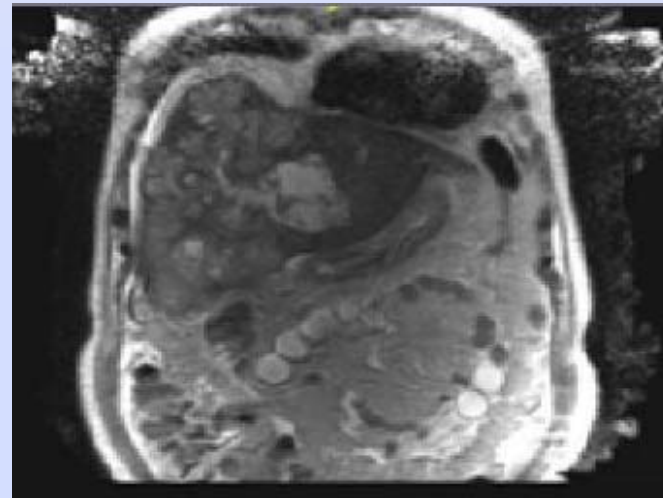
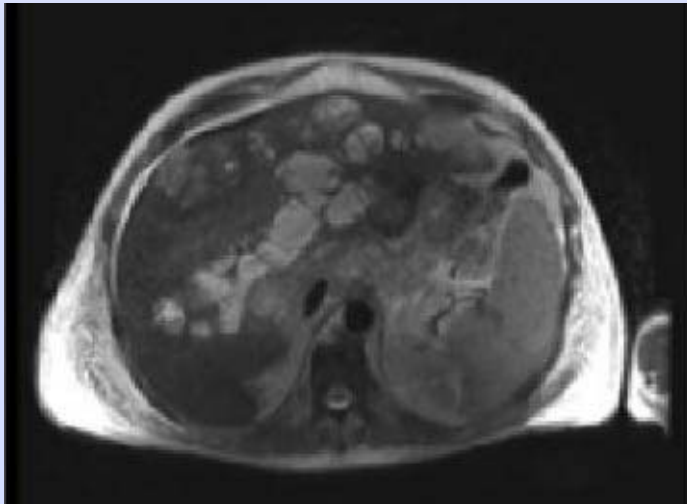


Άνδρας 43 ετών με πυρετό και εκσεσημασμένη διάταση ενδοηπατικών χοληφόρων



Ευγενία Γριβάκου, ειδικευόμενη Γ' παθολογικής κλινικής

Ανακεφαλαιώνοντας....

- Άνδρας
- 5^η δεκαετία
- Πυογόνος λοίμωξη (ηπατικά αποστήματα)
- Εκσεσημασμένη διάταση των ενδοηπατικών χοληφόρων με πεπαχυσμένο τοίχωμα
- Ιδιαίτερως αυξημένα επίπεδα IgG4 ορού
- FNA ήπατος:
 - λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση
 - IgG4+ cells >10/HPF
 - Ίνωση

Σκληρυντική χολαγγειίτιδα:

- Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα
- 2παθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα
- Σχετιζόμενη με IgG4-σκληρυντική χολαγγειίτιδα (IgG4-SC)

**HIGH SERUM IgG4 CONCENTRATIONS IN PATIENTS
WITH SCLEROSING PANCREATITIS**

HIDEAKI HAMANO, M.D., SHIGEYUKI KAWA, M.D., AKIRA HORIUCHI, M.D., HIROSHI UNNO, M.D., NAOYUKI FURUYA, M.D.,
TAIJI AKAMATSU, M.D., MANA FUKUSHIMA, M.D., TOSHIO NIKAIDO, PH.D., KOHZO NAKAYAMA, PH.D.,
NOBUTERU USUDA, M.D., AND KENDO KIYOSAWA, M.D.

J Gastroenterol 2003; 38:982–984
DOI 10.1007/s00535-003-1175-y

Journal of
Gastroenterology

© Springer-Verlag 2003

Rapid communication

A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease

TERUMI KAMISAWA¹, NOBUAKI FUNATA², YUKIKO HAYASHI², YOSHINOBU EISHI³, MORIO KOIKE³, KOUJI TSURUTA⁴,
ATSUTAKE OKAMOTO⁴, NAOTO EGAWA¹, and HITOSHI NAKAJIMA¹

Διαγνωστικά κριτήρια IgG4-SC , 2012

Japanese Biliary Association

- Καθοδηγούν τη διάγνωση και τη διάκριση της IgG4-SC από PSC και CCA
- Ταξινομεί τη διάγνωση της IgG4-SC σε
 - οριστική (definite)
 - πιθανή (probable)
 - δυνατή (possible)



Japanese Clinical Diagnostic Criteria of IgG4-SC, 2012[†]

- | | | |
|----------------------------------|---|--|
| 1. Hematological examination | ✓ | Elevated serum IgG4 concentrations (≥ 135 mg/dL) |
| 2. Biliary tract Imaging | ✓ | Diffuse or segmental narrowing of the intrahepatic and/or extrahepatic bile duct associated with thickening of the bile duct wall |
| 3. Coexistent organ involvement | | Autoimmune pancreatitis, IgG4-related dacryoadenitis/sialadenitis, or IgG4-related retroperitoneal fibrosis |
| 4. Histopathological examination | ✓ | a. Marked lymphocytic and plasmacyte infiltration and fibrosis |
| | ✓ | b. Infiltration of IgG4 ⁺ plasma cells: >10 IgG4 ⁺ plasma cells per high-power field |
| | | c. Storiform fibrosis |
| | | d. Obliterative phlebitis |
| 5. Option: steroid therapy | | Option to assess response to steroid therapy in a specialized facility, with access to endoscopic biliary biopsy and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration once pancreatic or biliary cancers has been ruled out |

Definite diagnosis

(1) + (3)

(1) + (2) + (4) a, b

(4) a, b, c

(4) a, b, d

Probable diagnosis

(1) + (2) + (5) option

Possible diagnosis

(1) + (2)

Ο ασθενής μας...

είχε πολλαπλά ηπατικά αποστήματα

Surg Today Published online: 18 December 2012

CASE REPORT

IgG4-related intrahepatic sclerosing cholangitis resulting in sepsis caused by secondary suppurative inflammation: report of a case

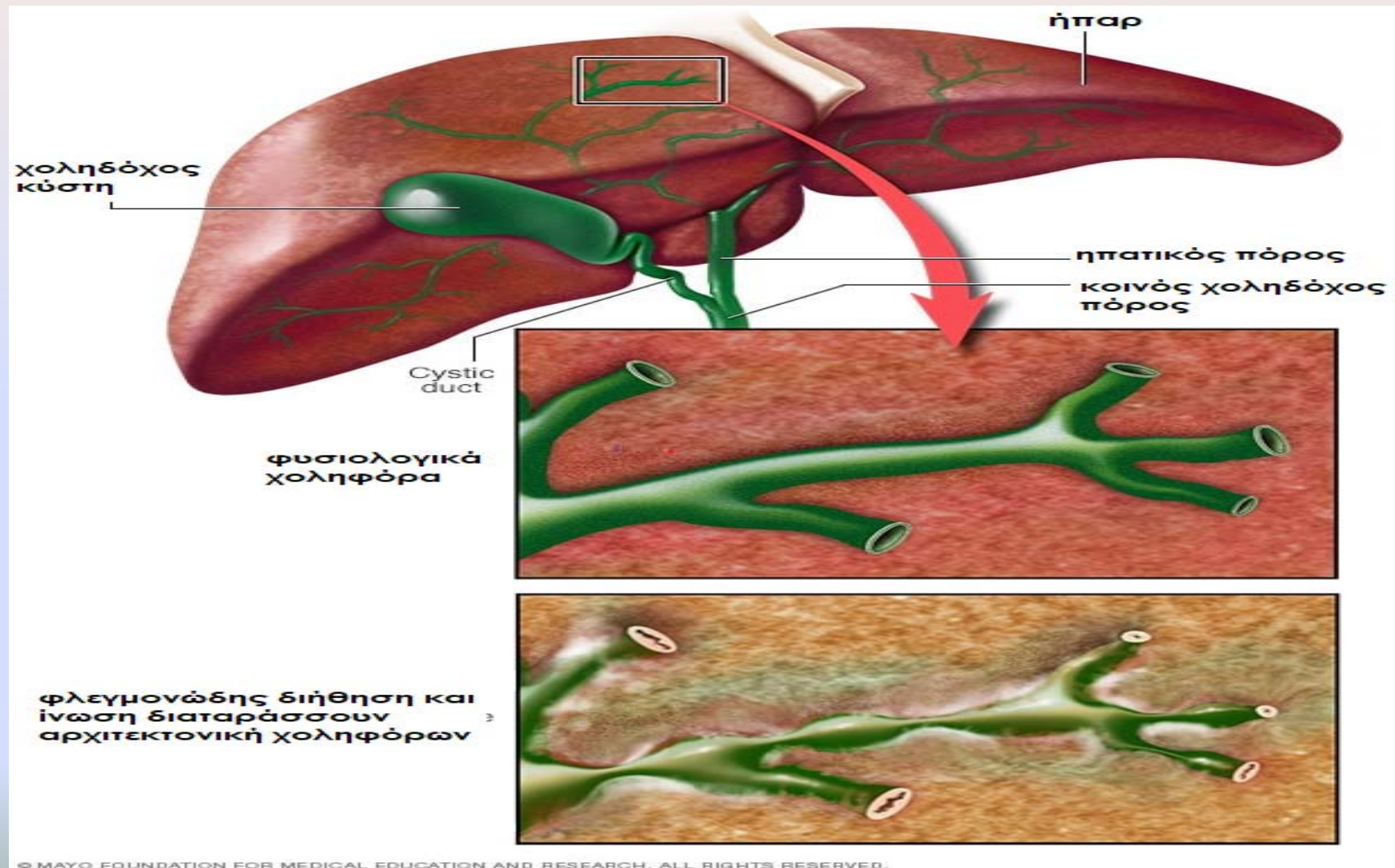
Motonobu Saito · Tatsuo Shimura · Yuko Hashimoto · Teruhide Ishigame ·
Rei Yashima · Yoshihisa Koyama · Seiichi Takenoshita

