

Autoimmunologiczne zapalenie trzustki jako długotrwała i potencjalnie śmiertelna choroba układowa

Autoimmune pancreatitis as a systemic, protracted and potentially fatal disease

Aneta Pasierbek-Kohutek¹, Krzysztof Gutkowski¹, Anna Barczyk², Marek Hartleb¹, Piotr Paleń³

¹Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Zakład Radiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

³Katedra i Zakład Patomorfologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Prz Gastroenterol 2013; 8 (1): 71–76

DOI: 10.5114/pg.2013.34187

Słowa kluczowe: autoimmunologiczne zapalenie trzustki, włóknienie zaotrzewnowe, powikłania urologiczne.

Key words: autoimmune pancreatitis, retroperitoneal fibrosis, urological complications.

Adres do korespondencji: lek. med. Aneta Pasierbek-Kohutek, Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, e-mail: aneta.p@autograf.pl

Streszczenie

Autoimmunologiczne zapalenie trzustki (*autoimmune pancreatitis* – AIP) jest rzadką chorobą ogólnoustrojową, która sprawia wiele problemów, wynikających głównie z braku precyzyjnych kryteriów diagnostycznych i niejednoczesnego pojawiania się objawów chorobowych. Obraz radiologiczny AIP często przypomina obraz nowotworu trzustki lub dróg żółciowych, co naraża chorych na rozległe i okaleczające zabiegi chirurgiczne. Badanie histopatologiczne wykazuje nasilone włóknienie prowadzące do stwardnienia zajętych narządów, a badanie immunohistochemiczne – limfocyty T i plazmocyty z przewagą komórek produkujących immunoglobuliny podklasy IgG₄. W pracy przedstawiono przypadek 50-letniej kobiety z 11-letnią historią AIP o wieloobjawowym przebiegu, zakończony zgonem z powodu powikłań urologicznych.

Wstęp

Autoimmunologiczne zapalenie trzustki (*autoimmune pancreatitis* – AIP) jest rzadkim schorzeniem o podłożu autoimmunologicznym, rozpoznawanym na podstawie obrazu klinicznego, radiologicznego i histopatologicznego. Pierwsze doniesienia na temat AIP pochodzą z 1965 roku, kiedy Sarles i wsp. opisali przypadek przewlekłego zapalenia trzustki skojarzonego z hipergammaglobulinemią, nasilonym włóknieniem oraz nacieczeniem trzustki przez plazmocyty i limfocyty [1]. Przez kolejne lata choroba ta budziła zainteresowanie głównie wśród

Summary

Autoimmune pancreatitis (AIP) is a rarely diagnosed systemic disease causing a number of dilemmas which result from vague diagnostic criteria and not simultaneously emerging symptoms. Imaging features of AIP often mimic pancreatic or biliary tract cancer, exposing patients to extensive and crippling surgery. The histological examination shows intense tissue fibrosis leading to the sclerosis of involved organs and immunohistochemistry reveals T-lymphocytic and plasmacytic infiltration with predominance of cells producing IgG₄ subclass immunoglobulins. We present a case of a 50-year-old woman with 11 years history and multisymptomatic course of AIP who died from urologic complications

badaczy japońskich, co znalazło odzwierciedlenie w dużej liczbie opisanych przypadków AIP pochodzących z tego kraju. W 2002 roku Japońskie Towarzystwo Trzustkowe opublikowało kryteria diagnostyczne AIP oparte na cechach immunoserologicznych, radiologicznych i histopatologicznych tej choroby [2]. W ostatnich latach AIP uważa się za manifestację trzustkową choroby ogólnoustrojowej, ponieważ objawy pozatrzustkowe występują aż w 80–90% przypadków [3, 4]. Najczęściej obserwuje się włókniejące zapalenie zewnątrz- i wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych oraz pęcherzyka żółciowego (ok. 80%), zapalenie okołotrzustkowych,

okołoaortalnych oraz płucnych węzłów chłonnych (ok. 80%), włókniejące zapalenie gruczołów ślinowych i łzowych (ok. 50%), zapalenie śródmiąższowe płuc (ok. 50%), zapalenie tarczycy typu Hashimoto lub Riedla (ok. 20%), włóknienie zaotrzewnowe (ok. 20%) oraz postępujące uszkodzenie kłębuszków nerkowych, włącznie z atrofią nerek (ok. 15%) [5–7]. Opisano również współistnienie AIP z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, pierwotną marskością żółciową wątroby, reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz sarkoidozą [3, 8, 9]. Autoimmunologiczne zapalenie trzustki z reguły dobrze reaguje na glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne.

