



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia II

Obviando cirurgia major: diagnóstico diferencial de IgG4-SC

Tatiana Vassilievna Oksentyuk Polyakova

Maio'2019



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia II

Obviando cirurgia major: diagnóstico diferencial de IgG4-SC

Tatiana Vassilievna Oksentyuk Polyakova

Orientado por:

Doutor José Girão Samora da Fonseca

Maio'2019

Resumo

Colangite esclerosante associada às imunoglobulinas G4 (IgG4-SC) é uma entidade clínica rara, recentemente descrita na literatura, de provável etiologia autoimune. É reconhecida como manifestação biliar da doença associada às imunoglobulinas G4 (IgG4-RD) e tem uma boa resposta à corticoterapia.

A sua etiologia, história natural da doença, incidência e prevalência, fatores de risco e fatores protetores associados, biomarcadores diagnósticos e efeitos a longo prazo ainda permanecem pouco esclarecidos.

Níveis séricos de IgG4, achados imagiológicos característicos, coexistência de doença associadas às IgG4 noutros órgãos e achados histopatológicos característicos permitem um diagnóstico atempado da IgG4-SC.

O diagnóstico diferencial desta entidade patológica com a neoplasia maligna hepato-bilio-pancreática e com a colangite esclerosante primária é complexo, sendo ainda mais difícil perante a ausência de outras manifestações multissistémicas da IgG4-RD, nomeadamente pancreatite autoimune (AIP).

Este trabalho de revisão da literatura e dos estudos de grupos de investigação internacionais tem como objetivo alertar os profissionais de saúde para a existência desta entidade patológica que deve ser integrada no diagnóstico diferencial com as doenças de abordagem terapêutica mais invasiva, uma vez que a sua confirmação permite obviar uma cirurgia major desnecessária.

Palavras-chave: Colangite esclerosante associada às IgG4; Imunoglobulinas G4; Doença associada às IgG4; Colangite esclerosante primária; Colangiocarcinoma.

“O Trabalho final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina da
Universidade de Lisboa”

Abstract

Immunoglobulin-G4 related sclerosant cholangitis (IgG4-SC) is a rare clinical entity, recently described in the literature, with probable autoimmune etiology. It is recognised as a biliary manifestation of the immunoglobulin-G4 related disease (IgG4-RD) and has a good response to corticosteroids.

Its aetiology, pathogenesis, incidence and prevalence, risk factors and associated protective factors, diagnostic biomarkers and long-term effects remain unclear.

Serum levels of IgG4, characteristic imaging findings, coexistence of IgG4-associated disease in other organs and characteristic histopathological findings are useful for diagnosis of IgG4-SC.

The differential diagnosis of this pathological entity with the malignant hepato-biliary-pancreatic malignancy and primary sclerosing cholangitis (PSC) is complex and is even more difficult in the absence of other multisystemic manifestations of IgG4-RD, such as autoimmune pancreatitis (AIP).

This review of the literature and international research groups studies aims to alert physicians and surgeons to the existence of this pathological entity, which must be integrated in the differential diagnosis with the pathological entities, whose therapeutic approach is more invasive, since its confirmation allows to obviate unnecessary major surgery.

Key words: IgG4-related sclerosing cholangitis; Immunoglobulins G4; IgG4-related disease; Primary sclerosing cholangitis; Cholangiocarcinoma.

“The final work expresses the opinion of the author and not of the Faculdade de
Medicina da Universidade de Lisboa”

Lista de abreviaturas*

AIP- pancreatite autoimune

ALT- alanina aminotransferase

AST- aspartato animotransferase

CP – pancreatite crónica

CT - tomografia computadorizada

ERC - colangiografia endoscópica retrógrada

ERCP - colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

EUS - ultrassonografia endoscópica

EUS-FNA- punção aspirativa com agulha fina guiada por ultrassonografia endoscópica

EUS-F18-FDG-PET – tomografia por emissão de positrões com 18F-fluordesoxiglicose

GGT - gama glutamiltransferase

HLA - antígenos leucocitários humanos

h.p.f. - campo de alta potência

IBD - doença inflamatória intestinal

ICDC - The International Consensus Diagnostic Criteria

IDUS - ultrassonografia intraductal

IgG - Imunoglobulinas G

IgG4 - Imunoglobulinas G4

IgG4-RD - doenças associadas às Imunoglobulinas G4

IgG4-SC - colangite esclerosante associada às IgG4

MR - ressonância magnética

MRCP- colangiopancreatografia por ressonância magnética

NBI - imagem de banda estreita

POCS - colangioscopia per oral

PSC - colangite esclerosante primária

RPF - fibrose retroperitoneal

SC - colangite esclerosante

US - ultrassonografia

VBIH - vias biliares intra-hepáticas

VBEH - vias biliares extra-hepáticas

VBP - via biliar principal

*Por ordem alfabética

Índice

Introdução	8
Conceito.....	9
Contexto histórico	10
Epidemiologia.....	11
Patogénese	11
Classificação	12
Manifestações clínicas	15
Achados laboratoriais	15
Achados radiológicos	16
Achados histopatológicos e imunohistoquímicos	22
CrITÉrios de diagnóstico	23
Diagnóstico diferencial.....	25
COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA.....	25
COLANGIOCARCINOMA	28
Agradecimentos	31
Bibliografia	32

Introdução

Este trabalho tem como objetivo major uma revisão de literatura médica credível e uma análise dos estudos de vários grupos de investigação básica e clínica internacionais no âmbito da doença associada às imunoglobulinas G4, nomeadamente a sua manifestação ao nível das vias biliares, designada de colangite esclerosante associada às imunoglobulinas G4.

Foi tida em consideração a necessidade de alerta para a existência de uma entidade clínica relativamente recente que apresenta várias características que ainda permanecem pouco esclarecidas, nomeadamente a sua etiologia, história natural da doença, incidência e prevalência ao nível nacional, fatores de risco e fatores protetores associados, biomarcadores diagnósticos com elevado grau de sensibilidade e especificidade, efeitos a longo prazo, entre outros.

Esta patologia apresenta um envolvimento multissistémico, no entanto a sua maior importância na prática clínica deve-se ao elevado grau de dificuldade e complexidade no que concerne ao diagnóstico diferencial de doenças malignas. A diferença na abordagem terapêutica é muito notória: corticoterapia com uma ótima resposta à terapêutica no caso da colangite esclerosante associada às IgG4 versus cirurgias major com taxas de morbi e mortalidade que não podem ser desprezadas nos casos de doença neoplásica hepato-bilio-pancreática.

Tudo isto em conjunto gera uma problemática de identificação correta e em tempo útil de doentes de ambos os grupos. É absolutamente indispensável uma colaboração interdisciplinar de Cirurgia, Radiologia, Gastrenterologia e Anatomia Patológica para melhoria do conhecimento da entidade patológica em causa.

Qualquer intervenção cirúrgica de melhor execução possível, mas que pudesse ter sido obviada ou substituída por abordagem menos invasiva e que resulte em deterioração do estado ou morte do doente, nunca pode ser considerada um exemplo de cirurgia eficaz.

Conceito

A colangite esclerosante associada às imunoglobulinas G4 (IgG4-SC) é uma doença fibroinflamatória rara, imunomediada, que se caracteriza pela elevação dos níveis séricos de imunoglobulinas G4 (IgG4), infiltração linfoplasmocítica IgG4 positiva, fibrose estoriforme e flebite obliterante da parede dos ductos biliares (1). Pelas suas características a IgG4-SC foi recentemente apontada como uma das manifestações extra-pancreáticas mais frequentes de uma patologia sistêmica designada doença associada às imunoglobulinas G4 (IgG4-RD) (2). Esta constitui uma patologia benigna tratada com corticoterapia com uma óptima resposta à terapêutica e bom prognóstico clínico (3).

A maioria dos casos de IgG4-SC apresenta outros achados clínicos da IgG4-RD, sendo a relação com pancreatite autoimune (AIP) mais descrita na literatura internacional (4). Inclusive é particularmente difícil o diagnóstico de IgG4-SC em casos não associados à AIP (5), sendo que há poucos casos relatados de IgG4-SC sem envolvimento do pâncreas (6). É notável que a IgG4-SC, por sua vez, é uma entidade patológica mais frequentemente associada à AIP, sendo que as estenoses do ducto biliar inferior são observadas em cerca de 80% dos pacientes com AIP. Em casos de AIP com lesões na cabeça do pâncreas, as estenoses do ducto biliar inferior ocorrem frequentemente devido a pancreatite e/ou edema pancreático; portanto, a associação entre IgG4-SC e AIP considera-se ser muito próxima (7,8).

