroenterology
and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of
Medical Sciences, Tehran, Iran

Tel: + 98 21 22432525

Fax: + 98 21 22432517

E-mail: neda_raad94@yahoo.com

Received: 05 May 2017

Edited: 11 Aug. 2017

Accepted: 12 Aug. 2017

تشخیص، درمان و پیش آگهی کلانژیوپاتی های مرتبط با IgG4

امیر صادقی^۱، حمید محقق شلمانی^۱، حمید اسدزاده عقدایی^۱، محمدجواد احسانی اردکانی^۱، محمدرضا زالی^۱، ندا راد^{۱*}

^۱ مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، پژوهشکده بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

کلانژیوپاتی مرتبط با IgG4^۱ زیرگروهی از بیماریهای همراه با IgG4 است که بیشتر در مردان مسن دیده می شود. IAC معمولاً با پانکراتیت خودایمنی همراهی دارد، هرچند در برخی موارد IAC، درگیری اعضای دیگر دیده نمی شود. تشخیص IAC بر اساس یافته های بیوشیمیایی، رادیولوژی و بافت شناسی است. در میان این موارد، سطح سرمی IgG4 افزایش یافته، تنگی های داخل و خارج کبدی، ارتشاح لنفوپلاسماسیت ها در بافت کبد و مجاری صفراوی و ارتباط با پانکراتیت خودایمنی از نکات تشخیصی کلیدی هستند. تشخیص افتراقی های مهم IAC، شامل کلانژییت اسکروزان اولیه و کلانژیوکارسینوم هستند. IAC معمولاً به درمان با کورتیکواستروئید پاسخ می دهد و کورتیکواستروئیدها در حال حاضر درمان اولیه انتخابی این بیماری هستند هرچند موارد عود بیماری به دنبال قطع کورتیکواستروئید گزارش شده است. در این مقاله مروری، در مورد کلانژیوپاتی مرتبط با IgG4 بحث می شود.

کلید واژه: کلانژیوپاتی مرتبط با IgG4، پانکراتیت خودایمنی، درمان، تشخیص، پیامد درمان

گوارش/ دوره ۲۲، شماره ۳/ پاییز ۱۳۹۶/ ۱۴۸-۱۳۹

1. Immunoglobulin G4-Associated Cholangitis (IAC)

مرتبط با IgG4 از قبیل التهاب غدد اشکی، التهاب غدد بزاقی و فیبروز خلف صفاقی همراهی دارد. این همراهی در تشخیص صحیح موارد IAC کمک کننده است. هرچند در همه موارد دیده نمی شود و در تعدادی موارد فقط درگیری سیستم صفراوی وجود دارد. (۷) IAC بیشتر در مردان بالای ۶۰ سال دیده می شود. (۸)

علائم:

بیشترین علائم و نشانه های بالینی بیماری زردی (۷۷٪)، کاهش وزن (۵٪)، درد شکم (۲۶٪)، مدفوع چرب (۱۵٪) و دیابت تازه تشخیص داده شده (۸٪) هستند. (۶) IAC معمولاً مجاری صفراوی بزرگ را درگیر می کند، درگیری مجاری صفراوی محیطی غیرمعمول است و تقریباً همیشه با ضایعات مجاری بزرگ همراهی دارد. (۹)

تشخیص:

تشخیص IAC براساس یافته های آزمایشگاهی، رادیولوژی، بافت شناسی و به خصوص همراهی با سایر بیماریهای مرتبط با IgG4 است.

۱- یافته های آزمایشگاهی:

بیشترین یافته آزمایشگاهی، افزایش سطح IgG4 سرم است. (۱۰ و ۱۱) سایر یافته های آزمایشگاهی شایع اما غیراختصاصی عبارتند از افزایش IgG (۷۰-۹۰٪)، آنتی نوکلئار آنتی بادی (۴۰-۵۰٪)، فاکتور روماتوئید (۲۰٪) و آئوزینوفیلی (۱۵-۲۵٪). (۱۱ و ۱۰)

افزایش سطح IgG4 سرم برای IAC اختصاصی نیست، چون در بیماریهای دیگری مانند درماتیت آتوپیک، پمفیگوس، آسم،^۱ PSC و

2. Primary Sclerosing Cholangitis

زمینه و هدف:

اختلالات مرتبط با IgG4 به وسیله التهاب اعضای درگیر مانند پاروتید، پانکراس، غدد بزاقی و افزایش IgG4 سرم مشخص می شوند. درگیری مجاری صفراوی به عنوان کلانژییت اسکروزان مرتبط با IgG4 یا کلانژییت مرتبط با IgG4 (IAC) نامیده می شود. بیماران IAC سطح افزایش یافته ای از IgG4 سرم همراه با ارتشاح فراوان پلاسماسل های حاوی IgG4 و فیبروز گسترده در دیواره مجاری صفراوی دارند. (۲ و ۱) IAC در موارد زیادی با پانکراتیت خود ایمنی^۱ (AIP) همراهی دارد و این همراهی در حدود ۹۲ تا ۹۵ درصد موارد دیده می شود در حالی که ضایعات خارج پانکراسی در ۷۴ تا ۸۴ درصد موارد IAC دیده می شوند. (۳-۶) این همراهی یافته سودمندی در افتراق IAC از سایر درگیریهای دستگاه صفراوی است. IAC گاهی اوقات با دیگر بیماریهای سیستمیک

1. Autoimmune pancreatitis (AIP)

*نویسنده مسئول: ندا راد

مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، پژوهشکده بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۲۵

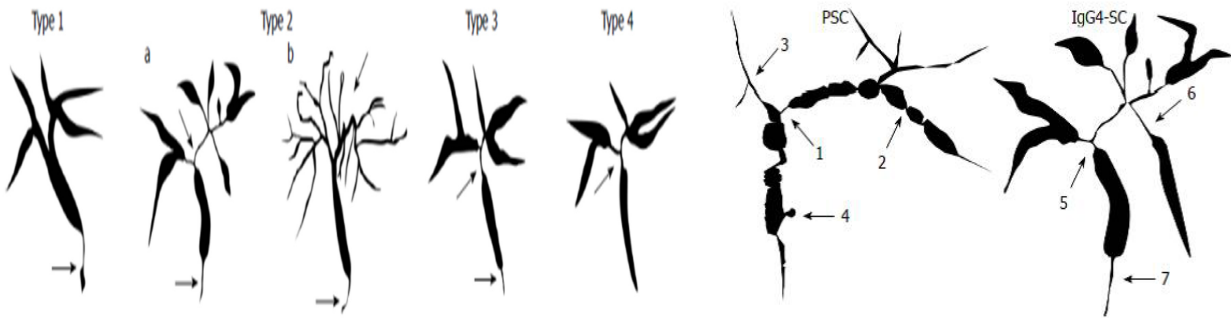
نمبر: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۱۷

