



Клиническое наблюдение

IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит – диагноз, который может изменить ход событий (обзор литературы и клиническое наблюдение)

Винницкая Е.В.¹ • Хайменова Т.Ю.¹ • Сбикина Е.С.¹ • Александрова Р.И.¹ • Сандлер Ю.Г.¹

Винницкая Елена Владимировна – д-р мед. наук, заведующая отделом гепатологии¹
✉ 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация.
Тел.: +7 (909) 905 90 42.
E-mail: evinn@mail.ru

Хайменова Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, заведующая отделением хронических заболеваний печени¹

Сбикина Евгения Сергеевна – врач-лаборант научно-исследовательского отдела гепатологии¹

Александрова Раиса Игоревна – врач-рентгенолог, отделение рентгенологии¹

Сандлер Юлия Григорьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательского отдела гепатологии¹

Иммуноглобулин G4-ассоциированный склерозирующий холангит (IgG4-CX) может имитировать первичный склерозирующий холангит, холангиокарциному, аденокарциному поджелудочной железы. Своевременная диагностика позволяет проводить адекватную терапию и улучшать прогноз заболевания. В настоящей статье представлен краткий обзор литературы с акцентом на аспектах, вызывающих диагностические и терапевтические трудности, проиллюстрированные клиническим примером. Диагностика IgG4-CX основана на сочетании биохимических, радиологических и гистологических признаков, среди которых – повышенный уровень IgG4 в сыворотке крови, внутривнутрипеченочные и внепеченочные билиарные стриктуры, выявляемые при магнитно-резонансной холангиографии, и мультифокальные IgG4-лимфоплазматические инфильтрации, склерозирующий фиброз желчных протоков, определяемые морфологически. Глюкокортикостероиды (ГКС) – препараты первой линии для достижения ремиссии у пациентов с IgG4-CX. Большинство пациентов хорошо реагируют на терапию системными ГКС. Однако около 20% больных (чаще это пациенты с выраженными склерозирующими внутрипеченочными и/или внепеченочными изменениями и признаками продвинутого заболевания на стадии цирроза печени) имеют неполный ответ или изначально не отвечают на лечение. Приведенное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует, что своевременная

верификация диагноза IgG4-CX может иметь важное прогностическое значение. История болезни пациентки 62 лет подтверждает трудности ранней диагностики заболевания: достаточно длительное время диагнозом пациентки был первичный склерозирующий холангит. Несвоевременное назначение ГКС (терапия была назначена уже на стадии цирроза печени) привело к отсутствию клинической эффективности и развитию осложнений – рецидивирующему холангиту на фоне выраженных билиарных стриктур. Пациентам с подозрением на первичный склерозирующий холангит целесообразно своевременно проводить дифференциальный диагноз с IgG4-CX, поскольку раннее назначение ГКС позволяет замедлить прогрессирование заболевания.

Ключевые слова: IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит, первичный склерозирующий холангит, иммуноглобулины G4, глюкокортикостероиды

Для цитирования: Винницкая ЕВ, Хайменова ТЮ, Сбикина ЕС, Александрова РИ, Сандлер ЮГ. IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит – диагноз, который может изменить ход событий (обзор литературы и клиническое наблюдение). Альманах клинической медицины. 2018;46(5):514–21. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-514-521.

Поступила 02.08.2018;
принята к публикации 24.09.2018

¹ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы (ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ); 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация



Иммуноглобулин G4-ассоциированный склерозирующий холангит (IgG4-CX) – один из вариантов проявления IgG4-ассоциированной болезни (IgG4-АБ). Это особая форма склерозирующего холангита, характеризующаяся повышением сывороточного уровня IgG4, инфильтрацией IgG4-позитивными плазматическими клетками стенок желчных протоков в сочетании с фибротическими изменениями в них, а также положительным ответом на терапию глюкокортикостероидами (ГКС) [1].

В настоящей статье дан краткий обзор литературы с акцентом на аспектах, которые вызывают диагностические и терапевтические трудности, проиллюстрированные клиническим примером из собственной практики.

Этиология IgG4-CX остается неизвестной. **Патогенез** IgG4-АБ изучен недостаточно. Существует предположение, что IgG4 играет особую роль в развитии толерантности к аллергенам и ответной реакции на некоторые инфекционные агенты, однако его физиологическое значение до конца не определено. IgG4-антитела не являются патогенными, скорее, регулируют ответную реакцию организма на другие первичные процессы [1, 2]. При IgG4-АБ может поражаться один или несколько органов. Мультиорганное поражение отмечают у 60–90% пациентов с IgG4-АБ [3]. При этом во всех поврежденных тканях можно обнаружить сходные гистологические, серологические и клинические признаки. Увеличение лимфатических узлов считается достаточно частым проявлением, симптомами астмы и аллергии встречается примерно в 40% случаев [2]. IgG4-АБ может имитировать аутоиммунные болезни (системная красная волчанка, синдром Шегрена, гранулематоз Вегенера), характеризоваться быстрой потерей массы тела, в ряде случаев протекать бессимптомно [4].

