

Immunoglobuliini G4:ään liittyvä autoimmuunikolangiitti

Immunoglobuliini G4:ään liittyvä autoimmuunikolangiitti (IAC) on hiljattain kuvattu sappitiehytsairaus, joka muistuttaa primaaria sklerosoivaa kolangiittia (PSC). Se liittyy usein autoimmuunipankreatiittiin mutta myös muihin IgG4:ään assosioituviin sklerosoiviin sairauksiin, kuten sialoadeniittiin ja IgG4-positiiviseen tulehdukselliseen pseudotuumoriin ja retroperitoneaalifibroosiin. Toisin kuin PSC tauti on tavallisin iäkkäämmillä miehillä ja ahtaumat distalisissa sappiteissä ovat yleisempiä. IAC:n tavallisin ensioire on keltaisuus, joka puolestaan on harvinainen oire PSC:n alkuvaiheessa. Taudin liittyminen tulehduksellisiin suolistosairauksiin on poikkeuksellista (alle 10 %:lla potilaista), eikä siihen vaikuta liittyvän lisääntynyttä sappitiehytsyöpäriskiä kuten PSC:hen.

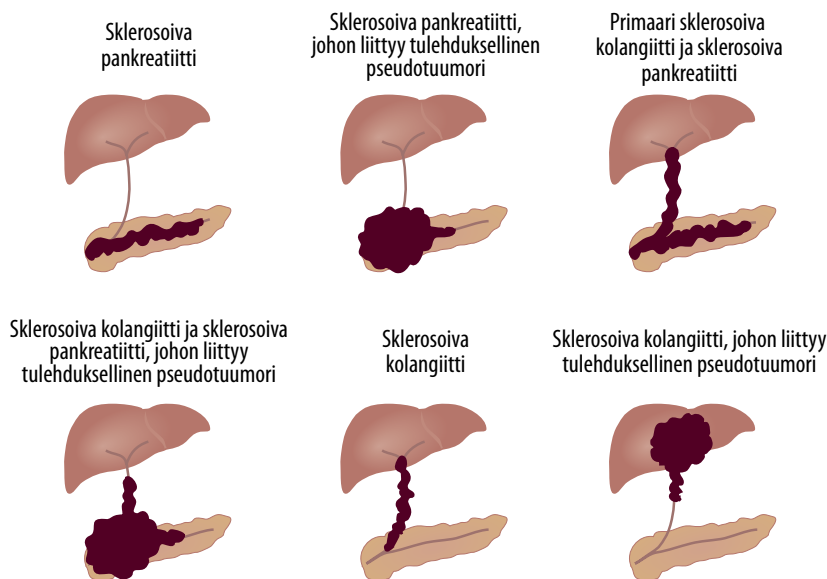
IAC on tärkeää erottaa PSC:stä, koska näiden tautien hoito ja seuranta ovat täysin erilaisia. Glukokortikoidihoito korjaa jopa täysin tautiin liittyvät maksa-arvojen suurenemat ja sappitiehytymuutokset. Kaikilta PSC-potilailta ja maksanulkoisten sappitiehyiden epäselvän tukoksen yhteydessä tulee määrittää ainakin kerran seerumin IgG4-pitoisuus IAC:n seulomiseksi.

Kliinisessä työssä merkittävin haaste on erottaa IAC primaarista sklerosoivasta kolangiitista. PSC (EASL Clinical Practice Guidelines 2009, Chapman ym. 2010) ja IAC (Björnsson ym. 2007, Nishimori ja Otsuki 2009) ovat molemmat sappiteiden fibrotisoivia ja strikturoivia tulehduksellisia tiloja, jotka edetessään vaurioittavat sekä maksanulkoisia että -sisäisiä sappiteitä ja voivat lopulta johtaa myös kirroosiin. PSC:n etiologia on tuntematon, mutta tauti liittyy noin 80 %:lla tulehduksellisiin suolistosairauksiin (IBD), tavallisesti haavai-

seen koliittiin. Tulehduksellista suolitautia sairastavista puolestaan noin 4–10 %:lle kehittyy PSC. Sklerosoiva kolangiitti altistaa merkittävästi kolangiokarsinomalle: riski sairastua on 160-kertainen (Bergquist ym. 2002). Jopa 20–30 %:lle PSC:tä sairastavista kehittyy kolangiokarsinoma, jonka ennuste on erittäin huono. Pohjoismaissa PSC on noussut maksansiirron tavallisimmaksi aiheeksi (www.scandiatransplant.org), mutta todettu kolangiokarsinoma on vasta-aihe siirrolle.