پست الکترونیک: neda_raad94@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۶/۲/۱۵

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۶/۵/۲۰

تاریخ پذیرش: ۹۶/۵/۲۱



شکل ۲: طبقه بندی کلانژیوگرافی کلانژیت اسکروزان مرتبط با IgG4 (۱۹) تیپ ۱: تنگی محدود به قسمت تحتانی مجرای صفراوی مشترک است. تیپ ۲: تنگی منتشر در مجاری صفراوی داخل و خارج کبدی که خود به ۲ دسته تقسیم می شود: ۲a: تنگی مجاری صفراوی داخل کبدی با دیلاتاسیون قبل تنگی، ۲b: تنگی مجاری صفراوی داخل کبدی بدون اتساع قبل تنگی و کاهش شاخه های مجاری صفراوی، تیپ ۳: تنگی در ناف کبد و قسمت تحتانی مجرای صفراوی مشترک، تیپ ۴: تنگی فقط در ناف کبد

شکل ۱: تصویری شماتیک از یافته های کلانژیوگرافی کلانژیت اسکروزان اولیه در مقایسه با کلانژیت اسکروزان مرتبط با IgG4 (۱۸) کلانژیت اسکروزان مرتبط با IgG4 نشان دهنده تنگی های طولی و قطعه ای در قسمت تحتانی مجرای صفراوی مشترک است، PSC نشان دهنده تنگی های باند شکل (1-2mm)، ظاهر دانه تسبیچی (تنگی های حلقوی و کوتاه همراه با قطعات کمی متسع یا نرمال)، نمای درخت هرس شده و دیورتیکول است. ۱- تنگی های باند شکل، ۲- نمای دانه تسبیچی، ۳- نمای درخت هرس شده ۴- دیورتیکول، ۵- تنگی های قطعه ای، ۶- تنگی طولی با اتساع قبل تنگی و ۷- تنگی قسمت تحتانی مجرای صفراوی مشترک.

مشخصه IAC است، (۱۸) یافته های تیپیک PSC شامل تنگی کوتاه نواری شکل، ظاهر دانه تسبیچی، نمای درخت هرس شده و دیورتیکول در IAC دیده نمی شوند (شکل ۱). (۱۸)

نمای کلانژیوگرافی IAC به چهار نوع تقسیم می شود: (شکل ۲) (۱۹) تیپ ۱: باید از پانکراتیت مزمن، سرطان پانکراس و کلانژیوکارسینوم افتراق داده شود.

تیپ ۲: باید از PSC افتراق داده شود.

تیپ ۳ و ۴: تقلید کننده کلانژیوکارسینوم هستند.

با این حال، تعدادی از موارد IAC وجود دارد که یافته های کلانژیوگرافی مطابق با هیچکدام از موارد بالا را ندارند. (۱۹)

۴- یافته های تصویربرداری:

مشخصات رادیولوژی IAC در اولتراسونوگرافی (US)، سی تی اسکن (CT)، MRI، اولتراسونوگرافی آندوسکوپی (EUS) و اولتراسونوگرافی داخل مجاری (IDUS)، شامل ضخیم شدن قرینه و دایره ای شکل دیواره مجاری صفراوی، سطح صاف بیرونی و حاشیه های داخلی و یک اکوی داخلی یکدست است. (۲۰-۲۲)

بیشترین یافته IDUS در بیماران IAC، ضخیم شدن دیواره مجاری صفراوی است. این یافته محدود به منطقه تنگی نیست و در مناطق بدون تنگی که به نظر در کلانژیوگرافی طبیعی هستند نیز دیده می شود. (۲۲) ناتویو^۳ و همکاران (۲۲) نشان دادند که هیچکدام از بیماران مبتلا به کلانژیوکارسینوم، دیواره مجاری صفراوی ضخیم تر از ۱ mm در نواحی بدون تنگی نداشتند. در نتیجه پیشنهاد کردند که ضخامت دیواره مجاری صفراوی بیشتر از یک میلی متر در نواحی طبیعی کلانژیوگرام بهترین حد افتراق بین IAC و کلانژیوکارسینوم است.

2. Natioh

تعدادی از بدخیمی ها مانند سرطان پانکراس و کلانژیوکارسینوم مشاهده می شود. (۱۳ و ۱۲) افزایش سطح IgG4 سرم در ۷-۹ درصد بیماران PSC دیده می شود. سطح IgG4 سرم بیشتر از ۱۳۵ mg/dl در افتراق IAC از سرطان پانکراس و PSC مفید است. (۱۴)

سطح IgG4 سرم بیشتر از ۲ برابر حداکثر نرمال (بیشتر از ۲۸۰ میلی گرم/دسی لیتر) در افتراق IAC از کلانژیوکارسینوم سودمند است. در سطح سرمی IgG4 بیش از چهار برابر حداکثر نرمال ویژگی تشخیصی IAC به ۱۰۰٪ می رسد سطح IgG4 سرمی بالاتر پیشگویی کننده احتمال بالاتر درگیری دستگاه صفراوی است. (۱۳)

در مطالعه ای از کامی ساوا^۱ و همکاران، (۱۵) در مواردی از AIP که سطح سرمی IgG4 بیشتر یا مساوی ۲۲۰ میلی گرم/دسی لیتر داشتند، شیوع IAC و کله سیستیت بیشتر از مواردی بود که سطح سرمی IgG4 پایین تر داشتند.