Acute obstructive suppurative cholangitis is a severe inflammatory event caused by obstruction of the bile duct; however, it is rarely caused by IgG4-related sclerosing cholangitis.

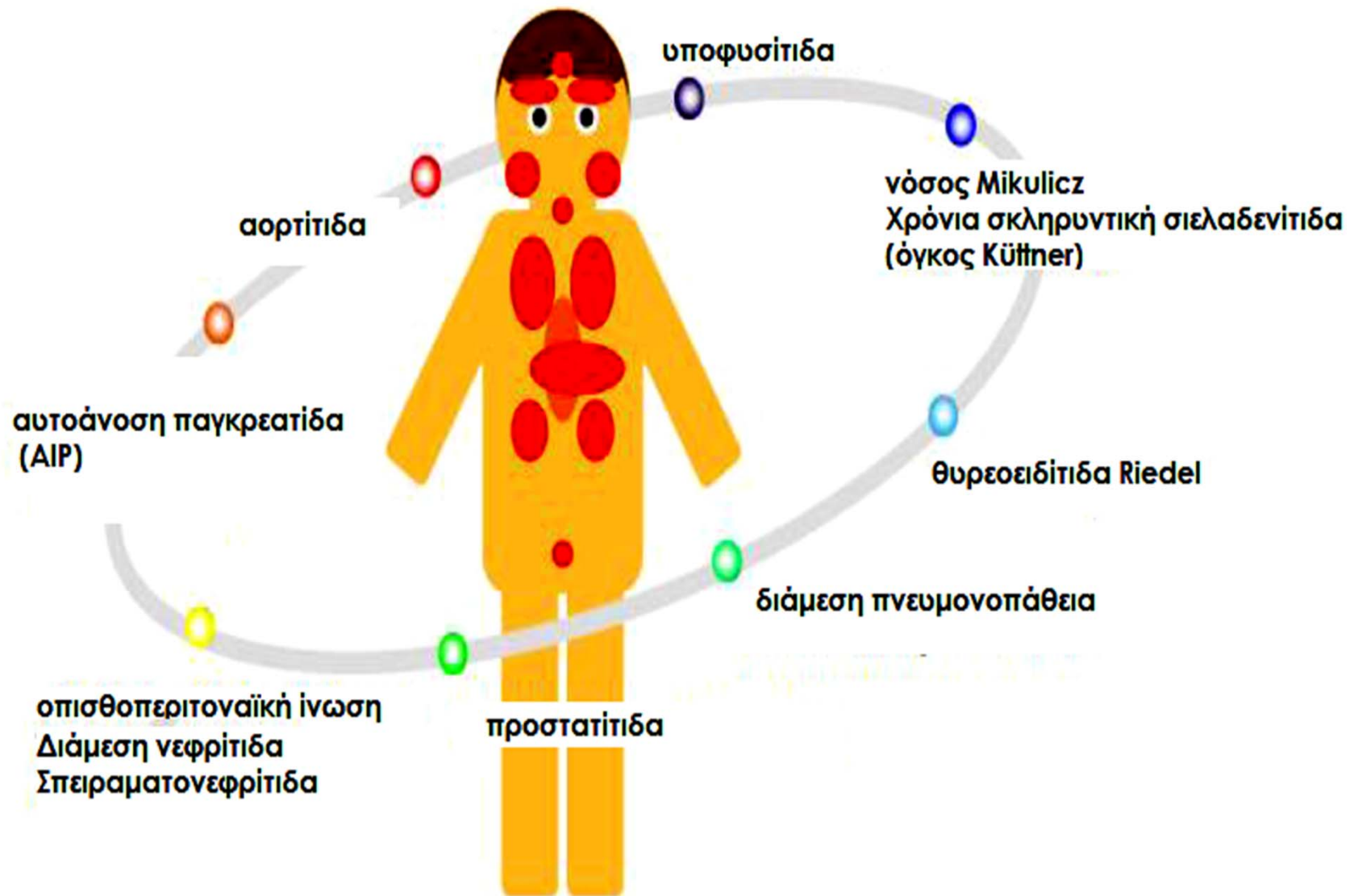
patient's condition was complicated by sepsis and pre-DIC from the suppurative inflammation, IgG4-related sclerosing cholangitis should be considered in the differential diagnoses.

Σκληρυντική χολαγγειίτιδα
σχετιζόμενη με IgG4

IgG4- SC



IgG4-related Disease (IgG4-RD)



Συνυπάρχουσα εντερική φλεγμονή

- Εκκολπωματίτιδα
- ΙΦΝΕ
- Προσβολή του εντέρου στο πλαίσιο
IgG4 - RD

The successful treatment of IgG4-positive colitis with adalimumab in a patient with IgG4-related sclerosing disease – a new subtype of aggressive colitis?

Mani Naghibi ^a, Adil Ahmed ^a, Adnan M. al Badri ^b, Adrian C. Bateman ^c,
Hugh A. Shepherd ^a, John N. Gordon ^{a,*}

that the raised serum IgG4 levels and the florid colonic IgG4 infiltrate in this case are a consequence of systemic IgG4 sclerosing disease rather than a non-specific inflammatory response, and therefore the colitis in this case reflects an extrapancreatic manifestation of IgG4 sclerosing disease rather than a separate associated autoimmune condition.

the clinical course of IgG4 associated colitis may be more aggressive than classical ulcerative colitis.

