

Clinical Dilemma



Tarek Saadi, MD
Liver Unit

Rambam: Health Care Campus
Haifa, Israel

E-mail: dr.t.saadi@gmail.com





הצגת החולה

- בן 33, מוצא ערבי
- מגיל 23 התחיל לסבול מאירועים חוזרים של חום, צהבת, הפרעה משולבת באנזימי כבד, כאבי בטן, שלשולים, שתן כהה וחולשה כללית
- היה במעקב ב"ח אחר עד שנת 2009
- שולל סיפור של אלכוהול, מחלות כבד במשפחה, קבלת דם, שימוש בסמים, שימוש בתרופות כלשהן, ניתוחים, כאבי פרקים
- בירור אטיולוגי מקיף שלילי כולל סירולוגיה ויראלית, אוטואימונית, בירור מטבולי ואינדוקרינולוגי.
- LNB ב- 2006 :
- Extended interface hepatitis with bridging necrosis and fibrosis: DD: **Toxic or AIH**

הצגת החולה

- סוכם כ- Seronegative AIH
- תגובה מצויינת לסטירואידים בזמן החמרות:
היעלמות צהבת, היעלמות סימפטומים, נרמול של
אנזימים
- הוסף טיפול של אימוראן (עד מינון 150 מ"ג ליום)
אך ההתקפים חזרו כשמינון פרדניזון הורד מתחת
ל- 30 מ"ג ליום
- ההיענות לטיפול היתה נמוכה בהתחלה והיו
אירועים חוזרים של החמרות

הצגת החולה

- **LNB חוזר ב- 2009: תמונה של שחמת, חשד ל- AIH.**
- לציין שעקב כאבי בטן, שלשולים וירידה במשקל עבר CT חזה, CT בטן, גסטרוסקופיה עם ביופסיות ממעי דק, קולונוסקופיה עם איליוסקופיה וביופסיות ובדיקת קפסולה- תקינים
- במחשבה על AIH עם כשלון של אימוראן הטיפול הוחלף למייפורטיק ב- 2009
- תקופה של שנה עם הפחתה בתדירות ההתקפים והאשפוזים

הצגת החולה

- בהמשך ההתקפים חזרו עם אשפוזים וצורך בטיפול בסטירואידים דרך הוריד
- שיפור מהיר עם טיפול בסטירואידים
- 2012: חזרה על הבירור האטיולוגי – שוב בירור מקיף שלילי מלבד pANCA חיובי
- עבר MRCP ששלל תמונה של PSC
- רמת IgG4 מעל פי 3 מ- ULN
- צביעת ביופסית כבד מ- 2009 ל- IgG4- חיובית: מעל 20 תאי פלזמה חיוביים ל- IgG4 ב- HPF.