Keskeisenä tekijänä PSC:n synnyssä on oletettu olevan lisääntynyt suolesta lähtevä endotoksiinivuoto, joka geneettisesti alttiilla henkilöllä johtaa Kupfferin solujen aktivaatioon ja tulehdusreaktioon sappiteissä (Chapman ja Cullen 2008) ja edelleen strikturoitumiseen. PSC:tä esiintyy myös suvuttain, ja sisarususten riski sairastua tautiin on noin 100-kertainen. Geneettisten tutkimusten perusteella tauti ei näytä kuitenkaan liittyvän IBD:n yhteydessä kuvattuihin geeniassoosiaatioihin, kuten geeneihin *CARD15*, *TLR-4*, *CARD4*, *SLC22A4*, *SLC22A5*, *DLG5* ja *MDR1*. Useat HLA-alleelit, kuten *MICA*008*, *DRB1*0301*, *DRB1*1301* tai *DRB1*1501*, ovat osoittautuneet altistaviksi tekijöiksi. Koko genomien laajuudessa assosiaatioanalyysissä (Karlsen ym. 2010) yhteys *HLA-B*-kromosomiin *6p21* (*rs3099844* ja *rs2844559*) todettiin vahvimaksi.

PSC on miehillä jonkin verran tavallisempi kuin naisilla; sukupuolijakauma on 1,4–2:1. Suomessa tätä eroa ei kuitenkaan ole tullut esiin. Sairastumisikä on yleensä 25–45 vuotta, ja kaksi kolmasosaa sairastuneista on alle 45-vuotiaita. Koska taudin seulontaan ei ole olemassa hyvää menetelmää, tiedot esiintyvyydestä perustuvat tavallisesti poikkeaviin maksa-arvoihin, yleensä seerumin tai plasman suurentuneeseen alkaliseseen fosfataasiin



KUVA 1. Immunoglobuliini G4:ään liittyvän kolangiitin kirjo.

(AFOS) IBD-potilailla. Luotettavaa serodiagnostiikkaa ei ole käytettävissä: perifeerisen veren neutrofilien sytoplasmisia vasta-aineita (pANCA) todetaan ainoastaan 58 %:lla suomalaisista PSC-potilaista (Färkkilä ym. 2004).

Taudin esiintyvyydessä on merkittäviä maantieteellisiä eroja, kuten tulehduksellisten suolistosairauksienkin suhteen. Tuoreessa ruotsalaistutkimuksessa PSC:n esiintyvyydeksi saatiin 16,2/100 000, miehillä 23,7/100 000 (Lindkvist ym. 2010), ja Englannissa 8,5–21/100 000 (Kingham ym. 2004). Suomesta ei ole tarkkoja tietoja, mutta IBD-potilaita on Suomessa noin 37 000, joten PSC-potilaita lie-nee noin 1 400–3 500 (27–67/100 000). Kela-aineiston mukaan tulehduksellisten suolisairauksien esiintyvyys on kasvanut 6 % vuodessa jo usean vuoden ajan (Jussila ym. 2010), mikä merkinnee myös PSC:n vastaavaa yleistymistä. Primaariin sklerosoivaan kolangiittiin ei ole parantavaa lääkettä, mutta ursodeoksikoolihappo (15–20 mg/kg/vrk) saattaa vähentää sappitiehyt- ja suolidysplasian esiintyvyyttä.

IAC vai PSC?

Immunoglobuliini 4:ään liittyvät kolangiitit on esitetty KUVASSA 1. Primaaria sklerosoivaa

kolangiittia sairastavista noin 10 %:lla todetaan seerumin suurentunut IgG4-pitoisuus (yli 1,4 g/l) (Kamisawa ym. 2006, Mendes ym. 2006). Tämä löydös PSC:n yhteydessä ei kuitenkaan yksinään riitä IAC:n diagnoosiin, vaan sen lisäksi edellytetään joko histologista näyttöä taudista IgG4-kertymineen tai muiden IgG4:ään liittyvien sklerosoivien sairauksien esiintymistä (Kamisawa ja Okamoto 2008, EASL Clinical Practice Guidelines 2009).