IgG4-Related Plasmacytic Enteropathy Mimicking Ulcerative Colitis

International Journal of Surgical Pathology
20(1) 59

© The Author(s) 2012

Reprints and permission:

sagepub.com/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/1066896911431887

<http://ijs.sagepub.com>



Johji Imura, MD, PhD¹ and Takahiro Fujimori, MD, PhD¹

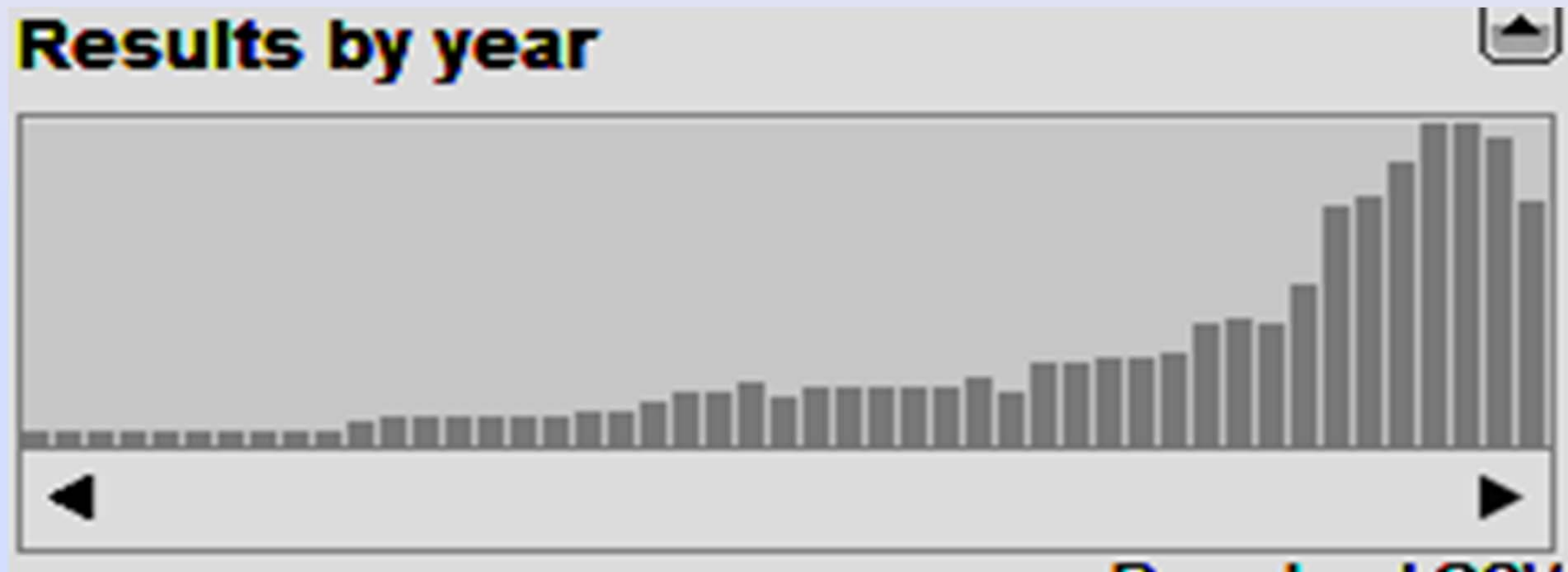
the infiltrating cells were mainly composed of
plasmacytes producing IgG4 predominated

These findings support a diagnosis of
IgG4-related plasmacytic enteropathy.

IgG4-SC

υποδιαγνωσμένη οντότητα

Αυξανόμενη συχνότητα αναγνώρισης



Υπερδιάγνωση ?

Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά IgG4-SC

- άνδρες: γυναίκες 7 : 1
- 5^η-7^η δεκαετία ζωής

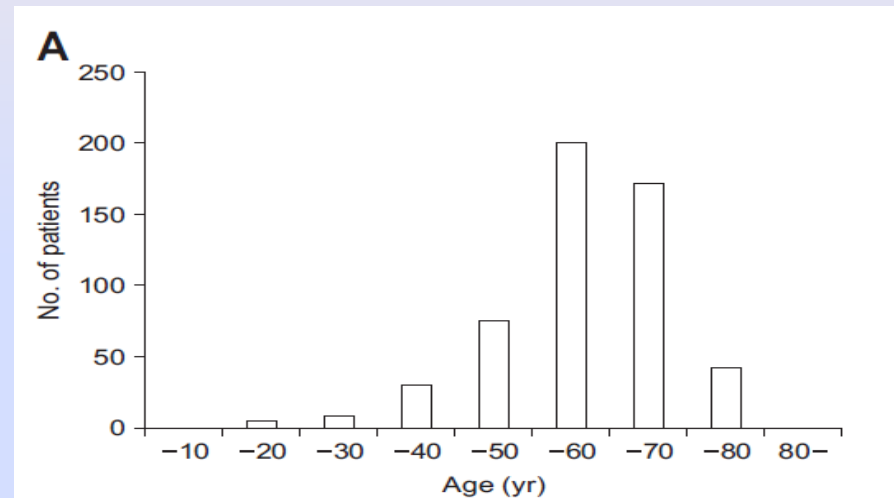


Table 2. Demographic Features of IgG4-SC

Region	Year	No.	Male sex, %	Age at presentation, yr
USA ¹⁸	2008	53	85	62*
UK ²¹	2014	68	74	61 [†]
Japan ⁵	2017	527	83	66 [†]

IgG4-SC, IgG4-related sclerosing cholangitis.

*Mean; [†]Median.

Παράγοντες κινδύνου-συσχετίσεις

- "blue collar workers" (~60%)
- Αλλεργία ή/και Ατοπία (~40%)
- Αυτοάνοσο νόσημα (~10%)



Κλινικές εκδηλώσεις IgG4-SC

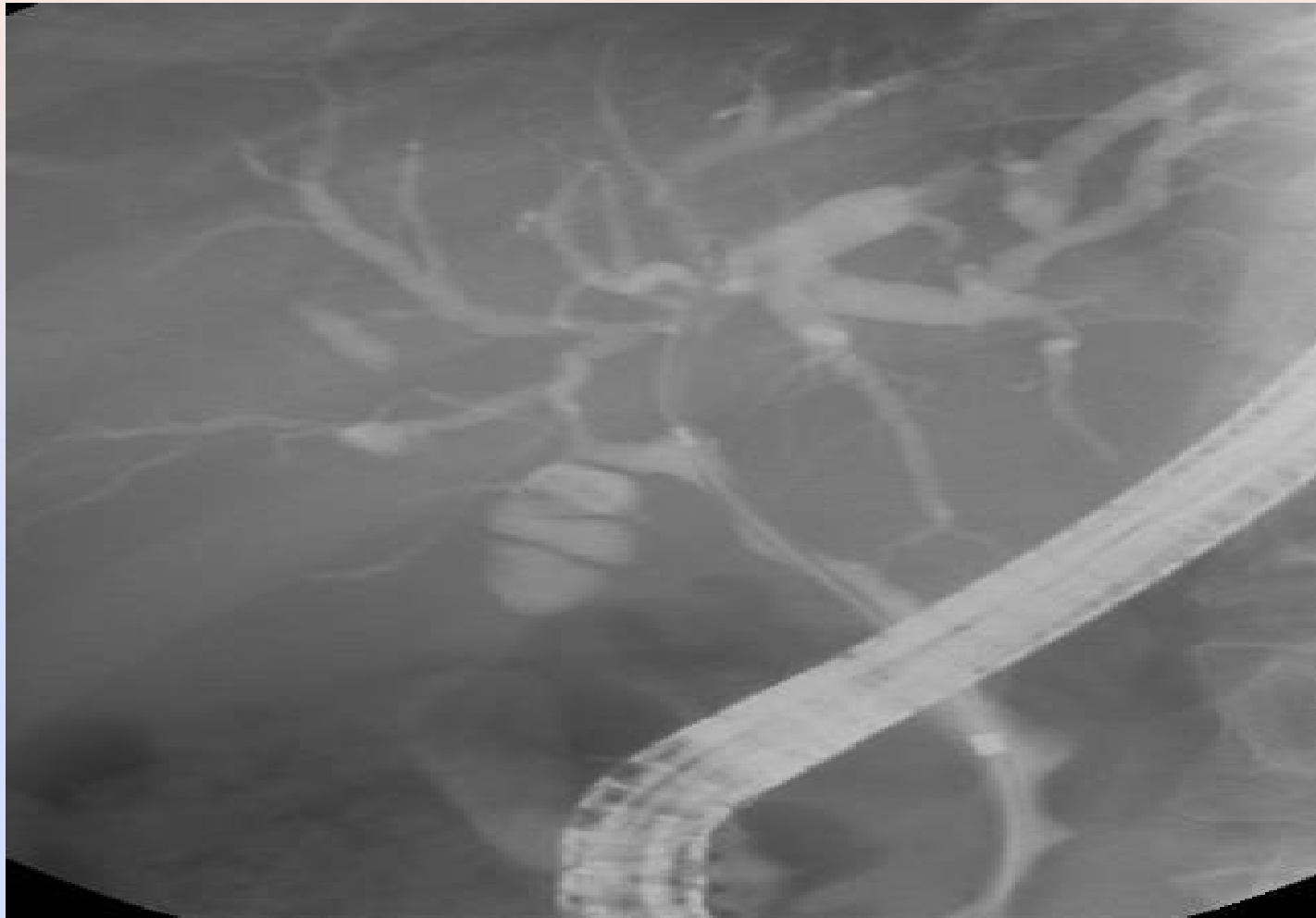
- Αποφρακτικός ίκτερος (~75%)
- Κοιλιακό άλγος (40%)
- Απώλεια σωματικού βάρους (~15%)
- Παγκρεατίτιδα (3%)
- Αλλοιώσεις στα χοληφόρα (~60%)