אבחנה

M/P IgG4-ASSOCIATED AIH

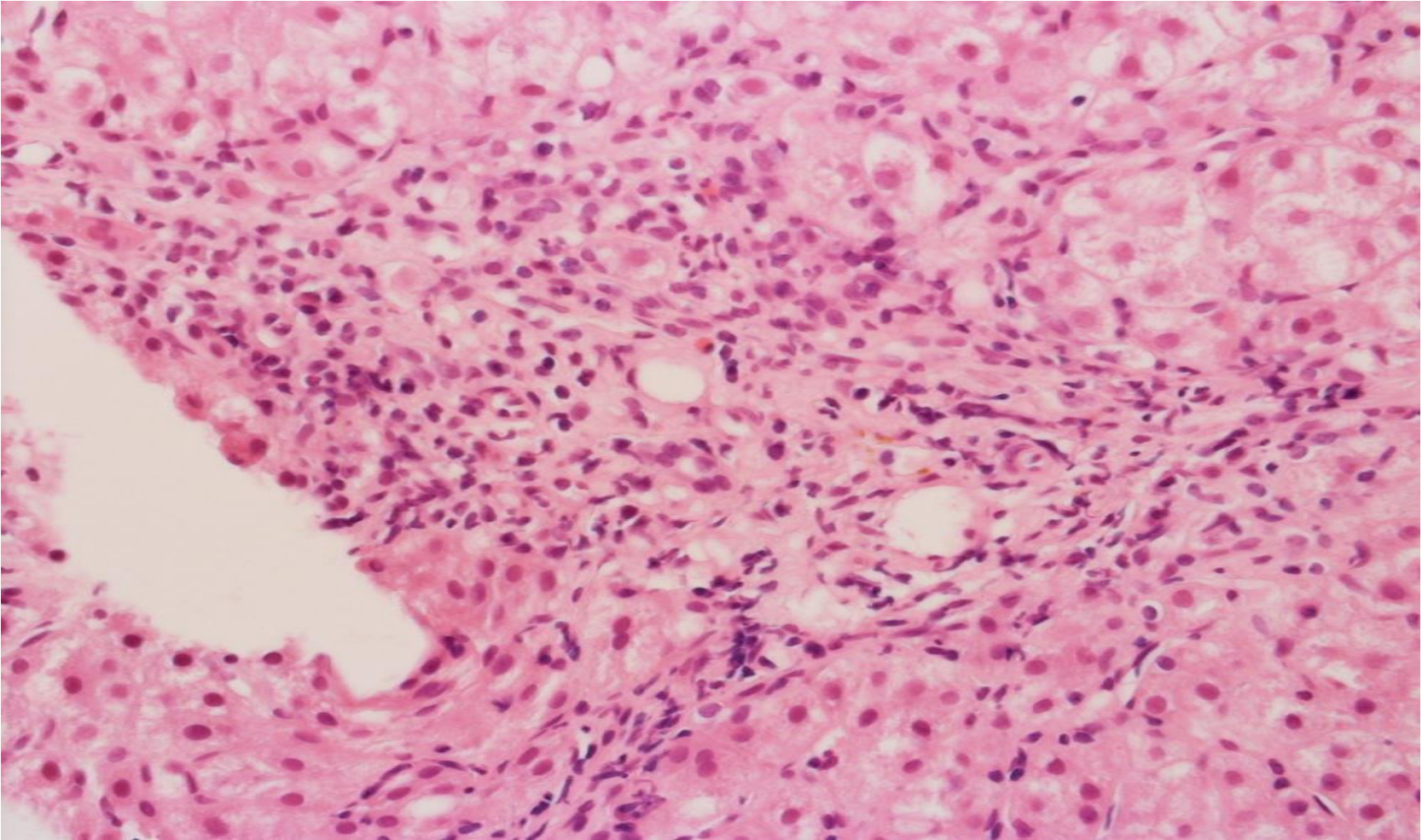
- תקופה קצרה לאחר האשפוז הנ"ל החולה פיתח היפואלבומינמיה, טרומבוציטופניה, 1.7 INR ומיימת.
- גסטרוסקופיה ללא דליות
- לפני כחודשיים מיימת בכמות בינונית. בניקור 2 SAAG , ניוטרופילים 600 , תרבית שלילית
- שיפור במיימת עם טיפול במשתנים