Taudin tyypillisenä ensioireena on jo keski-ikäen ylittäneelle ja useimmiten miehelle ilmaantuva keltaisuus, joka on harvinainen löydös PSC:n yhteydessä. IAC:n diagnostiset kriteerit mukailtuna EASL:n (European Association of Liver Disease) suosituksista (EASL Clinical Practice Guidelines 2009) on esitetty TAULUKOSSA 1. Glukokortikoidivaste on yksi parhaimmista kriteereistä erottamaan IAC:n ja PSC:n toisistaan. TAULUKOSSA 2 on lueteltu IAC:n erotusdiagnoosissa huomioitavat sairaudet ja TAULUKOSSA 3 sklerosoivan kolangiitin ja immunoglobuliini G4:ään liittyvän sappitiehyttulehduksen eroja (Chapman ja Cullen 2008). IAC:n esiintyvyyttä ei tunneta tarkasti, mutta PSC:tä muistuttavista tautimuodoista 1–5 % täyttäneet IAC:n kriteerit.

Laboratoriotutkimukset. Seerumin suu-

TAULUKKO 1. Immunoglobuliini G4:ään liittyvän autoimmuunikolangiitin diagnostiset kriteerit.

Sappiteiden ahtaumat millä tasolla tahansa liittyneenä johonkin seuraavista:

- 1) Histologisesti todetut tyypilliset autoimmuunipankreatiitin tai -kolangiitin piirteet
- 2) Tyypilliset autoimmuunipankreatiitin kuvantamislöydökset ja seerumin suurentunut IgG4-pitoisuus
- 3) Vähintään kaksi seuraavista:
 - seerumin suurentunut IgG4-pitoisuus
 - autoimmuunipankreatiittiin viittaavat kuvantamislöydökset
 - muut elinmanifestaatiot: sklerosoiva sialadeniitti, retroperitoneaalifibroosi tai suolimutoksia, joihin liittyy vatsan alueen lymfadenopatia ja joissa on todettavissa IgG4-positiivisia plasmasoluja (yli 10 / high power field magnification)
 - vaste neljän viikon glukokortikoidihoitoon, merkinä maksa-arvojen pieneneminen tasolle alle 2 kertaa viitealueen yläraja sekä seerumin IgG4- ja Ca19-9-pitoisuuksien pieneneminen

TAULUKKO 2. Immunoglobuliini G4:ään liittyvän kolangiitin erotusdiagnostiikka.

Kolestaattiset maksasairaudet
Primaari sklerosoiva kolangiitti
Iskeeminen sklerosoiva kolangiitti
Primaari biliaarikirroosi
Kolestaattinen autoimmuunihapatiitti
Alkoholimaksasairaus
Lääkkeiden aiheuttama kolestaattinen maksavaurio
Sappitie- ja haimasairaudet
Sappitiekivet ja leikkauksenjälkeiset striktuurat
Sappitiekystat ja Carolin tauti
Idiopaattinen duktopenia
Kolangiokarsinooma
Haimakarsinooma
Pankreatiitti
Sarkoidoosi
Infektiot: HIV, sytomegalovirus

TAULUKKO 3. Primaari sklerosoiva kolangiitti (PSC) vai immunoglobuliini G4:ään liittyvä autoimmuunikolangiitti (IAC)?

