15η Πανελλήνιο Εκπαιδευτική Συνάντηση ΕΛΙΓΑΣΤ

Εξελίξεις στη Γαστρεντερολογία και Ηπατολογία

IgG4 χολαγγειοπάθεια

Χ. Κρανιδιώτη
Παθολόγος
Β’ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική,
Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

IgG4-σχετιζόμενη νόσος (IgG4-Related Disease-IgG4-RD)

- Σχετικά πρόσφατα αναγνωρισμένη νόσος
  - 2001 αυτοάνοση παγκρεατίτιδα
  - 2003 συστηματική νόσος (εξωπαγκρεατικές εκδηλώσεις σε αυτοάνοση παγκρεατίτιδα)

- IgG4-RD έχει περιγραφεί σε κάθε όργανο:

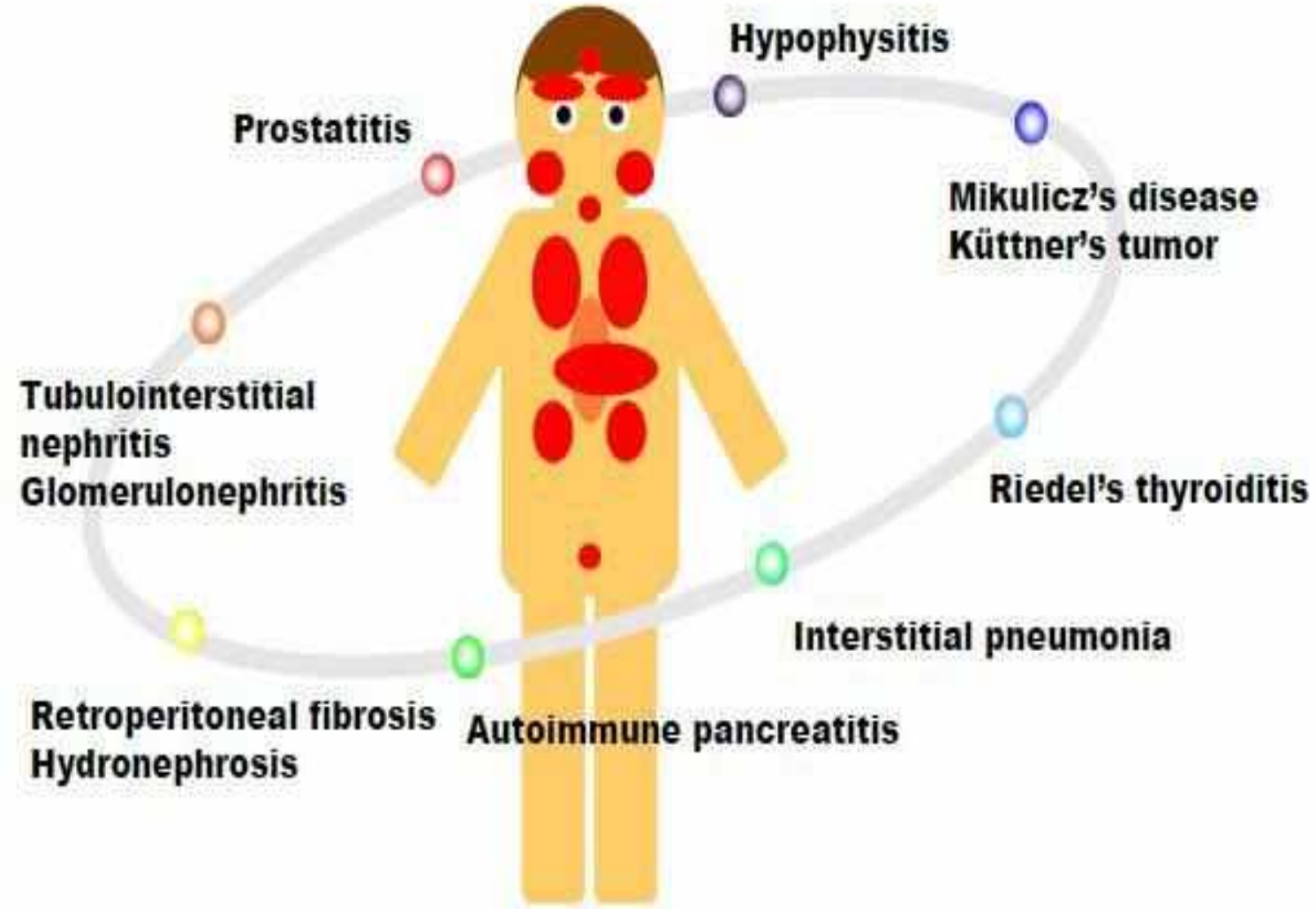
  ποικιλομορφία κλινικών εκδηλώσεων με όμοια ιστοπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά

- Ινοφλεγμονώδης κατάσταση: ογκόμορφες αλλοιώσεις, πυκνή λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση & IgG4+ πλασματοκύτταρα, "storiform" ίνωση, συχνά αυξημένη IgG4 ορού

- Ανταπόκριση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή

- ??? Ρόλος IgG4 υπό διερεύνηση (αίτιο ή αποτέλεσμα)

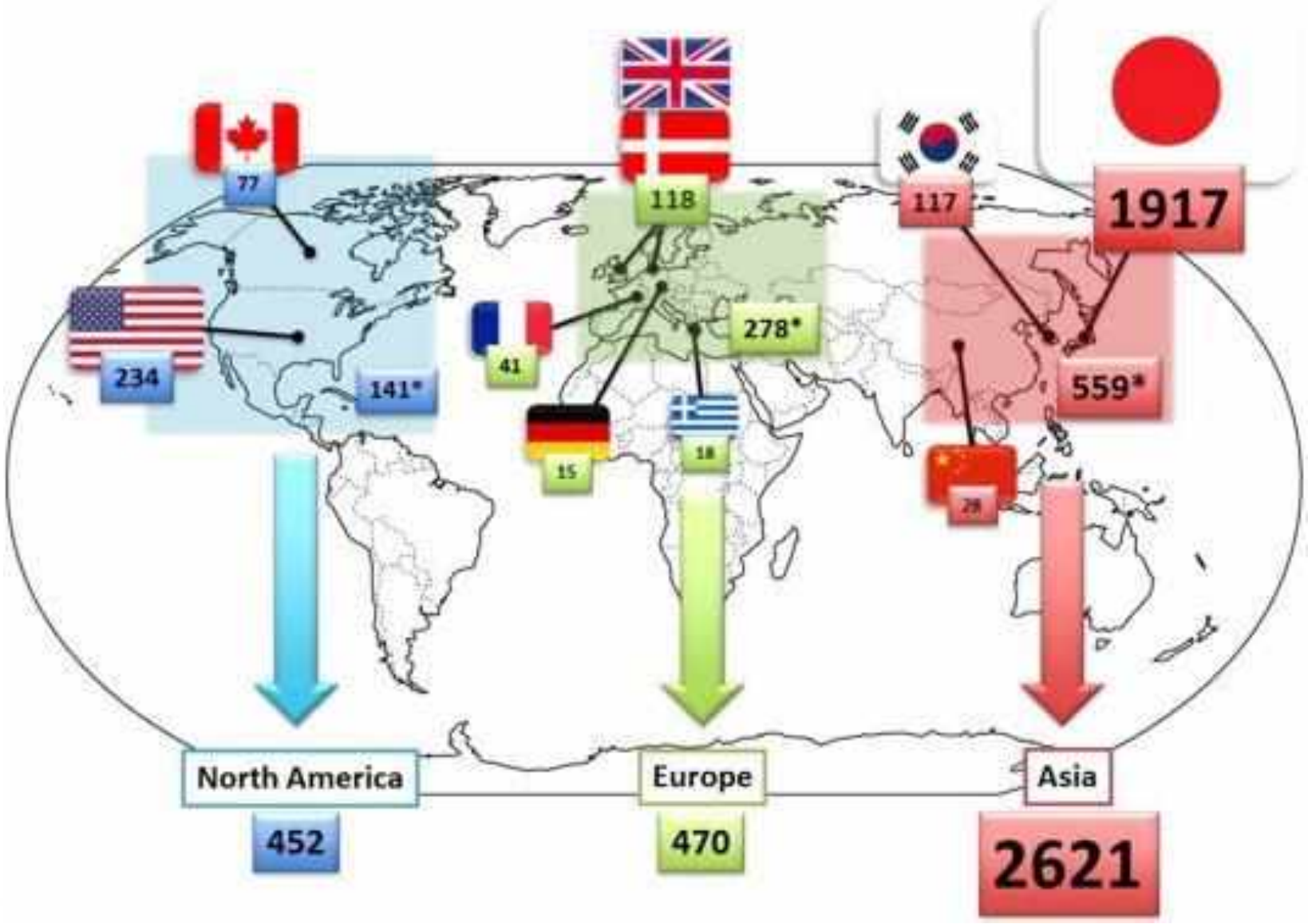
IgG4 - Σχετιζόμενα νοσήματα (IgG4-RD)



Multisystemic disease - frequently misdiagnosed (chameleon)

De Buy Wenninger … Beuers, *Endoscopy* 2012: 44: 66-73

IgG4-related Disease - Worldwide



Slide Courtesy B. Eksteen, Alberta

IgG4 -Σχετιζόμενα νοσήματα (IgG4-RD)

ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΕΝΤΟΠΙΣΗ	ΕΞΩΚΟΙΛΙΑΚΗ ΕΝΤΟΠΙΣΗ
***Χοληφόρα*, Χοληδόχος κύστη και ήπαρ**	***Υπόφυση***
Πάγκρεας 60%	***Μάτια, οπισθοοφθαλμικός όγκος***
Στόμαχος, Έντερο	***Σιελογόνοι και δακρυικοί πόροι*** 34%, 23%
Οπισθοπεριτοναική Ίνωση	***Θυρεοειδής αδένας***
Νεφροί 23%	***Πνεύμονες***
Ψευδοόγκος	***Λεμφικό σύστημα (πνευμονικές πύλες !)***
Προστάτης – όρχεις	***Αορτίτιδα*** 20%

