

اندازه گیری سطح سرمی IgG4 در بیماران کولیت اولسروز جهت پیشگویی احتمالی بروز کلانژیت اسکروزان

ریحانه جعفرشاد^۱، ناصر ابراهیمی دریانی^۲، رضا شکرریز فومنی^۳

^۱ دستیار بیماریهای داخلی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^۲ استاد، بخش گوارش و کبد، بیمارستان امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^۳ استادیار، متخصص پزشکی اجتماعی، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف:

کلانژیت اسکروزان اولیه (PSC) یک بیماری مزمن کلستاتیک است و می تواند منجر به سیروز، نیاز به پیوند کبد و کاهش طول عمر گردد. درمان موثری برای متوقف کردن روند بیماری وجود ندارد. اتیولوژی PSC به طور کامل شناخته نشده است. شواهدی مبتنی بر وجود اختلال ایمنولوژیک به عنوان جزئی از بیماری وجود دارد. کلانژیت اسکروزان مرتبط با IgG4 با پاسخ مطلوب درمانی به استروئید، اندازه گیری این آنتی بادی در بیماران PSC به منظور کشف جز مرتبط با IgG4 امری منطقی و ضروری می سازد. این مطالعه به منظور بررسی و مقایسه سطح این آنتی بادی در بیماران کولیت اولسروز دارا و فاقد PSC طراحی شد.

روش بررسی:

۱۱۶ بیمار مبتلا به کولیت اولسروز مراجعه کننده به درمانگاه تخصصی گوارش مرکز امام خمینی (ره) تهران پس از حذف موارد ابتلا به بیماریهای اتوایمیون (واسکولیت، لوپوس اریتماتوی سیستمیک و غیره) و بیماریهای آلرژیک (آسم و درماتیت آتوپیک و غیره) طی یک دوره زمانی یک ساله (فروردین ۱۳۹۰ تا فروردین ۱۳۹۱) به لحاظ بالینی، آزمایشگاهی و تصویر برداری مورد بررسی قرار گرفتند، با تشخیص احتمالی PSC، جهت تأیید تشخیص، اندیکاسیون MRCP^۲ گذاشته شد، و در مقابل بیماران بدون شواهد پیشنهاد دهنده MRCP^۲ (یعنی افراد کولیت اولسروز فاقد PSC)، گروه شاهد این مطالعه بودند. در این مطالعه مقطعی، سطح سرمی IgG4 تمامی بیماران به وسیله آزمایشگاه واحدی سنجیده شده و سطوح بالاتر از ۱۵۷ میلی گرم در دسی لیتر مثبت در نظر گرفته شد در نهایت اطلاعات وارد نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ شد و آزمون آماری انجام شد.

یافته ها:

۵۷ نفر (۴۹/۱٪) از شرکت کنندگان مرد بودند. ۲۴ نفر (۲۰/۷٪) PSC داشتند و ۹۲ نفر (۷۹/۳٪) فاقد آن بودند. از ۲۴ بیمار دارای PSC، ۷ بیمار (۲۹/۱٪) IgG4 مثبت بودند. در حالی که از ۹۲ بیمار فاقد PSC ۹ نفر (۹/۷٪) IgG4 مثبت بودند. که به لحاظ آماری نیز این افزایش درصد معنی دار بوده است. هم چنین با محاسبه Odds ratio (OR) مقدار ۳/۹۴ (CI: ۱/۲۸-۱۲/۱) به دست آمد که نشان دهنده شانس بالای مثبت شدن IgG4 در بیماران PSC است. سطح زیر منحنی ROC ۰/۶۵ بود که نشان دهنده ارزش پیشگویی کننده IgG4 برای PSC بود.