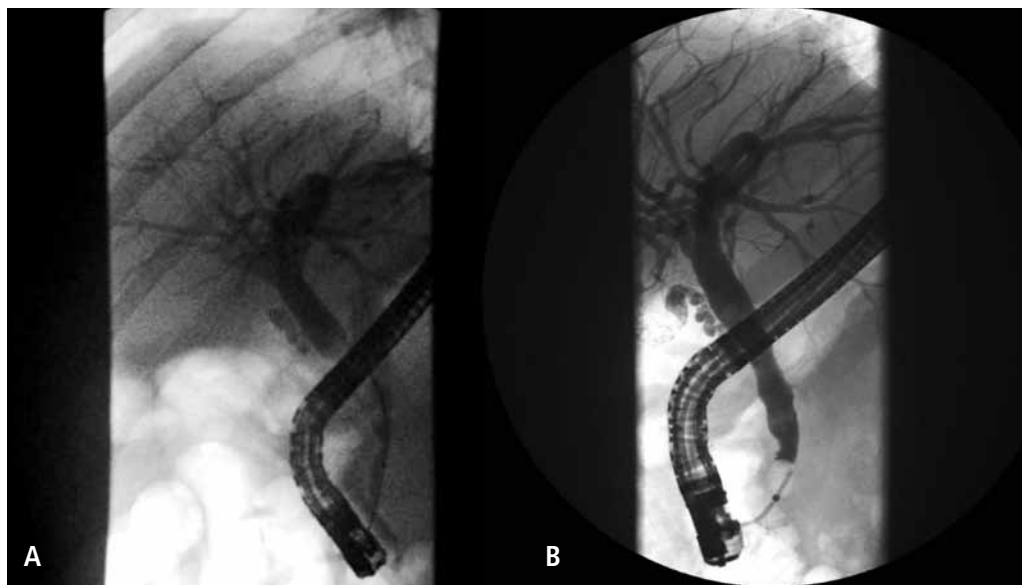
	PSC	IAC
Kliininen kuva	Usein oireeton, hitaasti alkava Joskus ikterus ja kolangiokarsinooma ensioireena	Tavallisempi miehillä Vatsa- tai selkäkkipua Koledokusstriktuurin aiheuttama obstruktiivinen ikterus
Liittyminen tulehdukselliseen suolistosairauteen	Noin 80 %:ssa	Alle 10 %:ssa
Löydökset endoskooppisessa retrogradisessa kolangiografiassa tai magneettikolangiografiassa	Diffuuseja muutoksia maksansisäisissä ja -ulkoisissa sappiteissä	Usein ahtauma distaalisen sappitiehien alueella ja haimatiehyessä kaventumia Intrahepaattiset muutokset harvinaisempia
Maksa-arvot	Seerumin AFOS-arvo suurentunut, bilirubiinipitoisuus tavallisesti normaali	Seerumin AFOS-pitoisuus ja bilirubiinipitoisuus usein suurentuneet
Autovasta-aineet	Epätyypilliset pANCA-arvot	Karboanhydraasi II- ja laktoferriniinivasta-aineita
Immunoglobuliinit	Seerumin IgG4-pitoisuus tavallisesti normaali tai pieni Kokonais-IgG-pitoisuus voi olla suurentunut	Seerumin IgG4-pitoisuus suurentunut
Histologia	Sappiteiden ympärillä ei todeta IgG4-positiivisia plasmasoluja	IgG4-positiivisia plasmasoluja sappiteiden ja portaalialueiden ympärillä
Hoito	Ursodeoksikoolihappo 20 mg/kg/vrk Glukokortikoidihoidosta ei ole hyötyä	Glukokortikoidihoito johtaa tavallisesti oireiden ja löydösten täydelliseen korjaantumiseen Osalla potilaista tauti uusii Ursodeoksikoolihapon tehosta ei ole näyttöä

rentuneen IgG4-pitoisuuden lisäksi tyypillisiä laboratoriolöydöksiä ovat kolestaasiin liittyvät maksa-arvojen suurenemat (Ghazale ym. 2008). Seerumin AFOS- ja bilirubiinipitoisuudet ovat useimmiten suurentuneet diagnoosivaiheessa, ja myös aminotransferaasien (ASAT ja ALAT) arvot suurenevat. Tuumorimarkkeri Ca19-9:n pitoisuus saattaa kasvaa kolestaasin seurauksena varsin suureksi. Tämä on kuitenkin vain harvoin merkinä sappi- tai haimatiehtyövästä ja pitoisuus normalistuu kolestaasin lauetessa. Spesifisiä vasta-aineita IAC:lle ei ole, mutta autoimmuunipankreatiitin yhteydessä seerumin laktoferrini- ja karboanhydraasi II -vasta-aineet voivat lisääntyä (Vauhkonen ym. 2007).