۲- یافته های آندوسکوپی پای:

تصاویر آندوسکوپی غیر طبیعی از پای بزرگ و کوچک شامل تورم، بزرگی و اتساع عروق در گروهی از مبتلایان به IAC دیده می شود. این یافته ها در افتراق IAC و PSC کمک کننده هستند. هرچند این یافته ها بعد درمان با کورتیکواستروئید بهبود می یابند. (۱۶)

۳- یافته های کلانژیوگرافی:

IAC همراه با AIP معمولاً به صورت تنگی قسمت تحتانی مجرای صفراوی مشترک دیده می شود. این تنگی ممکن است به وسیله ضخیم شدن مجاری صفراوی به علت التهاب یا ورم ناشی از پانکراس ایجاد شود. (۱۷) وجود تنگی های طولی بیش از ۱۰ میلی متر و اتساع قبل تنگی، وجه

1. Kamisava

سلول های بدخیم در نمونه مجاری صفراوی در طی کلانژیوسکوپی از تشخیص IAC و رد تشخیص کلانژیوکارسینوم حمایت می کند، هرچند اثبات تشخیص IAC فقط براساس این یافته ها امکان پذیر نیست. (۲۷ و ۲۳ و ۲۶)

درمان آزمایشی با کورتیکواستروئید:

به دست آوردن نمونه بافتی برای تشخیص همیشه آسان نیست و توصیه بر این است که درمان قبل از تشخیص بافتی شروع نشود، اما در تعدادی موارد، درمان آزمایشی با کورتیکواستروئید لازم است. (۳۱) این روش تشخیصی باید برای مواردی به کار رود که تاثیر درمان با کورتیکواستروئید می تواند به وسیله روش های تصویربرداری ارزیابی شود. (۳۱)

در درگیری ناف کبد، چون حساسیت تشخیص بافت شناسی پایین است، یک دوره درمان آزمایشی با کورتیکواستروئید، در صورتی که بیمار یافته های تصویربرداری مطرح کننده IAC (ضخیم شدن دیواره مجاری صفراوی که در کلانژیوگرام طبیعی به نظر می رسند) در کنار نتایج بافت شناسی یا سلول شناسی غیر تشخیصی، سطح IgG4 سرمی نرمال یا همراهی با AIP دارد، می تواند سودمند باشد. (۳۱)

اگر تشخیص IAC تیپ ۲ نتواند با روش های دیگر اثبات شود، یک دوره درمان آزمایشی با کورتیکواستروئید توصیه شده است. (۳۱) وقتی از درمان کورتیکواستروئید به عنوان روش تشخیص برای AIC استفاده می کنیم، باید توجه کنیم که AIC در مراحل پیشرفته ممکن است به درمان کورتیکواستروئید پاسخ ندهد، چون این موارد AIC، فیبروز قابل توجه ولی التهاب به نسبت کمتری را نشان می دهند. (۳۲)

سودمندی درمان با کورتیکواستروئید باید با احتیاط بررسی شود چون تعدادی از ضایعات بدخیم ممکن است بعد دریافت کورتیکواستروئید بهبود یابند. (۳۳)

معیارهای تشخیصی:

در بیماران با تنگی قطعه ای یا منتشر مجاری صفراوی، در حضور AIP ثابت شده، تشخیص IAC قطعی است، در حالی که در صورت عدم وجود AIP، برخورد تشخیصی براساس تصویر کلانژیوگرافی مشکل است. در درگیری التهابی مجرای صفراوی مشترک، وقتی ارزیابی سلول شناسی یا بافت شناسی برای بدخیمی منفی است، در صورت وجود سطح IgG4 سرمی افزایش یافته و حضور سلول های حاوی IgG4 در نمونه برداری مجاری صفراوی، تشخیص IAC مطرح می شود و درمان باید شروع شود، ولی در صورتی که سطح IgG4 سرم نرمال باشد و یافته بافت شناسی منطبق با IAC وجود نداشته باشد درمان آزمایشی با کورتیکواستروئید مفید خواهد بود. وقتی درگیری منتشر مجاری داخل و خارج کبدی وجود دارد و شواهد بالینی و رادیولوژی به نفع PSC نباشد و بعلاوه سطح سرمی IgG4 بالا باشد، تشخیص IAC مطرح می شود. در این موارد اگر سطح IgG4 سرم طبیعی باشد نمونه برداری کبد کمک کننده خواهد بود، ولی اگر نمونه برداری کبد تشخیصی نباشد درمان آزمایشی با کورتیکواستروئید اندیکاسیون خواهد داشت. (۳۴)

۵- یافته های کلانژیوسکوپی:

نمای طبیعی کلانژیوسکوپی مجاری صفراوی از تشخیص IAC حمایت می کند. نمای واضح و عروقی کلانژیوکارسینوم در کلانژیوسکوپی گاهی اوقات در افتراق کلانژیوکارسینوم از IAC مفید است. (۲۳)

۶- یافته های بافت شناسی:

استاندارد طلایی برای تشخیص بیماریهای مرتبط با IgG4، بافت شناسی است. (۲۳ و ۱۱) تشخیص IAC تنها که همراهی با پانکراتیت ندارد مورد بحث است. در این موارد حتی در حضور IgG4 سرمی بالا، اثبات بافت شناسی توصیه شده است. (۲۳ و ۱۱)

تصاویر پاتولوژی بیماریهای مرتبط با IgG4 به صورت زیر است. (۲۴ و ۲۳ و ۱۱)

۱- ارتشاح لنفوپلاسماتیک منتشر

۲- فیبروز موجی شکل

۳- فلیبیت انسدادی

۴- ارتشاح ائوزینوفیلی

۵- تعداد پلاسماسل های IgG4 مثبت

رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای IgG4 قبل شروع درمان لازم است. برای تشخیص IAC نیاز به وجود بیشتر از ۱۰ سلول IgG4 مثبت در هر میدان میکروسکوپی با قدرت بالا در داخل و اطراف مجاری صفراوی است. اگرچه، ارتشاح پلاسماسل های IgG4 مثبت با تعداد کمتر در بیماران PSC و کلانژیوکارسینوم دیده شده است و در نتیجه تشخیص قطعی IAC فقط براساس این موارد نمی تواند باشد. (۲۵)

در IAC درگیری التهابی اساساً در ناحیه زیر مخاط دیواره مجاری صفراوی دیده می شود و مخاط مجاری صفراوی سالم باقی می ماند، بنابراین تشخیص بافت شناسی بستگی به وجود بافت زیر مخاط در نمونه گرفته شده دارد. (۲۶)