نتیجه گیری:

انجام آزمایش IgG4 در تمام بیماران کولیت اولسروز، مستقل از دارا بودن یا نبودن PSC امری منطقی باشد، چرا که از یک طرف دارای اثر پیشگویی کنندگی برای ابتلا به PSC است و از طرف دیگر اندازه گیری آن در فرد مبتلا به PSC به علت احتمال بالای قابل درمان بودن به لحاظ بالینی ارزشمند است. مطالعات آینده با حجم نمونه کافی و به روش کوهورت باید برای یافتن درمانی موثر، قابل تحمل و دارای فواید طولانی برای PSC متمرکز شود.
کلید واژه: کلانژیت اسکروزان اولیه، IgG4، کولیت اولسروز

گوارش/ دوره ۱۸، شماره ۲/ تابستان ۱۳۹۲/ ۱۰۵-۱۰۰

1. Primary Sclerosing Cholangitis
2. Magnetic resonance cholangiopancreatography

زمینه و هدف:

کلانژیت اسکروزان اولیه (PSC) یک بیماری مزمن کلستاتیک است که با تخریب التهابی و فیروز مجاری صفراوی داخل و خارج کبدی مشخص می شود که می تواند منجر به سیروز، نیاز به پیوند کبد و کاهش طول عمر گردد. (۱) اغلب موارد PSC در ارتباط با بیماری التهابی روده (IBD) رخ می دهند که در اغلب موارد، IBD بر PSC مقدم است. (۲) اتیولوژی PSC به طور کامل شناخته نشده است. شواهدی مبتنی

نویسنده مسئول: رضا شکرریز فومنی

تهران، اوین، میدان دانشجو، بلوار دانشجو، خیابان کودکیار، دانشکده پزشکی، طبقه ۸، گروه پزشکی اجتماعی
 تلفن و نامبر: ۰۲۱-۲۲۴۳۹۹۳۶
 پست الکترونیک: r.shekarri@sbmu.ac.ir
 تاریخ دریافت: ۹۲/۱/۲۰
 تاریخ اصلاح نهایی: ۹۲/۲/۲۸
 تاریخ پذیرش: ۹۲/۲/۳۰

خروج مطالعه شامل ابتلا به بیماریهای اتوایمیون (واسکولیت، لوپوس اریتماتوی سیستمیک) و بیماریهای آلرژیک (آسم و درماتیت آتوپیک) بود. پس از کسب موافقت شرکت در مطالعه و اخذ رضایتنامه آگاهانه، به لحاظ بالینی (ایکتز، خارش وغیره)، آزمایشگاهی (Alp و غیره) و تصویر برداری (سونوگرافی) مورد بررسی قرار گرفتند، با تشخیص احتمالی PSC، جهت تأیید تشخیص، اندیکاسیون MRCP گذاشته شد، بدین ترتیب که با مثبت شدن حتی یکی از شواهد فوق (بالینی، آزمایشگاهی و تصویر برداری)، فرد مورد مطالعه تحت MRCP قرار گرفت و در صورت وجود شواهد PSC این افراد در گروه موارد مطالعه ما قرار گرفتند یعنی افراد کولیت اولسروز با PSC) و در مقابل بیماران کولیت اولسروز بدون شواهد بالینی، آزمایشگاهی و تصویر برداری پیشنهاد دهنده MRCP (یعنی افراد کولیت اولسروز فاقد PSC)، گروه شاهد را در این مطالعه تشکیل دادند. در این مطالعه مقطعی، سطح سرمی IgG4 کلیه بیماران کولیت اولسروز (در قالب دو گروه مورد و شاهد) به وسیله آزمایشگاه واحدی سنجیده شده و سطوح بالاتر از ۱۵۷ میلی گرم در دسی لیتر مثبت در نظر گرفته شد. این روش اندازه گیری IgG4 به صورت Mininef, Nephelometry یا توربیدومتریکی می باشد. کیت آن محصول شرکت Binding Site آمریکایی با وارد کنندگی شرکت نیما پویش می باشد.

از همه بیماران کولیت اولسروز مشارکت کننده در مطالعه، رضایتنامه آگاهانه اخذ گردید. اطلاعات دموگرافیک، بالینی (مدت زمان ابتلای بیماری، تظاهرات اولیه)، آزمایشگاهی، تصویر برداری و غیره با تهیه یک فرم اطلاعاتی (پرسشنامه ساختارمند) کسب شد. در نهایت اطلاعات وارد بسته نرم افزاری SPSS نسخه ۱۶ شده و علاوه بر آماره های توصیفی، فرضیات مطالعه نیز به وسیله آماره های مجذور کای، آزمون t و مورد آزمون آماری قرار گرفت.