95% των ασθενών έχουν τουλάχιστον μία από τις πέντε εκδηλώσεις

Hubers et al Clin Rev Allerg Immunol 2015,
Stone et al New Engl J Medicine 2012

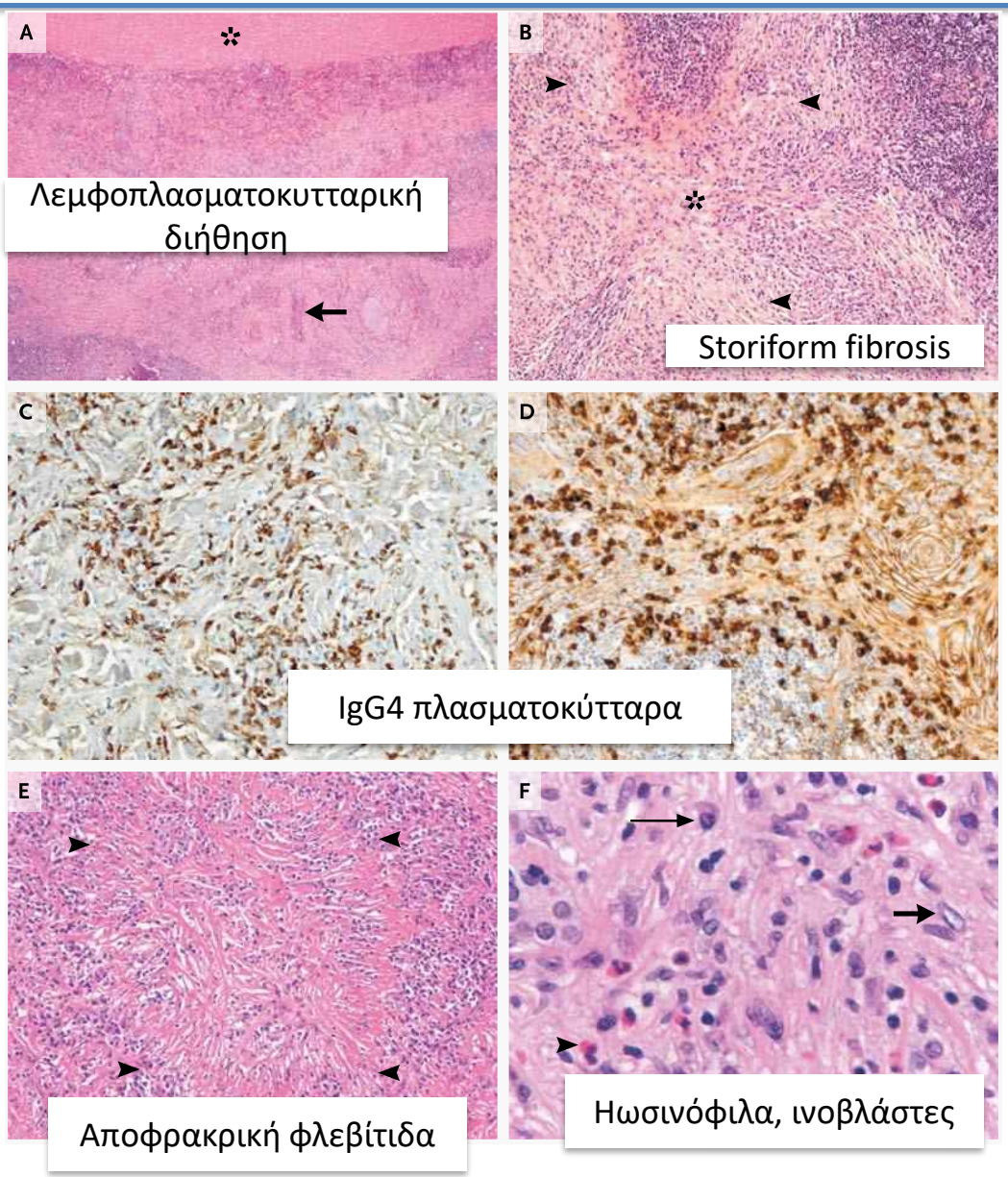
IgG4-related disease (IgG4-RD)

Clinical and radiologial features in a typical patient

Stone et al., *New Engl J Med* 2012; 366: 539-51

Ιστολογικά ευρήματα

consensus statement on pathology (*Modern Pathology 2012)*



Αιτιοπαθογένεια

Stone et al New Engl J Med 2012

A.Trigger factors

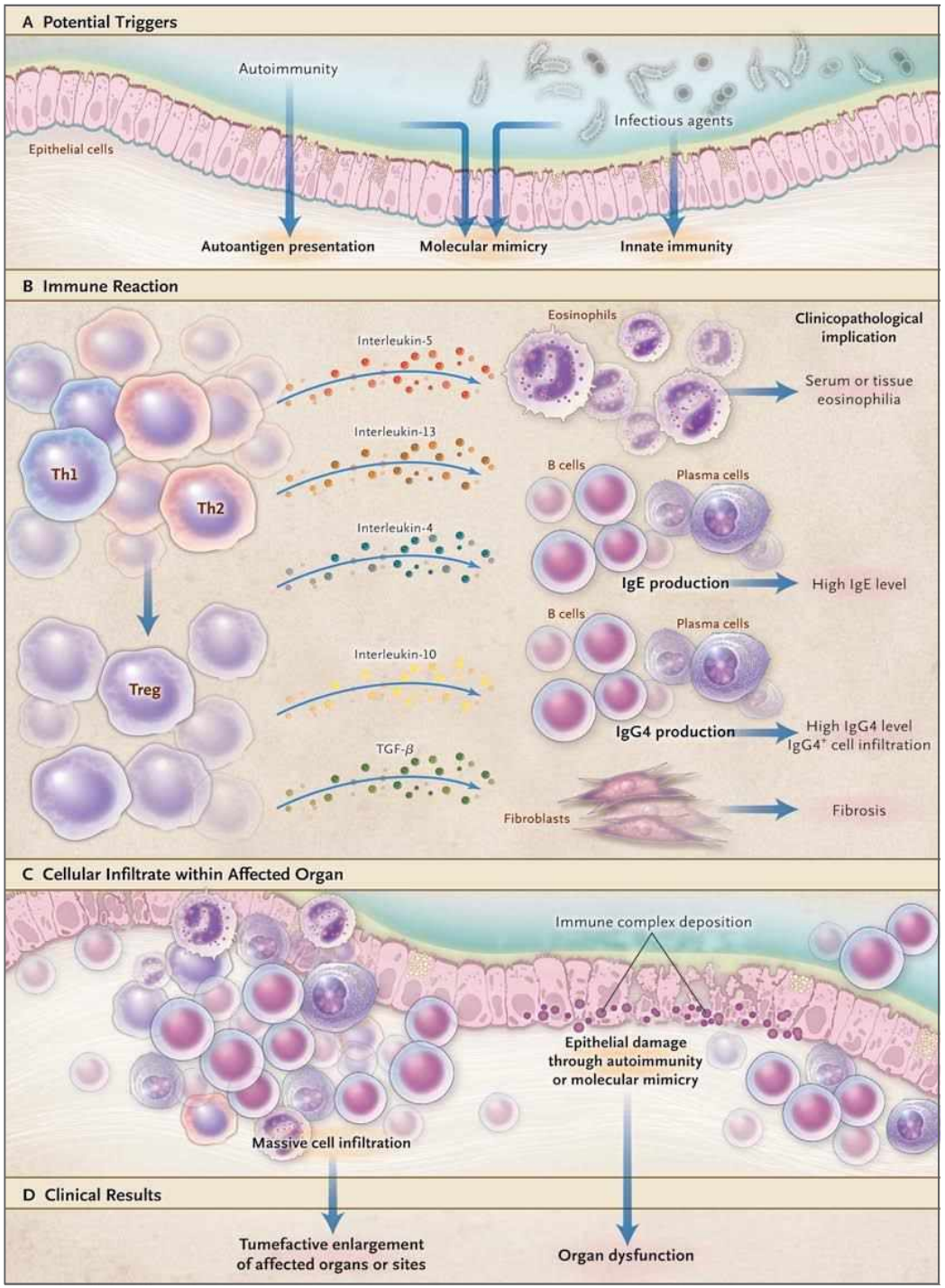
- Γενετικοί παράγοντες (HLA απλότυποι ή non HLA πολυμορφισμοί)
- Βακτηριακοί παράγοντες και μοριακή μίμηση
- Αυτοανοσία

Β.Ενεργοποίηση Th2 & Tregs κυττάρων

Γ. Διήθηση οργάνων στόχων

?? Ρόλος IgG4: καταστροφικός ή απλά φλεγμονώδης απάντηση σε χρόνιο αντιγονικό ερεθισμό?