۳ روش برای تشخیص بافت شناسی IAC وجود دارد:

نمونه برداری آمپول واتر روشی آسان و غیرتهاجمی است و به خصوص برای بیمارانی که در آندوسکوپی تورم آمپول دارند، مفید است. (۲۷) روش دیگر تشخیصی، نمونه برداری سوزنی کبد است که به طور ویژه وقتی سیستم مجاری صفراوی داخل کبدی در کلانژیوگرام غیرطبیعی است، سودمند است. (۲۸ و ۲۹)

بیشترین یافته شایع نمونه برداری کبد، ارتشاح پلاسماسل های IgG4 مثبت داخل فضاهای پورت کوچک محیطی است، اما فیبروز پیشرفته یا سیروز نادر است. (۲۹ و ۶)

تعداد پلاسماسل های محتوی IgG4 در IAC بیشتر از سایر بیماریهای کبدی شامل PSC، PBC، هپاتیت خودایمنی و هپاتیت های ویروسی مزمن است و با سطح IgG4 سرم و پاسخ به درمان کورتیکواستروئید ارتباط دارد. (۲۷)

آخرین روش، نمونه برداری مجاری صفراوی است. (۲۷) این روش دشوار است، ولی برای تعیین یافته های مشخص، شامل فیبروز موجی شکل و فلیبیت انسدادی مناسب است. (۲۲)

ارتشاح فراوان و قابل مشاهده پلاسماسل های حاوی IgG4 و فقدان

جدول ۱. مقایسه Japanese diagnostic Criteria (۳۵) و HISORt Criteria (۶)

Criteria	Histology of bile duct	Imaging of bile duct	Serology	Other organ involvement	Response to steroid therapy
HISORt Criteria	Lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis on resection specimens (lymphoplasmacytic infiltrate with > 10 IgG4-positive cells/hpf within and around bile ducts with associated obliterative phlebitis and storiform fibrosis)	One or more strictures involving intrahepatic, proximal extrahepatic, or intrapancreatic bile ducts Fleeting/migrating biliary strictures	Increased levels of serum IgG4	Pancreas: classic features of AIP on imaging or histology; suggestive pancreatic imaging findings: focal pancreatic mass/enlargement without pancreatic duct dilatation, multiple pancreatic masses, focal pancreatic duct stricture without upstream dilatation, pancreatic atrophy Retroperitoneal fibrosis Renal lesions: single or multiple parenchymal low-attenuation lesions (round, wedge-shaped, or diffuse patchy) Salivary/lacrimal gland enlargement	Normalization of liver enzyme levels or resolution of stricture
Japanese Criteria	a. Marked lymphocytic and plasmacyte infiltration and fibrosis b. Infiltration of IgG4-positive plasma cells: > 10 IgG4-positive plasma cells/HPF c. Storiform fibrosis d. Obliterative phlebitis	diffuse or segmental narrowing of the intrahepatic and/or extrahepatic bile duct associated with the thickening of the bile duct wall	elevated serum IgG4 concentrations (≥ 135 mg/dl)	Coexistence of autoimmune pancreatitis, IgG4-related dacryoadenitis/sialadenitis, or IgG4-related retroperitoneal fibrosis	effectiveness of steroid therapy

تشخیص افتراقی:

IAC ممکن است علائم و نشانه های کلانژیت اسکروزان اولیه یا کلانژیوپانکراسیونوم را تقلید کند. همچنین، رد کلانژیت های اسکروزان ثانویه ای که به وسیله اختلالاتی با پاتوژنز آشکار ایجاد می شوند، لازم است.

از نظر بالینی، در یک فرد جوان کمتر از ۴۰ سال و سابقه بیماریهای التهابی روده، PSC مطرح می باشد. (۳۶) در حالی که IAC، بیشتر در افراد مسن و با دیگر ضایعات اسکروزان، شامل AIP و فیروز خلف صفاقی دیده می شود. برخلاف PSC، بیماری بیشتر در مردان مسن و با علائم اولیه زردی انسدادی و درد شکم ظاهر می شود. علی رغم PSC، زردی یک علامت شایع در IAC است.

IAC به ندرت با بیماریهای روده همراهی دارد. (کمتر از ۱۰ درصد موارد). (۳۷) انواع بدون درگیری پانکراس ممکن است در همراهی با کولیت اولسروز دیده شوند. (۳۸)

شمارش اتوزینوفیل های خون محیطی به طور چشمگیری در PSC بالاتر از IAC است. درحالیکه سطح IgG4 سرم در IAC بالاتر است. (۳۹) به طور معمول، IgG4 (۹۰-۸۰٪)، RF و ANA معمولاً در IAC مثبت هستند، در حالی که PANCA حساسیت بالایی (۸۰٪) برای PSC دارد. (۴۰ و ۱۸)

نمونه برداری مجاری صفراوی در درگیری ناف کبد لازم است. در مواردی که نتیجه نمونه برداری از نظر بدخیمی منفی باشد، ما می توانیم از IDUS یا اندازه گیری IgG4 سرم استفاده کنیم، اگر ضخامت دیواره مجاری صفراوی که ظاهر نرمال دارد در IDUS بیشتر از ۱ mm باشد یا سطح IgG4 سرم بالا باشد پاسخ به کورتیکواستروئید تشخیصی است. (۳۴)

پاسخ به کورتیکواستروئید به صورت کاهش سطح IgG4 سرم و بهبود تنگی صفراوی و امکان خارج سازی استنت صفراوی بعد ۴ هفته از قطع کورتیکواستروئید، مشخص می شود. (۶)

مواردی که به درمان آزمایشی کورتیکواستروئید پاسخ ندهند، قدم بعدی تشخیصی جراحی است. (۳۴)

ارتباط با AIP و درگیری سایر اعضای بدن پارامترهای تشخیصی مفیدی در تمام انواع IAC است.

چندین معیار تشخیصی برای بیماری ارائه شده است که معروف ترین آنها Japanese clinical diagnostic Criteria (۳۵) و HISORt Criteria (۶) می باشند. این دو معیار براساس یافته های بافتشناسی، تصویربرداری، سربولوژی، درگیری سایر اعضا و پاسخ به استروئید طراحی شده اند که نظیرمعیارهای فوق در AIP است. جدول ۱ مقایسه ای از این دو معیار را نشان می دهد.