בדיקות מעבדה באשפוז האחרון

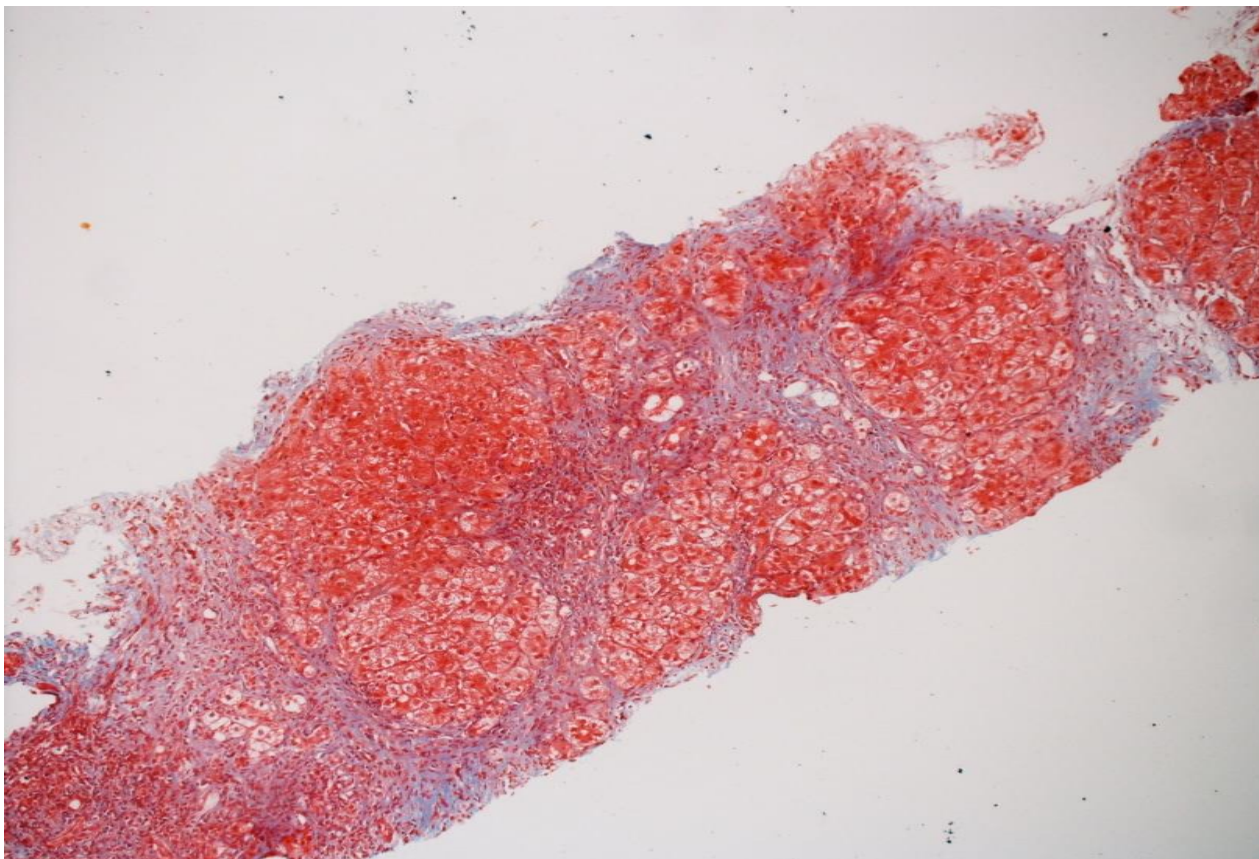
TEST	VALUE	TEST	VALUE
ALT	204 U/L	WBC	6000/ μ l
AST	199 U/L	HB	13.3 GR/DL
ALKP	122 U/L	Creatinine	0.8 mg/dl
GGT	117 U/L	PLT	125000/ μ l
BIL-T	3.4 MG%	ALBUMIN	2.9 GR/DL
IgG4	465 MG/DL	INR	2.4

- Ceruloplasmin, ferritin, TSH: Normal
- Copper-Urine 24h, Kayser fleischer: negative
- ANA, ASMA, Anti-LKM,AMA: Negative
- Celiac serology: negative
- Total IgG: 2950
- pANCA: positive
- ANTI-HCV, HBSAG, ANTI-HIV: Negative
- MELD score: 21