Uwzględniając powyższe fakty, w 2006 roku zaproponowano nowe kryteria diagnostyczne HISORT (*Mayo Clinic*, USA), które obejmują:

- nacieki limfocytarne i plazmocytowe tkanki trzustkowej z obecnością włóknienia mięszu (kryterium histopatologiczne),
- uogólnione lub odcinkowe powiększenie trzustki z przewodem Wirsunga o nieregularnych konturach i jego odcinkowymi zwężeniami (kryterium radiologiczne),
- zwiększone stężenia γ -globulin i/lub IgG₄ oraz obecność autoprzeciwciał (kryterium immunoserologiczne),
- zajęcie procesem chorobowym innych narządów,
- regresję zmian w trakcie stosowania glikokortykosteroidów [10].

Ze względu na wielonarządowy charakter AIP, skłonność do włóknienia oraz obecność w badaniach immunohistochemicznych limfocytów T i plazmocytołów wytwarzających immunoglobulinę podklasy IgG₄ zapro-

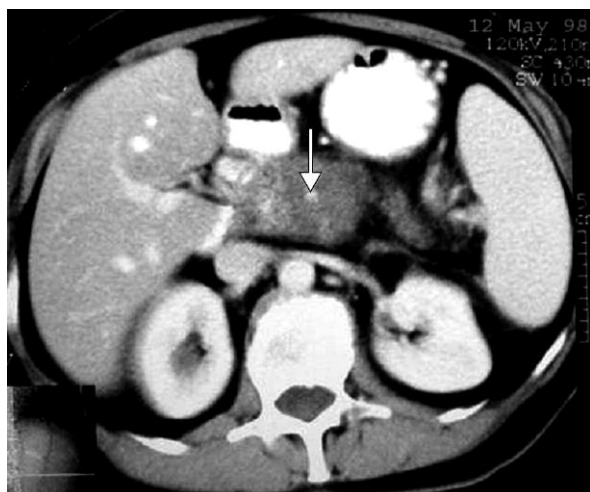
ponowano dla tej choroby nazwę „ogólnoustrojowa choroba stwardnieniowa zależna od IgG₄” [11–13]. Ostatnie badania wskazują jednak, że kliniczny i immunologiczny obraz AIP nie jest jednorodny. Można wyróżnić przynajmniej dwa typy: 1 – LPSP (*lymphoplasmatic sclerosing pancreatitis*) występujący głównie u starszych mężczyzn, w większości z obecnością objawów pozatrzustkowych, oraz 2 – IDCP (*idiopathic duct centric pancreatitis*) pojawiający się częściej u osób młodszych, z niewielką przewagą mężczyzn. W 20–30% przypadków ten typ współistnieje z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i rzadko z innymi objawami pozatrzustkowymi. Cechą charakterystyczną w badaniu histopatologicznym są nacieki zapalne złożone głównie z neutrofilów, obejmujące płaciki i przewody trzustkowe. Typ IDCP sprawia większe trudności diagnostyczne niż LPSP m.in. z powodu prawidłowego stężenia IgG₄. Po uzyskaniu remisji rzadko jednak występują nawroty. Podstawą diagnostyki jest badanie histopatologiczne trzustki [14–16].

W pracy przedstawiono przypadek kobiety z AIP o wieloletnim przebiegu i złożonej ewolucji zmian narządowych, zakończony zgonem z powodu posocznicy powstałej w następstwie zaburzeń odpływu moczu w przebiegu włóknienia zaotrzewnowego.