در هیچ یک از بیماران PSC بعد درمان با استروئید دیده نشد، اما همه بیماران IAC با درمان کورتیکواستروئید بهبود یافتند و در کلانژیوگرافی رفع تنگی را نشان دادند.

کلانژیوکارسینوم:

کلانژیوکارسینوم ناف کبد تشخیص افتراقی مهم و مشکل IAC است. (۴۵) به خصوص در بیمارانی که AIP ندارند. در مطالعه ای از اردوگان^۴ و همکاران، (۴۶) ۱۸۵ بیماری که تحت زرکسیون کبد با تشخیص احتمالی کلانژیوکارسینوم ناف کبد قرار گرفته بودند، ۱۷٪ آنها هیچ شواهدی از بدخیمی نداشتند و حدود ۵۰٪ موارد تشخیص بافت شناسی مطابق با IAC داشتند.

در کلانژیوکارسینوم ناف کبد زردی انسدادی شایع است و سطح بیلی روبین سرم بالاتر می باشد. زردی انسدادی متغیر در طی سیر بالینی بیماران IAC دیده می شود. (۷) سطح IgG4 سرم می تواند به طور خفیفی در کلانژیوکارسینوم افزایش یابد، اما سطح بیشتر از ۲ برابر حداکثر نرمال مطرح کننده IAC است. (۱۳)

سطح CA ۱۹-۹ سرم به طور چشمگیری در بیماران مبتلا به کلانژیوکارسینوم ناف کبد بالاتر است، ولی تعدادی از بیماران IAC نیز سطح CA ۱۹-۹ سرمی افزایش یافته ای دارند. (۴۷ و ۴۶) بدین ترتیب تومورمارکرهای سرم به نظر نمی رسد به افتراق بین IAC و کلانژیوکارسینوم ناف کبد کمک کنند. (۴۷)

تصویر رادبولوژی IAC گاهی اوقات شبیه کلانژیوکارسینوم ناف کبد است. در مطالعه تاباتا^۵ و همکاران، (۴۷) تنگی مجاری صفراوی در ERCP به طور برجسته تری در کلانژیوکارسینوم ناف کبد به نسبت IAC دیده شد.

بررسی بافت شناسی برای تعیین ارتشاح سلول های حاوی IgG4 در بیماران بدون AIP لازم است. افتراق بالینی-آسیب شناسی بیماری های مرتبط با IgG4 از بدخیمی مهم است، چون واکنش IgG4 اغلب در بدخیمی نیز اتفاق می افتد به علاوه بدخیمی های مجاری صفراوی با یک واکنش IgG4 مشخص مخاط صفراوی در هر دو منطقه غیر بدخیم و بدخیم همراه هستند. (۴۸)

اوهارو^۶ و همکاران گزارش کردند (۳۵) که در بیماران مبتلا به کلانژیوکارسینوم، به جز کلانژیوکارسینومهای داخل کبدی، ۴۳٪ موارد بیشتر از ۱۰ سلول حاوی IgG4 در هر میدان میکروسکوپی با قدرت بالا و ۹٪ موارد ارتشاح مشخص سلولهای حاوی IgG4 بیشتر از ۵۰ سلول در هر میدان میکروسکوپی با قدرت بالا را نشان دادند.

در مطالعه رشک^۷ و همکاران (۵۰) در ۶ مورد از ۱۹ بیمار با کلانژیوکارسینوم ناف کبد، IgG4 بافتی مثبت گزارش شد (۲۰٪ سلول حاوی IgG4 در هر میدان میکروسکوپی با قدرت بالا).

فلبیت انسدادی ایجاد شده به وسیله سلولهای حاوی IgG4 و فیبروز مومی شکل مشخصه IAC هستند.

در مطالعه کوبوتا^۱ و همکاران، (۴۱) تورم پایی در ۶۳٪ بیماران مبتلا به IAC دیده شد، ولی تورم پایی در بیماران PSC مشاهده نشد.

ناکازاوا^۲ (۱۸) گزارش کرد که تنگی های باند شکل، تصاویر درخت هرس شده و نمای دانه تسبیحی و تشکیل دیورتیکول بیشتر در PSC دیده می شود، درحالی که تنگی های قطعه ای، تنگی های طولی با اتساع قبل تنگی و تنگی انتهای مجرای صفراوی مشترک در تصاویر کلانژیوگرافی در IAC شایع است (شکل ۱).

در PSC، فیبروز انسدادی علت اصلی تنگی صفراوی است که باعث تنگی های کوتاه می شود، درحالی که در IAC ارتشاح شدید داخل مجاری صفراوی علت اصلی تنگی صفراوی می باشد که باعث ایجاد تنگی های طولی می گردد. در CT اسکن و MRI دیواره مجاری صفراوی در IAC ضخیم تر از بیماران PSC است. (۴۲)

یافته IDUS شامل ضخیم شدن دیواره که در مجاری صفراوی دارای تنگی دیده می شود برای افتراق IAC از کلانژیوکارسینوم مفید است. (۴۳) در کلانژیوسکوپی، لایه مخاطی مجاری صفراوی در IAC نسبتاً سالم است، ولی در PSC از هم گسیختگی و زخمی شدن این لایه دیده می شود. (۳۰) مجاری صفراوی بزرگی که در IAC مبتلا هستند التهاب تمام جداری همراه با فیبروز مومی شکل و فلبیت انسدادی را نشان می دهند، درحالی که در بیماران PSC گسترش التهاب به طرف داخل مجرا با تغییرات زخم های سطحی یا تغییرات گزانتوگرانولوماتوس دیده می شود. مخاط صفراوی دست نخورده یک نمای تیپیک در IAC است. پلاسماسل های حاوی IgG4 در مجاری صفراوی مبتلا به PSC کم هستند و سمت داخل مجاری صفراوی شامل سلول های اپی لیال لایه صفراوی ترجیحاً در PSC، در مقایسه با IAC، درگیر می باشد.