פתולוגיה 2009

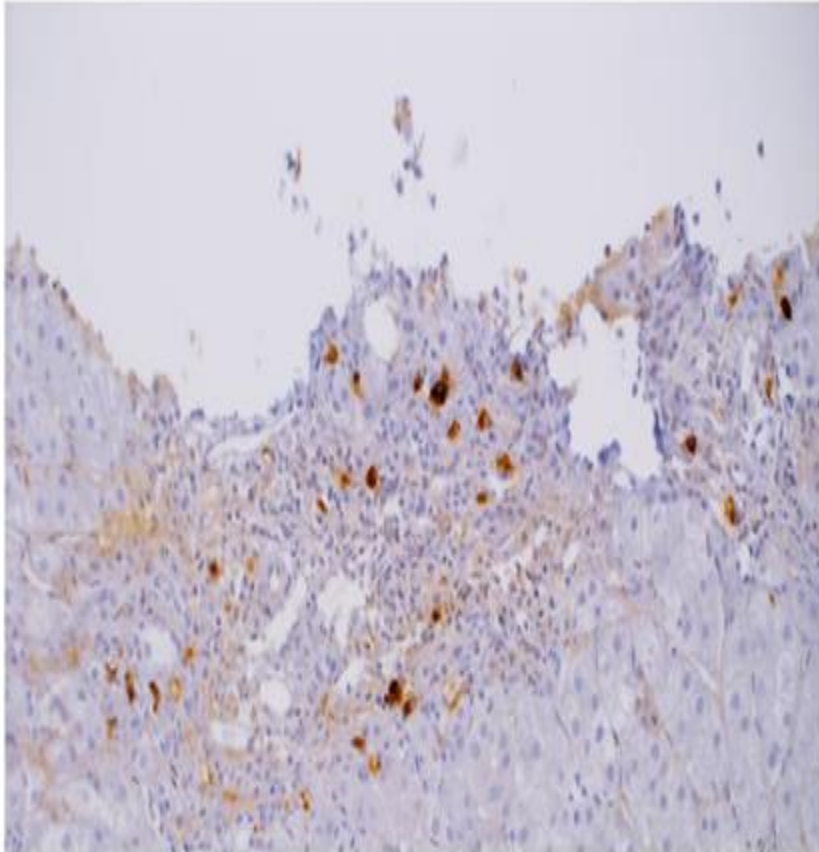


רווח פורטלי עם דלקת, אאוזינופילים, תאי פלזמה X400

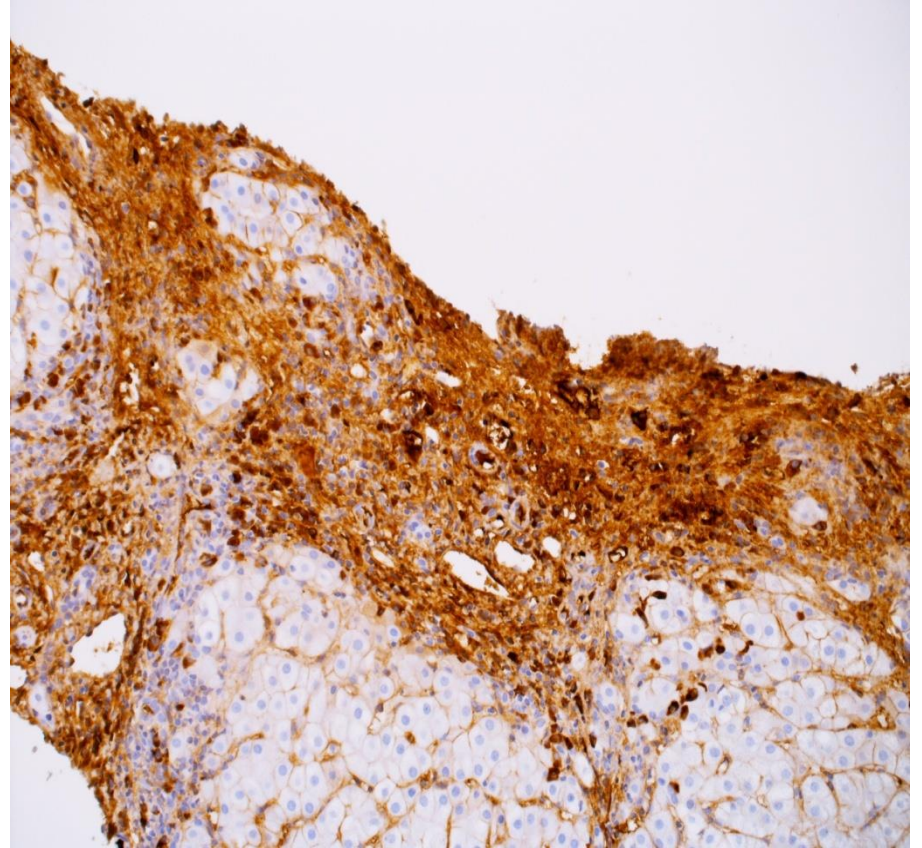


שחמת, צביעת TC 40X

פתולוגיה 2009



100X ,IgG4 -ל IHC



200X ,IgG-ל IHC

סיכום ביניים

- בן 33
- 10 שנים התקפים של חום, צהבת, שלשולים, כאבי בטן וירידה במשקל
- בירור מקיף שלילי מלבד IGG4 גבוה בדם וצביעת ביופסית כבד ל- IGG4 חיובית
- אבחנה: M/P IGG4-ASSOCIATED AIH
- STEROID DEPENDENT
- כשלון של אימוראן ומייפורטיק
- החולה כעת עם שחמת ודיקומפנסציה

דיון

• 1. IgG4-related disease

• 2. IgG4-ASSOCIATED AIH

• 3. TREATMENT

IgG4-Related Disease

- IgG4-related disease is a newly recognized fibroinflammatory condition characterized by tumefactive lesions, a dense lymphoplasmacytic infiltrate rich in IgG4-positive plasma cells, storiform fibrosis, and, often but not always, elevated serum IgG4 concentrations.
- The disease was not recognized as a systemic condition until 2003, when extrapancreatic manifestations were identified in patients with autoimmune pancreatitis

- IgG4-related disease has been described in virtually every organ system: the biliary tree, salivary glands, periorbital tissues, kidneys, lungs, lymph nodes, meninges, aorta, breast, prostate, thyroid, pericardium, and skin.
- The histopathological features bear striking similarities across organs, regardless of the site of disease. IgG4-related disease is therefore analogous to sarcoidosis, another systemic disease in which diverse organ manifestations are linked by the same histopathological characteristics.

Table 1. Previously Recognized Conditions Now Acknowledged to Fall within the Spectrum of IgG4-Related Disease.

Mikulicz's syndrome (affecting the salivary and lacrimal glands)
Küttner's tumor (affecting the submandibular glands)
Riedel's thyroiditis
Eosinophilic angiocentric fibrosis (affecting the orbits and upper respiratory tract)
Multifocal fibrosclerosis (commonly affecting the orbits, thyroid gland, retroperitoneum, mediastinum, and other tissues and organs)