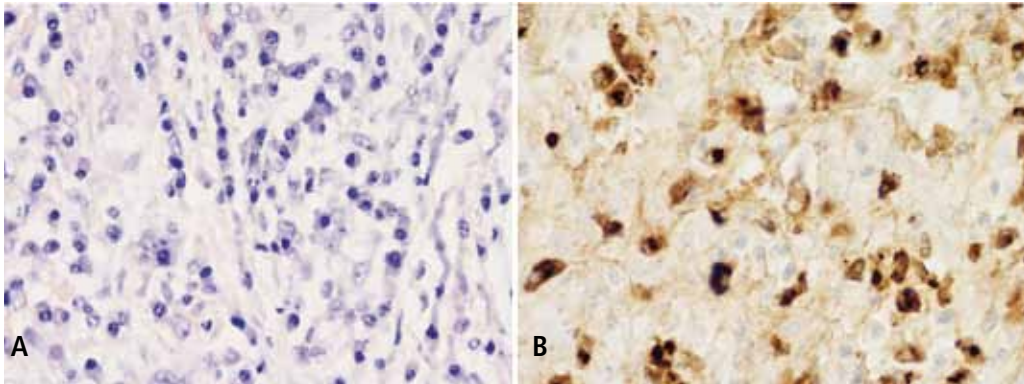
Kuvantamistutkimukset. Endoskooppisessa retrogradisessa kolangiografiassa (ERC) nähdään tyypilliset PSC:tä muistuttavat, distaaliin sappiteihin painottuvat muutokset (KUVA 2). Magneettikuvauksessa saatetaan lisäksi todeta autoimmuunipankreatiitille tyypilliset löydökset: kookas, paksuuntunut makkaromainen haima, jonka ympärillä on niukka-signaalinen vyöhyke (Vauhkonen ym. 2007). Kuvantamislöydös kuitenkin vaihtelee suuresti liitännäissairauksien mukaan (Björnsson

ym. 2007). Erotusdiagnoosissa (TAULUKKO 2) on huomioitava mm. sappitiehitysvän ja haimatuumorin mahdollisuus, ja usein tauti todetaankin vasta haima- tai sappitiehityleikkauksen yhteydessä. Koska IAC-muutos voi olla autoimmuunipankreatiitin tapaan hyvin tuumorimainen, leikkauksessa edetään usein sappiteiden tai haiman resektioon. Tauti ei ole kuitenkaan kirurgisesti hoidettavissa, ja ongelmat tavallisesti jatkuvat myös leikkauksen jälkeen.

Histologia. Maksanäytteessä on todettu portaalin tulehdus, portaaliset skleroosimuutokset sekä suurten sappiteiden vaurio ja lobulaarinen hepatiitti (KUVA 3). Sappiteiden ympärillä nähdään tiivis lymfosyytti- ja plasmalokertymä, mutta sappitiehityepiteeli on ehjä. Tukkiva suonitulehdus (obliteroiva flebiitti) on tavallinen löydös sekä autoimmuunipankreatiitin että IAC:n yhteydessä. Koleduksesta otetuissa näytteissä voidaan todeta paksuuntunut fibroottinen seinämä kuten primarin sklerosoivan kolangiitinkin yhteydessä, mutta tulehduskertymä on runsain tiehyen ääriosaissa ja ulottuu sitä ympäröivään pehmytkudokseen (Webster ym. 2009). IgG4-immunohistokemiallisessa värjäyksessä havaitaan



KUVA 2. A) Distaalinen sappitiehityttukos immunoglobuliini G4:ään liittyvää autoimmuunikolangiittia sairastavalla 70-vuotiaalla miehellä. B) Glukokortikoidilääkitykseen saatiin erinomainen vaste. Papillatason yläpuolella sappiteissä on pallokatetri.



KUVA 3. Immunoglobuliini G4:ään liittyvä kolangiitti. **A)** Runsas plasmaselukertymä (hematoksyliini-eosiinivärjäys). **B)** IgG4-positiivisia plasmaseluja immunohistokemiallisesti värjättyinä. Kuva: Johanna Arola.

IgG4-positiivisia plasmaseluja, ja tiehyen seinämäpaksuus korreloikin IgG4-positiivisten solujen määrään (Aoki ym. 2005). Koska sappeista on ongelmallista saada edustavaa näyttöä IgG4-värjäykseen, on tautia epäiltäessä suositeltu biopsianäytteen ottamista papillasta värjäystä varten (Kawakami ym. 2010).