- Δεν ενεργοποιεί το συμπλήρωμα
- Δε σχηματίζει ανοσοσυμπλέγματα



Χρόνια έκθεση σε επαγγελματικά αντιγόνα μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο στην έναρξη/συντήρηση της IgG4-RD

“Blue collar” work (> 1 year, mostly lifelong)	Amsterdam	Oxford
IAC/AIP (n=25 and 44, resp.)	88 %	61 %
PSC (n=21 and 22, resp.)	16 %	22 %

Maillette de Buy Wenniger, Curver, Beuers. *Hepatology* 2014: 60:1453

Slide Courtesy U. Beuers, Amsterdam

IgG4 χολαγγειοπάθεια

- "IgG4-related sclerosing cholangitis" IgG4-SC

Stone JH et al, *Arthritis Rheum* 2012, *EASL*

Σκληρυντική χολαγγειίτιδα αγνώστου αιτιολογίας
Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (PSC)
IgG4-related sclerosing cholangitis (IgG4-SC)
Δευτεροπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα
AIDS
Χολαγγειοκαρκίνωμα
Λιθίαση
Μετεγχειρητικός τραυματισμός
Γενετικές ανατομικές ανωμαλίες
Χημικά προιόντα / φάρμακα
Ισχαιμικής αιτιολογίας στενώσεις
Άλλα

EASL 2014, Okazaki et al J Hepatol 2014

Επιδημιολογία

≈2500 άτομα IgG4-SC στην Ιαπωνία (δεν υπάρχει επιδημιολογική μελέτη) - επιπολασμός 2 / 100.000 άτομα

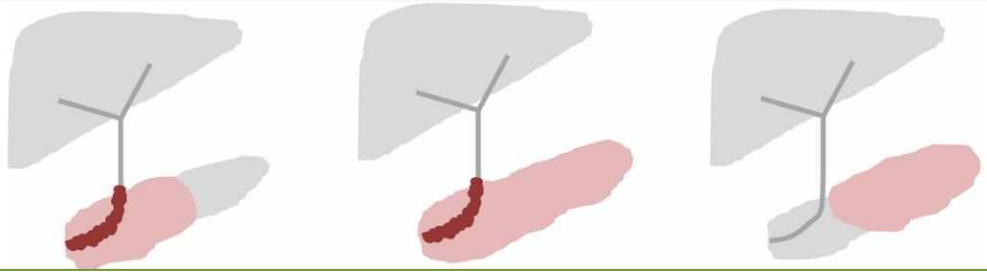
- 2011 Αυτοάνοση παγκρεατίτιδα **(AIP τύπου1)**: 4,6/100.000
- **40% IgG4-SC (η συχνότερη εξωπαγκρεατική εκδήλωση)**
- **90% των ασθενών με IgG4-SC έχουν AIP τύπου 1**

			♂	**6ης – 7ης δεκαετίας**	**ΙΚΤΕΡΟΣ**	**AIP**
Region	Year	Number of cases	Male (%)	Age at diagnosis (years)[a]	Most prevalent symptom at diagnosis	Presence of AIP
United States	2008	53	85	62	Jaundice (77%)	92%
United Kingdom	2014	68	74	61	Jaundice (74%)	88%
Japan	2017	527	83	66	Jaundice (35%)	87%

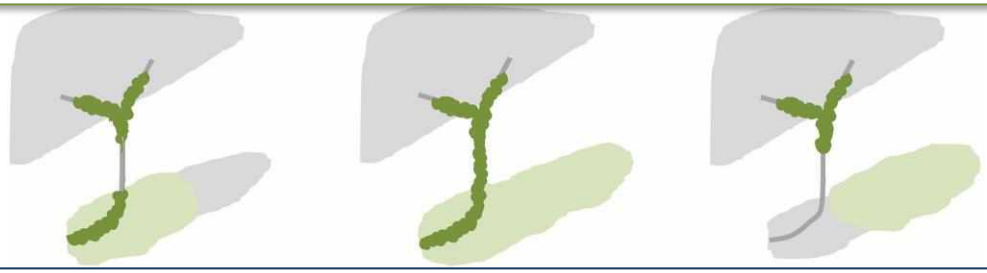
Kanno et al Pancreas 2015, Tanaka et al Clin Gastroenterol Hepatol 2017, Hugget et al Am J Gastroenterol 2014, Ghazale et al Gastroenterology 2008

IgG4 – Χολαγγειοπάθεια ± Παγκρεατίτιδα

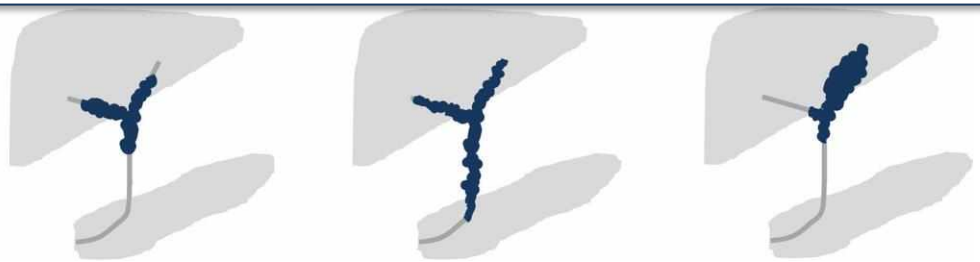
Παγκρεατίτιδα ± χολαγγειοπάθεια περιφερικού τμήματος (78%)



Παγκρεατίτιδα + χολαγγειοπάθεια εγγύς τμήματος (20%)



Μεμονωμένη Χολαγγειοπάθεια εγγύς τμήματος (2%)

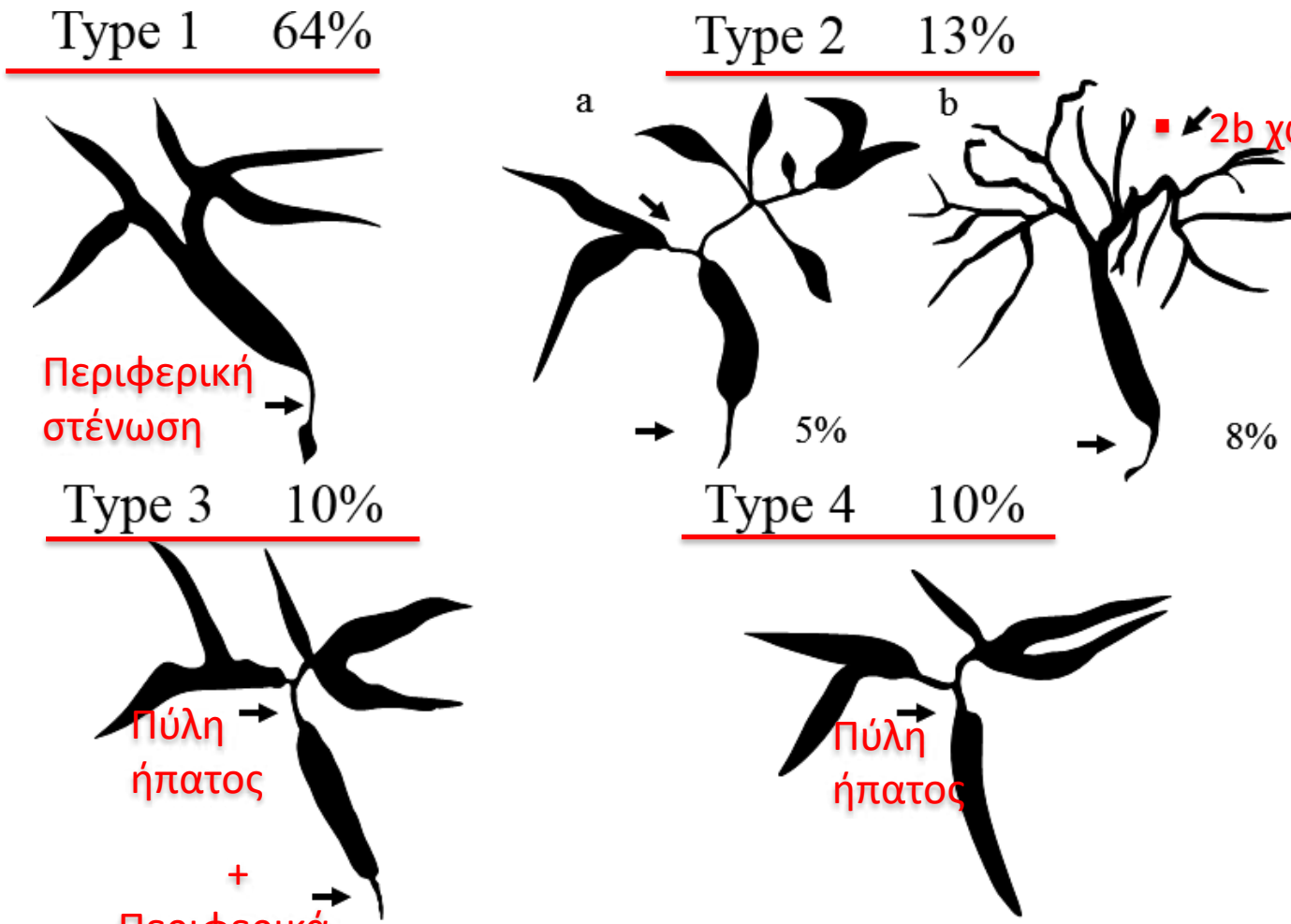


Inoue et al Medicine 2015

Χολαγγειογραφική ταξινόμηση IgG4-SC

Ενδο- και εξω-ηπατικές στενώσεις

- 2 a με ή
- 2b χωρίς προστενωτικές διατάσεις



Nakazawa et al Pancreas 2006, Tanaka Clin Gastroenterol Hepatol 2017

Κλινική εικόνα IgG4-SC

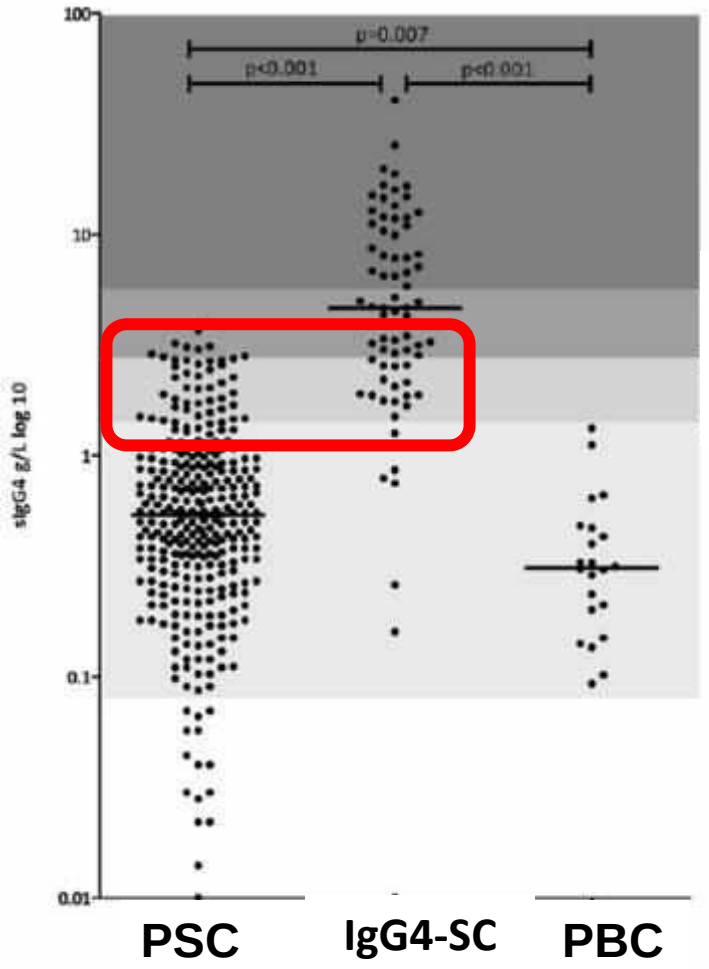
- Εξαρτάται από την ενεργότητα της νόσου και τα προσβεβλημένα όργανα (IgG4-RD)
- Άνδρας >50έτη
- Ίκτερος (70-80%)
- Απώλεια βάρους
- Κοιλιακό άλγος - Συμπτώματα ανεπάρκειας εξωκρινούς ή ενδοκρινούς μοίρας παγκρέατος

[Εργαστηριακά ευρήματα χολόστασης, Ca19.9, υπεργαμμασφαιριναιμία (50%), ηωσινόφιλα (1/3), IgE (35-60%), IgG4 ορού…..]