Inflammatory pseudotumor (affecting the orbits, lungs, kidneys, and other organs)
Mediastinal fibrosis
Retroperitoneal fibrosis (Ormond's disease)
Periaortitis and periarteritis
Inflammatory aortic aneurysm
Idiopathic hypocomplementemic tubulointerstitial nephritis with extensive tubulointerstitial deposits

- **Identification and characterization of IgG4-associated autoimmune hepatitis**
- **Liver Int. 2010 Feb;30(2):222-31**
- Chung H, Watanabe T, Kudo M, Maenishi O, Wakatsuki Y, Chiba T
- Department of Gastroenterology and Hepatology, Kinki University School of Medicine, Osaka-Sayama, Osaka, Japan.

Abstract

- **BACKGROUND:** Autoimmune hepatitis (AIH) and autoimmune pancreatitis (AIP) share clinical and pathological features such as high serum levels of immunoglobulin (Ig) G and autoantibodies, and lymphoplasmacytic infiltration, suggesting the presence of common immunological abnormalities. However, little is known about the possible involvement of IgG4, a hallmark of AIP, in AIH.
- **AIMS:** In this study, we examined whether the IgG4 response contributes to the histopathological and clinical findings in AIH.
- **RESULTS:** Nine of the 26 liver specimens from patients with AIH showed positive staining for IgG4 whereas none of the 10 samples from patients with PBC, the three samples from patients with PSC or the 20 samples from patients with HCV hepatitis were positive. Patients with IgG4-positive AIH also showed increased serum levels of IgG. The numbers of T cells, B cells and plasma cells were significantly increased in the livers of patients with IgG4-positive AIH as compared with those patients with IgG4-negative AIH. Patients with IgG4-positive AIH also showed a marked response to prednisolone therapy.
- **CONCLUSIONS:** AIH may be classified into either an IgG4-associated type or an IgG4 non-associated type with the former showing a marked response to prednisolone treatment.