یافته ها :

در مطالعه حاضر، تعداد ۱۱۶ بیمار مبتلا به کولیت اولسروز با میانگین سنی $۸۱/۶۷ \pm ۳۶/۳۴$ سال از نظر سطح IgG4 بررسی شدند. نفر (۲۰/۷٪) PSC داشتند و ۹۲ نفر (۷۹/۳٪) فاقد آن بودند. میانگین سنی در افراد دارای PSC $۳۶/۸ \pm ۸/۲۴$ سال و در افراد فاقد PSC $۳۶/۴۹ \pm ۸/۸$ سال بود. که این اختلاف میانگین ناچیز، از نظر آماری نیز معنی دار نبود ($p=۰/۸۳۷$) (جدول ۱).

۵۹ نفر (۵۰/۹٪) از شرکت کنندگان زن، و ۵۷ نفر (۴۹/۱٪) مرد بودند. از ۵۹ بیمار زن، ۷ نفر (۱۱/۹٪) دارای PSC و از ۵۷ بیمار مرد، ۱۷ نفر (۲۹/۸٪) دارای آن بودند. در آزمون آماری به عمل آمده ارتباط بین جنسیت و بیماری PSC معنی دار بود ($p=۰/۱۷$).

میانگین مدت ابتلا به کولیت اولسروز در شرکت کنندگان، $۵/۶۸ \pm ۲/۹$ سال بود. میانگین طول مدت ابتلا به کولیت اولسروز در افراد دارای PSC $۷/۲ \pm ۳/۰۳$ سال بود و در گروه فاقد آن $۵/۲۴ \pm ۲/۷$ سال بود. که اختلاف

بر وجود اختلال ایمنولوژیک به عنوان جزئی از بیماری وجود دارد. اگر چه PSC، تظاهرات تبییک بیماری اتوایمیون را نشان نمی دهد و در برابر داروهای ایمنوساپرسیو اگر نیز پاسخی بدهد، پاسخی ناقص خواهد بود. (۳) امروزه درمان موثری برای متوقف کردن روند بیماری وجود ندارد. (۱) تقریباً ۸۰-۷۰٪ بیماران مبتلا به PSC، دچار کولیت اولسروز هستند. این درحالی است که فقط ۷-۲٪ بیماران کولیت اولسروز و ۴-۱/۴٪ بیماران کرون دارای PSC می باشند. (۱ و ۴ و ۵ و ۶)

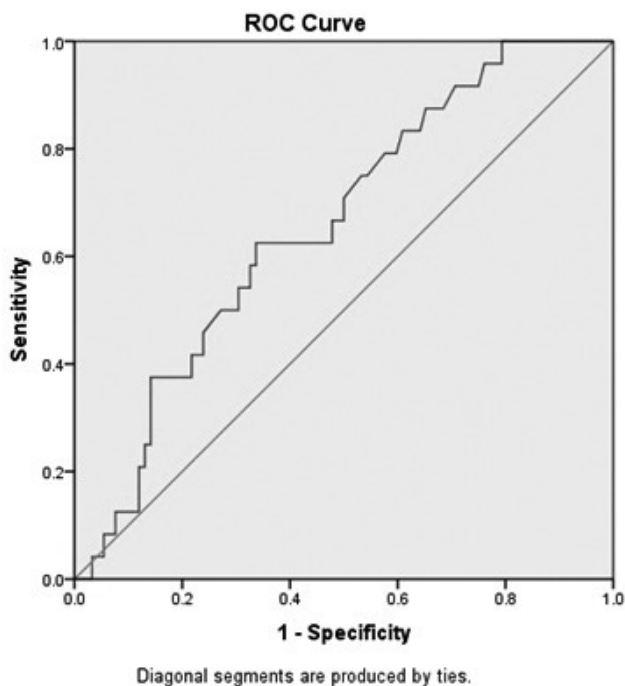
طی دهه گذشته مقوله ای تحت عنوان کلانژیت اسکروزان مرتبط با IgG4 با پاسخ مطلوب درمانی به استروئید مطرح شد، که در اغلب موارد، نه همه موارد، با پانکراتیت اتوایمیون همراهی دارد. وجود موارد درگیری کبدی - صفراوی بدون شواهد پانکراتیت اتوایمیون پیشنهاد کننده این است که کلانژیت اسکروزان مرتبط با IgG4 می تواند یک مقوله مجزا از پانکراتیت اتوایمیون باشد. (۹ و ۷) کلانژیت اسکروزان مرتبط با IgG4 از نظر نمای کلانژیوگرافی مشابه PSC است. با این تفاوت که به درمان استروئید پاسخ می دهد و برگشت پذیر است. (۱۴-۱۰) بنابراین، شناسایی بیماران مبتلا به کلانژیت اسکروزان مرتبط با IgG4 افتراق آنها از PSC یک ضرورت درمانی محسوب می شود. (۱۵) اگر چه اطلاعات بسیار محدودی در مورد روند و پیش آگهی کلانژیت اسکروزان مرتبط با IgG4 وجود دارد، به نظر می رسد که پیش آگهی این بیماران مطلوب تر از PSC باشد. (۱)