В современной литературе нередко публикуются описания клинических случаев, когда при ретроспективной оценке состояния длительно наблюдавшихся пациентов с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), не получавших адекватной терапии, выявляется IgG4-CX [5]. Частота IgG4-CX среди IgG4-АБ составляет 25–26% [6].

Клиническая картина IgG4-CX характеризуется высокой частотой желтухи, уменьшением массы тела и периодическими болями в животе без определенной локализации.

Дифференциальная диагностика. Течение IgG4-CX и ПСХ практически неразличимо. Часто

в клинических проявлениях могут доминировать признаки холангита, обусловленного образованием стриктур как крупных, так и более мелких протоков. Возможна ассоциация с аутоиммунным гепатитом [7].

Для IgG4-CX характерно повышение концентрации IgG4 в сыворотке крови более 135 мг/дл. Однако полностью опираться на этот признак в диагностике нельзя, поскольку он не строго специфичен (может повышаться при бронхиальной астме, атопическом дерматите, раке поджелудочной железы, бронхоэктазах, синуситах и многих других заболеваниях) [8–12]. Более того, в 5% случаев повышенный уровень антител IgG4 встречается у здоровых людей в общей популяции [13]. Решающим в установлении диагноза считается гистологическое исследование. IgG4-позитивные клетки в желчных протоках обнаруживаются в 88% биоптатов [14–16]. Выделяют ряд гистологических критериев, которые условно подразделяют на большие и малые [17, 18] (табл. 1).

Изолированные формы IgG4-CX чрезвычайно трудно отличить от холангиокарциномы (ХК). R.P. Graham и соавт. приводят описание наблюдения 9 пациентов, у которых проводилась дифференциальная диагностика с ПСХ всеми доступными методами, и лишь у 1 из 9 IgG4-CX был диагностирован до оперативного вмешательства [19].

Диагноз IgG4-CX может быть установлен только при наличии полной клинической картины, физикальных и лабораторных данных, соответствующих радиологическим исследованиям (Согласие экспертов составило 96% на II Международном симпозиуме по диагностике и лечению IgG4-ассоциированных заболеваний [1]; табл. 2). Морфологическое подтверждение строго обязательно для исключения малигнизации и других состояний, протекающих под маской IgG4-АБ [1, 13].

Таблица 1. Гистологические критерии IgG4-ассоциированной болезни [17, 18]

«Большие» гистологические критерии	«Малые» гистологические критерии
Лимфоплазматическая инфильтрация	Герминативные центры
Высокий процент IgG4-положительных плазматических клеток	Лимфоидные фолликулы
Склерозирующий фиброз	Необлитерирующие флебиты
Облитерирующий флебит	Облитерирующие артерииты
Эозинофильная инфильтрация	

**Таблица 2.** Международные диагностические критерии IgG4-ассоциированного склерозирующего холангита [1]

Параметр	Критерии
Данные лучевых методов диагностики (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, холангиография)	Диффузное или сегментарное сужение внутрипеченочных и/или внепеченочных желчных протоков
Данные серологического исследования	Повышение сывороточной концентрации IgG4
Данные гистологического исследования	Высокий процент IgG4-позитивных плазматических клеток Лимфоплазмочитарная инфильтрация Склерозирующий фиброз Облитерирующий флебит
Наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний	Аутоиммунный панкреатит 1-го типа IgG4-ассоциированный дакриoadенит/сиаладенит IgG4-ассоциированный ретроперитонеальный фиброз
Дополнительные	Эффективность глюкокортикостероидной терапии

В 2017 г. S.H. Moon и соавт. [20] предложили балльную оценку, позволяющую дифференцировать ПСХ и IgG4-СХ. Были обследованы пациенты с IgG4-СХ (n = 39) и ПСХ (n = 76) с наличием стриктур крупных протоков. Оценивались следующие составляющие: возраст, изменения со стороны других органов, наличие воспалительных заболеваний кишечника, концентрация IgG4 сыворотки и холангиографические особенности. На основе этих переменных была разработана система подсчета баллов (табл. 3). Авторы предлагают рассматривать количество баллов от 7 и выше в качестве критерия определенного IgG4-СХ.