Ρόλος της αυξημένης IgG4 στον ορό

- Αυξημένα επίπεδα IgG4 (>140mg/dL) στο 65-80% στη διάγνωση
- 5% σε υγιή άτομα
- 5-25% σε φλεγμονώδη, αυτοάνοσα, κακοήθη νοσήματα, 10-15% PSC, 8-14% CCA
- Ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα IgG4 να έχουν ηπιότερη εικόνα?
- >560mg/dL αυξάνεται η ειδικότητα & PPV για ΔΔ από PSC και χολάγγειοκαρκίνωμα (100%)

?



5.6g/l
2.8g/l
1.4g/l

Culver Am J Gastrol 2016, Boonstra Hepatology 2014, Ghazale Gastroenterology 2008

Απεικονιστικές τεχνικές

- **ERCP** (διάχυτες ή τμηματικές στενώσεις, διατάσεις των χοληφόρων και λεπτό στενωμένο παγκρεατικό πόρο, χρήσιμη για ΔΔ με PSC, 88% ειδικότητα & 45% ευαισθησία)

- **Contrast-enhanced CT & MRCP** (απεικόνιση παγκρέατος, στενώσεων & διευρύνσεων των χοληφόρων, ΔΔ με PSC και χαλαγγειοκαρκίνωμα)

- Endoscopic US, **EUS** (πάγκρεας, ομοιογενή πάχυνση τοιχώματος χοληφόρων: 3 στοιβάδες high-low-high echo)

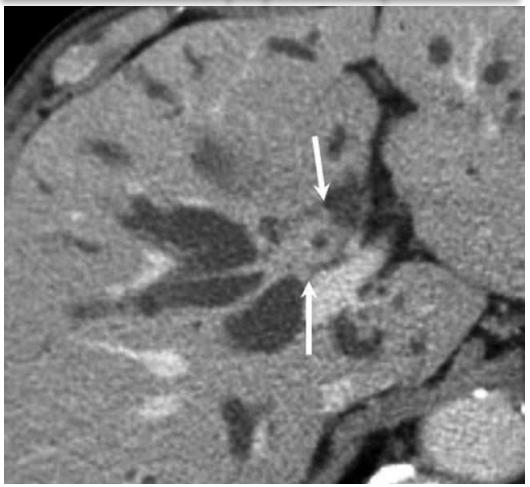
- Intraductal US, **IDUS**

- **Χολαγγειοσκόπηση**

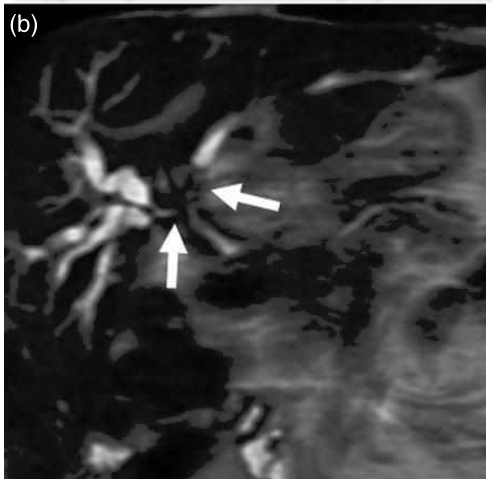
kamisawa et al, J Hepatobiliary Pancreat Sci (2019)

CT: Αυτοάνοση παγκρεατίτιδα τύπου 1

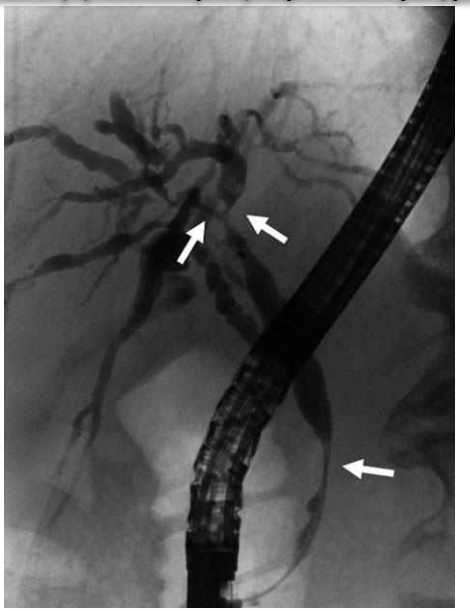
CT: πάχυνση χοληδ.π. - Πύλη ήπατος



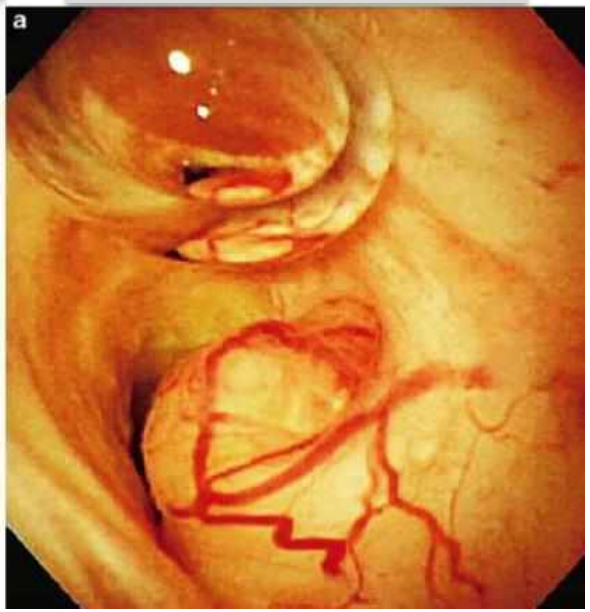
MRCP: στένωση χοληδ.π. - πύλη ήπατος



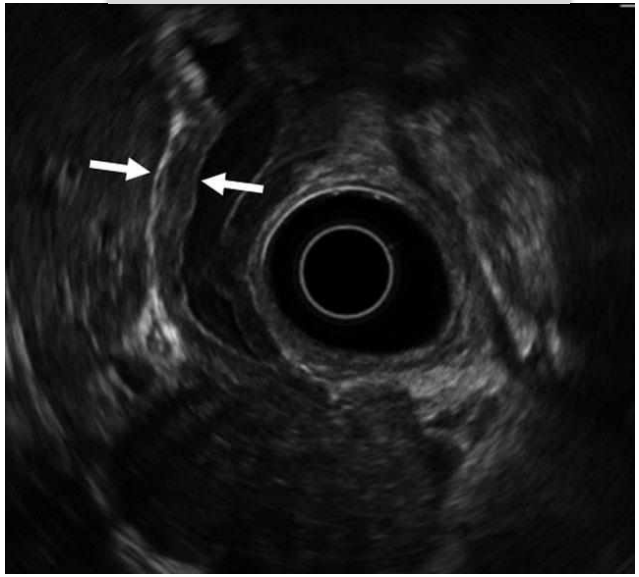
ERCP: στένωση χοληδ.π. πύλης & περιφερικό τμήμα



Χολαγγειοσκόπηση



Ενδοσκοπικό US



kamisawa et al, J Hepatobiliary Pancreat Sci (2019)