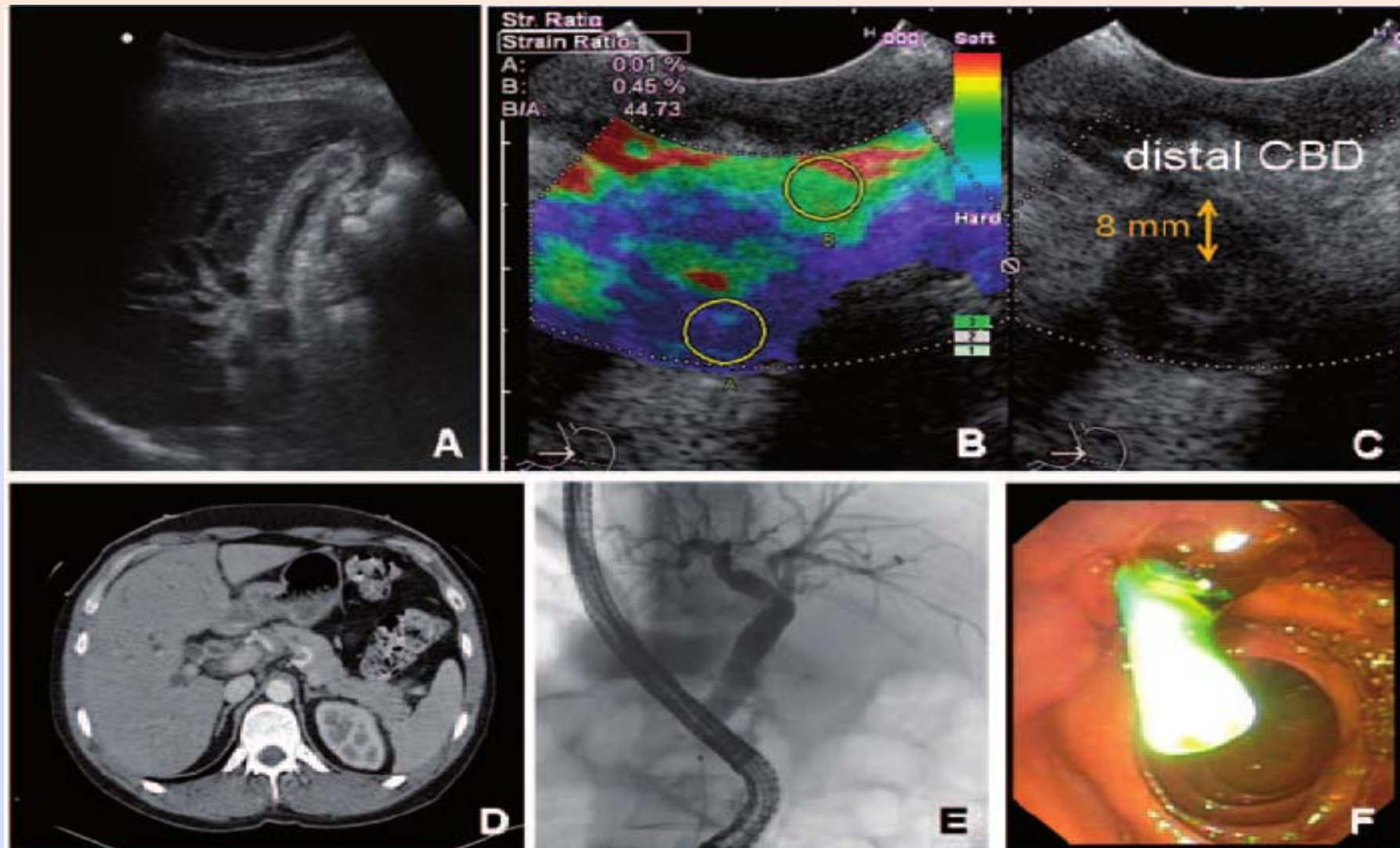
~ 30% ασυμπτωματικοί

Απεικονιστικά ευρήματα στην IgG4-SC

- Οποιοδήποτε μέρος του χοληφόρου δένδρου
- Διάσπαρτες στενώσεις/αποφράξεις
- Προστενωτικές διατάσεις
- Πάχυνση τοιχώματος χοληφόρων
- Μάζα ήπατος/χολαγγείων



ERCP ευαισθησία 45% -ειδικότητα 88%



A: υπερηχογράφημα , B και C: ενδοσκοπικός υπέρηχος,
D: αξονική, E: ERCP

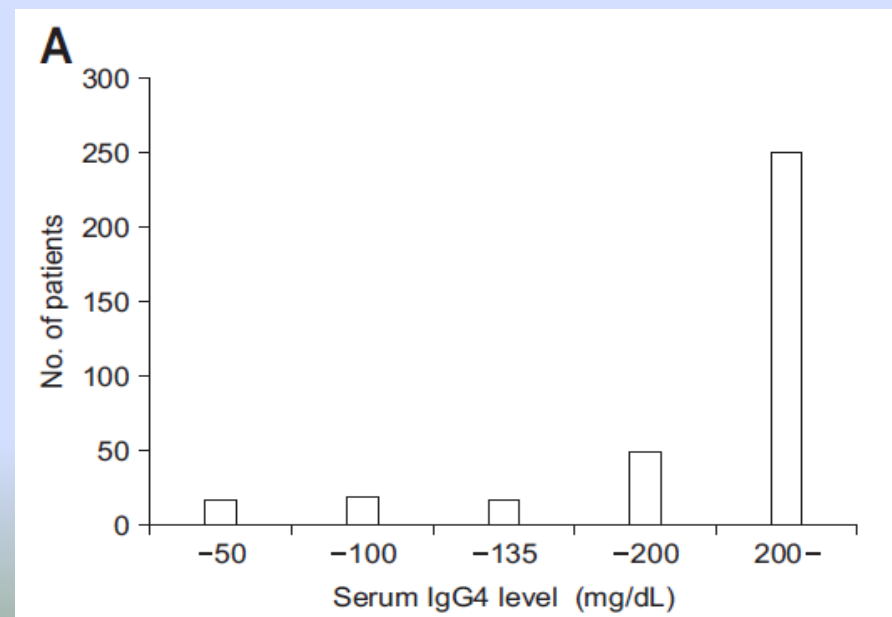
[United European Gastroenterology Journal](#) 2(3):165-172 · May 2014