Лечение. Системные ГКС признаны терапией первой линии IgG4-СХ. Всем пациентам с клиническими проявлениями IgG4-АБ необходимо проведение безотлагательной терапии. Бессимптомная форма IgG4-АБ также требует

лечения (согласие экспертов составило 87%) [1]. Показанием к срочной терапии при ПСХ служит наличие проксимальных (выше интрапанкреатического протока) стриктур желчевыводящих путей. Без своевременно начатой терапии прогрессирует инфекционный холангит, формируется фиброз и цирроз печени.

Подходы к лечению:

- ГКС, средние дозы составляют 30–40 мг/сут (исследования не показали дозозависимых различий);
- стентирование (для билиарного тракта);
- при противопоказаниях к ГКС – назначение ритуксимаба в качестве альтернативной иммуносупрессивной терапии [21].

ГКС – препараты первой линии для достижения ремиссии у пациентов с активно протекающей впервые диагностированной IgG4-АБ

Таблица 3. Балльная оценка, позволяющая дифференцировать первичный склерозирующий холангит и IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит по системе S.H. Moon [20]

Параметр	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Возраст, годы	< 30	30–39	40–49	50–59	≥ 60
Наличие изменений со стороны других органов	Нет			Да	
Четкообразные изменения на холангиограммах	Да		Нет		
<i>Общее число баллов</i>	<i>Заключение</i>				
От 0 до 4	Вероятный первичный склерозирующий холангит				
От 5 до 6	Необходима стероидная терапия <i>ex juvantibus</i>				
От 7 до 9	Определенный IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит				



(в отсутствие противопоказаний) (согласие экспертов составило 94%) [1]. Как правило, проводится монотерапия, однако возможно применение комбинированного лечения (сочетание с иммуносупрессорами), особенно в отсутствие эффекта и при плохой переносимости ГКС. Обычная иницирующая доза преднизолона составляет 40 мг/сут на протяжении 4 недель с последующим снижением на 5 мг в неделю. Вариантом редукции дозы преднизолона также может быть снижение на 10 мг еженедельно в первые 2 недели, а затем по 5 мг в неделю [22]. Поддерживающая доза может быть ниже, чем при аутоиммунном гепатите, и в некоторых случаях составляет 5 мг/сут в течение 6 месяцев. Продолжительность терапии варьирует от 5–6 месяцев до 3 лет. На фоне лечения ГКС положительная динамика клинических, лабораторных и морфологических проявлений болезни отмечается у 80% пациентов [23].

В случае рецидива после завершения стероидной терапии в качестве средства второй линии рассматривается азатиоприн. Перспективным ГКС для длительного применения, ввиду меньшего количества побочных эффектов, считается будесонид, хорошо зарекомендовавший себя при аутоиммунном гепатите, хотя данных по его эффективности при IgG4-CX пока недостаточно. Хороший ответ на лечение ГКС получен в исследовании Е. Vjörnsson и соавт. у пациентов с IgG4-CX. Применение ГКС в течение 2 месяцев сопровождалось уменьшением фиброзных изменений в протоках и значительным снижением уровней IgG4 в сыворотке крови. Но после прекращения приема ГКС у половины больных отмечено

возобновление болезни [24]. Недавно опубликованы данные по успешному применению ритуксимаба для лечения IgG4-АБ у 10 пациентов [1].

Ниже приводим данные собственного клинического наблюдения, которое демонстрирует трудности диагностики IgG4-CX, отсутствие ответа при несвоевременно начатой терапии системными ГКС.

Клиническое наблюдение

Пациентка Л. 62 лет поступила повторно в отделение гепатологии в декабре 2017 г. с жалобами на желтуху, боли в животе, снижение массы тела, общую слабость. Считает себя больной с 2004 г., когда впервые появились жалобы на жидкий стул с кровью. Был диагностирован язвенный колит (ЯК), тотальное поражение, хроническое рецидивирующее течение, средней степени тяжести. На фоне назначенной терапии препаратом 5-аминосалициловой кислоты (Салофальк) 2000 мг/сут достигнута медикаментозная ремиссия. В 2009 г. выявлен синдром холестаза: повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) до 3 норм, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) до 3 норм, медикаментозную терапию не получала. При динамическом наблюдении по поводу ЯК в марте 2012 г. отмечен синдром цитолиза (повышение уровня аспарагиновой aminотрансферазы (АСТ) до 4 норм, аланиновой aminотрансферазы (АЛТ) до 3 норм) и холестаза (повышение ЩФ до 6,8 нормы, ГГТП – до 8 норм), общий билирубин оставался нормальным. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости отмечены признаки билиарной гипертензии, холецистолитиаза, панкреатита, по результатам магнитно-резонансной холангиопанкреатографии – признаки