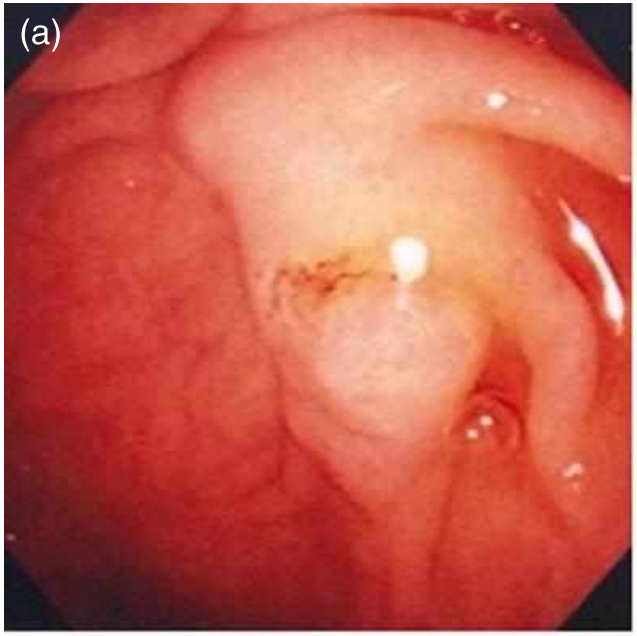
Ιστολογικά δείγματα

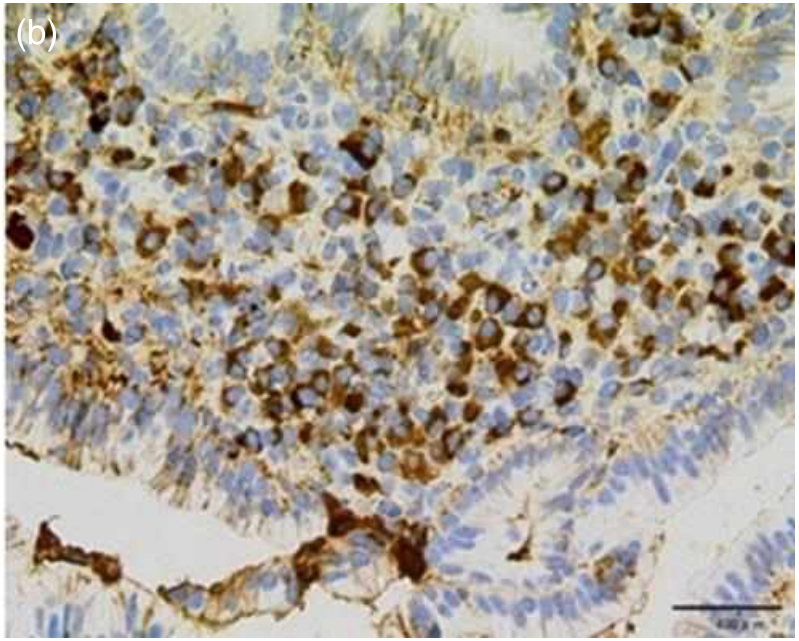
- **Χειρουργικό παρασκεύασμα** (πάγκρεας – χοληφόρα, τυπικά ιστολογικά ευρήματα & >50 IgG4 cells/HPF vs >10 IgG4 cells/HPF σε βιοπτικό υλικό, IgG4/IgG >40%)
- **Βιοψία ήπατος** (ενδοηπατικά χοληφόρα 26%, σπάνια τυπικά ευρήματα)
- **Βιοψία με EUS** (Tru-cut, FNA)
- **Βιοψία χοληδόχου πόρου (χολαγγειοσκόπηση,** μικρά δείγματα, αλλά χαρακτηριστικές ιστολογικές αλλοιώσεις, ΔΔ με CCA)
- **Βιοψία φύματος Vater** (50-80% διαγνωστική σε AIP/IgG4-SC type 1)
- **Κυτταρολογική εξέταση** (brush cytology), αποκλείει την κακοήθεια στο 20-50%, αλλά δεν είναι διαγνωστική της IgG4-SC)

kamisawa et al, J Hepatobiliary Pancreat Sci (2019)

Βιοψία φύματος Vater

Ανοσοιστοχημεία
IgG4 + πλασματοκύτταρα





kamisawa et al, J Hepatobiliary Pancreat Sci (2019)

Διαγνωστικά κριτήρια

Diagnostic HISORt criteria for IgG4-RD

Category	Criteria
Histology	- Periductal lymphoplasmacytic infiltrate with obliterative phlebitis and storiform fibrosis - Lymphoplasmacytic infiltrate with > 10 IgG4+ plasma cells/HPF
Pancreatic **I**maging	Typical: diffuse gland enlargement; diffuse attenuated pancreatic duct. Others: focal mass/stricture; atrophy; calcification; pancreatitis
Serology	Elevated serum IgG4
Other organs	Biliary strictures; salivary/lacrimal gland enlarged; mediastinal lymphadenopathy; retroperitoneal fibrosis; lung disease; tubulointerstitial nephritis
Response to Steroids	Resolution/marked improvement of pancreatic/extrapancreatic manifestation

Chari ST, et al. Clin Gastro Hepatol, 2006

Japanese clinical diagnostic criteria for IgG4-SC

Diagnostic items

1. Biliary tract imaging reveals diffuse or segmental narrowing of the intrahepatic and/or extrahepatic bile duct associated with the tickening of the bile duct wall

2. Hematological examination shows elevated serum IgG4 concentrations (≥135 mg/dl)

3. Coexistence of autoimmune pancreatiti, IgG4-related dacryoadenitis/sialadenitis, or IgG4-related retroperitoneal fibrosis

4. Histopathological examination shows:

- **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

Option: effectiveness of steroid therapy

A specialized facility, in which detailed examinations such as endoscopic biliary biopsy and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) can be administered, may include in its diagnosis the effectiveness of steroid therapy, once pancreatic or biliary cancers have been ruled out

Diagnosis

Definite diagnosis

- **1. + 3.**
- **1. + 2. + 4.a., b.**
- **4.a., b., c.**
- **4.a., b., d.**

Probable diagnosis

- **1. + 2. + option**

Possible diagnosis

- **1. + 2.**

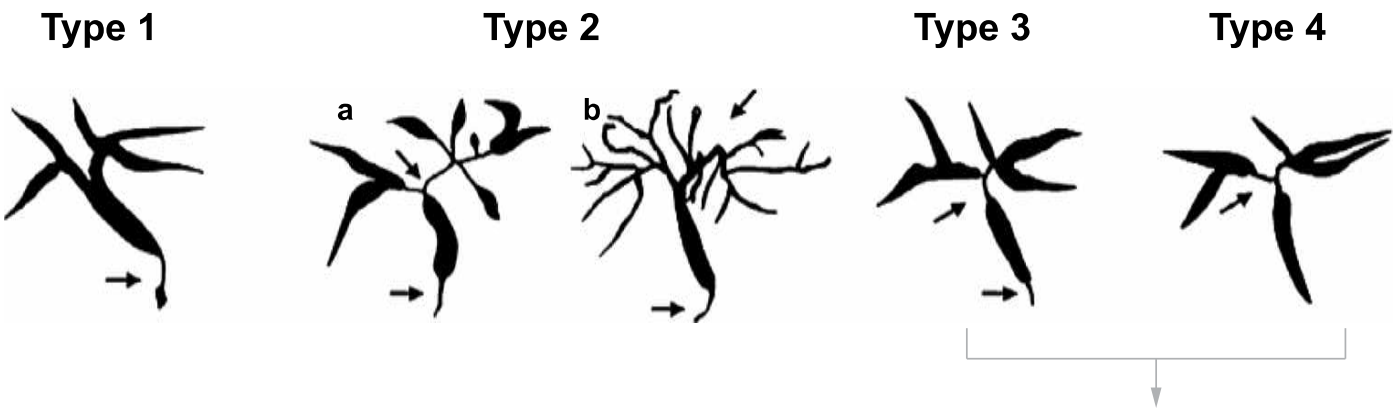
It is necessary to exclude PSC, malignant diseases such as pancreatic or biliary cancers, and secondary sclerosing cholangitis caused by the diseases with obvious pathogenesis. When it is difficult to differentiate from malignant conditions, a patient must not be treated with facile steroid therapy but should be referred to a specialized medical facility.

1. Απεικόνιση
2. IgG4 Ορού
3. AIP ή IgG4-RD
4. Ιστολογία

* Ανταπόκριση στην κορτιζόνη

* Βιοψία δεν είναι πάντα εφικτή

Τύποι IgG4-SC και διαφοροδιάγνωση

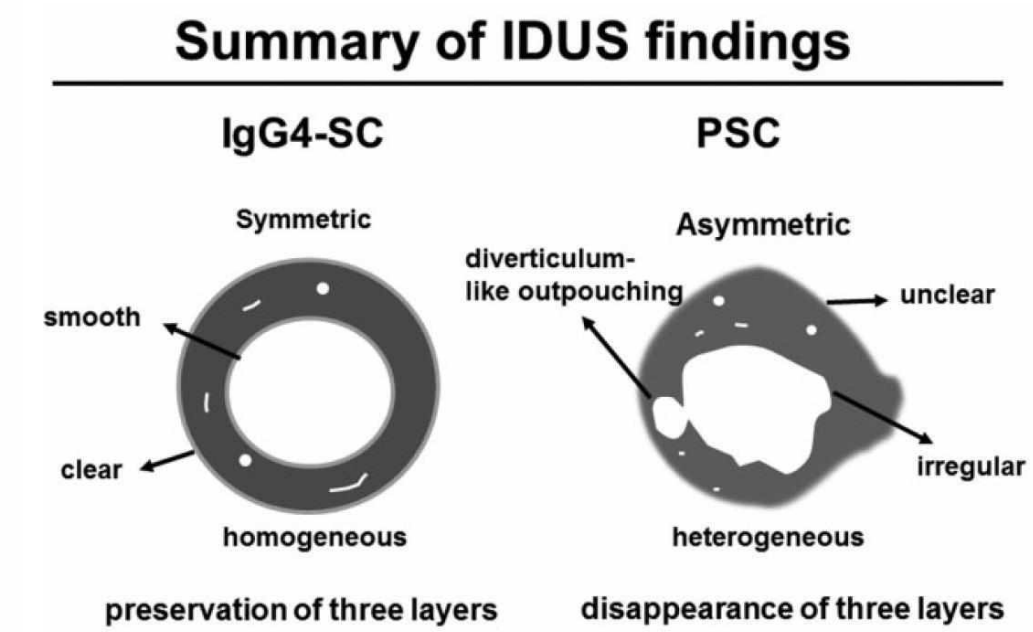


	Type 1	Type 2	Type 3 & 4
Διαφορική διάγνωση	Καρκίνος παγκρέατος Καρκίνος χοληδόχου π. Χρόνια παγκρεατίτιδα	PSC	Καρκίνος χοληδόχου πόρου ή κύστης
Χρήσιμες τεχνικές	IDUS (χοληδόχου π) EUS-FNA (πάγκρεας) Βιοψία (χοληδόχου π.)	Βιοψία ήπατος Κολονοσκόπηση (ΙΦΝΕ?)	EUS-FNA (χοληδ. π., πάγκρεας) IDUS (χοληδόχου π) Βιοψία (χοληδόχου π.)