افزایش IgG4 سرم اولین بار با اختصاصیت و حساسیت بیش از ۹۵٪ در پانکراتیت اتوایمیون گزارش شد. مطالعات اخیر نشان داده اند که اگر چه IgG4 سرم اختصاصیت بالایی در تظاهرات بالینی مناسب، برای پانکراتیت اتوایمیون دارد ولی حساسیت آن ۸۲-۷۱٪ است. اخیراً افزایش IgG4 سرم در ۳۶-۹٪ بیماران PSC نیز دیده شده است ولی در سایر انواع بیماری های پانکراس صفراوی از جمله بدخیمی ها نادر است. (۱۴)

با توجه به پاسخ دهی به نسبت مناسب کلانژیت اسکروزان مرتبط با IgG4 نسبت به PSC، اندازه گیری این آنتی بادی در بیماران PSC به منظور کشف جز مرتبط با IgG4 امری منطقی و ضروری به نظر می رسد. این مطالعه به منظور بررسی سطح این آنتی بادی در بیماران کولیت اولسروز دارا و فاقد PSC و نیز اثر پیشگویی کنندگی برای ابتلا به PSC طراحی شد.

روش بررسی:

در مطالعه مقطعی - تحلیلی (Cross-sectional Comparative/ Analytical study) اخیر ۱۱۷ بیمار شناخته شده مبتلا به کولیت اولسروز (Ulcerative Colitis) مراجعه کننده به درمانگاه تخصصی گوارش مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره) تهران طی یک دوره زمانی یک ساله (فروردین ۱۳۹۰ تا فروردین ۱۳۹۱) به صورت نمونه برداری غیر احتمالی متوالی (Consecutive) وارد مطالعه شدند، معیارهای



نمودار ۱: قدرت پیشگویی کنندگی IgG4 برای ابتلا به PSC

جدول ۱: ارتباط بین ابتلا به PSC با متغیرهای سن، طول مدت بیماری، ALP، Bill، ALT، AST، IgG4

متغیر	PSC	تعداد	میانگین	انحراف معیار	p-value
سن (سال)	دارد	۲۴	۳۶/۰۸	۸/۲۴	۰/۸۳۷
	ندارد	۹۲	۳۶/۴۹	۸/۸	
طول مدت بیماری (سال)	دارد	۲۴	۷/۲	۳/۰۳	۰/۰۰۴
	ندارد	۹۲	۵/۲۴	۲/۷	
ALP	دارد	۲۴	۴۲۵/۶	۶۴۸/۲	۰/۱۴۱
	ندارد	۹۲	۲۲۲/۵	۱۵۲/۵	
Bill	دارد	۲۴	۵/۹	۲۰/۷	۰/۲۶۰
	ندارد	۹۲	۱/۰۱	۰/۲۸	
ALT	دارد	۲۴	۵۵/۴	۸۰/۳	۰/۱۶۸
	ندارد	۹۲	۳۲/۰۸	۸/۶	
AST	دارد	۲۴	۴۸/۳	۷۴/۹	۰/۲۸۳
	ندارد	۹۲	۳۱/۴	۲۲	
IgG4	دارد	۲۴	۱۵۳/۳	۱۵۳/۸	۰/۴۲۳
	ندارد	۹۲	۱۱۹/۹	۱۹۶/۰۲	

میانگین مشاهده شده در آزمون آماری انجام گرفته معنی دار بود ($p=0/004$) (جدول ۱).

