

Interesting case (IgG4-related disease)
A 10-year-old Thai boy with progressive jaundice

พญ.สุธา เขียมกุลบุตร
รศ.พญ.พลิตติยา สิ้นธุเสก
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

เด็กชาย อายุ 10 ปี

อาการสำคัญ ตัวและตาเหลือง มา 6 เดือน

ประวัติปัจจุบัน

- 6 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล บิดาสังเกตเห็นตัวและตาเหลือง ไม่มีไข้ ไม่ปวดท้อง อุจจาระสีเหลือง กินได้น้อยลง ไปโรงพยาบาลจังหวัดได้ยาฆ่าเชื้อ Ceftriaxone ทางหลอดเลือด เป็นเวลา 1 เดือน อาการเหลืองลดลง
- 3 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ตัวและตาเหลืองมากขึ้น ไม่มีไข้ ไม่ปวดท้อง อุจจาระปกติ กินได้น้อย น้ำหนักลด 1 กิโลกรัมในเวลา 3 เดือน โรงพยาบาลแห่งแรกส่งรักษาต่อโรงพยาบาลศรีนครินทร์
- มีอาการตัวเหลืองมากขึ้น กินได้น้อย ไม่มีไข้ ไม่ปวดท้อง ไม่มีอาเจียน ปัสสาวะสีเหลืองเข้ม อุจจาระปกติ ไม่มีซีมีลง น้ำหนักลด 2 กิโลกรัมในเวลา 6 เดือน จึงส่งตัวมารักษาต่อโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ประวัติอดีต

ปฏิเสธรโรคประจำตัว บุตรคนที่ 2/2 เกิดครบกำหนด น้ำหนักแรกเกิด 2,800 กรัม

ไม่มีภาวะแทรกซ้อนหลังเกิด มีประวัติเคยเป็นตับอ่อนอักเสบ 1 ครั้ง เมื่ออายุ 8 ปี

ปฏิเสชยาหรือสมุนไพรที่กินในปัจจุบัน พัฒนาการปกติตามวัย เรียนชั้น ป.3 ผลการเรียนดี

ประวัติครอบครัว

ปฏิเสธรโรคตับ ตัวเหลือง ภูมิคุ้มกันตนเอง ในครอบครัว บิดามีปัญหาโรคไขมันผิดปกติ

Physical examination:

Body weight 23.9 kg (P₂₅₋₅₀), height 122 cm (P₁₀₋₂₅)

Vital signs: BT 36.8 °C, PR 96, RR 20/min, BP 102/76 mmHg

General appearance: active and cooperative

HEENT: mildly pale conjunctivae, marked icteric sclerae, no cervical lymphadenopathy

CVS+RS: normal

Abdomen: no superficial vein dilatation, soft, not tender, liver span 12 cm, firm consistency,

Spleen-not palpable, fluid thrill-negative

Skin and extremities: no rash, no edema, no joint swelling

Neuro examination: grossly intact

Eye examination: no KF rings both eyes (by slit lamp examination)

Initial investigations:

CBC: Hb 9.8 g/dL, Hct 27.7%, MCV 67.6 fL, WBC 19,150 /cu mm (N 66, L 22, M 4, E 8%),
platelet 615,000/cu mm

Coagulogram: PT 12.7, PTT 37.5 sec, INR 1.15

LFT: TP 7.7, albumin 3.6, globulin 4.2 g/dL; TB 14.3, DB 12.6 mg/dL

AST 204, ALT 137, ALP 891, GGT 756 U/L

Problem lists:

- Cholestatic jaundice with hepatomegaly for 6 months
- Anemia
- History of abdominal pain for 12 months
- Weight loss

Differential diagnoses

- Autoimmune liver disease
 - Autoimmune hepatitis
 - Autoimmune sclerosing cholangitis
- Wilson disease

- Biliary tract disorders
 - Primary sclerosing cholangitis
 - Cholelithiasis
 - Choledochal cyst
- Infection
 - Viral hepatitis (B, C)
 - Parasites
 - CMV, EBV
- Others (drug or toxin, vanishing bile duct syndrome, tumor)