Okazaki et al J Hepatol 2014

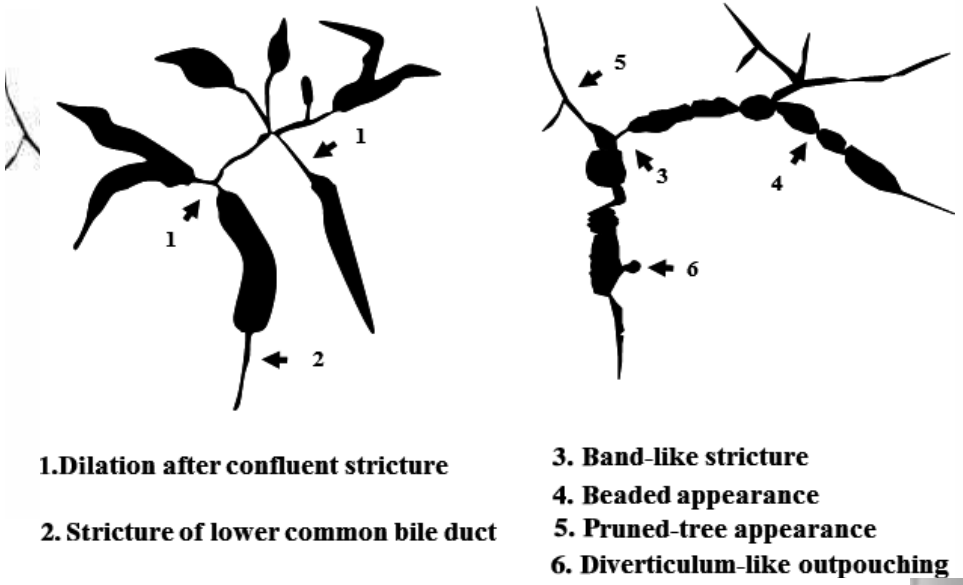
Υπερηχογραφική σύγκριση PSC & IgG4-SC

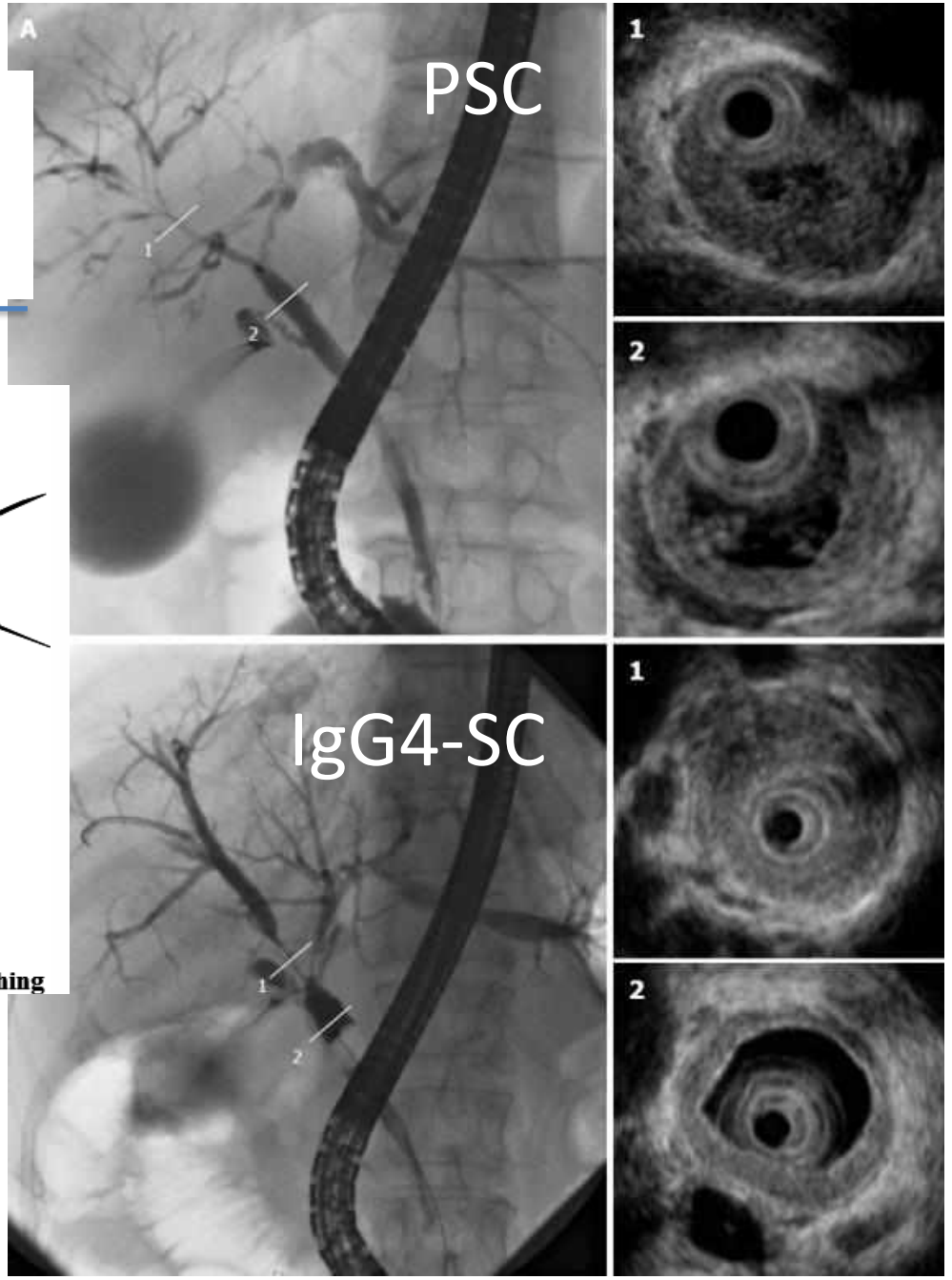
Η απεικόνιση αντικατοπτρίζει την ιστολογία
Ίδια εικόνα στις στενωτικές και μη στενωτικές περιοχές IgG4-SC



Naitoh et al., *J Gastroenterol Hepatol* 2015

Χολαγγειογραφική σύγκριση PSC & IgG4-SC





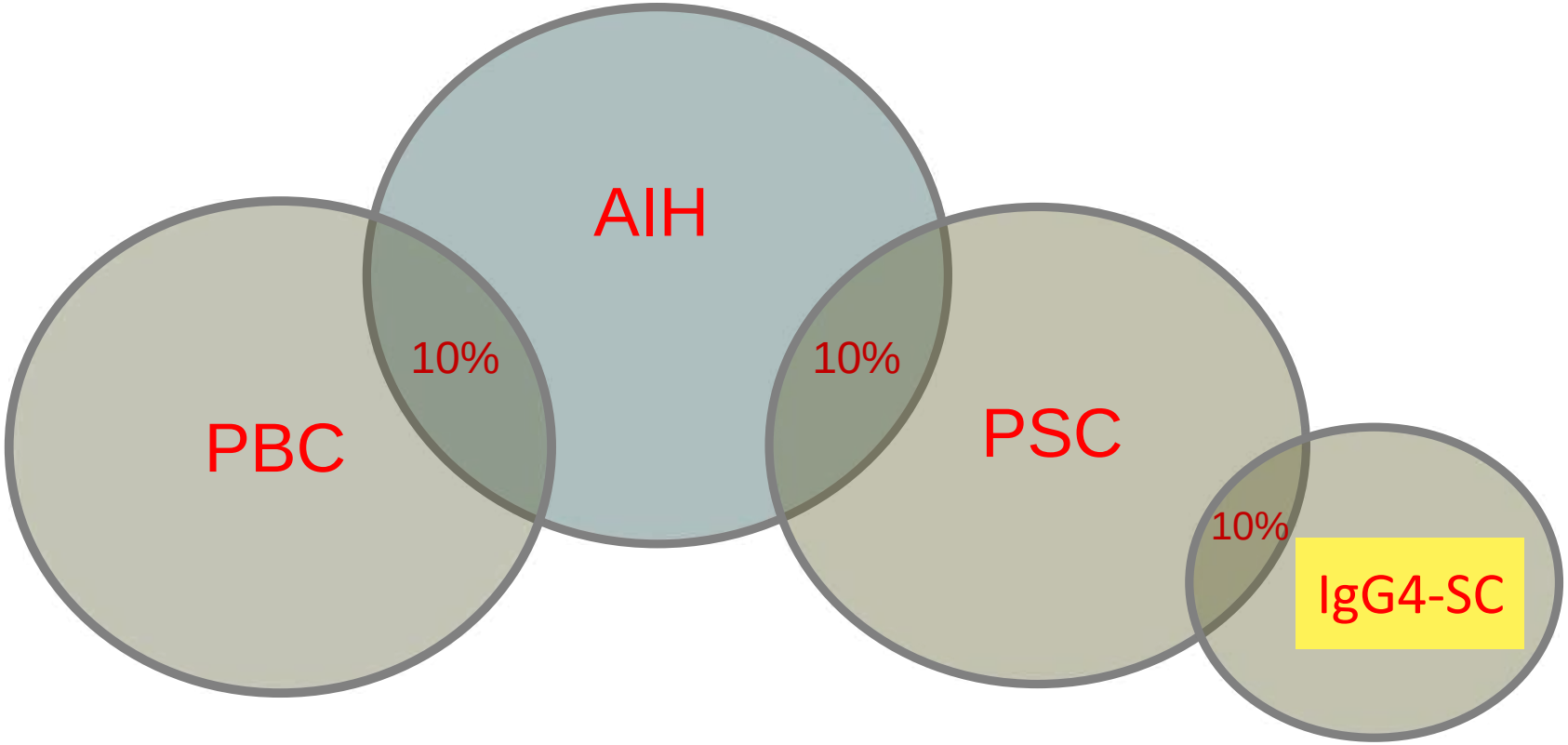
Nakazawa et al., *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7661–7670

Σύγκριση PSC & IgG4-SC

	PSC	IgG4-SC
Gender	M:F 1.5:1	M:F 7:1
Age of onset	Young age (< 40 years)	Older (>50 years)
Presentation	Cholestatic liver biochemistry	Obstructive jaundice
Biliary abnormalities	Beading, band-like strictures, peripheral pruning	Long smooth strictures, low CBD stricture
Raised serum IgG4 levels	**<20%**	**> 70%**
Pancreatic involvement	<5%	> 80%
Multi-organ involvement	No	Yes
Association with IBD	80%	< 10%
Response to steroids	Rare (IgG4 +ve PSC)	Yes (relaps: azathioprine, rituximab?)