Opis przypadku

Pacjentka 50-letnia została przyjęta do Kliniki (1998 rok) w celu wykonania cienkoigłowej biopsji guza zlokalizowanego w trzonie trzustki, który stwierdzono w wykonanych ambulatoryjnie badaniach ultrasonograficznym i tomografii komputerowej. Guz naciekał okoliczne naczynia (ryc. 1) i towarzyszyło mu powiększenie zaotrzewnowych węzłów chłonnych (ryc. 2). Przyczyną wykonania badań obrazowych były skargi pacjentki na trwające od kilku miesięcy dolegliwości bólowe zlokalizowane w nadbrzuchu środkowym, promieniujące do kręgosłupa. Poza tym kobieta podawała zmniejszenie masy ciała o kilka kilogramów. Przy przyjęciu aktywności surowicze amylazy i lipazy były prawidłowe. Nie stwierdzono też istotnych odchyleń od wartości prawidłowych w innych rutynowych badaniach laboratoryjnych.

W badaniu cytologicznym materiału pobranego podczas cienkoigłowej biopsji aspiracyjnej stwierdzono nieliczne pasma tkanki łącznej, pojedyncze limfocyty, bez obecności nabłonkowych komórek atypowych. Pacjentkę zakwalifikowano do laparotomii zwiadowczej, podczas której stwierdzono twardy guz położony zaotrzewnowo, obejmujący 2/3 trzustki. Guz naciekał aortę brzuszną, naczynia trzewne i żyłę główną dolną. Zaobserwowano również stwardnienie krezki z powiększonymi węzłami chłonnymi oraz dwa guzki o średnicy 1,5–2 cm na powierzchni wątroby – makroskopowo podejrzewano raka przerzutowego. Uznano, że guz



Ryc. 1. Guz trzustki naciekający tętnicę krezkową górną

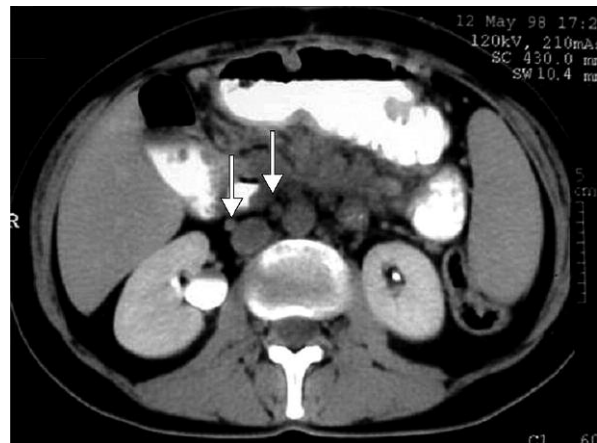
Fig. 1. Pancreatic tumor infiltrating upper mesenteric artery

trzustki jest nieresekcyjnym nowotworem złośliwym. W ramach profilaktyki niedrożności drogi żółciowej i pasażu jelitowego wykonano cholecystoduodenostomię i gastrojejunostomię. Wycięto też jeden z guzków wątrobowych, którego badanie histopatologiczne ujawniło zaburzony układ przewodników żółciowych ze znacznego stopnia włóknieniem, bez obecności komórek atypowych (diagnoza: gruczolak przewodów żółciowych).

Na podstawie analizy całokształtu obrazu chorobowego rozpoznano stwardniające zapalenie krezki (w drugiej połowie lat 90. ubiegłego wieku AIP było w Europie mało znaną chorobą). Włączono prednizon w dawce dobowej 30 mg, którą po kilku tygodniach zredukowano do 20 mg. W kontrolnej tomografii komputerowej wykonanej po 6 miesiącach stwierdzono znacznego stopnia regresję zmian trzustkowych i węzłowych, a po roku całkowite wycofanie się guza trzustki wraz z opisywanymi wcześniej zmianami naciekowymi i węzłowymi. Podjęto decyzję o dalszej redukcji dawki glikokortykosteroidów aż do ich odstawienia.