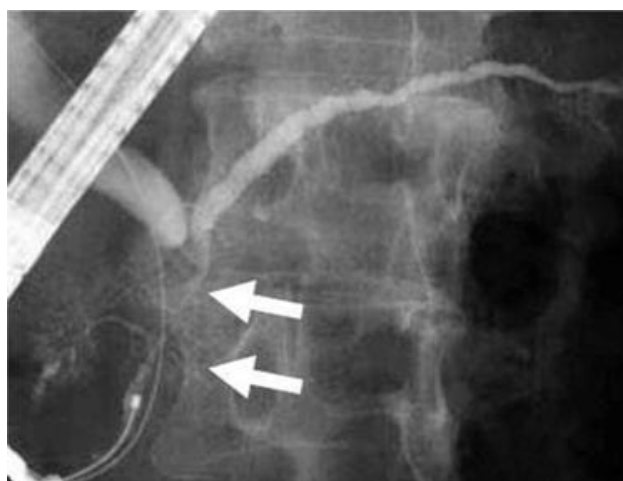


Imagem 1. ERCP mostrando AIP com lesão limitada à cabeça do pâncreas. Observa-se estreitamento do ducto pancreático principal (setas) e do colédoco (47).

Concomitantemente, IgG4-SC constitui um novo subgrupo de colangite esclerosante (SC), uma doença inflamatória das vias biliares, que de acordo com sua etiologia e apresentação clínica é atualmente classificada em 3 subgrupos: colangite esclerosante primária (PSC), colangite esclerosante secundária e colangite esclerosante associada às imunoglobulinas G4 (IgG4-SC), respetivamente.

PSC caracteriza-se por colestase intra-hepática idiopática, progressiva e crónica causada por estenose fibrosa dos ductos biliares intra e extra-hepáticos, culminando com cirrose colestática e insuficiência hepática terminal.

Esta doença ocorre em doentes de ambos os sexos, apresentando dois picos de distribuição etária (42.4 ± 19.5 anos) e estando muitas vezes associada à doença inflamatória intestinal (IBD). O seu diagnóstico definitivo exige exclusão de SC secundária e IgG4-SC. PSC não responde à corticoterapia, ao contrário da IgG4-SC, sendo atualmente o transplante hepático a única opção terapêutica curativa (9). A recorrência da doença no período pós-operatório tardio constitui um problema major desta entidade patológica (10).

A SC secundária, por sua vez, é tratada do ponto de vista etiológico e inclui as seguintes possíveis causas: infeção, coledocolitíase do ducto biliar comum e consequente inflamação crónica, neoplasia das vias biliares e vesicular biliar, cirurgia prévia ou trauma das vias biliares, defeitos anatómicos biliares congénitos, estenose isquémica dos ductos biliares, colangite corrosiva, colangite relacionada com a terapêutica crónica de HIV/SIDA e lesão biliar causada por quimioterapia intra-arterial (11,12).

Contexto histórico

Desde o início da década de 1970, foram publicados vários casos de SC associados a pancreatite crónica (PC). Na maioria destas notificações, a doença pancreática foi diagnosticada como PC e a doença biliar como PSC. Em 1975, Waldram et al. notificaram dois casos de SC associados à pancreatite crónica, diabetes e síndrome de Sjögren (13). Ao mesmo tempo, Sjögren et al. notificaram dois casos de PSC com boa resposta à corticoterapia (14). Desde o ano de 1996, foram notificados alguns casos de SC como "PSC atípica", a fim de os discriminar da PSC clássica (15). Os casos de PSC atípicos mostraram resultados característicos, tais como: início na idade avançada; resposta favorável à corticoterapia e drenagem biliar; ausência de associação à colite

ulcerativa e, por fim, frequente relação com PC característica. Após o estabelecimento do conceito de AIP, estes casos foram notificados como "colangite esclerosante com pancreatite autoimune" (16). Após o conceito de IgG4-RD ter sido estabelecido e ter sido reportado um caso de SC isolado (sem AIP associada) estes casos foram designados como IgG4-SC (17). Após o 1º Simpósio Internacional sobre a IgG4-RD estabeleceu-se uma nomenclatura internacional, bem como a uniformização de características patológicas das manifestações sistêmicas em vários órgãos da IgG4-RD e a designação formal passou a ser "colangite esclerosante associada às imunoglobulinas G4" (18).

Epidemiologia

Até à data, ainda não foi notificado qualquer estudo epidemiológico da IgG4-SC. Em relação à AIP, outra doença relacionada com as IgG4, um estudo epidemiológico japonês de 2011 estimou a prevalência e a incidência em 4.6 e 1.4 casos por 100.000 habitantes, respetivamente (19). Uma vez que a IgG4-SC se encontra presente como comorbilidade em 39% dos doentes com AIP, a prevalência e a incidência da IgG4-SC em doentes com AIP foram extrapoladas para 1.8 e 0.5 casos por 100.000 habitantes, respetivamente. Foram também reportadas séries de casos clínicos de IgG4-SC nos EUA, Reino Unido e Japão (20,21).

IgG4-SC constitui uma patologia que atinge predominantemente homens leucodérmicos (rácio homem:mulher 4:1) que constituem 80% do grupo dos doentes. Todos os estudos se encontram concordantes no que concerne à idade ser o fator de risco maior para desenvolvimento de IgG4-SC, indicando uma idade média aquando do diagnóstico de 62 ± 10.7 anos, sendo que não foram notificados casos de IgG4-SC nas crianças ou adolescentes, ao contrário da PSC (20).

Patogénese

Embora se desconheça a sua etiologia exata, de várias hipóteses que foram propostas como um potencial mecanismo patogénico de IgG4-SC, a teoria autoimune é atualmente considerada como a mais provável. Outros modelos em estudo incluem alergia, síndrome paraneoplásica e deposição de imunocomplexos (22).

Classificação

Existem dois sistemas de classificação de IgG4-SC baseados em achados colangiográficos e em associação à AIP. A colangiografia é considerada mais útil para o diagnóstico diferencial e permite classificar a IgG4-SC em 4 tipos com base na localização da estenose das vias biliares (23):

Tipo 1: a estenose localiza-se apenas na região distal do ducto biliar comum ou intrapancreática; este tipo deve ser diferenciado da neoplasia pancreática através da realização de punção aspirativa com agulha fina guiada por ultrassonografia endoscópica^[11] (EUS-FNA) (1).

Tipo 2: a estenose distribui-se difusamente ao longo dos ductos biliares intra e extra-hepáticos; este tipo deve ser diferenciado da PSC por achados de colangiografia endoscópica retrógrada (ERC). Por sua vez, este tipo é dividido em dois subtipos:

Tipo 2a: a estenose localiza-se nos canais biliares intra-hepáticos de padrão mais segmentar com dilatação pre-estenótica;

Tipo 2b: a estenose localiza-se nos canais biliares intra-hepáticos de padrão mais difuso, sem dilatação pré-estenótica e redução dos ramos do ducto biliar; deve ser diferenciado da aparência da "*pruned-tree*" da PSC.

Tipo 3: a estenose é detectada tanto na região hepática hilar como na região distal do ducto biliar comum ou intrapancreática^[11]; este tipo deve ser diferenciado do colangiocarcinoma (CC).

Tipo 4: a estenose do ducto biliar é detectada apenas na região hepática hilar; este tipo deve ser diferenciado do CC.

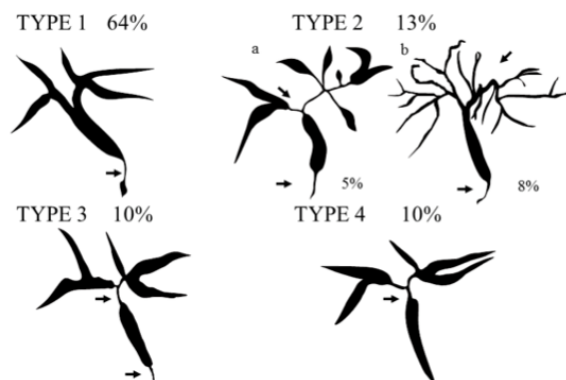


Imagem 2: Classificação colangiográfica de IgG4-SC (47).