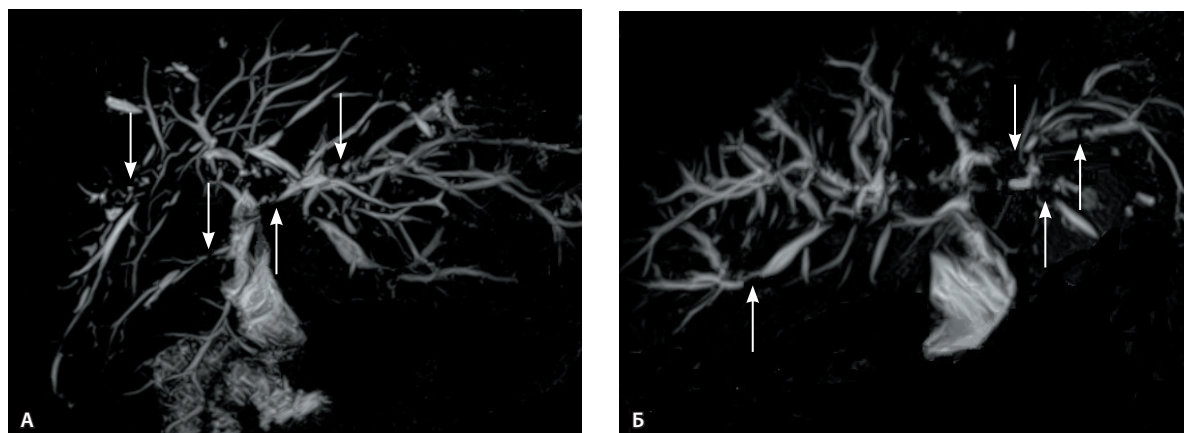


Рис. 1. Изображения магнитно-резонансной холангиопанкреатографии в коронарной (А) и сагиттальной (Б) плоскостях. Состояние после формирования бигепатикоюноанастомоза. Стрелками указаны множественные и наиболее очевидные стриктуры долевых, сегментарных и субсегментарных желчных протоков. Стенки всех желчных протоков утолщены, деформированы вплоть до субсегментарных – типичная магнитно-резонансная картина первичного склерозирующего холангита

**Таблица 4.** Динамика биохимических показателей больной Л.

Показатель	Этапы заболевания						
	2009 г.: впервые выявленный холестаз	2012 г.: диагноз ПСХ; начало приема УДХК 750 мг/сут	01.2015: чрескожная чреспеченочная холангиостомия; формирование бигепатикоюноанастомоза	03.2015: замена транспеченочных дренажей; увеличение дозы УДХК до 1000 мг/сут	2016 г.: увеличение дозы УДХК до 1500 мг/сут	12.2017: терапия ГКС 40 мг/сут	07.2018: уменьшение дозы ГКС до 5 мг/сут
АЛТ / АСТ, Ед/л (0–28/0–36)	40/48	257/253	112/92	104/96	108/133	83/81	52/98
ГГТП, Ед/л (0–38)	119	354	315	250	240	319	91
ЩФ, Ед/л (0–120)	379	819	432	315	325	617	331
Билирубин общий/прямой, мкмоль/л (5–21/0–3,4)	15/2,1	25/6,3	256/144	24,7/13,4	22,8/10	28,6/13,9	22,5/7,4
Альбумин, г/л (32–46)	–	43	41	34,2	38,2	37,1	41
IgG4, мкг/мл (0–2)	–	–	–	–	20	4,5	0,6

АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ПСХ – первичный склерозирующий холангит, УДХК – урсодезоксихолевая кислота, ГКС – глюкокортикостероид

ПСХ. Установлен диагноз ПСХ. Назначены препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 750 мг/сут. До 2014 г. самочувствие пациентки оставалось хорошим, уровень ЩФ и ГГТП снизился на фоне терапии до 1,5 и 1,2 нормы соответственно.

Однако в декабре 2014 г. больная госпитализирована в отделение гепатологии с признаками холангита, желтухи и холестаза. В связи с наличием механической желтухи пациентке выполнена чрескожная

чреспеченочная холангиостомия, явления механической желтухи были купированы. В январе 2015 г. при дообследовании по данным магнитно-резонансной и компьютерной томографии в связи с подозрением на ХК в отделении гепатобилиарной хирургии выполнена холецистэктомия, резекция гепатикохоледоха с формированием бигепатикоюноанастомоза на отключенной петле по Ру на транспеченочных дренажах с последующей их заменой в марте 2015 г. Проведено морфологическое исследование операционного материала тремя независимыми морфологами: по данным одного из них сделано заключение о наличии умеренно дифференцированной (G2) ХК, по данным двух других морфологических признаков ХК в полученном материале не найдено. В заключении отмечена интенсивная лимфоидная инфильтрация с примесью плазматических клеток с распространением на все слои стенки протоков на фоне грубого склероза стенки холедоха. По полученным морфологическим данным высказано предположение о наличии IgG4-СХ. Проведено исследование уровня IgG4, результаты которого показали значение IgG4 20 мкг/мл (норма до 2 мкг/мл). Увеличена доза УДХК до 1000 мг/сут и далее до 1500 мг/сут. Однако в связи с наличием эпизодов холангита, фебрильной лихорадки решено было воздержаться от назначения иммуносупрессивной терапии с применением ГКС.