Εργαστηριακά ευρήματα στην IgG4-SC

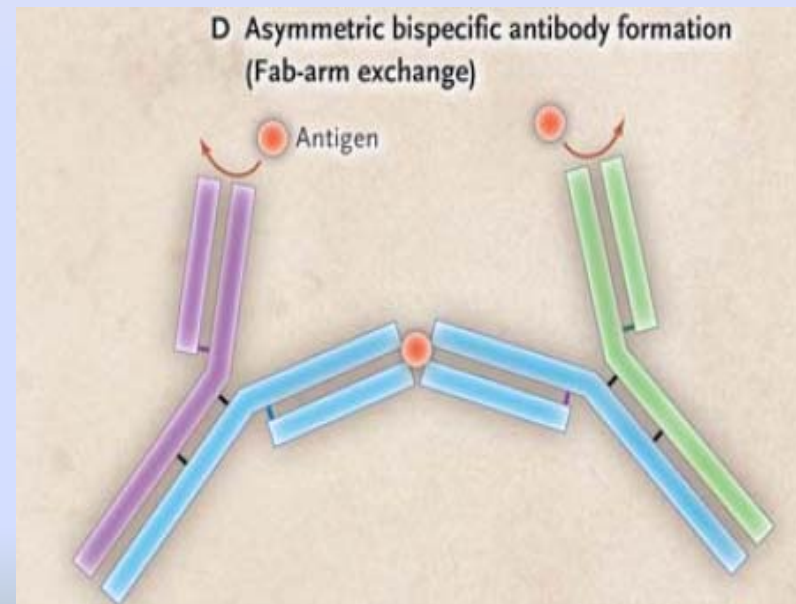
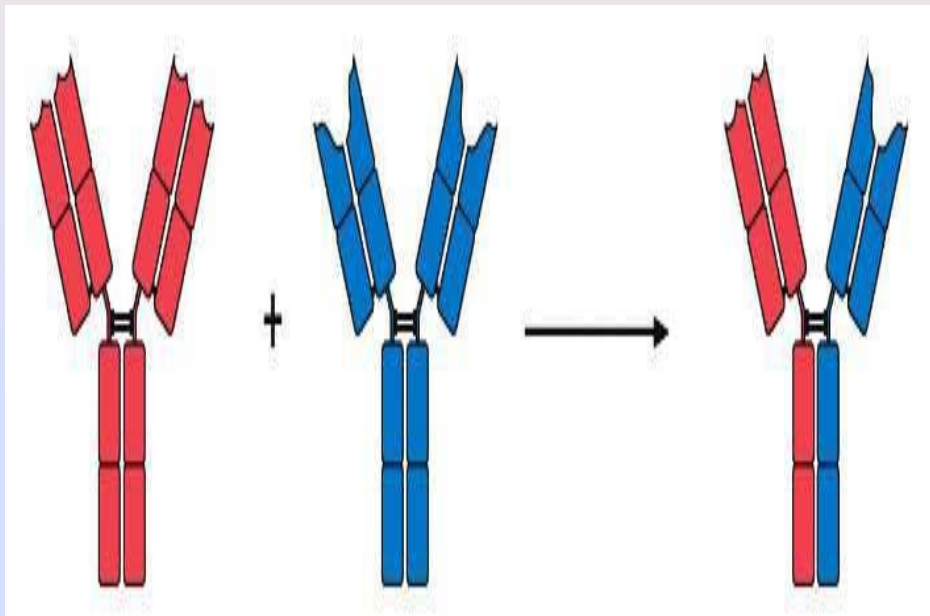
↑ ALP (~95%)

Διάχυτη υπεργαμμασφαιριναιμία

↑ IgG4 ορού (~85%)



ΙgG4 ανοσοσφαιρίνες



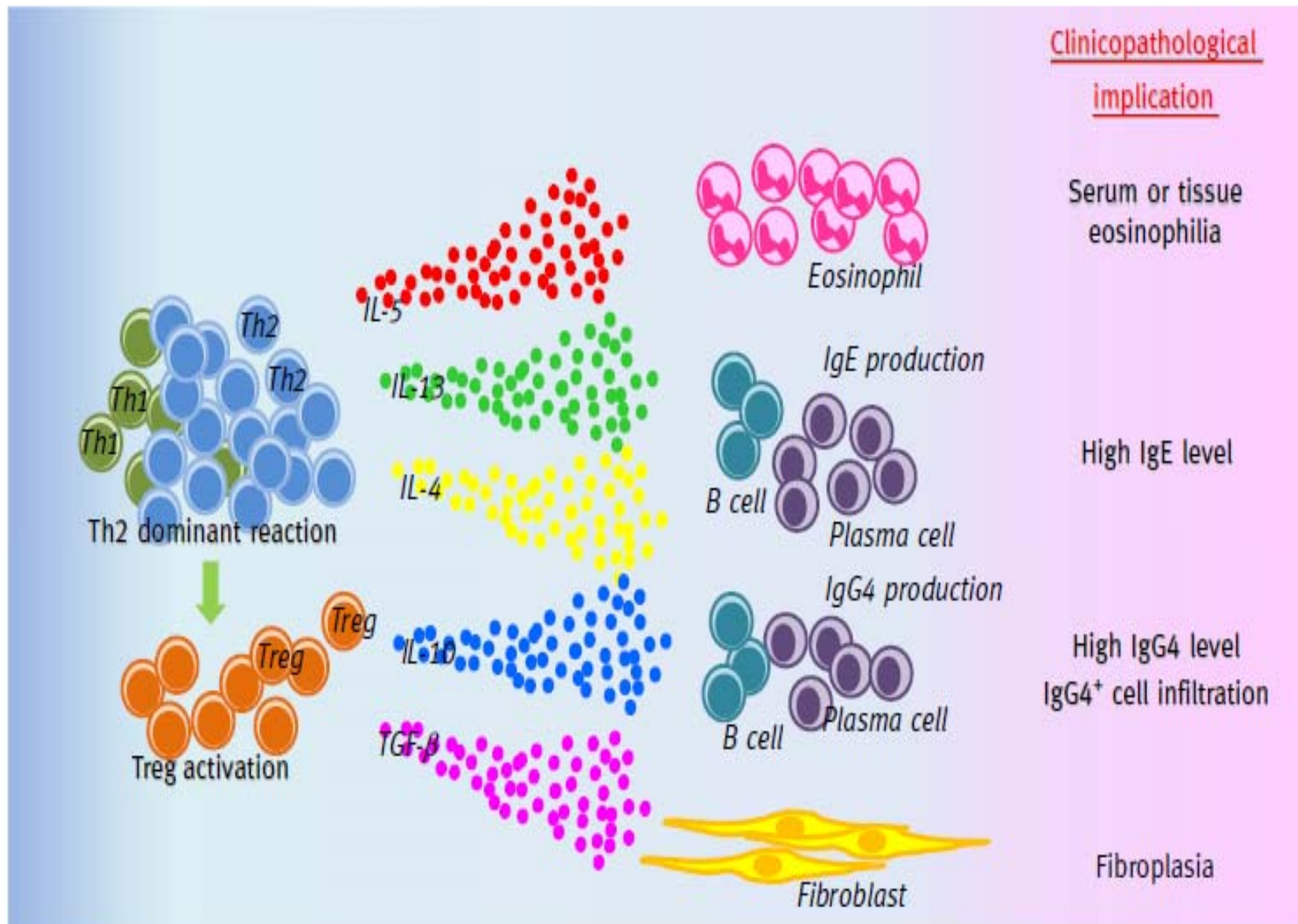
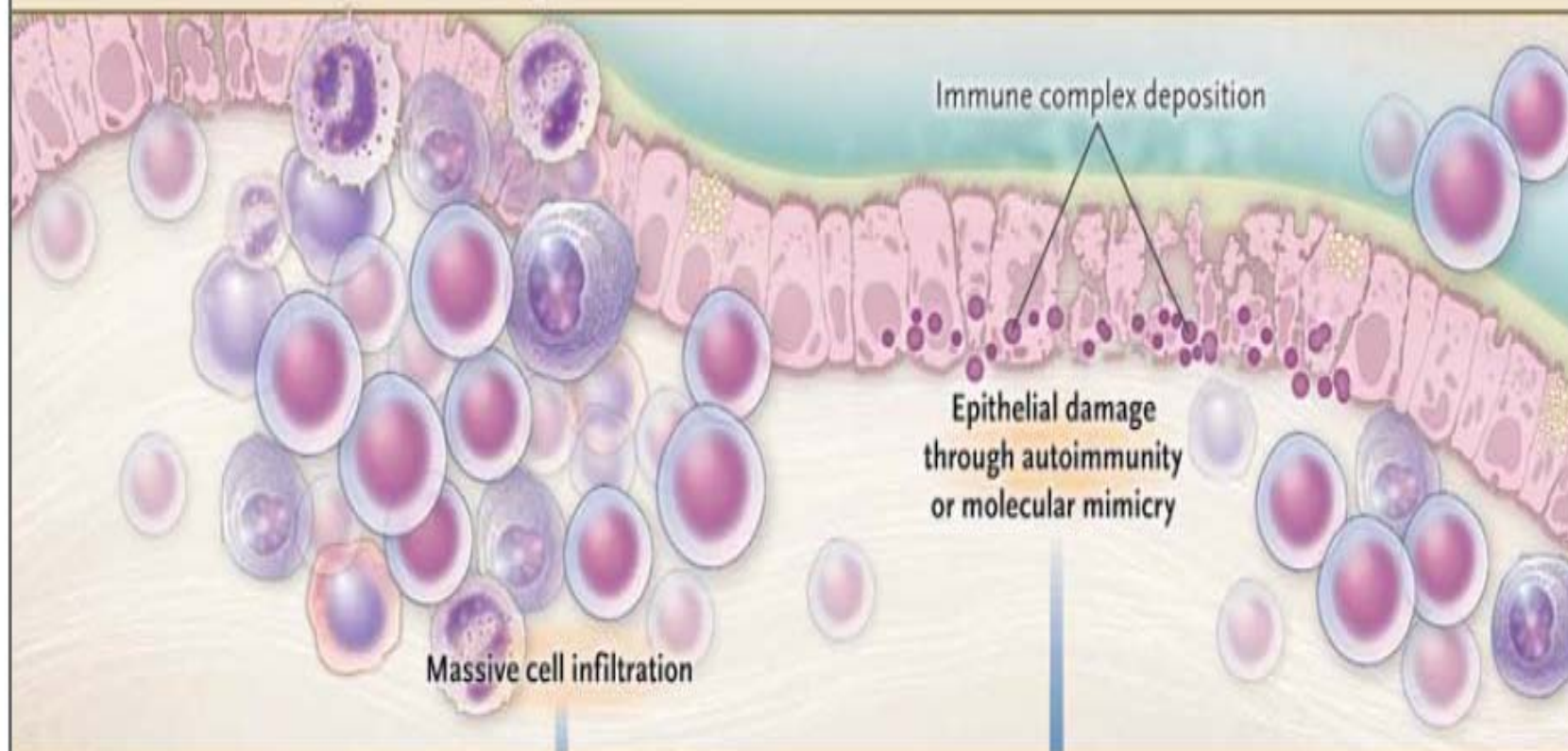