Os tipos 3 e 4, que apresentam estenose localizada, devem ser cuidadosamente discriminados do CC, excluindo esta hipótese diagnóstica através de: ultrassonografia – endo-ultrassonografia (EUS) – ou ultrassonografia intraductal (IDUS) e biópsia do ducto biliar afetado. É de salientar que os casos de IgG4-SC com lesões estenóticas hepáticas hilares se encontram, por vezes, relacionados com pseudotumores hepáticos inflamatórios associados às IgG4 (24).

No entanto, os pseudotumores inflamatórios hepáticos são etiologicamente heterogêneos e nem sempre estão relacionados com IgG4-RD. Estes constituem aglomerados de tecido conjuntivo periductal que raramente envolvem parenquima hepático e que são classificados em dois tipos, com base nos achados histológicos: linfoplasmacíticos, que se desenvolvem tipicamente nos canais biliares e fibroinflamatórios, que são as lesões verdadeiramente parenquimatosas; correspondendo o primeiro à IgG4-RD. Embora um estudo baseado em doentes tratados cirurgicamente sugira que o tipo linfoplasmacítico representa 37% dos pseudotumores hepáticos, a frequência exata relativa é desconhecida (25).

Em resumo, o principal diagnóstico diferencial para a IgG4-SC tipo 1 é a neoplasia pancreática; para a IgG4-SC tipo 2 é a PSC; e para IgG4-SC tipo 3 e tipo 4 é o CC (26).

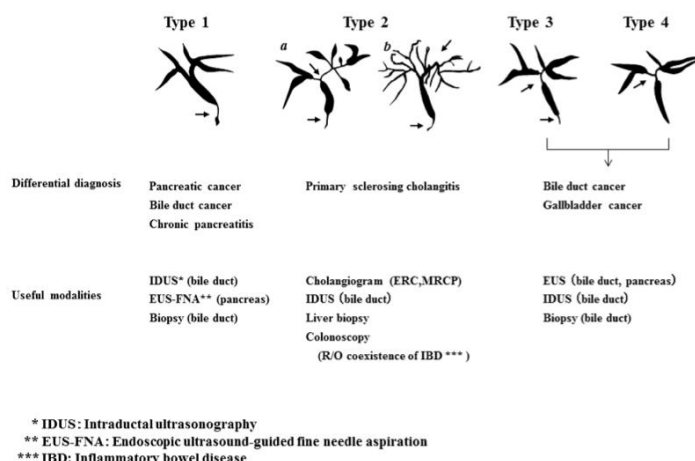


Imagem 3. Classificação colangiográfica e diagnóstico diferencial de IgG4-SC (47).

Um estudo nacional multicêntrico japonês de 2015 revelou a seguinte distribuição dos casos identificados pelos tipos de IgG4-SC: 64% (tipo 1), 5% (tipo 2a), 8% (tipo 2b), 10% (tipo 3) e 10% (tipo 4) (21).

IgG4-SC, como já foi referido, também pode ser classificado com base na presença ou ausência de AIP como co-morbilidade maior, sendo que, quando se trata do caso de IgG4-SC isolado e não associado ao AIP concomitante, este é referido como "IgG4-SC isolado" (27).

Um estudo multicêntrico japonês que incluiu nove grandes hospitais relatou que apenas 15 de 344 casos IgG4-SC (4,4%) não estavam associados ao AIP (2 de 246 casos IgG4-SC tipo 1 (0,8%); 5 de 56 casos IgG4-SC tipo 2 (8,9%); 8 de 42 casos IgG4-SC tipo 3 e 4 (19,0%)) (28). Um outro estudo nacional japonês de 2013 relatou que IgG4-SC isolado incluiu 3 casos de tipo 1, 3 casos de tipo 2, 4 casos de tipo 3, 22 casos de tipo 4 e 11 casos de outros tipos (29). Verificou-se, assim, que a IgG4-SC do tipo 4 é o tipo menos associado à AIP, gerando grande dificuldade no âmbito do seu diagnóstico diferencial com CC. Uma série de casos desta entidade neoplásica reportou 5 casos de IgG4-SC tipo 4 isolados (30): três dos cinco casos foram inicialmente diagnosticados como CC e envolveram ressecção cirúrgica sem achados anatomopatológicos sugestivos de malignidade nas peças cirúrgicas, enquanto outros 2 casos foram diagnosticados corretamente como casos IgG4-SC tipo 4 isolados, obviando a necessidade de ressecção cirúrgica com base em altos níveis séricos de IgG4 e espessamento difuso da parede do ducto biliar comum.

Manifestações clínicas

Do ponto de vista da apresentação clínica, a icterícia, resultante da exuberante estenose concêntrica da parede das vias biliares, foi o sintoma mais prevalente no diagnóstico em casos relatados nos Estados Unidos e no Reino Unido, observados em mais de 70% de todos os doentes. A icterícia foi também o sintoma mais prevalente no Japão, mas foi apenas observada em 35% dos doentes; notavelmente, 28% dos doentes foram diagnosticados sem quaisquer sintomas aparentes (21). Outras manifestações clínicas referenciadas foram a perda ponderal e, ocasionalmente, o desconforto abdominal. A AIP foi observada como uma co-morbilidade em 90% dos pacientes com IgG4-SC em todas as séries de casos.

Achados laboratoriais

Quanto aos achados laboratoriais, os níveis de enzimas hepáticas colestáticas (fosfatase alcalina sérica – ALP – e gama-glutamil transpeptidase – GGT) encontram-se geralmente aumentados, tal como em outras doenças hepáticas colestáticas, tornando-as pouco específicas. Os níveis de bilirrubina total e direta/conjugada estão, também, elevados nos doentes com icterícia.

Níveis elevados de IgG sérica, em particular IgG4 (iguais ou superiores a 135 mg/dl) são frequentes na IgG4-SC, sendo que 70-85% dos doentes apresentam uma elevação de IgG4 sérica. Concomitantemente, não se pode excluir IgG4-SC perante níveis séricos normais de IgG4, como também se deve ter em conta o facto de 10-20% de doentes com PSC e CC apresentarem hiper-IgG4 plasmática. Um nível sérico elevado de IgG4 também é observável em situações como dermatite atópica, pênfigo e asma (32).

Por esse motivo, Boonstra et al. propuseram que a mediana e a média da razão IgG4/IgG1 na IgG4-SC fosse significativamente maior em comparação com a da PSC, sendo que o cut-off da razão IgG4/IgG1 para 0,24 permitiu uma sensibilidade de 80% e especificidade de 74%, indicando a utilidade da razão IgG4/IgG1 na prática clínica a fim de diferenciar IgG4-SC da PSC.

A razão IgG4/IgG RNA determinada pela reação em cadeia de polimerase (PCR) quantitativa pode também proporcionar uma diferenciação mais precisa da IgG4-SC de PSC e neoplasias pancreato-biliares. Os anticorpos anti-nucleares (ANA) foram positivos em apenas 39% dos doentes da coorte japonesa.

Apesar de até à presente data não terem sido notificados auto-anticorpos específicos da doença em IgG4-SC, anexina A11 e laminina 511-E8 foram recentemente identificados como auto-anticorpos em IgG4-RD e AIP, respectivamente. O anticorpo anti-laminina 511-E8 foi detectado num doente com IgG4-SC com nível sérico normal de IgG4 e forneceu uma pista importante para o diagnóstico definitivo. Outros estudo analíticos com amostras em larga escala são fortemente necessários para avaliar a capacidade diagnóstica destes auto-anticorpos para IgG4-SC (32).

Achados radiológicos

É extremamente importante a realização de colangiografia, tanto colangiografia endoscópica retrógrada (ERC) como colangiografia por ressonância magnética (MRCP) para o diagnóstico correto de IgG4-SC. Em colangiografias características de doentes com IgG4-SC é observado um estreitamento difuso ou segmentar de canais biliares intra e/ou extra-hepáticos juntamente com o espessamento da parede do ducto biliar, permitindo distinguir IgG4-SC da PSC e neoplasia pancreática, biliar ou hepática. Outros achados patológicos característicos são a inflamação da submucosa, sem ou com pouco envolvimento do epitélio, e espessamento da parede difuso e disperso pelos ductos biliares não estenóticos. Ademais, observa-se uma melhoria drástica após ensaio com esteróides.

Devem, ainda, ser sempre avaliados dois aspectos: a distribuição e o carácter da estenose e a espessura da parede dos ductos biliares afetados.