В декабре 2017 г. пациентка была госпитализирована в отделение заболеваний печени с выраженным

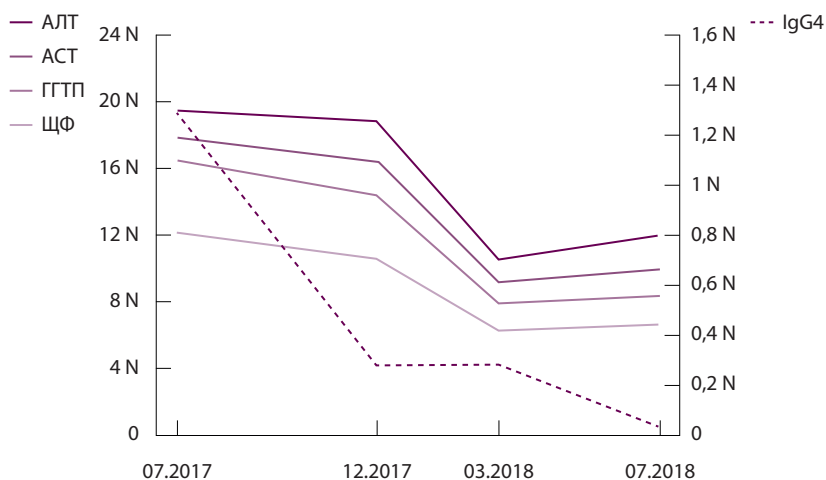


Рис. 2. Динамика биохимических показателей пациентки Л. на фоне терапии глюкокортикостероидами; АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза, N – норма



холестазом, абдоминальными болями, нарастающей слабостью. Удалось выяснить, что с 2009 г. по настоящее время у пациентки отмечался синдром цитолиза от минимальной до умеренной биохимической активности и синдром холестаза с максимальным повышением ЩФ до 800 ЕД/л (табл. 4). При дообследовании выявлены признаки портальной гипертензии в виде варикозного расширения вен пищевода 1-й степени, расширения селезеночной вены, сплено-мегалия и тромбоцитопения легкой степени. Все вышеописанное соответствовало сформированному циррозу печени в исходе IgG4-CX, класса А (5 баллов) по Чайлд – Пью, MELD 9 баллов. По данным проведенной магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (рис. 1), у пациентки Л. наблюдалось прогрессирование процессов склерозирования внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков.

Согласно балльной оценке по S.H. Moon [20], у нашей пациентки получено 6 баллов, и в связи с прогрессированием заболевания было решено инициировать терапию ГКС в дозе 40 мг/сут. Через 3 месяца от начала иммуносупрессивной терапии отмечалось снижение показателей синдрома цитолиза (АСТ, АЛТ), холестаза (ЩФ, ГГТП), а также титра IgG4 до нормальных значений (рис. 2).

При последующей госпитализации в июне 2018 г., когда доза ГКС была уже снижена до 5 мг/сут, наблюдалась положительная динамика в общем состоянии: уменьшились явления астенического синдрома, пациентка набрала вес и отмечала улучшение самочувствия, данных за прогрессирование цирроза печени и портальной гипертензии отмечено не было,

достигнута нормализация IgG4 (0,6 мкг/мл). Однако по показателям цитолиза и холестаза полного ответа получено не было (см. табл. 4 и рис. 2).

В целом, как свидетельствуют наблюдения, большинство пациентов хорошо отвечают на терапию ГКС, но около 20% демонстрируют неполный ответ или изначально не отвечают на лечение. Описаны случаи рецидива заболевания после отмены ГКС и констатированной клинической ремиссии [24]. Чаще это пациенты с признаками осложненного заболевания – при наличии уже сформированного цирроза печени или с выраженными склерозирующими изменениями.