W latach 2001–2006 kobieta była pod opieką poradni gastroenterologicznej naszego szpitala. W tym czasie nie dochodziło do nawrotów zapalenia trzustki, lecz główny problem stanowiły konsekwencje przebytego zabiegu chirurgicznego (objawy dyspeptyczne, biegunki). Stan pacjentki był stabilny. W badaniach ultrasonograficznych zwracano uwagę na miernie powiększoną i silnie hiperechogeniczną wątrobę. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono zwiększoną aktywność enzymów cholestatycznych. W leczeniu stosowano inhibitory pompy protonowej, kwas ursodezoksycholowy, probiotyki i okresowo leki przeciwbakteryjne (ciprofloksacyna, rifaksymina). Ze względu na zwiększone stężenia glukozy do leczenia włączono doustne leki hipoglikemizujące.

W 2007 roku pacjentkę ponownie hospitalizowano w Klinice z powodu okresowo występujących epizodów gorączki i towarzyszących nudności, wymiotów, uogólnionych bólów całej jamy brzusznej i wysypki skórnej. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej (*alkaline phosphatase* – ALP) 175 IU/l (norma: 38–126 IU/l) i γ -glutamylotranspeptydazy (*γ -glutamyl transpeptidase* – GGTP) 134 IU/l (norma: do 38 IU/l) oraz zwiększone stężenie bilirubiny 1,83 mg/dl (norma: 0,3–1,2 mg/dl). Aktywności aminotransferaz i enzymów trzustkowych (amylaza, lipaza) były prawidłowe. Trzustka w badaniach obrazowych była atroficzna. Stężenia markerów nowotworowych CEA i Ca 19-9 mieściły się w zakresach wartości referencyjnych. Frakcja γ -globulin w elektroforezie białek surowicy stanowiła 19,5% (norma: 9,8–17,9%), a w badaniach immunoserologicznych stwierdzono przeciwciała przeciw mięśniówce gładkiej (*anti-smooth muscle antibodies* – ASMA) oraz przeciwmitchondrialne (*anti-*



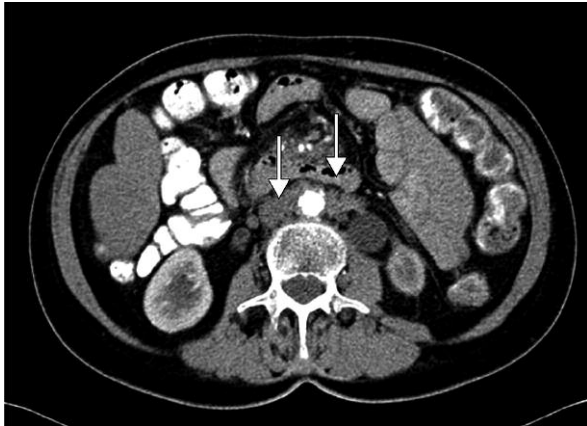
Ryc. 2. Powiększenie zaotrzewnowych węzłów chłonnych położonych pomiędzy aortą i żyłą główną dolną

Fig. 2. *Enlargement of the retroperitoneal lymph nodes located between the aorta and the vena cava inferior*

mitochondrial autoantibodies – AMA). Nie odnotowano obecności przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* – ANCA) oraz przeciwiądrowych (*anti-nuclear antibodies* – ANA).

Obraz histopatologiczny bioptatu wątrobowego odpowiadał przewlekłemu zapaleniu wątroby ze stłuszczeniem hepatocytów i zaawansowanym włóknieniem (G:2, S:3). Diagnostykę uzupełniono o badania obrazowe, tj. cholangiografię rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance cholangiography* – MRC) i cholangiopankreatografię wsteczną (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography* – ERCP). W MRC stwierdzono nierówne obrysy dróg żółciowych wewnątrz- i zewnątrz-wątrobowych z wyraźnym poszerzeniem przewodów żółciowych prawego płata, gałęzie dróg żółciowych lewego płata były widoczne fragmentarycznie. W ERCP poza wyżej opisanymi zmianami zaobserwowano zwężenie przewodu Wirsunga w obrębie głowy trzustki. Do dróg żółciowych wprowadzono protezę, którą usunięto po kilku miesiącach.