A distribuição e o carácter da estenose permitem despistar doenças malignas, confirmadas pela citologia e/ou biópsia via ERC, no caso de estenose localizada. Já no caso da estenose difusa torna-se relevante a evolução dos achados colangiográficos obtidos sequencialmente.

A análise da espessura da parede dos ductos, ou seja, a identificação do espessamento difuso da parede com epitélio preservado em lesões estenóticas e não estenóticas é um achado característico para IgG4-SC.

A tomografia computadorizada (TC) abdominal mostra o envolvimento dos ductos biliares, nomeadamente o aumento da espessura da parede do ducto biliar, com margens livres e hiperatenuação homogénea durante a fase tardia arterial. É possível observar em alguns doentes uma protusão a partir da parede do ducto biliar correspondente a um

pseudotumor inflamatório hepático, podendo mimetizar um CC. No entanto, é importante ter em consideração que os achados da TC não são suficientemente específicos para permitirem a distinção entre IgG4-SC e outras doenças biliares.

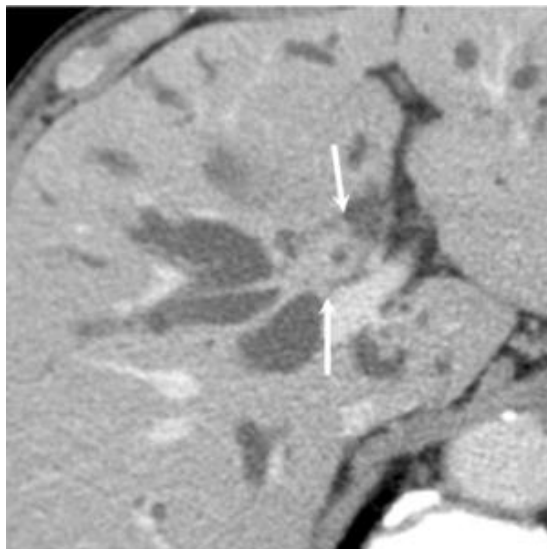


Imagem 4. CT mostrando IgG4-SC. CT com contraste (fase tardia) demonstra espessamento concêntrico da parede do ducto biliar hilar (setas) (47).

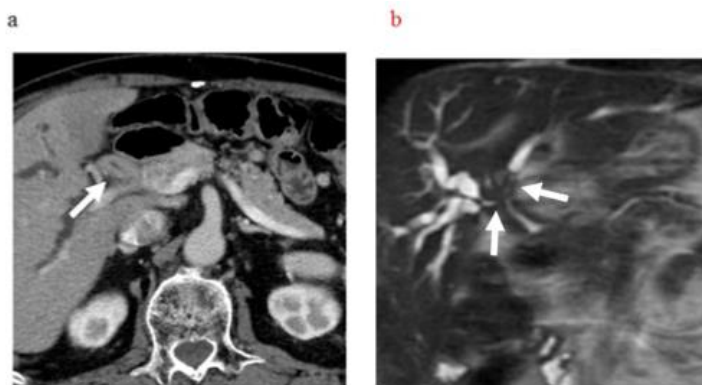


Imagem 5. CT and MRCP mostrando IgG4-SC. (a) Em CT, o ducto biliar hilar apresenta espessamento marcado (seta). (b) MRCP mostra áreas de estenose no ducto biliar hilar (setas) (47).

Nos casos de IgG4-SC visualizados através da ultrassonografia intraductal (IDUS) observa-se um espessamento distal da parede do ducto biliar comum, circular, concêntrico e simétrico, com margens musculares internas e externas preservadas e área estenótica homogênea. Estes achados são reconhecidos não só nas áreas estenosadas ou ocasionalmente na vesícula biliar, mas também nas áreas sem estenose que

aparentemente são normais na colangiografia, sendo o espessamento da parede superior de 0,8 mm em áreas não estenóticas que aparentemente eram normais na colangiografia o achado mais característico da IDUS. Esta capacidade de discriminação torna IDUS um exame radiológico de grande valor, embora de difícil execução e operador dependente.

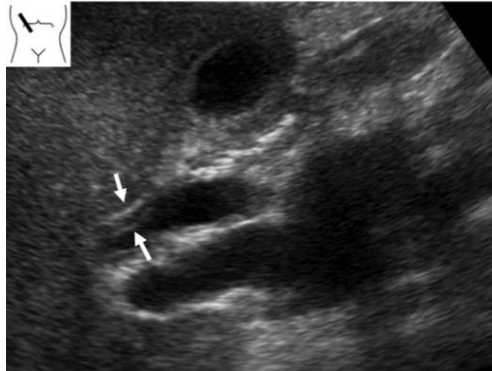


Imagem 6. Ultrassonografia mostrando IgG4-SC. A ultrassonografia identifica espessamento concêntrico do ducto biliar extra-hepático (setas) (47).

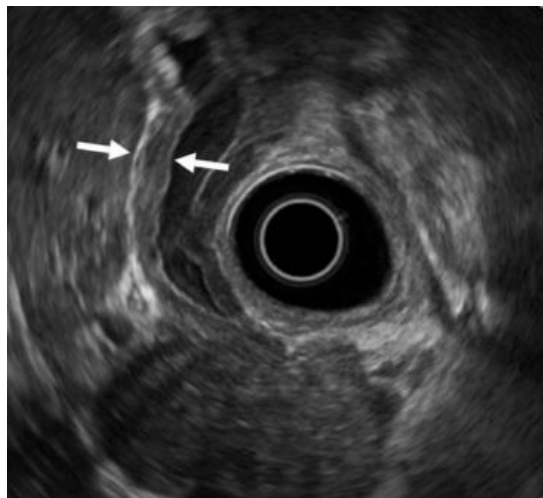


Imagem 7. EUS mostrando IgG4-SC. EUS identifica espessamento homogêneo da parede do ducto biliar em padrão “high-low-high” com preservação das 3 camadas (setas) (47).

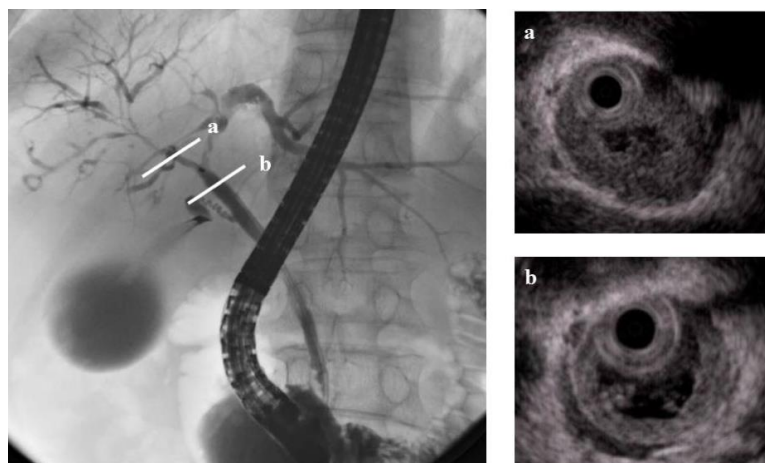


Imagem 8. IDUS mostrando (a) estenose biliar (b) estenose não biliar num caso de IgG4-SC (47).

A colangioscopia per oral (POCS) é uma técnica de diagnóstico alternativa para diferenciar as estenoses benignas das estenoses de natureza maligna. As estenoses malignas podem ser identificadas pelo *easy oozing* e mucosa com superfície irregular com vasos irregularmente dilatados e tortuosos. A imagem de banda estreita (NBI) ajuda a caracterizar a estrutura e vasos da mucosa (33).

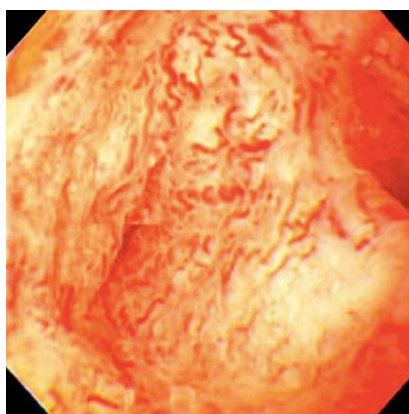


Imagem 9. POCS mostrando dilatação e tortuosidade vascular em IgG4-SC (47).