Заключение

Приведенный нами клинический случай наглядно демонстрирует, что своевременная верификация диагноза IgG4-CX может иметь важное клиническое и прогностическое значение. Больным с подозрением на ПСХ всегда целесообразно исследовать уровень IgG4 сыворотки крови. Диагноз IgG4-CX может быть установлен только при наличии полной клинической картины, на основании совокупности данных, подтверждающих IgG4-CX, включающих повышение уровня IgG4, результаты визуализирующих методов исследования, наличие характерных сопутствующих заболеваний, положительный ответ на глюкокортикостероидную терапию. Всем пациентам с клиническими проявлениями IgG4-CX необходима незамедлительная терапия с применением ГКС. ☺

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Благодарности

Авторы выражают свою благодарность сотрудникам ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова» ДЗМ А.В. Полухиной и А.Г. Брезгину за помощь в подготовке материала для статьи.

Литература

- Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, Chari ST, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart PA, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahashi H, Takahira M, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster GJ, Witzig TE, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH; Second International Symposium on IgG4-Related Disease. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(7):1688–99. doi: 10.1002/art.39132.
- Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut.* 2002;51(1):1–4. doi: 10.1136/gut.51.1.1.
- Василенко ВВ, Виноградов ДЛ, Бурлакова АС. IgG4-сопряженная патология: состояние проблемы. *Архив внутренней медицины.* 2017;7(2):95–106. doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-95-106.
- Soliotis F, Mavragani CP, Plastiras SC, Rontogianni D, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. IgG4-related disease: a rheumatologist's perspective. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(5):724–7.
- Li Y, Zhou L, Zhao X, Song W, Karunaratna N, Wang B. The importance of IgG4 screening in patients diagnosed with primary sclerosing cholangitis in the past: A case re-diagnosed as IgG4-SC after 10 years. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(50):e5628. doi: 10.1097/MD.0000000000005628.
- Okazaki K, Uchida K, Matsushita M, Takaoka M. Autoimmune pancreatitis. *Intern Med.* 2005;44(12):1215–23. doi: 10.2169/internalmedicine.44.1215.
- Culver EL, Chapman RW. Systematic review: management options for primary sclerosing cholangitis and its variant forms – IgG4-associated cholangitis and overlap with autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(12):1273–91. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04658.x.
- Raina A, Greer JB, Whitcomb DC. Serology in autoimmune pancreatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2008;54(4):375–87.
- Mihai S, Chiriac MT, Herrero-González JE, Goodall M, Jefferis R, Savage CO, Zillikens D, Sitaru C. IgG4 autoantibodies induce dermal-epidermal separation. *J Cell Mol Med.* 2007;11(5):1117–28. doi: 10.1111/j.1582-4934.2007.00081.x.
- Zhou XP, Liu B, Xu Q, Yang Y, He CX, Zuo YG, Liu YH. Serum levels of immunoglobulins G1 and G4 targeting the non-collagenous 16A domain of BP180 reflect bullous pemphigoid activity and predict bad prognosis. *J Dermatol.* 2016;43(2):141–8. doi: 10.1111/1346-8138.13051.



- Ryu JH, Horie R, Sekiguchi H, Peikert T, Yi ES. Spectrum of disorders associated with elevated serum IgG4 levels encountered in clinical practice. *Int J Rheumatol.* 2012;2012:232960. doi: 10.1155/2012/232960.
- Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(9):2466–75. doi: 10.1002/art.39205.
- Nirula A, Glaser SM, Kalled SL, Taylor FR. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(1):119–24. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283412fd4.
- Буеверов АО, Кучерявый ЮА. IgG4-ассоциированная болезнь: монография. М.: Форте Принт; 2014. 128 с.
- Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Оганесян ТС. Аутоиммунный панкреатит: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив.* 2012;84(2):56–61.
- Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, Topazian MD, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Lindor K, Farnell MB. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology.* 2008;134(3):706–15. doi: 10.1053/j.gastro.2007.12.009.
- Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, Pillai SS, Stone JH. IgG4-related disease. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:315–47. doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104708.
- Deshpande V. The pathology of IgG4-related disease: critical issues and challenges. *Semin Diagn Pathol.* 2012;29(4):191–6. doi: 10.1053/j.semdp.2012.08.001.
- Graham RP, Smyrk TC, Chari ST, Takahashi N, Zhang L. Isolated IgG4-related sclerosing cholangitis: a report of 9 cases. *Hum Pathol.* 2014;45(8):1722–9. doi: 10.1016/j.humpath.2014.04.006.
- Moon SH, Kim MH, Lee JK, Baek S, Woo YS, Cho DH, Oh D, Song TJ, Park DH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Development of a scoring system for differentiating IgG4-related sclerosing cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol.* 2017;52(4):483–93. doi: 10.1007/s00535-016-1246-5.
- Mizushima I, Inoue D, Yamamoto M, Yamada K, Saeki T, Ubara Y, Matsui S, Masaki Y, Wada T, Kasashima S, Harada K, Takahashi H, Notohara K, Nakanuma Y, Umehara H, Yamagishi M, Kawano M. Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a retrospective multicenter study. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(4):R156. doi: 10.1186/ar4671.
- Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14(25):3948–55. doi: 10.3748/wjg.14.3948.
- Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, Johnson GJ, Dhar DK, Amin Z, Deheragoda MG, Novelli M, Winstanley A, Rodriguez-Justo M, Hatfield AR, Pereira SP, Webster GJ. Presentation and management of post-treatment relapse in autoimmune pancreatitis/immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(10):1089–96. doi: 10.1016/j.cgh.2009.03.021.
- Björnsson E, Chari S, Silveira M, Gossard A, Takahashi N, Smyrk T, Lindor K. Primary sclerosing cholangitis associated with elevated immunoglobulin G4: clinical characteristics and response to therapy. *Am J Ther.* 2011;18(3):198–205. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181c9dac6.