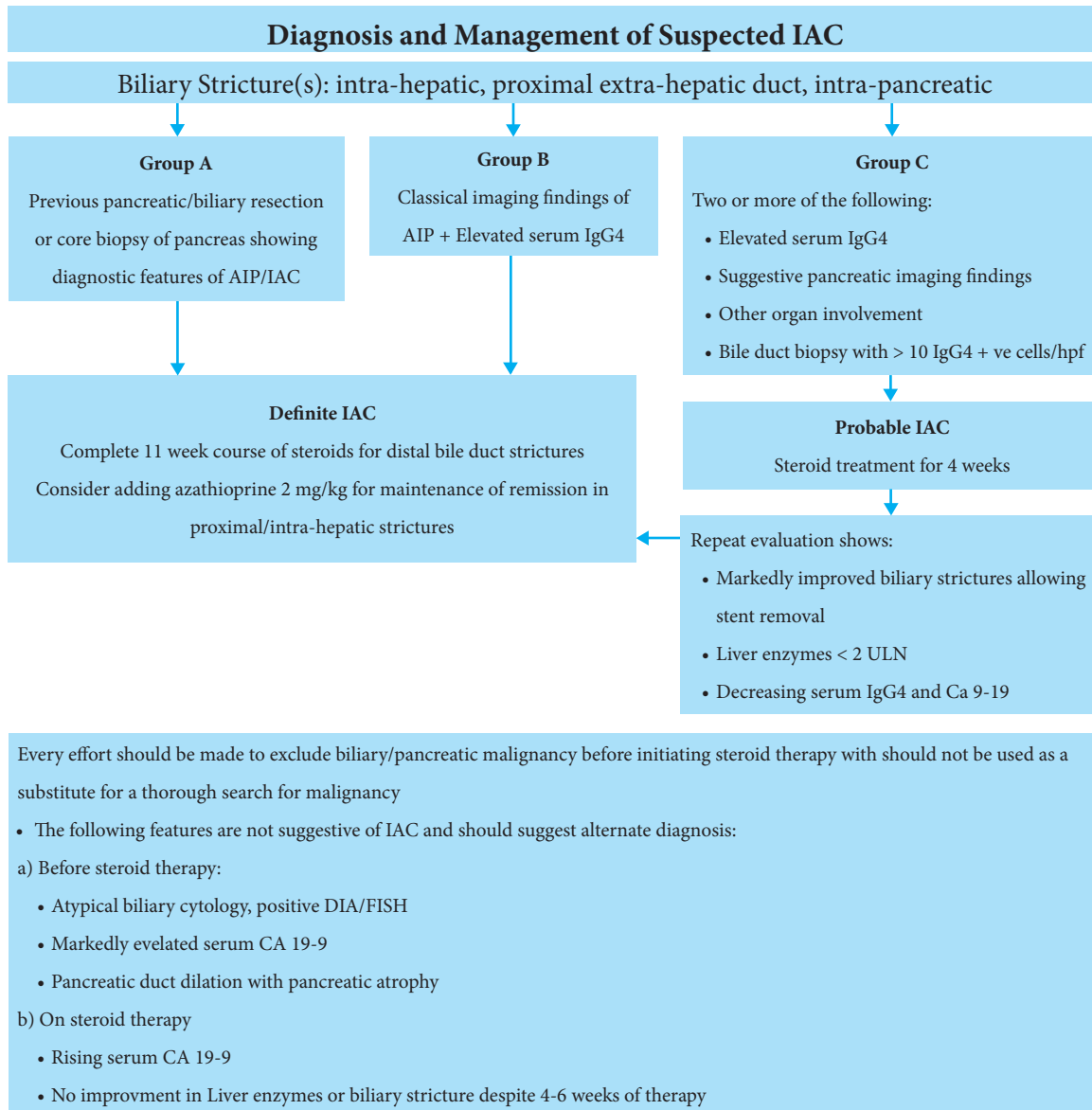
نمونه برداری کبد برای افتراق از PSC مفید است. ارتشاح پلاسماسل های حاوی IgG4 یا حضور گره های التهابی در اطراف پورت در نمونه کبد، مطرح کننده IAC است، درحالی که کاهش مجاری و فیبروز متحدالمرکز اطراف مجاری به طور شایع در PSC دیده می شود. (۲۷ و ۹) در مطالعه نشینو^۳ و همکاران، (۳۹) نمونه برداری کبد که نشان دهنده کلانژییت فیبروز دهنده انسدادی باشد فقط در نمونه های PSC دیده شد و هیچ تغییر فیبروز پیشرفته ای در نمونه های IAC دیده نشد. درحالی که ارتشاح پلاسماسل های حاوی IgG4 در کبد به طور چشمگیری در IAC بیشتر از PSC بود.

نتایج دو مطالعه (۲۹ و ۴۴) پیشنهاد کردند که در درگیری کبدی PSC، گاهی اوقات درجات متوسطی از ارتشاح پلاسماسل های حاوی IgG4 cell/HPF < ۱۰ (۱۰ سلول در هر میدان میکروسکوپی با قدرت بالا) دیده می شود، ولی به ندرت ارتشاح بیشتر از ۱۰۰ سلول در هر میدان میکروسکوپی در اطراف مجاری صفراوی بزرگ وجود دارد.

تشخیص بافت شناسی IAC فقط براساس تعداد سلولهای IgG4 مثبت کافی نیست و پاسخ درمانی به کورتیکواستروئید هم می تواند سودمند باشد. نشینو و همکاران (۳۹) نشان دادند که بهبود در تصاویر کلانژیوگرافی

4. Erdogan
5. Tabata
6. Ohara
7. Resheq

1. Kobuta
2. Nakazava
3. Nishino



شکل ۳: الگوریتم تشخیص و درمان کلانژیت اسکروزان مرتبط با IgG4 (۶)

کامل طولانی مدت بعد ۳ ماه درمان گزارش شده است. (۶) اگرچه گسترش بیماری ممکن است روی پاسخ طولانی مدت تأثیر بگذارد. در مایو کلینیک از ۳۰ بیمار، که به طور اولیه با کورتیکواستروئید درمان شدند، ۲۹ بیمار (۹۷٪) به درمان پاسخ دادند و تنگی صفاوی بهبود یافت. آنزیم های کبد در ۱۸ بیمار (۶۰٪) طبیعی شدند. (۶) عود بیماری به دنبال قطع کورتیکواستروئید معمولاً در طی ۶ ماه بعد قطع کورتیکواستروئید دیده می شود.