میانگین آلکالن فسفاتاز، بیلی روبین، ALT، AST در میان شرکت کنندگان در گروه فاقد و دارای PSC، $222/5$ با انحراف معیار $152/5$ بود که با وجود اختلاف میانگین بارز مشاهده شده به لحاظ آزمایشگاهی در آزمون آماری انجام گرفته به لحاظ آماری معنی دار نبود ($p=0/141$) (جدول ۱).

میانگین IgG4 در میان شرکت کنندگان، $125/5 \pm 118/5$ بود. میانگین IgG4 در افراد دارای PSC، $153/3 \pm 153/8$ بود و در افراد فاقد PSC $119/9 \pm 196/02$ بود ولی این اختلاف میانگین $34/5$ به لحاظ آماری معنی دار نبود ($p=0/423$) (جدول ۱).

از ۲۴ بیمار دارای PSC، ۷ بیمار ($29/1\%$) IgG4 مثبت بودند در حالی که از ۹۲ بیمار فاقد PSC ۹ نفر ($9/7\%$) IgG4 مثبت بودند. این مهم تحت آزمون قرار گرفت که به لحاظ آماری نیز این افزایش درصد معنی دار بوده است ($p=0/012$). هم چنین با محاسبه Odds ratio (OR) مقدار $3/94$ ($95\% CI: 1/28-12/1$) به دست آمد که نشان دهنده شانس بالای مثبت شدن IgG4 در بیماران PSC است.

قدرت پیشگویی کنندگی IgG4 برای ابتلا به PSC در نمودار ۱ که یک نمودار ROC می باشد نشان داده شد. ($\text{Area Under the Curve} = 0/659$) بر اساس یافته های کولونوسکوپی، شدت بیماری کولیت اولسروز در ۱۸ نفر ($15/5\%$) خفیف، ۴۰ نفر ($34/4\%$) متوسط و در ۵۸ نفر ($50/1\%$) شدید بود. از ۲۴ بیمار دارای PSC، ۳ نفر ($12/5\%$) به لحاظ شدت کولیت اولسروز خفیف، ۲ نفر ($8/3\%$) متوسط و ۱۹ نفر ($79/1\%$) شدید بودند. از ۷ نفر بیمار

دارای PSC با IgG4 مثبت، ۲ نفر ($28/6\%$) به لحاظ شدت بیماری کولیت اولسروز خفیف، ۵ نفر ($71/4\%$) شدید و از ۱۷ بیمار دارای PSC با IgG4 منفی، ۱ نفر ($5/8\%$) به لحاظ شدت خفیف، ۲ نفر ($11/7\%$) متوسط و ۱۴ نفر ($82/3\%$) شدید بودند. با آزمون آماری انجام شده اختلاف معنی دار به لحاظ آماری دیده نشد ($p=0/247$).

جدول ۲: ارتباط بین تیتر IgG4 و وسعت درگیری در بیماران کولیت اولسروز دارا و فاقد PSC را نشان می دهد.

جدول ۲: ارتباط بین تیتر IgG4 و وسعت درگیری در بیماران کولیت اولسروز دارا و فاقد PSC (اعداد داخل پرانتز فراوانی نسبی (درصد) می باشند)

جمع	پروکتیت	کولیت چپ	بان کولیت	
دارای PSC	۰ (۰)	۲ (۲۸/۶)	۵ (۷۱/۴)	IgG4 مثبت
۱۷ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱۷ (۱۰۰)	IgG4 منفی
۲۴ (۱۰۰)	۰ (۰)	۲ (۸/۷)	۲۲ (۹۱/۶)	جمع
۹ (۱۰۰)	۳ (۳۳/۳)	۰ (۰)	۶ (۶۶/۶)	IgG4 مثبت
۸۳ (۱۰۰)	۱۴ (۱۶/۸)	۲۸ (۳۳/۷)	۴۱ (۴۹/۳)	IgG4 منفی
۹۲ (۱۰۰)	۱۷ (۱۸/۵)	۲۸ (۳۰/۴)	۴۷ (۴۷)	جمع