References

- Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, Chari ST, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart PA, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahashi H, Takahira M, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster GJ, Witzig TE, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH; Second International Symposium on IgG4-Related Disease. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(7):1688–99. doi: 10.1002/art.39132.
- Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut.* 2002;51(1):1–4. doi: 10.1136/gut.51.1.1.
- Vasilenko VV, Vinogradov DL, Burlakova AS. IgG4-related disease: condition of the problem. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2017;7(2):95–106. Russian. doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-95-106.
- Soliotis F, Mavragani CP, Plastiras SC, Rontogianni D, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. IgG4-related disease: a rheumatologist's perspective. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(5):724–7.
- Li Y, Zhou L, Zhao X, Song W, Karunarathna N, Wang B. The importance of IgG4 screening in patients diagnosed with primary sclerosing cholangitis in the past: A case rediagnosed as IgG4-SC after 10 years. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(50):e5628. doi: 10.1097/MD.0000000000005628.
- Okazaki K, Uchida K, Matsushita M, Takaoka M. Autoimmune pancreatitis. *Intern Med.* 2005;44(12):1215–23. doi: 10.2169/internalmedicine.44.1215.
- Culver EL, Chapman RW. Systematic review: management options for primary sclerosing cholangitis and its variant forms – IgG4-associated cholangitis and overlap with autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(12):1273–91. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04658.x.
- Raina A, Greer JB, Whitcomb DC. Serology in autoimmune pancreatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2008;54(4):375–87.
- Mihai S, Chiriac MT, Herrero-González JE, Goodall M, Jefferis R, Savage CO, Zillikens D, Sitaru C. IgG4 autoantibodies induce dermal-epidermal separation. *J Cell Mol Med.* 2007;11(5):1117–28. doi: 10.1111/j.1582-4934.2007.00081.x.
- Zhou XP, Liu B, Xu Q, Yang Y, He CX, Zuo YG, Liu YH. Serum levels of immunoglobulins G1 and G4 targeting the non-collagenous 16A domain of BP180 reflect bullous pemphigoid activity and predict bad prognosis. *J Dermatol.* 2016;43(2):141–8. doi: 10.1111/1346-8138.13051.
- Ryu JH, Horie R, Sekiguchi H, Peikert T, Yi ES. Spectrum of disorders associated with elevated serum IgG4 levels encountered in clinical practice. *Int J Rheumatol.* 2012;2012:232960. doi: 10.1155/2012/232960.
- Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(9):2466–75. doi: 10.1002/art.39205.
- Nirula A, Glaser SM, Kalled SL, Taylor FR. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(1):119–24. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283412fd4.
- Bueverov AO, Kucheryavyy YuA. IgG4-related disease. Moscow: Forte Print; 2014. 128 p. Russian.
- Maev IV, Kucheryavyy YuA, Oganessian TS. Autoimmune pancreatitis: current status. *Therapeutic archive.* 2012;84(2):56–61. Russian.
- Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, Topazian MD, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Lindor K, Farnell MB. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology.* 2008;134(3):706–15. doi: 10.1053/j.gastro.2007.12.009.
- Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, Pillai SS, Stone JH. IgG4-related disease. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:315–47. doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104708.