Figure 8 Immunological correlates of the histological features seen in IgG4-related disease.

C Cellular Infiltrate within Affected Organ



D Clinical Results

Tumefactive enlargement
of affected organs or sites

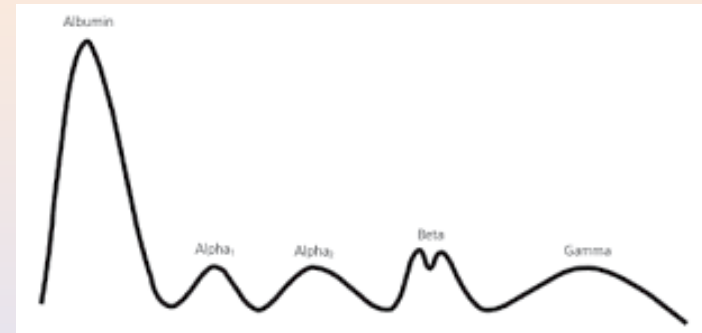
Organ dysfunction

Ο ασθενής μας....

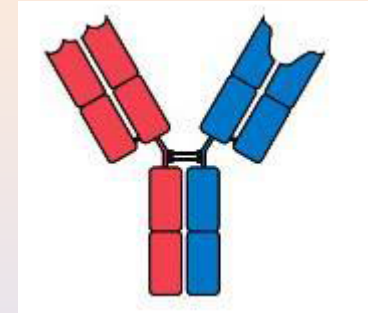
sIgG4

1^η μέτρηση: 467 mg/dl

2^η μέτρηση: 597 mg/dl



IgG4 ορού και...παγίδες!



- 30% ασθενών : φυσιολογικά επίπεδα
- Αυξημένα σε 5% των υγιών
- Αυξημένα σε άλλες νοσολογικές οντότητες (αυτοανοσία, αλλεργίες, λοιμώξεις)
- Αυξημένα σε 10% ασθενών με CCA ή παγκρεατικό καρκίνωμα
[> 450 mg/dl : όχι επικάλυψη]
- Αυξημένα σε 15% ασθενών με PSC
- Αυξημένα επίπεδα δεν αντανακλούν ενεργότητα νόσου ή τη συμμετοχή πολλών οργάνων

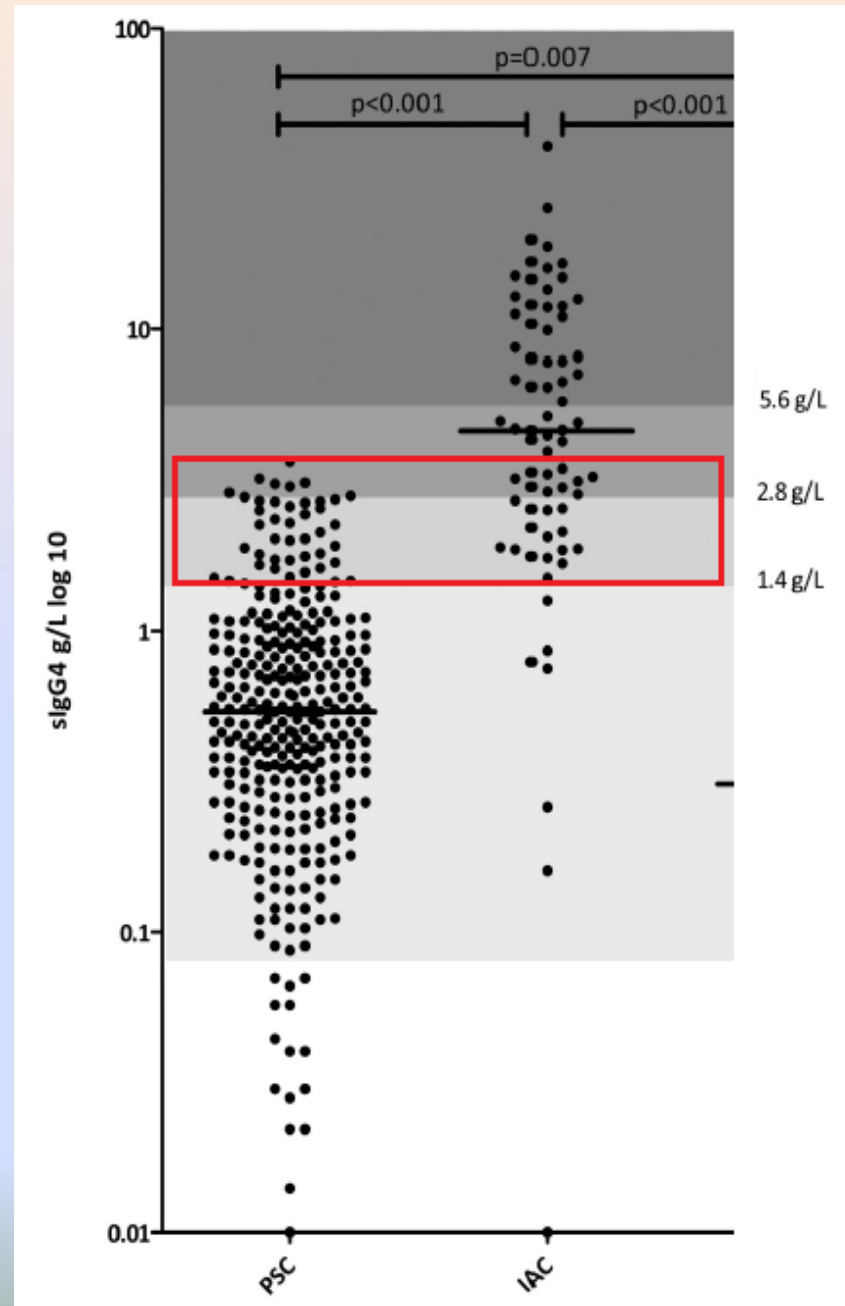
Τιμές IgG4 ορού > **560** mg/dl

αυξάνουν

την ειδικότητα και την PPV για τη
διάκριση της IgG4-SC από PSC
και CCA σε 100%.