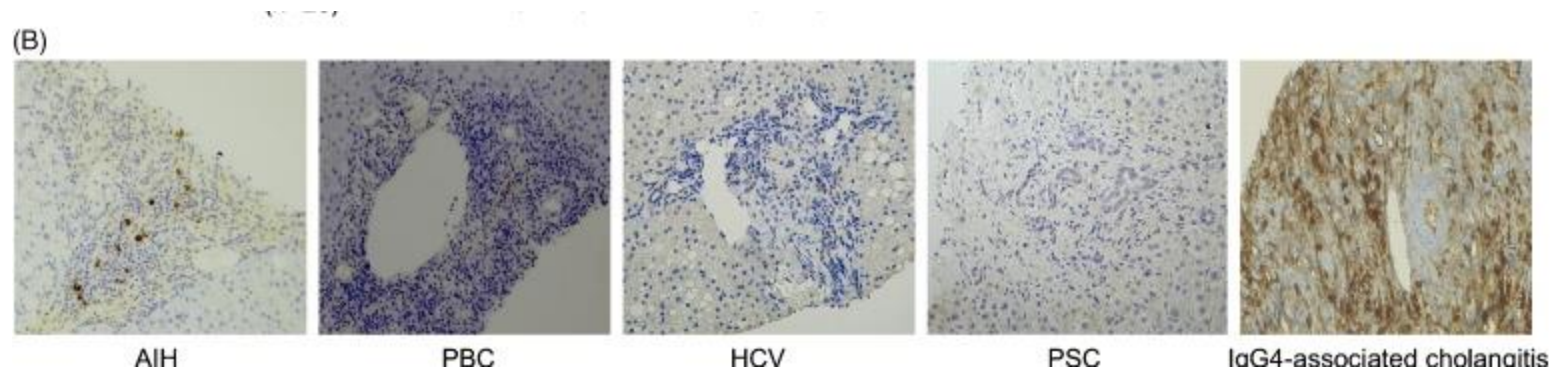


Fig. 1. Identification of immunoglobulin (Ig) G4-associated autoimmune hepatitis (AIH). (B) Representative sections showing the immunohistochemical staining of IgG4 in the livers of patients with IgG4-associated AIH, PBC, HCV hepatitis, PSC and IgG4-associated cholangitis.

“In addition, there is no difference in serum IgG4 levels between the IgG4-associated AIH and the non-associated AIH patients.”

IgG4- associated AIH

- Some cases were reported recently suggesting the existence of a **new disease entity** termed “immunoglobulin G4 (IgG4)-associated AIH”
- Raised serum IgG4 concentration and IgG4-bearing plasma cell infiltration have high sensitivity and specificity for the diagnosis of autoimmune pancreatitis (AIP) and IgG4-related sclerosing cholangitis or IgG4-associated cholangitis
- Thus, we suggested that IgG4-associated AIH was in fact an IgG4-related disease

IgG4-related sclerosing cholangitis



DIAGNOSIS

- The **histopathological findings** of a dense lymphoplasmacytic infiltrate, storiform fibrosis, and obliterative phlebitis are critical features for establishing the diagnosis in affected tissues other than lymph nodes.
- The presence of these findings, often together with mild tissue eosinophilia, is strongly suggestive if accompanied by increased numbers of IgG4-positive plasma cells

- **The number of IgG4-positive plasma cells per high power field (HPF)** regarded as sufficient varies somewhat from tissue to tissue, and tissue IgG4-positive cell counts and the ratios of IgG4- to IgG-positive cells are considered secondary in importance.
- Generally, the minimum number for making the diagnosis for most tissues is from **30 to 50 IgG4-positive cells/HPF**.
- However, in some organs or tissues, including the kidney and others, **only 10 IgG4-positive plasma cells/HPF** may be sufficient

- **Serum IgG4** — The serum IgG4 level was elevated above the upper limit of normal (**>135 mg/dL**) in 86 percent of 114 patients in one study.
- The degree of IgG4 elevation may correlate with disease activity and the number of involved organs and usually decreases after treatment with glucocorticoids

Treatment

- **Glucocorticoids** are typically the first line of therapy.
- The authors suggested further that the prednisolone be tapered over a period of 3 to 6 months to 5.0 mg per day, and then continued at a dose between 2.5 and 5.0 mg per day for up to 3 years.
- Another approach has been to discontinue glucocorticoids entirely within 3 months.
- Glucocorticoids appear to be effective (initially, at least) in the majority of patients with IgG4-related disease, but disease flares are common.