Joshi & Webster Aliment Pharmacol Ther 2014

Αυτοάνοσες και ανοσοεπαγώμενες παθήσεις ήπατος και χοληφόρων – Αλληλοεπικάλυψη



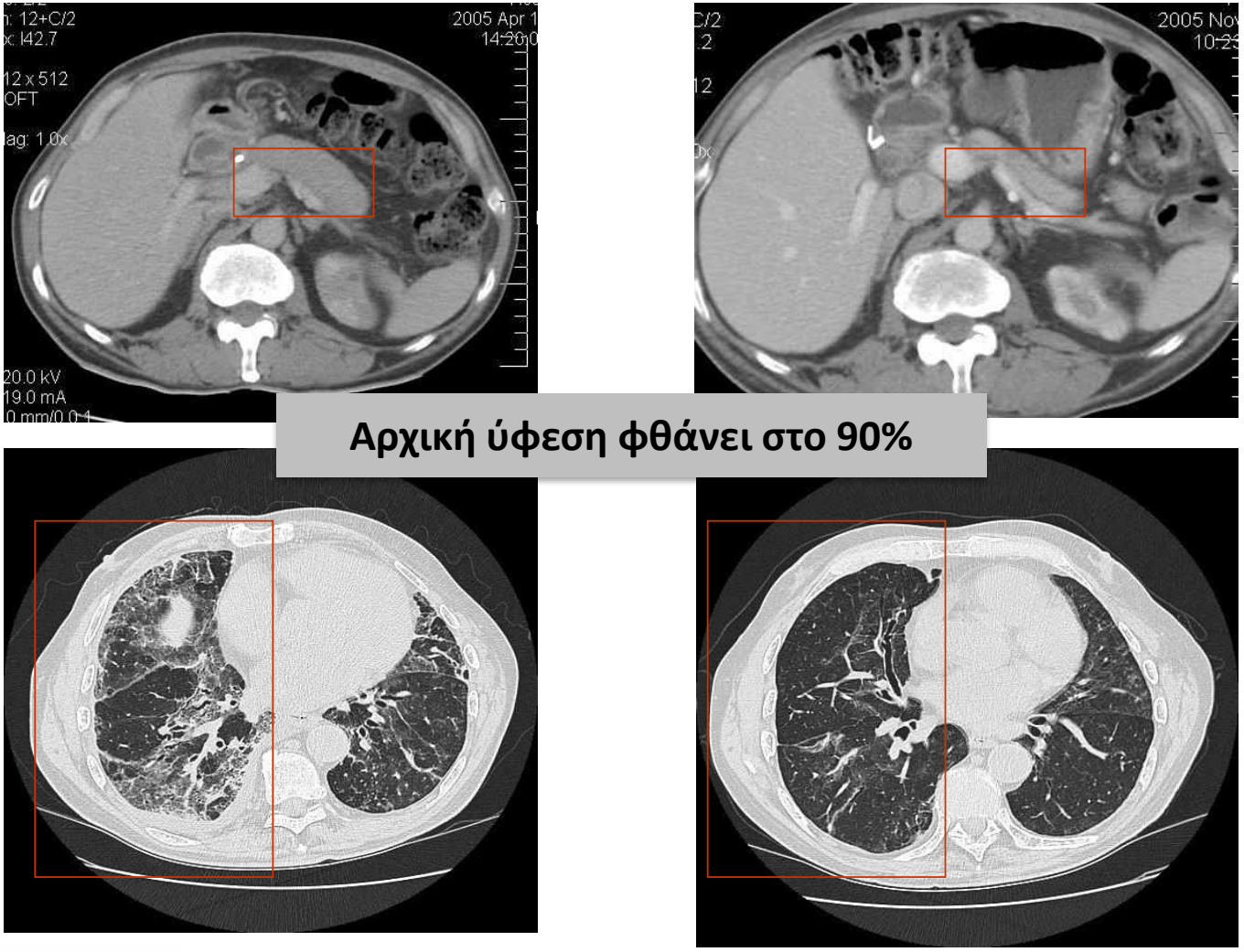
Ανοσοκατασταλτική θεραπεία σε IgG4-SC

International consensus* (but limited evidence)

- Επείγουσα θεραπεία για την αποφυγή οξείας λοιμώδους χολαγγειίτιδας ή μόνιμης ίνωσης
- **Πρεδνιζολόνη (επαγωγή όπως στην AIH)**
  - **30-40 mg/d (0,6mg/kg/d) για 2-4 εβδομάδες**
  - **Μείωση κατα 5mg ανά 2 εβδ, σε 3-6 μήνες 5-7,5 mg/d**
  - **Θεραπεία συντήρησης συστήνεται 5-7,5 mg/d για 3 έτη**
- Εκτίμηση ανταπόκρισης με εξετάσεις βιοχημείας ήπατος, IgG4, απεικόνιση – προσοχή σε σακχαρώδη διαβήτη
- Συχνά θεραπεία συντήρησης με Αζαθειοπρίνη ή MMF
- Για «bulky" ψευδοόγκο ή πρώιμη υποτροπή υπό πρεδνιζολόνη
  - Rituximab 1000 mg IV για 2 πρώτες δόσεις ανά 15 ημέρες (στη συνέχεια κάθε 3-6 μήνες)
- Σπάνια, ERCP-stenting στην αρχή

*Khosroshahi et al , International consensus, Arthritis Rheumatol 2015, Har et al Gut 2013, Ghazale et al Gastrenterology 2008, Culver et al AM J Gastroenterol 2016