Os achados imagiológicos característicos da IgG4-SC definidos em primeira linha por colangiografia (localização da estenose nas vias biliares) não são específicos desta doença benigna e pressupõem a realização de diagnóstico diferencial utilizando outros métodos imagiológicos, histológicos e ensaio com corticoterapia, segundo o seguinte esquema:

No diagnóstico da IgG4-SC tipo 1:

- a neoplasia pancreática deve ser excluída por EUS-FNA quando for detetado um tumor na cabeça do pâncreas;
- o CC deve ser excluído por biópsia do ducto biliar via ERC; IDUS e/ou biópsia da ampola de Vater;
- se ERC, IDUS e/ou biópsia da ampola de Vater apresentarem achados característicos da IgG4-SC, sugere-se ensaio com corticoterapia;
- se estes exames radiológicos não apresentarem achados característicos da IgG4-SC ou ensaio com corticoterapia não for eficaz, sugere-se reavaliação e/ou abordagem cirúrgica;
- a intervenção cirúrgica também é indicada quando as células malignas são detetadas ou doenças malignas não podem ser descartadas após reavaliação cuidadosa.

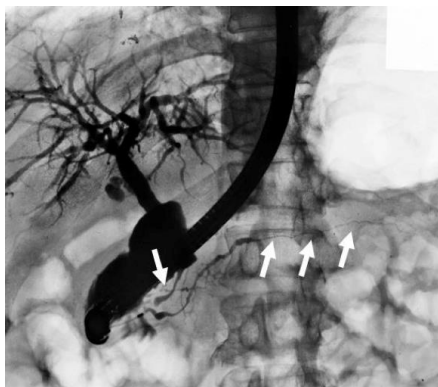


Imagem 10. Colangiopancreatografia de IgG4-SC type 1 mostrando estenose biliar inferior e estreitamento irregular do ducto pancreático principal (setas) (47).

No diagnóstico da IgG4-SC tipo 2:

- quando se obtém a colangiografia característica de IgG4-SC, sugere-se o ensaio com corticoterapia;
- se a combinação de IDUS, POCS, biópsia do ducto biliar e da ampola de Vater revelar achados característicos da IgG4-SC em casos sem colangiografia característica da IgG4-SC, também é sugerido ensaio com corticoterapia;
- se estes exames radiológicos não revelarem achados característicos da IgG4-SC ou se o ensaio com corticoterapia não for eficaz, devem ser considerados outros casos de colangite esclerosante ou CC.

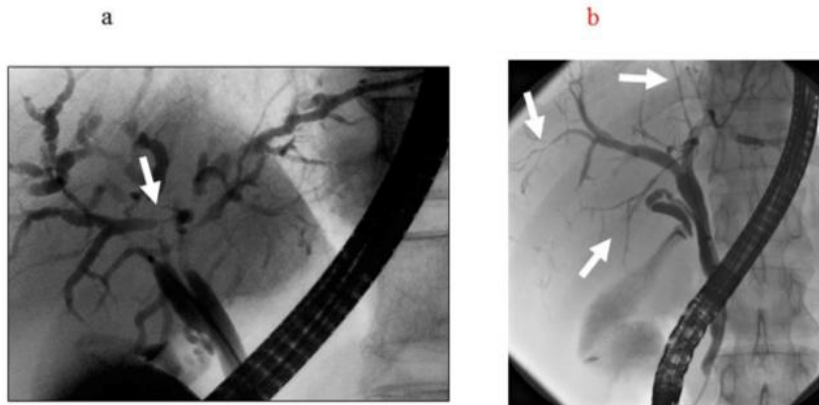


Imagem 11. Colangiografia de IgG4-SC tipo 2a (a) mostrando dilatação pré-estenótica (seta) e de IgG4-SC tipo 2b (b) mostrando ausência da dilatação pré-estenótica (seta) (47).

No diagnóstico da IgG4-SC tipo 3 e 4:

- o CC deve ser excluído por biópsia do ducto biliar sob o ERC;
- se as células malignas não forem detetadas e o IDUS, POCS e/ou biópsia da ampola de Vater demonstrarem achados característicos da IgG4-SC, sugere-se ensaio com corticoterapia;
- se estes exames radiológicos não demonstrarem achados característicos da IgG4-RD ou ensaio com corticoterapia não for eficaz, sugere-se reavaliação e/ou abordagem cirúrgica;
- a intervenção cirúrgica também é indicada quando as células malignas são detetadas ou doenças malignas não podem ser descartadas após reavaliação cuidadosa.

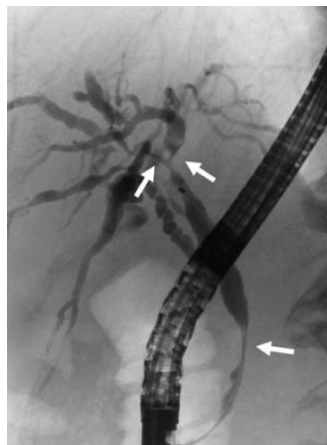


Imagem 12. Colangiografia de IgG4-SC tipo 3 IgG4-SC mostrando áreas de estenose intrahepática ao nível hilar e estenose biliar ductal inferior (setas) (47).

Achados histopatológicos e imunohistoquímicos

A IgG4-SC envolve maioritariamente grandes ductos biliares intra e/ou extra-hepáticos e causa um quadro de colestase extrahepática via espessamento da parede do ducto biliar por infiltração linfoplasmocítica transmural densa, fibrose estoriforme e flebite obliterante (39). Um aumento da contagem de células IgG4 positivas é característico, mas não específico; assim, um diagnóstico de IgG4-SC precisa de ser estabelecido com base em achados histológicos.

Em contraste com PSC, na qual o foco da inflamação é o epitélio, nos casos de IgG4-SC não se observam lesões celulares ou infiltração celular inflamatória epitelial.

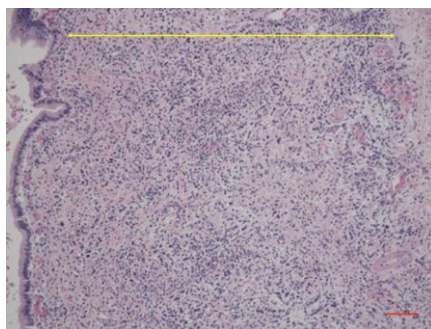


Imagem 13. Achados histológicos de infiltração transmural de células inflamatórias e fibrose da parede ductal num caso de IgG4-SC (seta), (escala: 100 μ m), (47).

Semelhante às manifestações da IgG4-RD noutros órgãos, a infiltração eosinofílica, a fibrose estoriforme e/ou flebite obliterante são comumente identificados, sendo que os dois últimos achados são particularmente importantes como critérios diagnósticos.

A fibrose estoriforme constitui uma disposição irregular, concêntrica e transmural do colagénio no ducto biliar, frequentemente acompanhada por células inflamatórias.

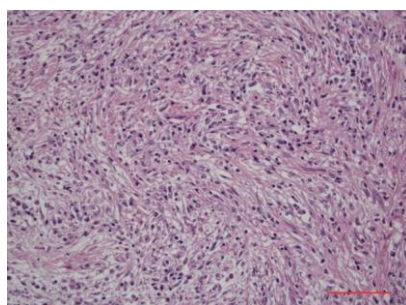


Imagem 14. Achados histológicos de fibrose estoriforme no ducto biliar num caso de IgG4-SC (seta), (escala: 100 μ m), (47).

A flebite obliterante é uma lesão inflamatória acompanhada de células inflamatórias e fibrose que envolve e oblitera o lúmen venoso. As lesões IgG4-SC envolvem não só as paredes do ducto biliar mas também o tecido adiposo periductal, nervos periféricos e regiões portal e periportal do fígado, não existindo diferenças histológicas entre IgG4-SC isolada e associada à AIP (40).

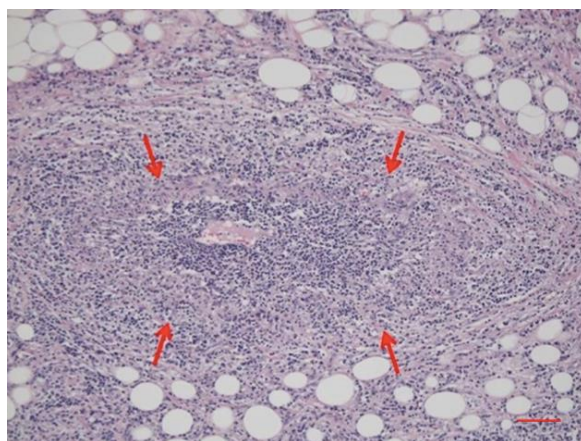


Imagem 15. Achados histológicos de flebite obliterante (setas) no ducto biliar num caso de IgG4-SC (seta), (escala: 100 μ m), (47).