Chi-square $5/214$, $p=0/22$, $df=2$

بحث:

همان گونه که اشاره شد از ۲۴ بیمار مبتلا به PSC، $29/1\%$ IgG4

یا دو مقوله بالینی جدا از یکدیگر، مورد شک است. اگر چه شواهد موجود بیشتر به نفع جدا بودن این دو بیماری از یکدیگر است. (۱)
 در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۷ در mayoclinic بر روی ۱۲۷ بیمار PSC و ۸۷ بیمار سیروز صفراوی اولیه (PBC)، به عنوان گروه کنترل، انجام شد. IgG4 بالا در ۱۲ بیمار (۹٪) PSC در مقایسه با ۱ بیمار (۱٪) PBC دیده شد. بیماران با IgG4 بالا، بیلی روبین و ALP بالاتر داشتند و IBD در آنها با شیوع کمتری دیده می شد. زمان رسیدن به مرحله نیاز به پیوند کبد در بیماران با IgG4 بالا کوتاه تر بود. نوع درگیری صفراوی و پانکراسی در هر دو گروه مشابه بود. طبق نظر محققین بنظر می رسد که این گروه از بیماران PSC با IgG4 بالا، مشابه بیماران پانکراتیت اتوایمیون با تنگی صفراوی رفتار می کنند و به طور بالقوه می توانند به کورتیکواستروئید پاسخ دهند. بررسی بیماران PSC از نظر IgG4 و پاسخ موارد IgG4 بالا به ورتیکواستروئید باید در کار آزمایشی های بالینی مورد بررسی قرار گیرد. (۱۸)

در یک مطالعه انجام شده بر ۲۰ بیمار مبتلا به پانکراتیت اتوایمیون. غلظت سرمی IgG4 در پانکراتیت اتوایمیون در مقایسه با گروه سالم بسیار بالاتر بود. (۶۶۳ در مقایسه با ۵۱) و با درمان کورتون میزان IgG4 کاهش یافت. غلظت سرمی IgG4 در سایر بیماری ها، مشابه افراد سالم بود و هیچ موردی بالاتر از ۱۳۳ میلی گرم در دسی لیتر دیده نشد. تنها استثنای آن بیماران PSC بودند که در ۹٪ موارد سطح IgG4 بالا گزارش شد. (۱۴)
 به طور کلی به نظر می رسد انجام آزمایش IgG4 در تمام بیماران کولیت اولسروز، مستقل از دارا بودن یا نبودن PSC امری منطقی باشد، چرا که از یک طرف دارای اثر پیشگویی کنندگی برای ابتلا به PSC می باشد و از طرف دیگر اندازه گیری آن در فرد مبتلا به PSC به علت احتمال بالای قابل درمان بودن به لحاظ بالینی ارزشمند است. مطالعات آینده باید با حجم نمونه کافی و با طراحي کوهورت بر یافتن درمانی موثر، قابل تحمل تر و دارای فواید طولانی تر برای PSC متمرکز باشد.

بالا داشتند که در مقایسه با سایر مطالعات در صد نسبتا بالاتری است. طبق مطالعات انجام شده تاکنون بر روی بیماران PSC بالاترین درصد مثبت شدن IgG4 ۲۶/۵٪ بوده است که در مطالعه پرهیزکار و همکاران به دست آمده است. این در حالی است که در یک مطالعه کوهورت اخیرا انجام شده توسط سیلویا^۱ و همکاران بر روی ۱۲۷ بیمار PSC، سطح IgG4 در ۹۰٪ بیماران بالا (بیش از ۱۴۰ میلی گرم بر دسی لیتر) گزارش شد. شانس افزایش IgG4 در بیماران دارای PSC ۳ برابر افراد فاقد PSC است (OR: ۳/۹۴ و CI: ۱/۲۸-۱۲/۱). که این امر اندازه گیری جزء IgG4 را در تمام بیماران PSC خاطر نشان می کند چرا که در صورت افزایش این ایمونوگلوبولین در بیماران می توان درمان های کورتیکو استروئید را در آنان آزمون کرد و احتمال سود بردن بیمار از درمان های مربوط به بیماریهای وابسته به IgG4 را در ذهن داشت. طبق توصیه گایدلاین AASLD، در تمام بیماران مبتلا به PSC احتمالی، اندازه گیری سطح IgG4 به منظور رد کلاژنیت اسکروزان مرتبط با IgG4 توصیه شده است. (۷)

از طرف دیگر با توجه به سطح زیر نمودار ROC که نشان دهنده ارزش تشخیصی IgG4 برای پیشگویی PSC است، می توان به این نتیجه رسید که اندازه گیری آن در بیماران کولیت اولسروز قبل از ابتلا به PSC می تواند پیشگویی کننده وقوع PSC باشد.