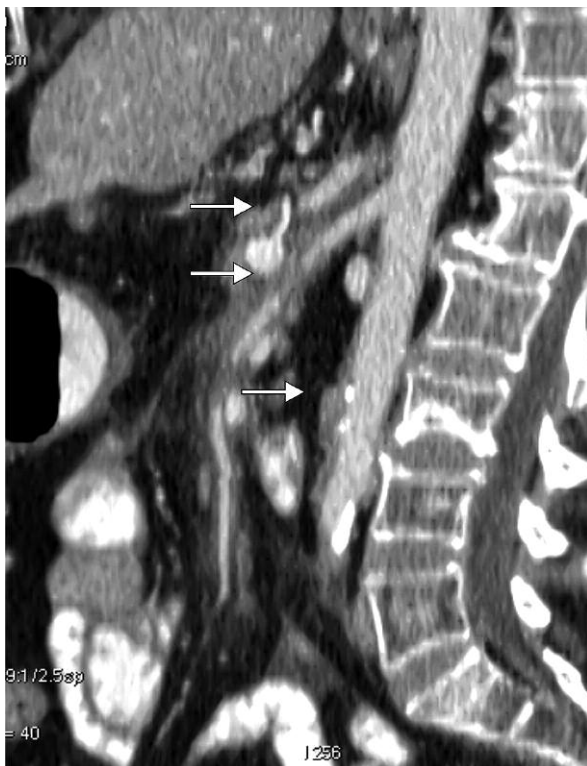
W czerwcu 2009 roku u chorej pojawiły się obrzęki kończyn dolnych oraz nawracające stany gorączkowe, którym towarzyszyła plamisto-grudkowa wysypka skórna i objawy dyzuryczne. W badaniach laboratoryjnych aktywności ALP i GGTP wynosiły odpowiednio 232 IU/l i 101 IU/l, a stężenie bilirubiny i aktywności aminotransferaz były prawidłowe. Na podstawie tomografii komputerowej jamy brzusznej, w której stwierdzono obszary o zwiększonym pochłanianiu wzdłuż przebiegu aorty (ryc. 3., 4.), tętnicy krezkowej górnej i pnia trzewnego oraz tętnic biodrowych wspólnych z objęciem moczowodu lewego i towarzyszącym zastojem moczu



Ryc. 3. Nacieki miękkotkankowe wzdłuż przebiegu aorty

Fig. 3. *Soft tissue infiltrates along the aorta*

(ryc. 5.), rozpoznano włóknienie przestrzeni zaotrzewnowej. Chorą skierowano na oddział urologiczny, gdzie założono obustronnie protezy moczowodowe podwójnie zagięte (D-J). Ponownie włączono prednizon w daw-



Ryc. 4. Nacieki miękkotkankowe w przestrzeni zaotrzewnowej wzdłuż przebiegu aorty, tętnicy kręzkowej górnej i pnia trzewnego

Fig. 4. *Soft tissue infiltrates in the retroperitoneal space along the aorta, superior mesenteric artery and celiac artery*

ce dobowej 50 mg. W ciągu kilku miesięcy pacjentkę kilkakrotnie konsultowano urologicznie z powodu stanów gorączkowych i bólów nadbrzusza. Objawy te wynikały z niedrożności protez, które sukcesywnie wymieniano. W listopadzie 2009 roku kobietę przyjęto do szpitala z powodu posocznicy. Z uwagi na lewostronne wodonercze wprowadzono do miedniczki nerkowej cewnik drogą przezskórną. Samoistne przemieszczenie się końcówki cewnika spowodowało zaciekanie moczu do przestrzeni zaotrzewnowej, co wymagało pilnej interwencji urologicznej i wykonania lewostronnej nefrektomii. Z powodu ostrej niewydolności krążeniowo-oddechowej chorą po zabiegu hospitalizowano na oddziale intensywnej opieki medycznej. Tam po kilku dniach kobieta zmarła w wyniku powikłań septycznych wśród objawów niewydolności wielonarządowej (od rozpoznania choroby do zgonu minęło 11 lat).