Nos casos de PSC, também podem ser identificadas várias células IgG4, predominantemente nos grandes ductos biliares inflamados com uma marcada infiltração celular inflamatória. Num estudo em que foram excisados 122 fígados por diagnóstico de PSC, foram observadas mais de 50 células IgG4 positivas por campo de alta potência h.p.f. em 15,6% dos doentes. Contrariamente à IgG4-SC, as células IgG4 positivas são raras nas regiões portais periféricas em PSC.

Múltiplas células IgG4 positivas também podem aparecer em casos de CC, sendo que mais de 50 células IgG4 positivas por h.p.f. foram encontradas em 9% de 54 amostras excisadas. Assim, é difícil de estabelecer o diagnóstico de IgG4-SC só com base no estudo imunohistoquímico e contagem de células IgG4 isoladas, devendo este ser sempre suportado por achados histológicos analisados de forma pormenorizada (41).

Crítérios de Diagnóstico

Foram propostos dois conjuntos de critérios de diagnóstico para IgG4-SC.

Os critérios de HISORt (histologia, imagiologia, serologia, envolvimento de outros órgãos e resposta à corticoterapia) são mais abrangentes, não têm critérios de

diagnóstico órgão-específico e foram originalmente desenvolvidos para a AIP e posteriormente adaptados para a IgG4-SC.

Em 2012 foi proposto um segundo conjunto de critérios de diagnóstico para IgG4-SC (2). Segundo este, o diagnóstico de IgG4-SC baseia-se em quatro critérios:

- 1) achados imagiológicos biliares característicos da IgG4-SC;
- 2) elevação dos níveis séricos de IgG4;
- 3) coexistência de doenças associadas às imunoglobulinas G4 (IgG4-RD) (exceto as relacionadas com o trato biliar);
- 4) achados histopatológicos característicos da IgG4-SC.

É, muitas vezes, difícil na prática clínica obter o número de amostras suficiente de tecido do ducto biliar em doentes com suspeita de IgG4-SC. Pode ser útil no contexto de uma possível e frequente dúvida diagnóstica, a avaliação dos ensaios com corticoterapia. A sua duração, a dose e o método ainda carecem de esclarecimentos. Contudo, apesar de constituir um critério de diagnóstico clínico opcional dos critérios da IgG4-SC 2012, deve ser feito um esforço no sentido de os evitar sempre que possível, tentando obter o número de amostras necessário, isto porque a avaliação da sua eficácia pode ser enviesada pelo facto de algumas lesões malignas melhorarem após a administração de esteróides, falseando deste modo o diagnóstico. Se as lesões neoplásicas não puderem ser clinicamente excluídas após ensaios com corticoterapia, deve ser rapidamente efetuada uma nova reavaliação para exclusão de doenças pancreato-biliares malignas, isto porque, perante uma colangiografia do tipo 1, 3 ou 4, tendo em conta os respetivos diagnósticos diferenciais (cancro pancreático e colangiocarcinoma), é importante não adiar a cirurgia em detrimento da realização de ensaios esteróides prolongados (40).

A IgG4-SC é frequentemente associada à AIP (23) e esta associação é útil para o diagnóstico da IgG4-SC. No entanto, é particularmente difícil diagnosticar com precisão IgG4-SC na ausência de AIP (35).

Ocasionalmente, a IgG4-SC é acompanhada por outras patologias sistémicas associadas às IgG4, incluindo dacrioadenite e/ou sialadenite associadas às IgG4, fibrose retroperitoneal associada às IgG4, doença renal associada às IgG4, bem como lesões

fibro-inflamatórias isoladas no sistema nervoso central (hipofisite e paquimeningite hipertrófica), vasos (aorta e artérias coronárias), tireóide, pulmões, fígado, trato gastrointestinal, próstata, olhos, pele, nódulos linfáticos e glândulas mamárias (15). Estas co-morbilidades também podem auxiliar no diagnóstico de IgG4-SC.

É notável que foram detetados cálculos biliares e pólipos da vesícula biliar em 47 (10%) e em 17 (3%) dos doentes com IgG4-SC. No entanto, ao contrário da PSC, é rara uma associação à doença inflamatória intestinal (38).

Quanto às doenças malignas do trato biliar, o desenvolvimento de CC foi relatado apenas em quatro casos (0.8%), indicando que a evolução para doença neoplásica é um evento raro em doentes com IgG4-SC (38)

Diagnóstico Diferencial

Embora o conceito da IgG4-SC, fisiopatologia, terapia e prognóstico sejam diferentes, esta entidade patológica apresenta várias características colangiográficas, tanto ao nível dos ductos biliares intra e/ou extra-hepáticos como na região hilar, semelhantes às da PSC, neoplasia pancreática e CC.

É importante referir que a abordagem cirúrgica dos doentes com IgG4-SC não tem impacto positivo no curso da doença (a qual permanece ativa nos ductos biliares remanescentes, bem como noutros órgãos afetados pela IgG4-RD), uma vez que um procedimento cirúrgico desnecessário e baseado no diagnóstico pré-operatório errado implica potenciais complicações pós-operatórias, bem como atraso no início da terapêutica imunossupressora adequada. Por essas razões o diagnóstico diferencial da IgG4-SC é de extrema relevância na prática clínica.

Colangite esclerosante primária (PSC)

Clinicamente, a IgG4-SC afeta mais homens que mulheres, enquanto que na PSC não se verificam diferenças em relação ao sexo. Nos doentes com IgG4-SC, a idade de início da doença é significativamente mais avançada (62.7 ± 10.7 anos), contrariamente aos doentes com PSC, em que claramente foram observados dois picos de distribuição etária (42.4 ± 19.5 anos).

O nível sérico de IgG4 é frequentemente elevado em IgG4-SC mas não em PSC. Um inquérito multicêntrico no Japão demonstrou uma sensibilidade diagnóstica para IgG4-

SC de 89.9%, sendo o valor-limite utilizado de 135 mg / dL (42). Num estudo nacional subsequente, os níveis séricos de IgG4 verificaram-se em 83.9% dos casos de IgG4-SC (43). Contrariamente, nos mesmos estudos, foram observados níveis séricos elevados de IgG4 em apenas 11.5% e 12.9% dos casos da PCS, sugerindo que um nível sérico de IgG4 é um biomarcador fiável para distinguir IgG4-SC do PSC. No entanto, o diagnóstico de IgG4-SC não deve ser feito apenas com base nos níveis séricos de IgG4, uma vez que se observam resultados falsamente positivos em aproximadamente 10% dos casos de PCS.

Histologicamente, comparando com a PSC, na IgG4-SC a infiltração de plasmócitos IgG4 positivos é mais densa, a fibrose estoriforme periductal transmural é menos densa e a aparência em “casca de cebola” da colangite fibrosa obliterante raramente é observada (1). Salienta-se ainda que no caso da IgG4-SC esta inflamação é observada apenas na submucosa da parede do ducto biliar, permanecendo o epitélio intacto, sendo este afetado no caso da PSC (13). Verifica-se ainda que a presença de abundante infiltração linfoplasmocítica IgG4 positiva, fibrose na região portal e periportal do fígado e flebite obliterante é sugestiva de IgG4-SC (15, 16).

No entanto, a colangiografia é crucial para o diagnóstico diferencial de IgG4-SC e PSC. Os achados característicos da colangiografia da PSC são: estenose *band-like*; *beaded appearance*; aparência em *pruned-tree* e *diverticulum-like outpouching*; não observados na IgG4-SC. Por outro lado, as estenoses segmentares e longas com dilatação pré-estenótica e as estenoses distais do ducto biliar comum são significativamente mais comuns na IgG4-SC, refletindo estas características os processos patológicos subjacentes. Na PSC a fibrose obliterante é a principal causa de estenose biliar, resultando em estenoses curtas. Por outro lado, na IgG4-SC, a infiltração abundante linfoplasmocítica ao longo das paredes dos ductos biliares é a principal causa de estenose biliar, pelo que as estenoses são longas (20).