Etiologia ja patogeneesi

Taudin syntymekanismia ei tunneta tarkasti, mutta IAC:ssä kuten autoimmuunipankreatiitissakin oletetaan immunologisten mekanismien olevan keskeisiä patogeneesissä (Nishimori ja Otsuki 2009). Tätä tukee myös erinomainen vaste glukokortikoidihoitoon. Kytkentä-analyysien perusteella molemmilla taudeissa on todettu merkittävä HLA-assosiaatio alleeleihin DRB1*0405-DQB1*0401 (Umemura ym. 2006), mikä viittaa mahdollisen spesifisen peptidin osuuteen autoimmuunivasteen synnyssä. Lisäksi potilailla on kuvattu ”Fc receptor-like gene 3”-polymorfismia (Kawa ym. 2002). Sytotoksisten T-lymfosyyttien antigeeni 3:n esiintyminen näyttää liittyvän sekä autoimmuunikolangiittiin että autoimmuunipankreatiittiin. Seerumin IgG4-pitoisuus on lähes poikkeuksetta suurentunut IAC:ssä, mutta sen merkitys taudin patogeneesissä on epäselvä eikä sen kohdeantigeenia ole yksilöity (Nishimori ja Otsuki 2009). IgG4:n liittyminen sklerosoiviin sairauksiin on yhdistetty anti-inflammatoristen sytokiinin poikkeavan runsaaseen tuotan-

toon, jonka seurauksena IgG4:ää tuottavien plasmaselujen määrä kasvaa huomattavasti (Aalberse ym. 2009). Seerumin IgG-immunoglobuliineista IgG4:n osuus on alle 5 %.

IgG4:n on todettu reagoivan sappi-, haima- ja sylkirauhastiehyen epiteelisolujen kanssa. Lisäksi sillä on havaittu olevan anti-inflammatorisia ominaisuuksia ja reumatekijän kaltainen kyky sitoa IgG:n Fc:tä sen Fab-osion kautta (Kawa ym. 2008). Onkin esitetty, että IAC:ssä ja autoimmuunipankreatiitissa esiintyy T2-solupainotteinen immuunivaste, josta on merkinä IgG4-positiivisten plasmaselujen tunkeutuminen sappitiehytepiteeliin ja haimaan. Seerumin IgG4-pitoisuuden kasvun on oletettu olevan vain toissijaisesti merkinä säätelijä-T-lymfosyyttien aktivaatiosta (Nishimori ja Otsuki 2009).

Hoito ja seuranta

Diagnoosin varmistuttua ensisijainen hoito on glukokortikoidilääkitys (Björnsson ym. 2007, Ghazale ym. 2008, Montano-Loza ym. 2008). Hoitosuosituksot perustuvat enimmäkseen yksittäisiin potilastapauksiin ja pieniin potilassarjoihin. Suun kautta annetun kahdeksan viikon glukokortikoidihoidon on osoitettu korjaavan oireet, normaalistavan maksa-arvot ja vähentävän sappitiehytymuutoksia tai korjaavan ne (Ghazale ym. 2008). Hoidon kestosta ei ole tutkimuksia tai selkeää suositusta. Laajimmassa julkaistussa sarjassa (Ghazale ym. 2008), jossa oli mukana 53 IAC-potilasta,

YDINASIAIAT

- ▶ Immunoglobuliini G4:ään liittyvä kolangiitti on hiljattain tunnistettu keski-ikäisten miesten sappiteitä ahtauttava sairaus.
- ▶ Tauti muistuttaa primaaria sklerosoivaa kolangiittia, mutta poikkeaa siitä hoidon, seurannan ja ennusteen osalta merkittävästi.
- ▶ Sen tavallisin ensioire on sappitiehytautumien aiheuttama keltaisuus, jonka syyksi epäillään usein haimakasvainta.
- ▶ Tautiin liittyy usein muita IgG4-positiivisia tauteja, kuten autoimmuunipankreatiitti ja sialadeniitti.