W badaniu sekcyjnym stwierdzono przewlekłe włókniejące zapalenie trzustki z limfocytarnymi naciekami zapalnymi (ryc. 6.). Podobne zmiany rozpoznano w sąsiedztwie lewego moczowodu i wokół dużych naczyń przestrzeni zaotrzewnowej.

Omówienie

Przedstawiona pacjentka spełniała wszystkie kryteria diagnostyczne AIP. Należały do nich: włókniejące zapalenie trzustki, włóknienie przestrzeni zaotrzewnowej, zajęcie węzłów chłonnych oraz dróg żółciowych, zwiększone stężenie γ -globulin, obecność AMA i ASMA oraz dobra odpowiedź na glikokortykosteroidy. Objawy



Ryc. 5. Nacieki miękkotkankowe obejmujące moczowody z przemieszczeniem lewego moczowodu przyśrodkowo

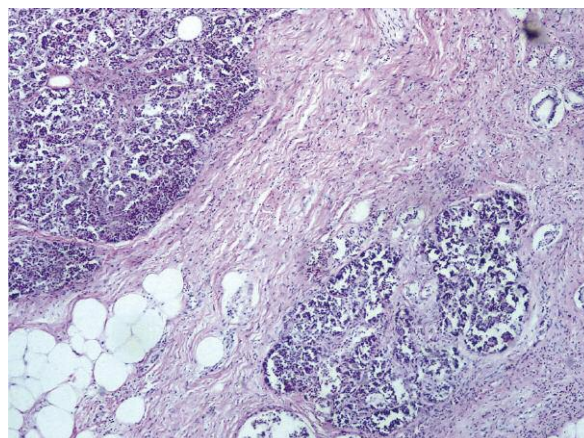
Fig. 5. *Soft tissue infiltrates surrounding the ureters with medial shift of the left ureter*

choroby pojawiały się stopniowo, a włóknienie zaotrzewnowe wystąpiło 10 lat po zapaleniu trzustki, gdy proces zapalny w tym narządzie już wygasł. W czasie rozpoznania u chorej guza trzustki wiedza o AIP w Europie była znikoma. Podejrzewając, mimo braku potwierdzenia histopatologicznego, chorobę nowotworową trzustki (rak, chłoniak?), chorą zakwalifikowano do laparotomii zwiadowczej, której skutkiem był paliatywny zabieg chirurgiczny. Po wykluczeniu guza nowotworowego rozpoznano wtedy stwardniające zapalenie krezki [17].

Jak pokazuje opisany przypadek, przebieg i objawy kliniczne AIP mogą być bardzo zróżnicowane. Objęcie wielu tkanek włókniejącym procesem zapalnym może wystąpić nawet po wielu latach od rozpoznania AIP, gdy w trzustce stwierdza się wyłącznie zmiany zanikowe [4, 18]. Najczęstszym objawem AIP jest żółtacza (ok. 65%), której przyczyną bywa guz trzustki lub stwardniające zapalenie przewodów żółciowych. Chorzy skarżą się na miernie nasilone dolegliwości bólowe jamy brzusznej (rzadko ataki bólowe), redukcję masy ciała, świąd skóry i ogólne osłabienie. Objawom tym może towarzyszyć cukrzyca i/lub egzokrylna niewydolność trzustki. Znane są także bezobjawowe przebiegi AIP [3, 19]. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się wzrost aktywności enzymów cholestatycznych, niewielki i okresowo występujący wzrost aktywności lipazy i amylazy, zwiększenie stężenia γ -globulin, immunoglobuliny klasy G lub podklasy IgG₄. Stężenie IgG₄ powyżej 135 mg/dl charakteryzuje się czułością i swoistością diagnostyczną w granicach 66,7–94,3% [6, 12, 18, 20]. Stężenie IgG₄ koreluje z aktywnością choroby, dlatego wykorzystywane jest zarówno w diagnostyce, jak i ocenie skuteczności leczenia, jednak u niektórych chorych może się także zmniejszać spontanicznie bez terapii [20]. W panelu badań immunologicznych często stwierdza się obecność przeciwciał przeciw laktoferynie, anhidrazie węglanowej II i IV, czynnika reumatoidalnego, ANA, ASMA i rzadziej AMA [1, 10]. U części chorych występuje zwiększone stężenie we krwi antygeny CA 19-9 (nawet do kilkuset jednostek), zwłaszcza w przypadku zajęcia dróg żółciowych [6].