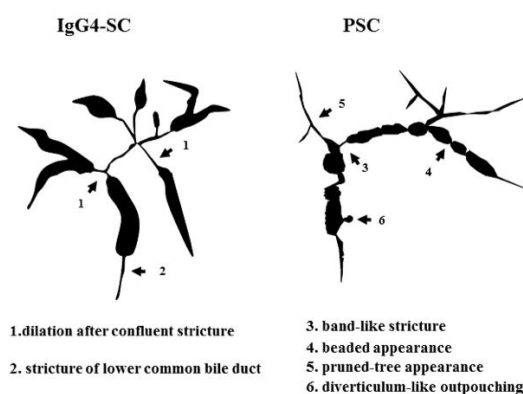


Imagem 16. Ilustração esquemática comparando os achados colangiográficos de PSC e IgG4-SC (47).

Os achados de IDUS apresentam margens internas irregulares que refletem danos epiteliais ductais, bem como pontos de protusão diverticular no caso de PSC, ao contrário dos achados de espessamento homogêneo da camada interna sem destruição da arquitetura de três camadas observadas nos casos de IgG4-SC. Os resultados típicos de POCS na PSC incluem lesões múltiplas com aspecto cicatricial e pseudo-diverticular (44).

Devido a uma marcada estenose concêntrica do ducto biliar comum, a icterícia obstrutiva é mais frequente na IgG4-SC. A associação com a IBD é característica da PSC, estando presente em apenas 1 a 6% dos doentes com IgG4-SC. A prevalência de doença inflamatória intestinal em doentes com PSC é de aproximadamente 60 a 80% nos países ocidentais e 34% no Japão. No caso da IgG4-SC, esta é muitas vezes complicada por AIP, sialadenite esclerosante e fibrose retroperitoneal, mas não por doença inflamatória intestinal.

É notável que a IgG4-SC associada à AIP tem uma ótima resposta tanto à corticoterapia como à drenagem biliar, apesar de estadios avançados por vezes não responderem aos corticoesteróides. Por sua vez, a PSC é uma doença crônica que não responde à corticoterapia e/ou outros agentes imunossuppressores, pressupondo uma fibrose progressiva e irreversível das vias biliares intra e extra-hepáticas com mau prognóstico, culminando com insuficiência hepática via cirrose colestática e sendo atualmente o transplante hepático único tratamento eficaz (42).

Em suma, recomenda-se a consideração dos seguintes aspetos no contexto de diagnóstico diferencial de IgG4-SC e PSC:

- identificação da idade de início da doença;
- anamnese dirigida às doenças co-existent;
- avaliação do ciclo clínico pormenorizada;
- estudo de achados laboratoriais, nomeadamente dos níveis séricos de IgG4;
- estudo de achados imagiológicos das vias biliares;
- estudo de achados histopatológicos hepáticos e ductais;
- resposta à corticoterapia.

Colangiocarcinoma (CC)

Infelizmente o diagnóstico diferencial nem sempre é exequível no caso do CC, uma vez que a sua abordagem terapêutica é a ressecção cirúrgica major (quando ressecável) e que não pressupõe a realização de ensaio com corticoterapia pelo risco de atraso na abordagem da doença. É de salientar que até 50% dos casos de suspeição clínica de CC é feita ressecção cirúrgica, sendo esta baseada apenas nos achados imagiológicos. Segundo alguns estudos, a incidência da estenose biliar benigna varia entre os 8 e 17.3% nos casos cirurgicamente excisados com diagnóstico pré-operatório de CC. (12) Dentro destes casos, a incidência da IgG4-SC varia entre 4.8 e 9.1%, o que significa que cerca de um terço dos doentes com IgG4-SC submetidos ao procedimento cirúrgico com elevada taxa de morbi e mortalidade tenha o diagnóstico definitivo apenas após cirurgia, a qual foi realizada sob o diagnóstico pré-operatório de CC (11).

Como já foi referido, a IgG4-SC é frequentemente acompanhada pela AIP e outras manifestações clínicas sistémicas da IgG4-RD [1, 103]. Assim sendo, a presença concomitante de qualquer manifestação clínica IgG4-RD gera suspeita diagnóstica de IgG4-SC, justificando assim o rastreio de todo o corpo.(45)

O diagnóstico diferencial de IgG4-SC é muitas vezes complexo, sendo que casos de IgG4-SC tipo 1, 3 e 4 são difíceis de distinguir do CC. Vários achados imagiológicos já referidos facilitam de certo modo o diagnóstico diferencial de IgG4-SC. A sensibilidade e especificidade do diagnóstico de IgG4-SC com base na colangiografia por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (ERCP) constituem 45% e 88%, respectivamente, aumentando para 70-90% e 73-90% no caso de utilização de

colangiografia combinada com TC e ressonância magnética (RM) (45).

Alguns CCs apresentam níveis séricos elevados de IgG4, como no caso da IgG4-SC; a sensibilidade e especificidade da determinação do nível IgG4 para o diagnóstico é de 64-100% e 81-88%, respectivamente, com um nível de cutoff IgG4 de 140 mg/dL. Um nível de cutoff mais elevado de 560 mg/dL (4 vezes superior ao limite normal) proporciona um diagnóstico diferencial mais fiável e com uma sensibilidade de 17% e especificidade de 99%.(43)

A TC com contraste é útil para o diagnóstico diferencial, sendo que a aparência homogênea das paredes do ducto biliar na fase arterial é característica da IgG4-SC. Contrariamente, no casos de CC, a parede do ducto biliar é hiperdensa em duas fases. A regularidade do lúmen e da camada externa também é característica da IgG4-SC. Uma vantagem adicional da TC com contraste é que permite a detecção de invasão tumoral e lesões metastáticas fora das vias biliares.(18)

O IDUS é útil para o diagnóstico diferencial em conjunto com o ERCP. O espessamento das paredes nas áreas não estenóticas é característico da IgG4-SC e tem sensibilidade de 95-100% e especificidade de 91% para espessura de parede superior 0,8 mm em áreas não estenosadas. Achados de artérias tortuosas e dilatadas no ducto biliar obtidos por POCS são característicos da IgG4-SC, sendo que artérias parcialmente dilatadas foram detetadas em um caso de CC.(41)

A biópsia do ducto biliar é recomendada para diagnóstico diferencial mas a sua sensibilidade para detecção de malignidade é baixa (55-72%). Além disso, a coloração para identificação das células IgG4 positivas também demonstrou baixa sensibilidade (18-52%) em amostras de biópsias dos casos de IgG4-SC confirmados. Houve um relatório de um aumento na taxa de coloração IgG4 positiva para 72% com biópsia papilar adicional, no entanto, a biópsia papilar é considerada um método de diagnóstico complementar e não deve ser realizada isoladamente. A realização concomitante da citologia aspirativa da área estenótica e citologia do fluido biliar parece ser benéfica, melhorando a utilidade diagnóstica da biópsia do ducto biliar, mas requer mais estudos de amostras em larga escala.(35).

Foi notificada uma elevação dos níveis de IgG4 na biliar em casos de IgG4-SC mas não em PSC e CC, com sensibilidade e especificidade de 100% a um nível-limite de 113

mg/dL. Assim sendo, uma monitorização dos níveis de IgG4 biliares poderá ter utilidade na prática clínica (28).

Infelizmente a maioria dos estudos no âmbito do diagnóstico diferencial de IgG4-SC e CC basearam-se em amostras de pequena dimensão e apresentam baixos níveis de evidência. Uma revisão destes relatórios sugere que IgG4-SC deve ser distinguida do CC através do uso de uma variedade de métodos, uma vez que a utilidade diagnóstica de cada modalidade individualmente é insuficiente.

Em suma recomenda-se a consideração dos seguintes aspetos no contexto de diagnóstico diferencial de IgG4-SC com CC:

- anamnese dirigida às doenças coexistentes;
- avaliação pormenorizada da evolução clínica;
- estudo de achados laboratoriais, nomeadamente dos níveis séricos de IgG4;
- estudo de achados imagiológicos da arquitetura das vias biliares e da parede dos ductos, sobretudo via colangiografia, TC com contraste, IDUS e POCS;
- estudo de achados histopatológicos: citologias aspirativas e biópsias.

1. Diagnostic items

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

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

(3) Coexistence of autoimmune pancreatitis, 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.

Quadro 1. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012 (47).

Agradecimentos

Não poderia deixar de agradecer ao **Doutor José Girão** por me ter guiado e auxiliado nesta última fase do meu curso de Medicina, desde que iniciei este projeto até à apresentação do produto final, tendo sido um ótimo mentor e, sem o qual, nunca teria conseguido finalizar este projeto.