Resolution with steroids



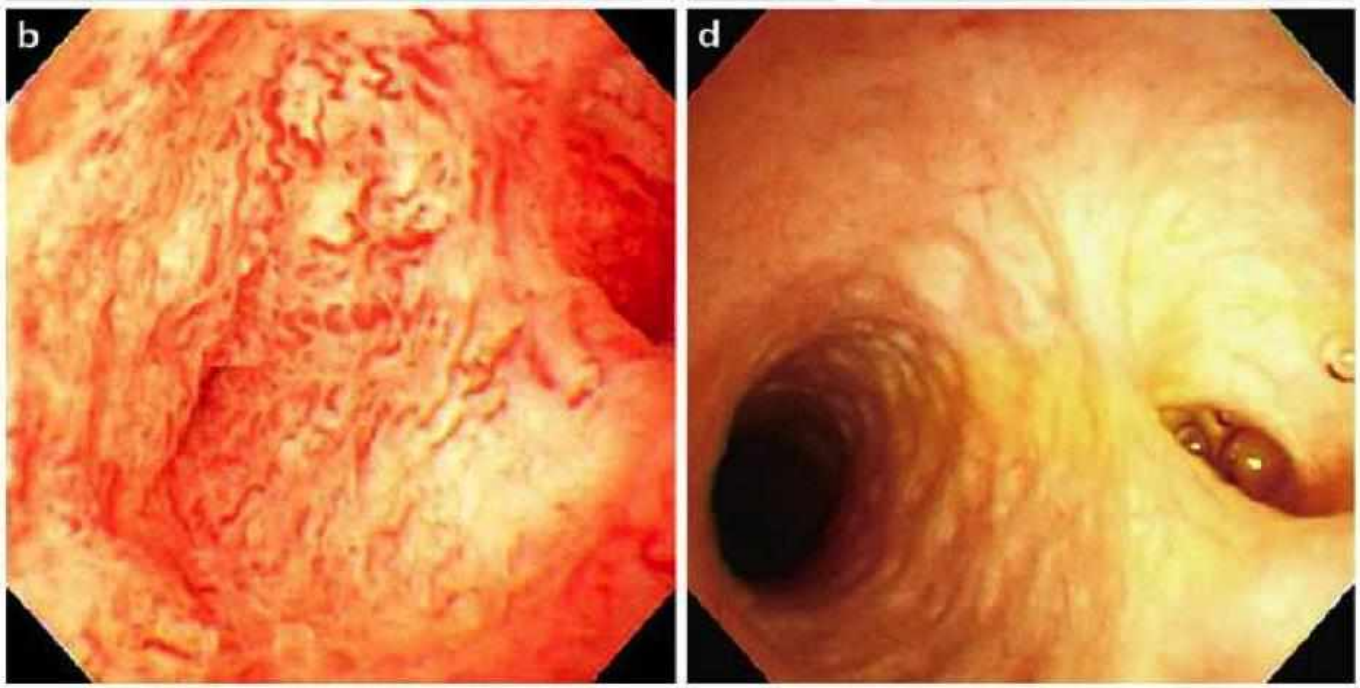
Αρχική ύφεση φθάνει στο 90%

Slide Courtesy R. Chapman, Oxford

Ανταπόκριση στην πρεδνιζολόνη - χολαγγειοσκόπηση -

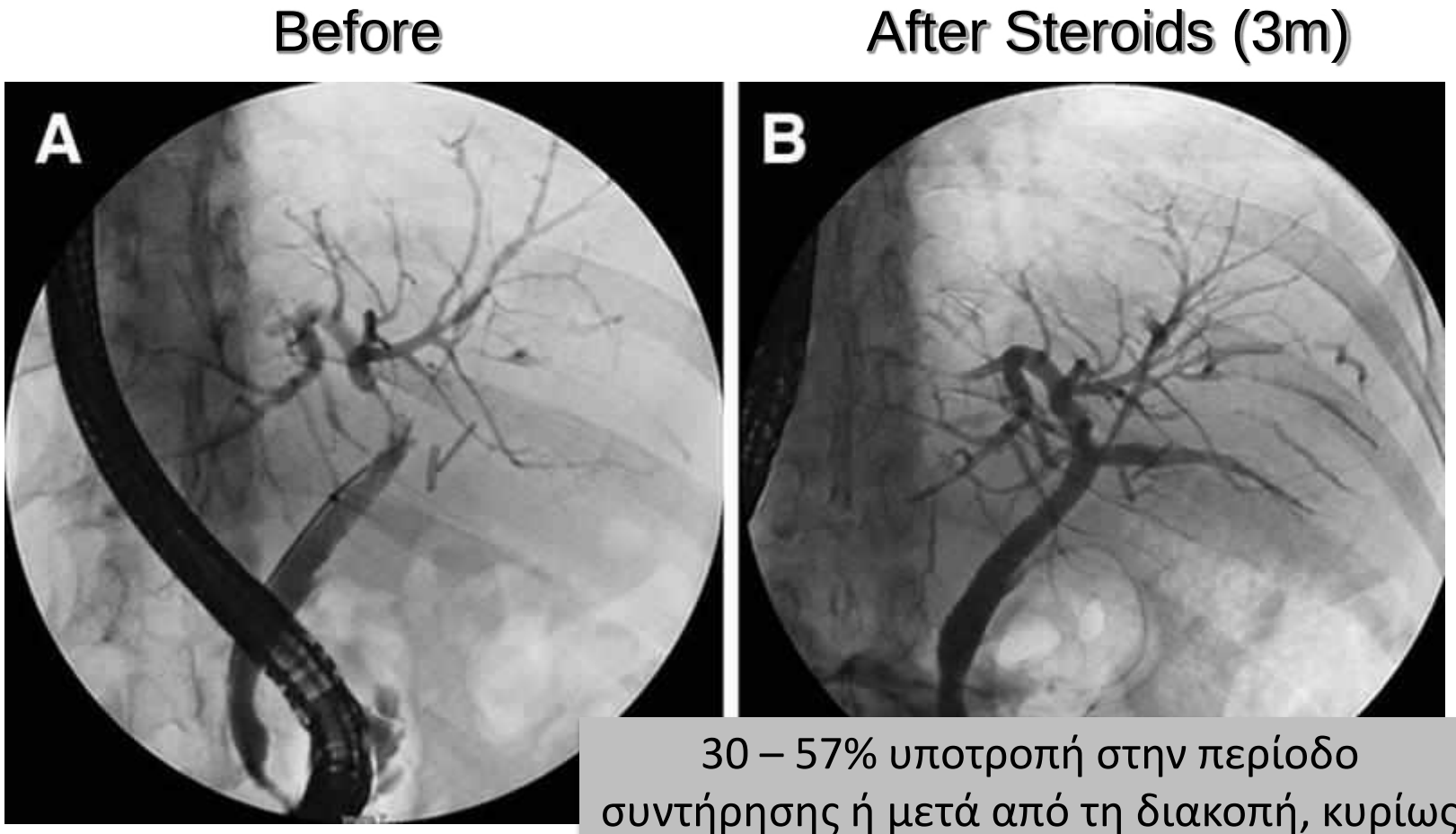
ΠΡΙΝ

ΜΕΤΑ



kamisawa et al, J Hepatobiliary Pancreat Sci (2019)

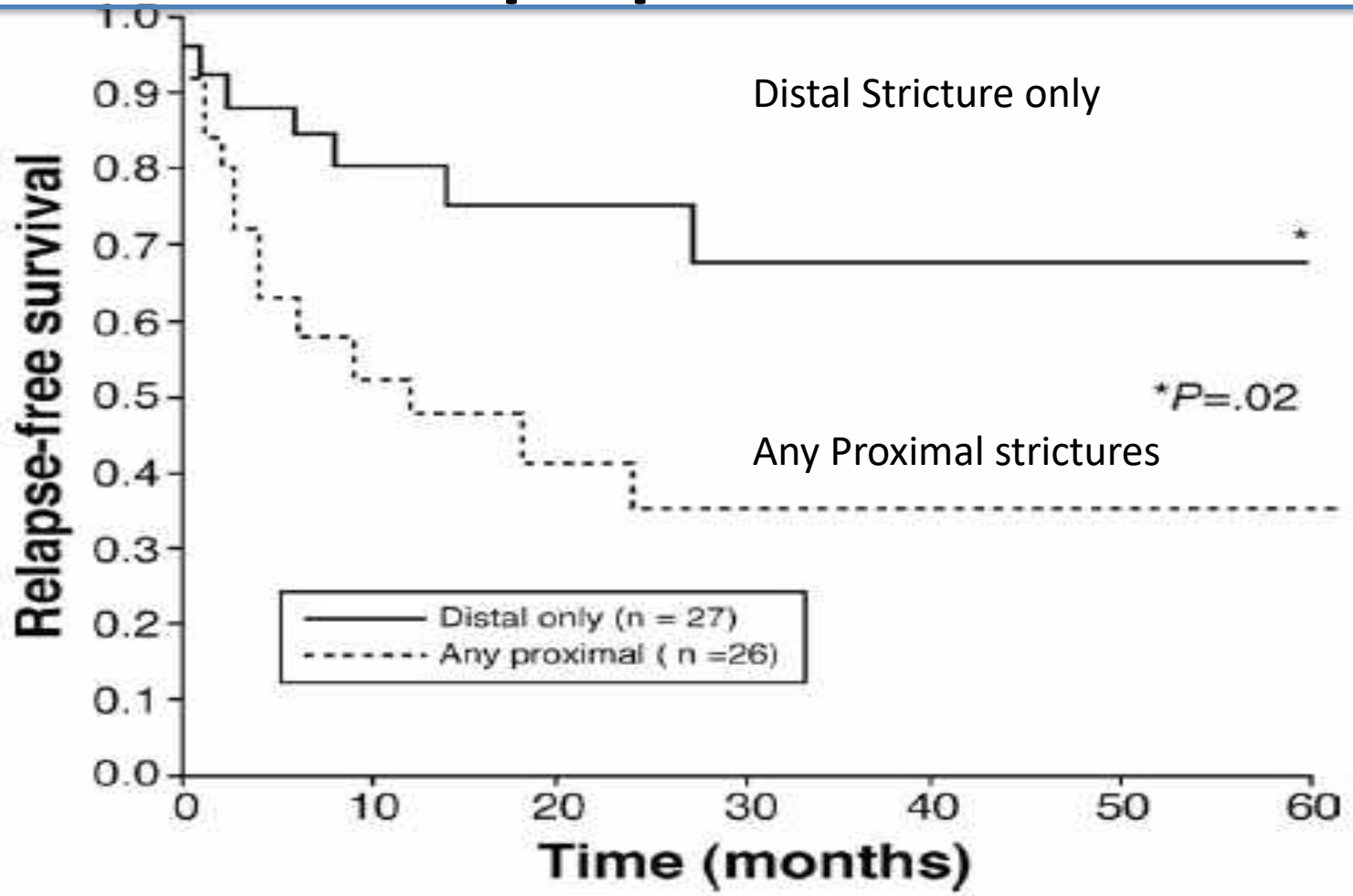
Ανταπόκριση στην πρεδνιζολόνη



30 – 57% υποτροπή στην περίοδο συντήρησης ή μετά από τη διακοπή, κυρίως στα 2 πρώτα έτη

Ghazale et al., *Gastroenterology* 2008; 134: 706
Mailette de Buy Wenninger et al., *Endoscopy* 2012; 44. 66

Τοποθεσία στενώσεων και ανταπόκριση στη θεραπεία



Αυτόματη βελτίωση σε type 1 IgG4-SC
Παράγοντες κινδύνου υποτροπής: τοποθεσία στένωσης, επίπεδα IgG4, IgE

Ghazale et al., *Gastroenterology* 2008;134:706

ΠΡΟΣΟΧΗ

- **Σε μη ανταπόκριση στη θεραπεία → επανεκτίμηση της διάγνωσης**

- Αιτίες μη ανταπόκρισης:
  - ? Άλλη νόσος – ? κακοήθεια
  - “Fibrotic phenomenon”
  - “burnt-out” disease

Δεύτερης γραμμής θεραπεία

Agent	Regimen	Mechanism of action
Azathioprine‡	2 mg/kg per day in a single dose	Thiopurine analogue, and is the prodrug of mercaptopurine
Mycophenolate mofetil§	750–1,000 mg twice per day	Inosine-5′-monophosphate dehydrogenase inhibitor
Mercaptopurine§	2.5 mg/kg per day in two divided doses	Thiopurine analogue
Methotrexate‖	10–25 mg per week plus folic acid	Antimetabolite and antifolate agent
Tacrolimus‖	Adjusted to a target blood level range of 4–11 ng/mL	Macrolide calcineurin inhibitor
Rituximab	1,000 mg week 0 and week 2 by intravenous infusions	$CD20^+$ B cell depletion agent

Culver & Chapman Nat Rev Gastro Hepatol 2016

Κλινική έκβαση της IgG4-SC

- Αν διαγνωστεί και θεραπευθεί εγκαίρως έχει **άριστη πρόγνωση**
- Καθυστερημένη θεραπεία και εξέλιξη της νόσου οδηγούν σε **κίρρωση** & **επιπλοκές**

Region	Year	*n*	Follow-up period (months)	Corticosteroid treatment	Cirrhosis	All-cause mortality	LT	Mortality due to liver and bile duct diseases
United States	2008	53	29.5[a]	30 (57%)	4 (7.5%)	7 (13%)	0	1 (1.9%)
United Kingdom	2014	68	32.5	98 (85%)[b]	6 (5.2%)[a]	11 (9.6%)[a]	1	3 (2.6%)[a]
Japan	2017	527	49.2	458 (88%)	N/A	26 (5%)	0	4 (0.8%)

- **Δε θεωρείται παράγοντας κινδύνου για χολαγγειοκαρκίνωμα**

[??? CCA σχετίζεται με IgG4 ή προέρχεται από IgG4-SC, υπάρχουν αναφορές κυρίως από αναδρομικές μελέτες με μικρά ποσοστά εμφάνισης CCA.]

Kanno et al Pancreas 2015, Tanaka et al Clin Gastroenterol Hepatol 2017, Hugget et al Am J Gastroenterol 2014, Ghazale et al Gastroenterology 2008

Συμπεράσματα & αναπάντητα ερωτήματα “IgG4-RD”

- IgG4-RD είναι μία συστηματική ινοφλεγμονώδης κατάσταση

- Άγνωστη παθογένεια
- Περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου «blue collar worker”

- Διάγνωση: συνδυασμός ορολογικών, απεικονιστικών και ιστολογικών ευρήματων

- ΔΔ με άλλα καλοήθη ή κακοήθη νοσήματα

- Πρώτης γραμμής θεραπεία – κορτικοειδή

- Μακροχρόνια έκβαση – Άγνωστη: σχετιζόμενες με τη νόσο επιπλοκές ή κίνδυνος εμφάνισης κακοήθειας έχουν αναφερθεί σε προοπτικές μελέτες