Pojawienie się żółtaczki u pacjenta po 60. roku życia z nieprawidłowym obrazem trzustki i/lub zwężeniem przewodu żółciowego wspólnego budzi podejrzenie raka trzustki lub dróg żółciowych. Z tego powodu chorzy na AIP, mimo nieobecności komórek nowotworowych w biopsji, są często poddawani rozległym i okaleczającym zabiegom chirurgicznym, po których nadal istnieje wysokie prawdopodobieństwo nawrotu choroby o innej lokalizacji.

W kwietniu 2011 roku został opublikowany międzynarodowy konsensus dotyczący diagnostyki AIP oparty na kryteriach publikowanych wcześniej w Japonii, USA



Ryc. 6. Przewlekłe włókniejące zapalenie trzustki. Niewielkie limfocytarne nacieki z zanikiem mięszu trzustki i znacznym rozrostem tkanki łącznej włóknistej

Fig. 6. *Chronic fibrosing pancreatitis. Moderate lymphocytic inflammatory infiltration with parenchymal atrophy and significant proliferation of fibrous connective tissue*

(HISORT) oraz Europie [21]. Wypracowano odrębne algorytmy postępowania diagnostycznego dla typu 1 oraz 2 AIP, oparte na badaniach obrazowych trzustki i przewodu trzustkowego, badaniach serologicznych, zajęciu narządów pozatrzustkowych, badaniu histopatologicznym trzustki oraz odpowiedzi na steroidoterapię. Wyniki każdego z powyższych kryteriów klasyfikuje się jako poziom 1 lub 2 pod względem prawdopodobieństwa AIP. Rozpoznanie typu 1 lub 2 AIP może być pewne lub prawdopodobne. W niektórych przypadkach rozróżnienie między typami nie jest możliwe [21].

Jednym z ważnych kryteriów diagnostycznych AIP jest dobra odpowiedź na glikokortykosteroidy. Początkowo zaleca się około 40 mg prednizonu na dobę (0,6–1 mg/kg m.c) przez 4 tygodnie, a następnie redukcję dawki o 5 mg/tydzień co 1–2 tygodnie do dawki podtrzymującej. Skuteczność terapii ocenia się, kontrolując parametry laboratoryjne i badania obrazowe po 2 tygodniach od włączenia steroidoterapii [1, 6, 22]. W podtrzymaniu remisji można stosować prednizon w dawce 5 mg lub azatioprynę w dawce 2 mg/kg m.c. [1, 20]. Nie jest znany optymalny czas leczenia. W badaniach obrazowych ustępowanie zmian trzustkowych obserwuje się już po 2–4 tygodniach, natomiast zwężenia dróg żółciowych – zwykle po 2–3 miesiącach od rozpoczęcia terapii [6, 13, 22]. Brak odpowiedzi na steroidoterapię po 2 tygodniach leczenia wymaga ponownego rozważenia możliwości istnienia procesu złośliwego lub zapalenia trzustki o innej etiologii [3]. Prognoza długoterminowa w AIP jest nie-