- «Γκρίζα ζώνη» όταν $sIgG4 < 2 \text{ A}\Phi\text{T}$

$IgG4 / IgG1 > 0,24$
είναι ενδεικτικός IgG4-RD



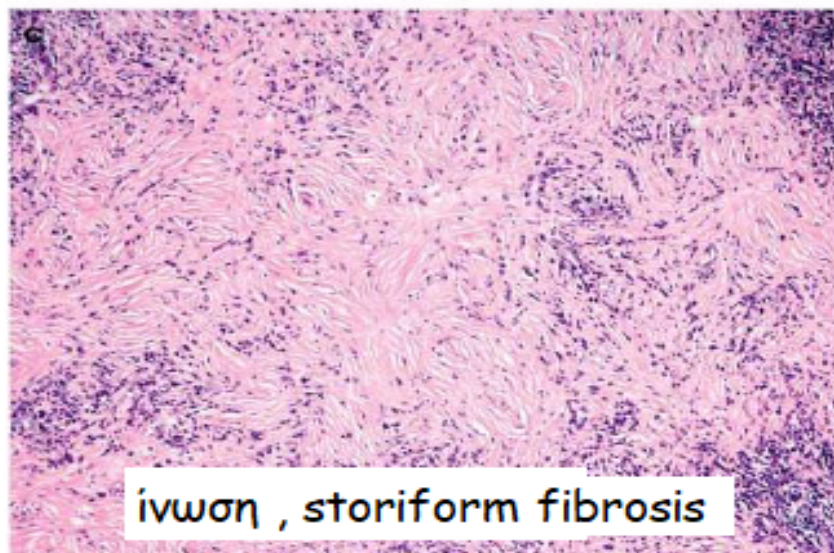
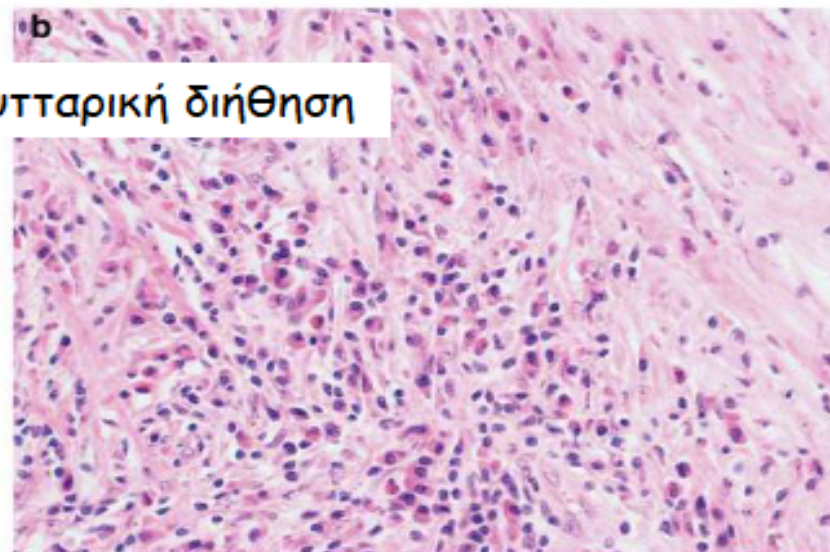
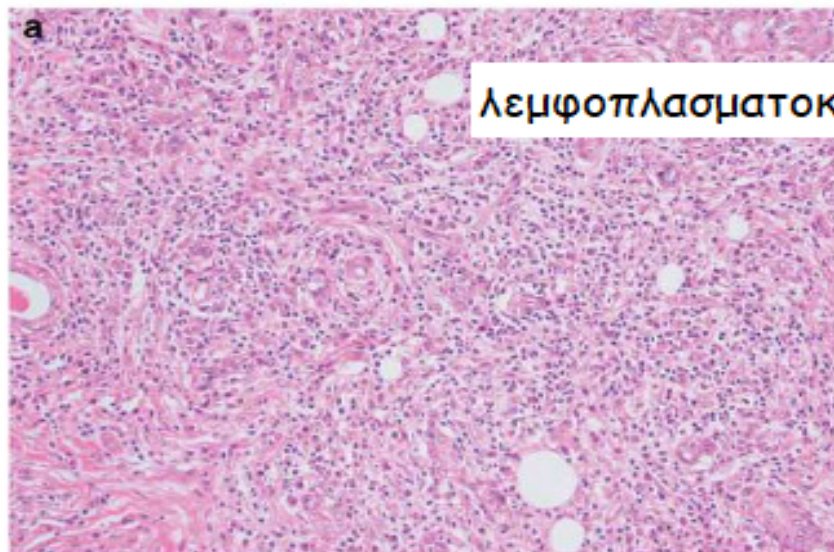
	PSC	IgG4-SC
A:Γ	1.5 : 1	7 : 1
ηλικία έναρξης	< 40 ετών	> 50 ετών
αρχιτεκτονική χοληφόρων	κομβολογιοειδής εμφάνιση, περιφερικά σαν εικόνα κλαδεμένου δέντρου	μακριές ομαλές στενώσεις
Αυξημένα επίπεδα sIgG4	< 20%	>75%
Διήθηση ιστού με IgG4+	ΣΠΑΝΙΑ	ΣΥΝΗΘΩΣ
Συμμετοχή περ/ρων οργάνων	ΟΧΙ	ΝΑΙ
Συσχέτιση με ΙΦΝΕ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
Συσχέτιση με χολαγγειοCa	ΝΑΙ	ΟΧΙ
pANCA	ΣΥΧΝΑ	ΣΠΑΝΙΩΣ
Ανταπόκριση στα GCS	ΣΠΑΝΙΩΣ (*)	ΝΑΙ

Ιστολογικά ευρήματα σε IgG4-SC

- Λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση
- Storiform fibrosis
(δίκτην τροχού αμάξης)
- Αποφρακτική φλεβίτιδα

Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease

MODERN PATHOLOGY (2012) 25, 1181–1192



Suggested cut points for the diagnosis of IgG4 related disease

Organ	Suggested cut points for IgG4
Lacrimal gland	> 100
Salivary gland	> 100
Lymph node	> 100
Lung (surgical specimen)	> 50
Lung (biopsy)	> 20
Pleura	> 50
Pancreas (surgical specimen)	> 50
Pancreas (biopsy)	> 10
Bile duct (surgical specimen)	> 50
Bile duct (biopsy)	> 10
Liver (surgical specimen)	> 50
 Liver (biopsy)	> 10
Kidney (surgical specimen)	> 30
Kidney (biopsy)	> 10
Aorta	> 50
Retroperitoneal	> 30
Skin	> 200

In enumerating the IgG4+ plasma cells, 3 high power fields (hpf) with the highest number of IgG4+ plasma cells should be identified, and the average of the results from those three hpf's should be used. The size field usually used is 0.196mm²,