همان گونه که اشاره شد از نظر آزمایش ها مربوط به سیستم صفراوی و کبدی تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه دارا و فاقد PSC و یا گروه های با IgG4 افزایش یافته و نرمال دیده نشد که این امر با مطالعات دیگر در تناقض است در مطالعه سیلویا و همکاران این گروه در مقایسه با بیماران PSC با IgG4 طبیعی، به طور معنی داری دارای سطوح بالاتر ALP و بیلی روبین بودند. احتمال همراهی IBD در بیماران با IgG4 بالا کمتر از IgG4 طبیعی بود. اگر چه درگیری پانکراس و صفراوی در هر دو گروه مشابه بود. (۱۶ و ۱۷)
 این که آیا PSC و پانکراتیت اتوایمیون، دو طیف متفاوت یک بیماری هستند،

1. Silvia

REFERENCES

1. Silveira MG, Lindor KD. Clinical features and management of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:3338-49.
2. Talwalkar JA, Lindor KD. primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:62-72.
3. LaRusso NF, Shneider BL, Black D, Gores GJ, James SP, Doo E, et al. Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop. *Hepatology* 2006;44:746-64.
4. Broome U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin liver Dis* 2006;26:31-41.
5. Saarinen S, Olerup O, Broome U. Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3195-9.
6. Kaplan GG, Laupland KB, Butzner D, Urbanski SJ, Lee SS. The burden of large and small duct primary sclerosing cholangitis in adults and children: a population-based analysis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1042-9.
7. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51:660-78.
8. Leporati P, Fonte R, Chiovato L. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366:1645-7.
9. Moff SL, Kamel IR, Eustace J, Lawler LP, Kantsevov S, Kalloo AN, et al. Diagnosis of primary sclerosing cholangitis: a blinded comparative study using magnetic resonance

- cholangiography and endoscopic retrograde cholangiography. *Gastrointest Endosc* 2006;64:219-23.
10. Petrovic BD, Nikolaidis P, Hammond NA, Martin JA, Petrovic PV, Desai PM, et.al. Correlation Between Findings on MRCP and Gadolinium-Enhanced MR of the Liver and a Survival Model for Primary Sclerosing Cholangitis. *Dig Dis Sci* 2007;52:3499-3506.
 11. Ruiz A, Lemoine S, Carrat F, Corpechot C, Chazouillères O, Arrivé L. Radiologic course of primary sclerosing cholangitis: Assessment by 3D- magnetic resonance cholangiography and predictive features of progression. *Hepatology* 2013 Jul 15. doi: 10.1002/hep.26620.
 12. 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.
 13. IgG4-related sclerosing cholangitis should be included as an exclusion criterion for the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. *A J Gastroenterol* 2007;101:2070-5.
 14. 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* 2007;102:691-2.
 15. 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;28:1193-1203.
 16. Koyabu M, Uchida K, Fukata N, Kusuda T, Ikeura T, Sakaguchi Y, et.al. Primary sclerosing cholangitis with elevated serum IgG4 levels and/or infiltration of abundant IgG4-positive plasmacells. *J Gastroenterol* 2010;45:122-9.
 17. Hirano K, Kawabe T, Yamamoto N, Nakai Y, Sasahira N, Tsujino T, et al. Serum IgG4 concentrations in pancreatic and biliary diseases. *Clinica Chimica Acta* 2006;181-4.
 18. Bjornsson E, Chari S, Silveira M, Gossard A, Takahashi N, Smyrk T, et al. primary sclerosing cholangitis associated with elevated immunoglobulin G4: clinical characteristics and response to therapy. *Am J Ther* 2011;18:198-205.