suositeltiin hoidoksi prednisolonilääkitystä (alkuannos on 40 mg prednisolonia päivittäin neljän viikon ajan, jonka jälkeen kortikosteroidiannosta vähennetään 5 mg viikoittain, hoidon kokonaiskesto 11 viikkoa). Yli puolella potilaista tauti saattaa uusia glukokortikoidihoidon jälkeen. Autoimmuunipankreatiitin yhteydessä on ehdotettu jopa kolme vuotta kestävä ylläpitohoitoa pienellä annoksella (prednisolonia 5–7,5 mg/vrk) (Nishimori ja Otsuki 2009). Uusiutuminen on ollut tavallista niillä, joilla on todettu sekä maksansiäisten että ulkoisten sappiteiden muutoksia, verrattuna niihin, joilla muutokset ovat rajoittuneet vain distaalisen koledokuksen alueelle. Samoin hoidon aikana muuttumaton seerumin IgG4-pitoisuus on ennustanut relapsia, mutta IgG4-pitoisuuden merkitys hoitovasteen seuraamisessa vaatii vielä lisätutkimuksia. Ainakin näille potilaille kannattanee harkita pysyvää ylläpitohoitoa uusiutumisen riskin vähentämiseksi käyttämällä joko prednisolonia 10 mg tai atsatiopriinia 2–2,5 mg/kg tai vaihtoehtoisesti mykofenolaattia 750 mg kahdesti vuorokaudessa (Ghazale ym. 2008, Montano-Loza ym. 2008). Budesonidista on erittäin vähän kokemuksia toistaiseksi IAC:n hoidossa. Ursodeoksikoolihaposta ei ole osoitettu olevan hyötyä näiden potilaiden hoidossa. Hoitovastetta seurataan maksakokein ja kuvan-

tamistutkimuksin, jotka ovat tarpeen ainakin primaarin glukokortikoidivasteen määrittämisessä, ja relapsia epäiltäessä.

Ennuste

Taudin harvinaisuuden takia pitkäaikaisseurantatutkimuksia ei ole käytettävissä. Julkaisu- tujen tutkimusten perusteella vaikuttaa siltä, että ennuste on huomattavasti parempi kuin klassisessa PSC:ssä (Björnsson ym. 2007). Takikawan ym. (2004) japanilaisessa aineistossa yksikään seurannassa ollut IAC-potilas ei joutunut maksansiirtoon mutta PSC-potilaista merkittävä osa sai siirron seurannan aikana. Tutkimuksessa, jossa tehtiin IgG4-immunohistokemiallinen värjäys PSC:n takia maksansiirtoon joutuneitten potilaiden poistetuista maksoista, ei kenelläkään todettu positiivista löydöstä (Zhang ym. 2010). Kolangiokarsinoomaa ei IAC:n yhteydessä ole kuvattu, eivätkä nämä potilaat siis tarvitse sappiteiden dysplasiaseurantaa.

Lopuksi

IAC kuuluu IgG4-positiivisten sklerosoivien tautien perheeseen ja on ilmeisen harvinainen mutta ennusteeltaan selkeästi lievempi sairaus kuin sitä läheisesti muistuttava primaari sklerosoiva kolangiitti. Tauti on tärkeä tuntee, sillä se voi muistuttaa mm. haimasyöpää tai kolangiokarsinoomaa, mikä saattaa johtaa tarpeetomiin leikkauksiin. Vaikka taudin seulonta on yksinkertaista seerumin suurentuneen IgG4-pitoisuuden perusteella, varma diagnoosi edellyttää joko histologista näytettä positiivisine immunohistokemiallisine löydöksineen tai muiden samanaikaisten IgG4:ään liittyvien tautien kuten pankreatiitin tai sialadeniitin toteamista. Myös taudin lääkehoito ja seuranta ovat täysin erilaiset kuin PSC:n. Toisin kuin sklerosoivassa kolangiitissa glukokortikoidihoitoon saavutetaan merkittävällä osalla potilaista pysyvä vaste mukaan luettuna sappitiehytmuutosten normalistuminen. ■

* * *

Kiitän dosentti Johanna Arolaa IgG4-kolangiitin histologisista kuvista.