Table 2. Non-malignant complications developing in the AIP and IgG4-SC cohort

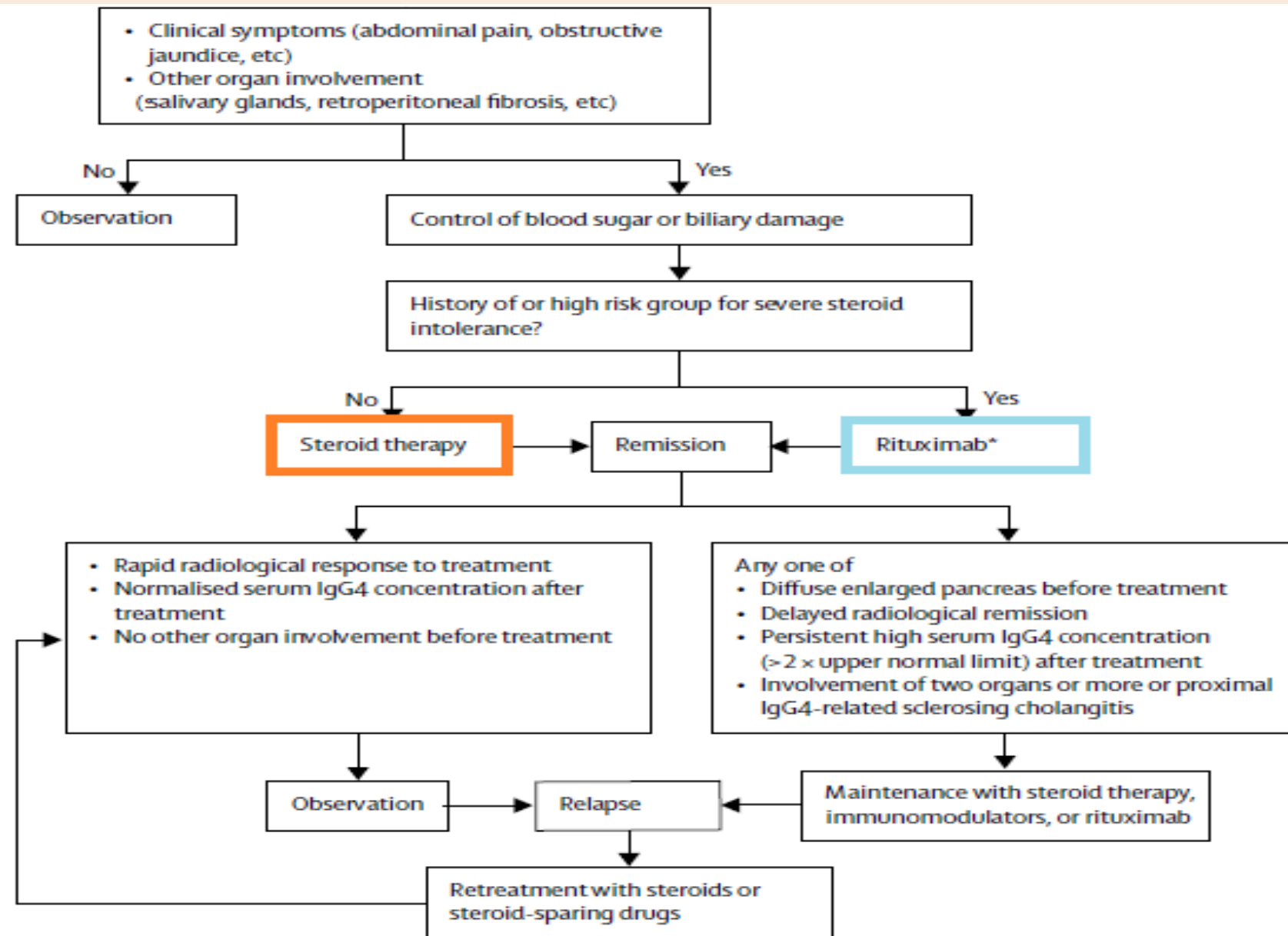
Non-malignant complications	% Of 115 patients
<i>Liver</i>	
Cirrhosis and liver failure	5
Liver transplant	0.9
<i>Pancreas</i>	
Exocrine insufficiency	53
Endocrine insufficiency (diabetes)	37
<i>Renal</i>	
Impaired renal function—stage 2–4 CKD	12
<i>Vascular</i>	
Portal and splenic vein thrombosis	9



AIP, autoimmune pancreatitis; CKD, chronic kidney disease; IgG4-SC, IgG4-related sclerosing cholangitis.

TABLE 3. IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY IN IGG4-RELATED SCLEROSING CHOLANGITIS

Agent	Regimen
Prednisolone*	30 to 40 mg for 2 to 4 weeks Taper by 10 mg every 2 weeks until 20 mg, then 5 mg every 2 weeks
Azathioprine [†]	2 mg/kg per day in a single dose
Mycophenolate mofetil [‡]	750 to 1000 mg twice per day
Mercaptopurine [‡]	2.5 mg/kg per day in two divided doses
Methotrexate [§]	10 to 25 mg/week plus folic acid
Tacrolimus [§]	Adjusted to a target blood level range of 4 to 11 ng/mL
Cyclophosphamide	15 mg/kg every 2 weeks for three doses and every 3 weeks thereafter by intravenous infusions
Rituximab	1,000 mg at week 0 and week 2 by intravenous infusions; further infusions at 3 to 6 months guided by response and relapse



.Adapted from Okazaki et al (2017).



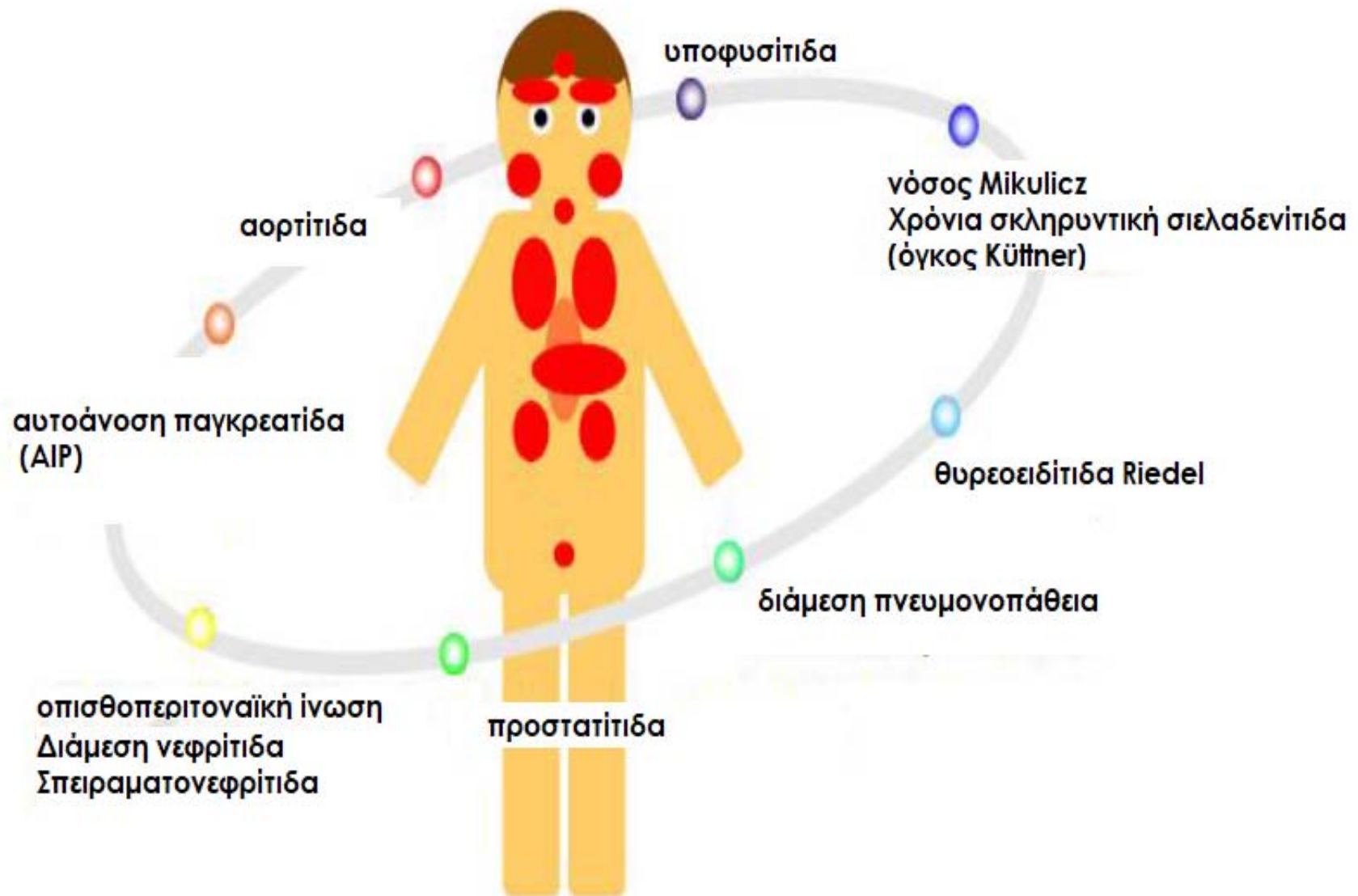
Συμπέρασματα



ο ασθενής μας...

επιπλεγμένη με αποστημάτια IgG4- SC
και πιθανή εντερική εκδήλωση στο πλαίσιο
της IgG4-RD

IgG4-related Disease (IgG4-RD)



- Η IgG4-RD είναι πολυοργανική/πολυσυστηματική νόσος
- Η διάγνωση βασίζεται σε συνδυασμό κλινικών, απεικονιστικών, βιοχημικών, ορολογικών και ιστολογικών ευρημάτων
- Πρέπει να Δ/Δ από άλλες καλοήθειες και νεοπλασματικές παθήσεις
- Προτεινόμενη θεραπεία: GCS



ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ» (Ε.Ε.Π.Ν.Ε.)

Thank
you!