هرچند این یافته ها باید از درگیری عروقی به وسیله سلولهای بدخیم و تغییرات دسموپلاستیک در کلانژیوکارسینوم خارج کبدی افتراق داده شوند.

درمان:

IAC به طور تیبیک به کورتیکواستروئید پاسخ می دهد. درمان سرکوب کننده ایمنی تأثیر مشخصی روی فعالیت IAC دارد و بهبود

کلانژیوگرافی در تیپ ۴-۲ غیرمعمول است. بیماران در طی درمان با استروئید باید به طور منظم از نظر سپسیس و کلانژییت بررسی شوند. بهبود کلینیکی و کلانژیوگرافی باید ۶-۴ هفته بعد شروع درمان دیده شود. توصیه می شود مطالعات تصویربرداری (CT, MRCP, ERCP) همراه باتست های خونی ۶ هفته بعد درمان تکرار شوند. عدم پاسخ به درمان بعد ۶ هفته ممکن است به علت فیبروز و کم بودن التهاب یا مطرح بودن تشخیص دیگری باشد. (۵۵و۵۴)

پیش آگهی طولانی مدت:

غزالی و همکاران (۶) گزارش کردند که ۴ تا از ۵۳ بیمار آنها دچار افزایش فشار وریدپورت و فیبروز کبدی در سیر بیماری شدند. زردی مقاوم بدون درمان با کورتیکواستروئید باعث نارسایی کبد می شود و بدین ترتیب نیاز به پیوند کبد ارتوتوپیک را ایجاد می کند. پرسش حل نشده دیگر این هست که آیا IAC خطر بدخیمی را افزایش می دهد؟ مطالعات اخیر پیشنهاد کردند بروز بدخیمی در بیماران IAC نسبت به گروه کنترل مشابه از نظر سن و جنس در سه سال اول به طور چشمگیر بالاتر نیست. اگرچه مطالعات بیشتری برای روشن کردن پیامد طولانی مدت IAC لازم است. (۵۶)

بیماران با بیماری داخل یا خارج کبدی در مقایسه با بیماران با تنگی منفرد انتهای مجاری صفراوی، تمایل بیشتری برای عود بعد توقف درمان دارند. (۶)

کورتیکواستروئیدها درمان ابتدایی انتخابی در این بیماران هستند و مقدار تجویزی معادل با بیماران AIP است و معمولاً از پردنیزولون با دوز ۰/۵-۰/۶ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن روزانه استفاده می شود. (۵۱)

آزاتیوپرین در مقادیر بالا تا ۲ mg/kg/d در بیماران با تنگی داخل کبدی و در آنهایی که دچار عود در طی درمان یا بعد درمان کورتیکواستروئید می شوند، به کار می رود.

درصد چشمگیری از بیماران IAC نیاز به تعبیه استنت صفراوی موقت برای بهبود کلستار دارند. (۵۲و۶)

ریتوکسیماب به طور موفقیت آمیزی در درمان بیمارانی که به کورتیکواستروئید ۶-مرکاپتوپورین پاسخ نداده اند استفاده شده است. (۵۳) غزالی^۱ و همکاران الگوریتم مفیدی را برای تشخیص و درمان IAC ارائه کرده اند (شکل ۳). (۶)

پیگیری:

استروئید درمان اصلی بیماری است. بهبود خودبخودی تغییرات

1. Ghazale

REFERENCES:

- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732-8.
- Zen Y, Harada K, Sasaki M, Sato Y, Tsuneyama K, Haratake J, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *Am J Surg Pathol* 2004;28:1193-203.
- Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006;41:1197-205.
- Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Tanaka H, et al. Clinical significance of extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2010;39:e1-e5.
- Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011;40:352-8.
- Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008;134:706-15.
- Hamano H, Kawa S, Uehara T, Ochi Y, Takayama M, Komatsu K, et al. Immunoglobulin G4-related lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis that mimics infiltrating hilar cholangiocarcinoma: part of a spectrum of autoimmune pancreatitis? *Gastrointest Endosc* 2005;62:152-7.
- Loftus EJ, Harewood GC, Loftus CG, Tremaine WJ, Harmsen WS, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005;54:91-6.
- Naitoh I, Zen Y, Nakazawa T, Ando T, Hayashi K, Okumura F, et al. Small bile duct involvement in IgG4-related sclerosing cholangitis: liver biopsy and cholangiography correlation. *J Gastroenterol* 2011;46:269-76.
- Okazaki K, Uchida K, Fukui T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Gastroenterol* 2008;43:409-18.
- Park DH, Kim MH, Chari ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009;58:1680-9.
- Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, Katzmann JA, Smyrk T, Donlinger J, et al. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2070-5.
- Oseini AM, Chaiteerakij R, Shire AM, Ghazale A, Kaiya J, Moser CD, et al. Utility of serum immunoglobulin G4 in

- distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011;54:940-8.
14. Bjornsson E. Immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:389-94.
 15. Kamisawa T, Imai M, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A. Serum IgG4 levels and extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:1167-70.
 16. Chiba K, Kamisawa T, Kuruma S, Iwasaki S, Tabata T, Koizumi S, et al. Major and minor duodenal papillae in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2014;43:1299-302.
 17. Hirano K, Tada M, Isayama H, Yamamoto K, Mizuno S, Yagioka H, et al. Endoscopic evaluation of factors contributing to intrapancreatic biliary stricture in autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2010;71:85-90.
 18. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Imai H, Takada H, et al. Difficulty in diagnosing autoimmune pancreatitis by imaging findings. *Gastrointest Endosc* 2007;65:99-108.
 19. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Joh T. Schematic classification of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis by cholangiography. *Pancreas* 2006;32:229.
 20. Koyama R, Imamura T, Okuda C, Sakamoto N, Honjo H, Takeuchi K, et al. Ultrasonographic imaging of bile duct lesions in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2008;37:259-64.
 21. Itoh S, Nagasaka T, Suzuki K, Satake H, Ota T, Naganawa N. Lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis: assessment of clinical, CT, and pathological findings. *Clin Radiol* 2009;64:1104-14.
 22. Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Andoh T, Hayashi K, Tanaka H, et al. Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2009;44:1147-55.
 23. Itoi T, Kamisawa T, Igarashi Y, Kawakami H, Yasuda I, Itokawa F, et al. The role of peroral video cholangioscopy in patients with IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2013;48:504-14.
 24. Nizar AH, Toubi E. IgG4-related disease: case report and literature review. *Auto Immun Highlights* 2015;6:7-15.
 25. Kawakami H, Zen Y, Kuwatani M, Eto K, Haba S, Yamato H, 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.
 26. Umemura T, Zen Y, Hamano H, Kawa S, Nakanuma Y, Kiyosawa K. Immunoglobulin G4-hepatopathy: association of immunoglobulin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis. *Hepatology* 2007;46:463-71.
 27. Deshpande V, Sainani NI, Chung RT, Pratt DS, Mentha G, Brandt LR, et al. IgG4-associated cholangitis: a comparative histological and immunophenotypic study with primary sclerosing cholangitis on liver biopsy material. *Modern Pathology* 2009;22:1287-95.
 28. Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:3948-55.
 29. Zhang L, Lewis JT, Abraham SC, Smyrk TC, Leung S, Chari ST, et al. IgG4+ plasma cell infiltrates in liver explants with primary sclerosing cholangitis. *Am J Surg Pathol* 2010;34:88-94.
 30. Nakanuma Y, Zen Y. Pathology and immunopathology of immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: The latest addition to the sclerosing cholangitis family. *Hepatol Res* 2007;37:S478-86.
 31. Moon SH, Kim MH, Park DH, Hwang CY, Park SJ, Lee SS, et al. Is a 2-week steroid trial after initial negative investigation for malignancy useful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer? A prospective outcome study. *Gut* 2008;57:1704-12.
 32. Nakazawa T, Naitoh I, Ando T, Hayashi K, Okumura F, Miyabe K, et al. A case of advanced-stage sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis not responsive to steroid therapy. *JOP* 2010;11:58-60.
 33. Tomiyama T, Uchida K, Matsushita M, Ikeura T, Fukui T, Takaoka M, et al. Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2011;46:696-704.
 34. Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, Miyabe K, Simizu S, Joh T. Diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 21;19:7661-70.
 35. Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepato-Biliary-Pancreatic Sci* 2012;19:536-42.
 36. Hadizadeh M, Abedi SH, Malekpour H, Radinnia E, Jabbehari S, Padashi M, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease among patients with primary sclerosing cholangitis in Iran. *Arab J Gastroenterol* 2016;17:17-9.
 37. Färkkilä M. IgG4 associated autoimmune cholangitis. *Duodecim* 2011;127:49-55.
 38. Restellini S, Chazouillères O, Frossard JL. Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Liver Int* 2017;37:475-89.
 39. Nishino T, Oyama H, Hashimoto E, Toki F, Oi I, Kobayashi M, et al. Clinicopathological differentiation between sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2007;42:550-9.
 40. Silveira MG, Lindor KD. Clinical features and manage-

- ment of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:3338-49.
41. Kubota K, Kato S, Akiyama T, Yoneda M, Fujita K, Ogawa M, et al. Differentiating sclerosing cholangitis caused by autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis according to endoscopic duodenal papillary features. *Gastrointest Endosc* 2008;68:1204-8.
 42. Kim JH, Byun JH, Kim SY, Lee SS, Kim HJ, Kim MH, et al. Sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis versus primary sclerosing cholangitis: comparison on endoscopic retrograde cholangiography, MR cholangiography, CT, and MRI. *Acta Radiol* 2013;54:601-7.
 43. Kamisawa T, Ohara H, Kim MH, Kanno A, Okazaki K, Fujita N. Role of endoscopy in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis. *Dig Endosc* 2014;26:627-35.
 44. Zen Y, Quaglia A, Portmann B. Immunoglobulin G4-positive plasma cell infiltration in explanted livers for primary sclerosing cholangitis. *Histopathology* 2011;58:414-22.
 45. Mohammad-Alizadeh AH, Ghobakhlou M, Shalmani HM, Zali MR. Cholangiocarcinoma: an-eight-year experience in a tertiary-center in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:5381-4.
 46. Erdogan D, Kloek JJ, ten Kate FJ, Rauws EA, Busch OR, Gouma DJ, et al. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis in patients resected for presumed malignant bile duct strictures. *Br J Surg* 2008;95:727-34.
 47. Hirano K, Shiratori Y, Komatsu Y, Yamamoto N, Sasahira N, Toda N, et al. Involvement of the biliary system in autoimmune pancreatitis: a follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:453-64.
 48. Tabata T, Kamisawa T, Hara S, Kuruma S, Chiba K, Kuwata G, et al. Differentiating Immunoglobulin G4-Related Sclerosing Cholangitis from Hilar Cholangiocarcinoma. *Gut Liver* 2013;7:234-8.
 49. Harada K, Nakanuma Y. Cholangiocarcinoma with respect to IgG4 Reaction. *Intern J Hepatol* 2014;2014:803876.
 50. Resheq YJ, Quaas A, Renteln D, Schramm C, Lohse AW, Lüth S. Infiltration of peritumoural but tumour-free parenchyma with IgG4-positive plasma cells in hilar cholangiocarcinoma and pancreatic adenocarcinoma. *Dig Liver Dis* 2013;45:859-65.
 51. Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M. IgG4 cholangiopathy: current concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Hepatol* 2014;61:690-5.
 52. Church NI, Pereira SP, Deheragoda MG, Sandanayake N, Amin Z, Lees WR, et al. Autoimmune pancreatitis: clinical and radiological features and objective response to steroid therapy in a UK series. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2417-25.
 53. Topazian M, Witzig TE, Smyrk TC, Pulido JC, Levy MJ, Kamath PS, et al. Rituximab therapy for refractory biliary strictures in immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:364-6.
 54. Ohtani H, Ishida H, Ito Y, Yamaguchi T, Koizumi M. Autoimmune pancreatitis and biliary intraepithelial neoplasia of the common bile duct: a case with diagnostically challenging but pathogenetically significant association. *Pathol Int* 2011;61:481-5.
 55. Joshi D, Webster GJ. Biliary and hepatic involvement in IgG4-related disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1251-61.
 56. Zen Y, Kawakami H, Kim JH. IgG4-related sclerosing cholangitis: all we need to know. *J Gastroenterol* 2016;51:295-312.