- **Azathioprine, mycophenolate mofetil, and methotrexate** are used frequently as glucocorticoid-sparing agents or remission-maintenance drugs after glucocorticoid-induced remissions, but their efficacy has never been tested in clinical trials.
- For patients with recurrent or refractory disease, B-cell depletion with **rituximab** appears to be a useful approach

- **Rituximab for the treatment of patients with autoimmune hepatitis who are refractory or intolerant to standard therapy**
- **Can J Gastroenterol. 2013 May;27(5):273-80**
- Burak KW, Swain MG, Santodomingo-Garzon T, Lee SS, Urbanski SJ, Aspinall AI, Coffin CS, Myers RP
- Liver Unit, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada. kwburak@ucalgary.ca

Abstract

- * **BACKGROUND:** Although most patients with autoimmune hepatitis (AIH) respond to treatment with prednisone and/or azathioprine, some patients are intolerant or refractory to standard therapy. Rituximab is an anti-CD20 monoclonal antibody that depletes B cells and has demonstrated efficacy in other autoimmune conditions.
- **AIMS:** To evaluate the safety and efficacy of rituximab in patients with refractory AIH in an open-label, single-centre pilot study.
- **METHODS:** Six patients with definite, biopsy-proven AIH who failed prednisone and azathioprine treatment received two infusions of rituximab 1000 mg two weeks apart and were followed for 72 weeks.
- **RESULTS:** Rituximab was well tolerated with no serious adverse events. By week 24, mean (\pm SD) aspartate aminotransferase (AST) levels had significantly improved (90.0 ± 23.3 U/L versus 31.3 ± 4.2 U/L; $P=0.03$) and mean immunoglobulin G levels had fallen (16.4 ± 2.0 g/L versus 11.5 ± 1.1 g/L; $P=0.056$). The prednisone dose was weaned in three of four subjects, with one subject flaring after steroid withdrawal. Inflammation grade improved in all four subjects who underwent repeat liver biopsy at week 48. Regulatory T cell levels examined by FoxP3 immunohistochemistry paralleled inflammatory activity and did not increase on follow-up biopsies. There was no significant change in serum chemokine or cytokine levels from baseline to week 24 ($n=5$), although interferon-gamma-induced protein 10 levels improved in three of five subjects.
- **CONCLUSIONS:** Rituximab was safe, well tolerated and resulted in biochemical improvement in subjects with refractory AIH. These results support further investigation of rituximab as a treatment for AIH.

חזרה לחולה...

- החולה טופל תקופה ממושכת עם סטירואידים
- ירידה במינון מתחת ל- 30 מ"ג פרידניזון ליום
- גרמה להחמרה ניכרת עם שיפור משמעותי לאחר
החזרת טיפול בסטירואידים במינון גבוה
- כשלון של טיפול באימוראן ומייפורטיק
- לחולה יש שחמת לא מפוצה לאחרונה ועל כן לא
ניתן לתת טיפול במיטוטרקסאט
- טיפול במאבטירא לא ניתן מחשש לזיהומים
ות"ל קשות בחולה עם שחמת לא מפוצה
- החולה יופנה למרכז השתלות

שאלות לדיון

- 1. האם אתם מסכימים עם האבחנה?
- 2. האם מציעים אבחנה אחרת?
- 3. האם הייתם ממשיכים טיפול בסטירואידים?
באיזה מינון?
- 4. האם הייתם ממשיכים טיפול במייפורטיק?
- 5. האם מציעים טיפול אחר- מבטירא? אחר?
- ניתן לשלוח תשובות למייל:
dr.t.saadi@gmail.com

תודה רבה!