znana, jednak u większości pacjentów dochodzi do nawrotu choroby po odstawieniu terapii [6, 22, 23]. Większe ryzyko nawrotu AIP dotyczy pacjentów z zajęciem dróg żółciowych, chorobą wielonarządową, dużym stężeniem IgG₄ oraz palaczy papierosów. Z kolei wiek, płeć, nasilenie objawów, w tym żółtaczkę, oraz normalizacja wyników laboratoryjnych po rozpoczęciu leczenia nie są czynnikami predykcyjnymi nawrotu choroby [3, 6]. W przypadku nawrotu zaleca się ponowne włączenie glikokortykosteroidów. U pacjentów słabo reagujących na glikokortykosteroidy obserwowano spektakularną odpowiedź na rituksymab – przeciwciało monoklonalne anti-CD20 [3]. Historia przedstawionej pacjentki zmusza do dyskusji o przewlekłym stosowaniu leczenia immunosupresyjnego, zwłaszcza w odniesieniu do opisywanych ostatnio przypadków rozwoju raka u osób z wcześniej rozpoznany i leczonym AIP [3].

Piśmiennictwo

- Nishimori I, Otsuki M. Autoimmune pancreatitis and IgG4-associated sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 11-23.
- Japan Pancreas Society. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *J Jpn Pancreas Soc* 2002; 17: 585-7.
- Forcione D, Brugge W. New kid on the block? Autoimmune pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 361-78.
- Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, et al. Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Eur J Radiol* 2010; 76: 228-38.
- Webster G, Pereira S, Chapman R. Autoimmune pancreatitis/IgG4-associated cholangitis and primary sclerosing cholangitis – overlapping or separate diseases? *J Hepatol* 2009; 51: 398-402.
- Ghazale A, Chari S, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706-15.
- Okazaki K. Autoimmune pancreatitis: etiology, pathogenesis, clinical findings and treatment. The Japanese experience. *JOP* 2005; 6 (1 Suppl): 89-96.
- Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2811-2.
- Sato Y, Notohara K, Kojima M, et al. IgG4-related disease: historical overview and pathology of hematological disorders. *Pathol Int* 2010; 60: 247-58.
- Sanchez-Castanon M, de las Heras-Castano G, Lopez-Hoyos M. Autoimmune pancreatitis: an underdiagnosed autoimmune disease with clinical, imaging and serological features. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 237-40.
- Neild G, Rodriguez-Justo M, Wall C, et al. Hyper-IgG4 disease: report and characterisation of a new disease. *BMC Med* 2006; 4: 23.
- Tabata T, Kamisawa T, Takuma K, et al. Serum IgG4 concentration and IgG4-related sclerosing disease. *Clin Chim Acta* 2009; 408: 25-8.
- Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3948-55.
- Sah RP, Chari ST, Pannala R, et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 140-8.
- Sugumar A, Klöppel G, Chari ST. Autoimmune pancreatitis: pathologic subtypes and their implications for its diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2308-10.
- Kamisawa T, Notohara K, Shimosegawa. Two clinicopathologic subtypes of autoimmune pancreatitis: LPSP and IDCP. *Gastroenterology* 2010; 139: 22-5.
- Bołdys H, Hartleb M, Januszewski K, et al. Sclerosing mesenteritis mimicking unresectable pancreatic malignancy. *Gastroenterol Pol* 2004; 11: 507-9.
- Heffernan E, Weiss A, Harris A. Autoimmune pancreatitis with multiple extrapancreatic manifestations. *Eur J Radiol* 2008; 68: 17-20.
- Song Y, Liu Q, Zhou N, et al. Diagnosis and management of autoimmune pancreatitis: experience from China. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 601-6.
- Moriselli-Labate AM, Pezzilli R. Usefulness of serum IgG4 in the diagnosis and follow up of autoimmune pancreatitis: a systematic literature review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 15-36.
- Shimosegawa T, Chari ST, et al.; International Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352-8.
- Dite P, Novotny I, Trna J, et al. Autoimmune pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 1: 131-43.
- Montano-Loza A, Larol E, Mason A. Recognizing immunoglobulin G4-related overlap syndromes in patients with pancreatic and hepatobiliary diseases. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 840-6.