18. Deshpande V. The pathology of IgG4-related disease: critical issues and challenges. *Semin Diagn Pathol.* 2012;29(4):191–6. doi: 10.1053/j.semdp.2012.08.001.
19. Graham RP, Smyrk TC, Chari ST, Takahashi N, Zhang L. Isolated IgG4-related sclerosing cholangitis: a report of 9 cases. *Hum Pathol.* 2014;45(8):1722–9. doi: 10.1016/j.humpath.2014.04.006.
20. Moon SH, Kim MH, Lee JK, Baek S, Woo YS, Cho DH, Oh D, Song TJ, Park DH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Development of a scoring system for differentiating IgG4-related sclerosing cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol.* 2017;52(4):483–93. doi: 10.1007/s00535-016-1246-5.
21. Mizushima I, Inoue D, Yamamoto M, Yamada K, Saeki T, Ubara Y, Matsui S, Masaki Y, Wada T, Kasashima S, Harada K, Takahashi H, Notohara K, Nakanuma Y, Umehara H, Yamagishi M, Kawano M. Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a retrospective multicenter study. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(4):R156. doi: 10.1186/ar4671.
22. Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14(25):3948–55. doi: 10.3748/wjg.14.3948.
23. Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, Johnson GJ, Dhar DK, Amin Z, Deheragoda MG, Novelli M, Winstanley A, Rodriguez-Justo M, Hatfield AR, Pereira SP, Webster GJ. Presentation and management of post-treatment relapse in autoimmune pancreatitis/immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(10):1089–96. doi: 10.1016/j.cgh.2009.03.021.
24. Björnsson E, Chari S, Silveira M, Gossard A, Takahashi N, Smyrk T, Lindor K. Primary sclerosing cholangitis associated with elevated immunoglobulin G4: clinical characteristics and response to therapy. *Am J Ther.* 2011;18(3):198–205. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181c9dac6.

IgG4-associated sclerosing cholangitis: a diagnosis that may change the course of events (review of the literature and a clinical case)

E.V. Vinnitskaya¹ • T.Yu. Khaimenova¹ • E.S. Sbikina¹ • R.I. Alexandrova¹ • Yu.G. Sandler¹

Immunoglobulin G4-associated sclerosing cholangitis (IgG4-SC) can mimic primary sclerosing cholangitis, cholangiocarcinoma, and pancreatic adenocarcinoma. Its proper diagnosis allows for an adequate therapy and an improvement of the outcomes. The article presents a short literature review with an emphasis on the challenging diagnostic and therapeutic aspects, illustrated by a clinical case. The diagnosis of IgG4-SC is based on a combination of biochemical, radiological and histological signs and symptoms, including elevated levels of serum IgG4, intra- and extra-hepatic biliary strictures detected by magnetic resonance cholangiography, and multifocal IgG4-lymphoplasmic infiltrations, sclerosing fibrosis of the bile ducts, seen at morphological assessment. Glucocorticoids (GCS) are the first line agents to achieve remission in patients with IgG4-SC. Most patients respond well to the systemic GCS. However, about 20% of patients (mostly those with extensive sclerotic intra- and/or extra-hepatic abnormalities and signs of advanced disease/cirrhosis) show an insufficient or no response from the beginning of the treatment. The clinical case illustrates that timely verification of the IgG4-SC diagnosis may have an important prognostic value. The case history of a 62-year old

female patient confirms the difficulties of the early diagnosis of the disease: for a relatively long time, the patient had the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. Delay with GCS prescription (the treatment was initiated only at the stage of liver cirrhosis) had led to the lack of clinical efficacy and development of complications, such as relapsing cholangitis with advanced biliary strictures. In patients with suspected primary sclerosing cholangitis, timely differential diagnosis with IgG4-SC is relevant, because early GCS administration can slow the progression of the disease.

Key words: IgG4-associated sclerosing cholangitis, primary sclerosing cholangitis, immunoglobulin G4, glucocorticoid

For citation: Vinnitskaya EV, Khaimenova TYu, Sbikina ES, Alexandrova RI, Sandler YuG. IgG4-associated sclerosing cholangitis: a diagnosis that may change the course of events (review of the literature and a clinical case). *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(5):514–21. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-514-521.

Received 2 August 2018;
accepted 24 September 2018

Elena V. Vinnitskaya – MD, PhD, Head of the Department of Hepatology¹
✉ 86 Entuziastov shosse, Moscow, 111123, Russian Federation. Tel.: +7 (909) 905 90 42.
E-mail: evinn@mail.ru

Tatiana Yu. Khaimenova – MD, PhD, Head of the Department of Chronic Liver Diseases¹

Evgeniya S. Sbikina – MD, Assistant, Research Department of Hepatology¹

Raisa I. Alexandrova – MD, Radiologist, Department of Radiology¹

Yuliya G. Sandler – MD, PhD, Senior Research Fellow, Research Department of Hepatology¹

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Acknowledgements

The authors would like to thank A.V. Polukhina and A.G. Brezgin, employees of the Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov, for their assistance during preparation of the manuscript.

¹ Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov; 86 Entuziastov shosse, Moscow, 111123, Russian Federation