KIRJALLISUUTTA

- Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy* 2009;39:469–77.
- Aoki S, Nakazawa T, Ohara H, ym. Immunohistochemical study of autoimmune pancreatitis using anti-IgG4 antibody and patients' sera. *Histopathology* 2005;47:147–58.
- Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, ym. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002;36:321–7.
- Björnsson E, Suresh T, 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.
- Chapman R, Cullen S. Ethio-pathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:3350–9.
- Chapman R, Fevery J, Kalloo A, ym. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51:660–78.
- EASL Clinical Practice Guidelines. Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237–67.
- Färkkilä M, Karvonen AL, Nurmi H, ym. Treatment of primary sclerosing cholangitis with a combination of metronidazole and ursodeoxycholic acid: a 3-year randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2004;40:1379–86.
- Ghazale A, Chari ST, Zhang L, ym. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterol* 2008;134:706–15.
- Jussila A, Virta L, Kautiainen H, Rekiaro M, Nieminen U, Färkkilä M. Increasing incidence of inflammatory bowel disease in Finland. *JCC* 2010;4:S103.
- Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N, ym. IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. *Pancreatology* 2006;6:132–7.
- Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:3948–55.
- Karlsen T H, Franke A, Melum E, ym. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2010;138:1102–11.
- Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, ym. HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 2002;122:1264–9.
- Kawa S, Kitahara K, Hamano H, ym. A novel immunoglobulin-immunoglobulin interaction in autoimmunity. *PLoS ONE* 2008;3:e1637.
- Kawakami H, Zen Y, Kuwatani M, ym. IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune pancreatitis: histological assessment of biopsies from Vater's ampulla and the bile duct. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1648–55.
- Kingham JG, Kocher N, Gravenor MB. Incidence, clinical patterns, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in South Wales, United Kingdom. *Gastroenterology* 2004;126:1929–30.
- Lindkvist B, de Valle MB, Gullberg B, Björnsson E. Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis in a defined adult population in Sweden. *Hepatology* 2010;52:571–7.
- Mendes MD, Jorgensen R, Keach J. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2070–5.
- Montano-Loza AJ, Lalor E, L Mason AL. Recognizing immunoglobulin G4-related overlap syndromes in patients with pancreatic and hepatobiliary diseases. *Can J Gastroenterol* 2008;22:840–6.
- Nishimori I, Otsuki M. Autoimmune pancreatitis and IgG4-associated sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009;23:11–23.
- Takikawa H, Takamori Y, Tanaka A, Kurihara H, Nakanuma Y. Analysis of 388 cases of primary sclerosing cholangitis in Japan; Presence of a subgroup without pancreatic involvement in older patients. *Hepatol Res* 2004;29:153–9.
- Umemura T, Ota M, Hamano H, ym. Genetic association of Fc receptor-like 3 polymorphisms with autoimmune pancreatitis in Japanese patients. *Gut* 2006;55:1367–8.
- Vauhkonen M, Raade M, Lehto VP, Färkkilä M. Keski-ikäisen miehen poikkeava haima- ja sappitelöydös. *Duodecim* 2007;123:1747–55.
- Webster GJ, Pereira SP, Chapman RW. Autoimmune pancreatitis/IgG4-associated cholangitis and primary sclerosing cholangitis – overlapping or separate diseases? *J Hepatol* 2009;51:398–402.
- Zhang L, Lewis JT, Abraham SC. IgG4+ plasma cell infiltrates in liver explants with primary sclerosing cholangitis. *Am J Surg Pathol* 2010;34:88–94.

MARTTI FÄRKKILÄ, professori, yllilääkäri
Helsingin yliopisto
ja HYKS:n gastroenterologian
klinikka
PL 340, 00029 HUS

SIDONNAISUUDET

Kutsuttuna luennoitsijana lääkeyrityksen koulutuksissa ja osallistunut koulutusten suunnitteluun (MSD, Abbott, Roche, Bayer). Ulkomaan kongressimatka lääkeyrityksen tuella (Abbott). Saanut apurahan lääkeyrityksen rahastosta (MSD, Roche).

Summary

IgG4 associated autoimmune cholangitis

Immunoglobulin G4 associated autoimmune cholangitis (IAC) is a recently described cholangiopathy, which closely resembles primary sclerosing cholangitis (PSC) and belongs to IgG4 sclerosing disease family. Unlike PSC the disease is most commonly seen in elderly men presenting with abdominal pain and obstructing jaundice as the first symptoms. In cholangiograms, distal biliary tract changes are most frequent. IAC is seldom associated with inflammatory bowel disease, less than in 10 % of cases. Differential diagnosis between IAC and PSC is essential because both the therapy and prognosis are totally different. Definite diagnosis is based on immunohistology or concomitant presentation of other IgG4 associated sclerosing diseases in addition to elevated IgG4-serum concentration. Steroid therapy has been shown to ameliorate symptoms and leads to regression of bile duct abnormalities and normalizes the liver function tests.