Agradeço, ainda, ao **Professor Doutor João Coutinho** por me ter mostrado como seria possível conciliar um tema tão interessante e específico quanto a IgG4-RD com a realidade complexa do diagnóstico diferencial difícil na prática clínica, bem como da decisão médica que tem grande impacto na vida dos doentes.

Sinto-me muito agradecida a todo o corpo docente da **Clínica Universitária de Cirurgia II CHULN** (professores, médicos e orientadores) por conhecer logo no início do meu percurso médico-cirúrgico que decisões importantes nem sempre são feitas no bloco operatório e “não operar” é muitas vezes melhor para o doente do que “operar muito bem”. E claro que agradeço à **Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa** pela formação académica e pela maior paixão da minha vida – Cirurgia.

Quero, ainda, agradecer à minha mãe, **Natália Oksentyuk**, por me ter dado apoio incrível durante todo o meu percurso académico; ao meu esposo, **Denis Polyakov**, por estar sempre ao meu lado nos dias bons e maus; aos meus amigos e todos aqueles que, direta ou indiretamente, estando perto ou à distância, me toleraram, apoiaram e motivaram, continuaram ao meu lado independentemente de tudo o que acontece na vida e contribuíram deste modo para realização desta dissertação.

Bibliografia

1. Nakazawa, Naitoh I, Hayashi K, Okumura F, Miyabe K, Yoshida M, et al. Diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis based on cholangiographic classification. *J Gastroenterol*. 2012;47:79-87.
2. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet*. 2015;385:1460-71.
3. Okazaki K, Uchida K, Fukui T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Gastroenterol*. 2008;43:409-18.
4. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Tsuruta K, Okamoto A, Amemiya K, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut*. 2003;52:683-7.
5. Ohara H., Okazaki K., Tsubouchi H., Inui K., Kawa S., Kamisawa T., Tazuma S., Uchida K., Hirano K., Yoshida H., Nishino T., Ko H. B. S., Mizuno N., Hamano H., Kanno A., Notohara K., Hasebe O., Nakazawa T., Nakanuma Y., Takikawa H. (2012) Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 19:536–542.
6. Nowatari T., Kobayashi A., Fukunaga K., Oda T., Sasaki R., Ohkohchi N. (2012) Recognition ^[1]_{SEP} of other organ involvement might assist in the differential diagnosis of IgG4-associated sclerosing cholangitis without apparent pancreatic involvement: report of two cases. *Surg Today* 42:1111-1115.
7. 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.
8. Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Maruyama M, Muraki T, Hamano H. Mechanisms of lower bile duct stricture in autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2014;43:255-60.
9. Kamisawa T., Okamoto A. (2006) Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 41:613-625
10. Mizuno S., Hirano K., Isayama H., Watanabe T., Yamamoto N., Nakai Y., Sasahira N., Tada M., Omata M., Koike K. (2015) Prospective study of bezafibrate for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 22:766–770
11. Lindor KD, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddreg AC, editors. *Disease of the liver* 9th. Philadelphia: Lippincott

- WW; 2003. p.603-84.
12. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME. ACG clinical guideline. Primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110: 646-59.
 13. Waldram R, Kopelman H, Tsantoulas D, Williams R. Chronic pancreatitis, sclerosing pancreatitis, sclerosing cholangitis, and sicca complex in two sibilings. *Lancet.* 1975;1:550-2.
 14. Sjögren I, Wengle B, Korsgren M. Primary sclerosing cholangitis associated with fibrosis of submandibular glands and the pancreas. *Acta Med Scand.* 1979;205:139-41.
 15. Nakazawa T, Ohara H, Yamada T, Ando H, Sano H, Kajino S, et al. Atypical primary sclerosing cholangitis cases associated with unusual pancreatitis. *Hepatology.* 2001;48:621-6.
 16. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando H, Aoki S, Kobayashi S, et al. Clinical differences between primary sclerosing cholangitis and sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis. *Pancreas.* 2005;30:20-5.
 17. 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.
 18. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3061-7.
 19. Kanno A, Masamune A, Okazaki K, Kamisawa T, Kawa S, Nishimori I, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas.* 2015;44:535-9.
 20. Huggett MT, Culver EL, Kumar M, Hurst JM, Rodriguez-Justo M, Chapman MH, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1675-83
 21. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, et al. Clinical features, response to treatment, and outcomes of IgG4-related sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:920-6.

22. Shiokawa M, Kodama Y, Yoshimura K, Kawanami C, Mimura J, Yamashita Y, et al. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:610-7.
23. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Joh T. Schematic classification of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis by ERCP cholangiography. *Pancreas.* 2006;32:229.
24. Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Ando 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.
25. Zen Y, Fujii T, Sato Y, Masuda S, Nakanuma Y. Pathological classification of hepatic inflammatory pseudotumor with respect to IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2007;20:884-94.
26. 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
27. Graham R, Smyrk T, Chari S, Takahashi N, Zhang L. Isolated IgG4-related sclerosing cholangitis: a report of 9 cases. *Hum Pathol.* 2014;45:1722-9.
28. Ohara H, Nakazawa T, Kawa S, Kamisawa T, Uchida K, Hirano K, et al. Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis: a Japanese cohort. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:1247-51.
29. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H, et al. Nationwide survey for primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014;21:43-50.
30. Nakazawa T, Ikeda Y, Kawaguchi Y, Kitagawa H, Takada H, Takeda Y, et al. Isolated intrapacreatic IgG4-related sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2015;21:1334-43.
31. 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.
32. Yasuda I, Nakashima M., Moriwaki H. (2010) Cholangioscopic view of IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 18:122–124

33. Nakazawa T., Ando T. Hayashi K., Naitoh I., Ohara H., Joh T. (2011) Diagnostic procedures for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 18:127–136
34. Kaffes J. A. (2015) Management of benign biliary strictures: current status and perspective. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 22:657–663
35. Nakazawa T., Ando T. Hayashi K., Naitoh I., Ohara H., Joh T. (2011) Diagnostic procedures for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 18:127–136
36. Kuwatani M, Kawakami H, Zen Y, Kawakubo K, Kudo T, Abe Y, et al. Difference from bile duct cancer and relationship between bile duct wall thickness and serum IgG/IgG4 levels in IgG4-related sclerosing cholangitis. *Hepatogastroenterology*. 2014;61:1852-6.
37. Matsubayashi H, Uesaka K, Sugiura T, Ohgi K, Sasaki K, Ono H. IgG4-related sclerosing cholangitis without obvious pancreatic lesion: Difficulty in differential diagnosis. *J Dig Dis*. 2014;15:394-403.
38. Bjornsson E, Chari ST, Smyrk TC, Lindor K. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. *Hepatology*. 2007;45:1547-54.
39. Lin J, Cummings OW, Greenson JK, House MG, Liu X, Nalbantoglu I, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis in the absence of autoimmune pancreatitis mimicking extrahepatic cholangiocarcinoma. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50:447-53.
40. 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.
41. Ohara H, Nakazawa T, Kawa S, Kamisawa T, Uchida K, Hirano K, et al. Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis: a Japanese cohort. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:1247-51.
42. Tanaka A, Takikawa H: Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis (in Japanese with English abstract). Tando.

- 2016;30:304-11.
43. Kalaitzakis E, Sturgess R, Kaltsidis H, Oppong K, Lekharajyu V, Bergenzaun P, et al. Diagnostic utility of single-user peroral cholangioscopy in sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49:1237-44.
 44. Kalaitzakis E, Levy M, Kamisawa T, Johnson GJ, Baron TH, Topazian MD, et al. Endoscopic retrograde cholangiography does not reliably distinguish IgG4-associated cholangitis from PSC or cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:800-3.
 45. Du S, Lin G, Cheng X, Li Y, Wang Q, Li J, et al. Differential diagnosis of immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50: 501-5.
 46. Deshpande V, Sainani NI, Chung RT, Pratt DS, Mentha G, Rubbia-Brandt L, et al. IgG4-associated cholangitis: a comparative histological and immunophenotypic study with primary sclerosing cholangitis on liver biopsy material. *Mod Pathol*. 2009;22:1287-95.
 47. Terumi K., Takahiro N., Susumu T., Yoh Z., Atsushi T., Hirotaka O. et al. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 10.1002/jhbp.596