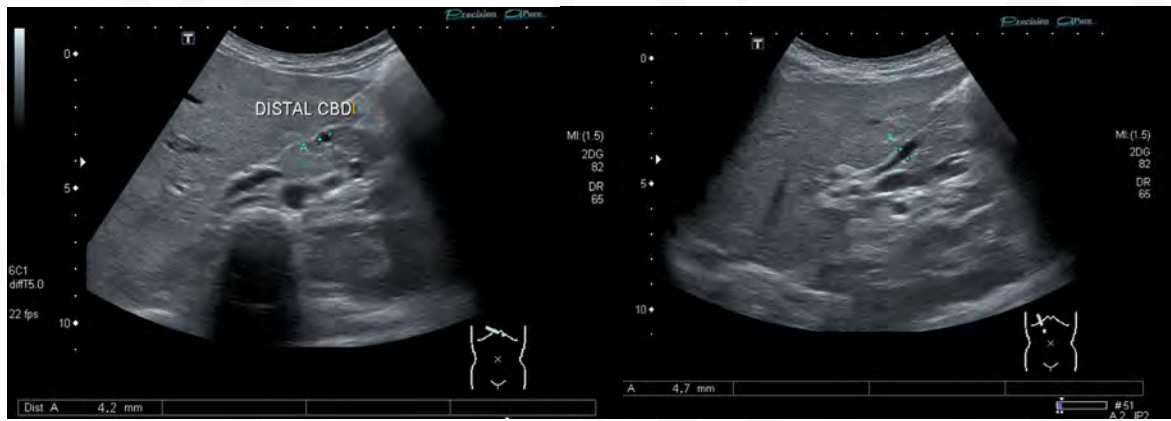
Further investigations:

- Anti HAV IgM negative, Anti HAV IgG negative, HBsAg negative, Anti HCV negative
CMV IgM negative, CMV IgG negative, EBV IgM negative, EBV IgG negative
- Serum ceruloplasmin 0.823 g/L (0.2-0.6)
- Urine copper 24 hours 58 mcg/day (15-36) (urine 4.9 L)
- Negative for ANA, anti-smooth muscle antibody, anti-LKM1 negative, and anti-mitochondrial antibody
- Immunoglobulin IgG 2,196 mg/dL (N 1,244-1,888)
- Reticulocyte count 2.05%, DAT negative
- Hemoglobin typing: HbA2/E 27.4%, HbF0% → Hemoglobin AE trait
- Iron study: serum iron 41 mcg/dL, TIBC 330 mcg/dL, ferritin 98.17 mcg/dL
- ESR 114 mm/h, CRP 41 mg/L
- AFP (alpha-fetoprotein) 0.84 ng/mL (N10-20)
- Strongyloidiasis antibody negative
- Angiostrongyliasis antibody positive
- Fasciolosis antibody negative
- Paragonimiasis antibody negative

- Capillariasis antibody negative
- Schistosomiasis antibody negative
- Gnathostomiasis antibody negative
- Melioidosis titer 1:160 → 1:320

Ultrasound upper abdomen findings:

- Hepatomegaly with mild heterogenous echogenicity of liver parenchyma without space occupying lesion
- Mild smooth CBD and IHD dilatation, CBD is 4.7 mm in maximum diameter
- Mild enlargement of spleen measured 8.4 cm in length
- Pancreas appears unremarkable
- No ascites fluid

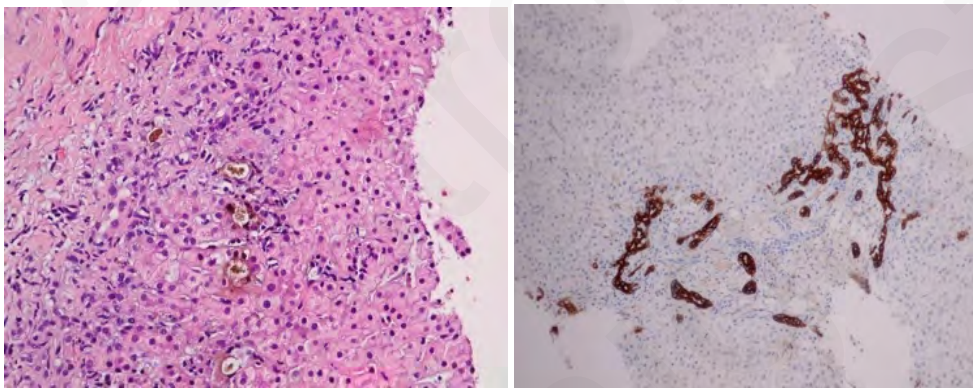


Discussion:

ผู้ป่วยรายนี้มาด้วยประวัติตัวและตาเหลืองเรื้อรังร่วมกับน้ำหนักลด ตรวจร่างกายพบว่ามีซีดเหลือง และตับโตโดยที่เริ่มมีลักษณะ firm consistency แต่ยังไม่พบ signs of chronic liver disease อื่น ๆ และจากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นพบว่า มี direct hyperbilirubinemia ร่วมกับ AST, ALT, GGT สูงและ globulin สูงเล็กน้อย ผล viral hepatitis A/B/C, CMV, EBV negative และ parasites antibody negative ทำให้คิดถึงสาเหตุจาก infection น้อยลง ผลตรวจตาไม่พบ KF ring both eyes

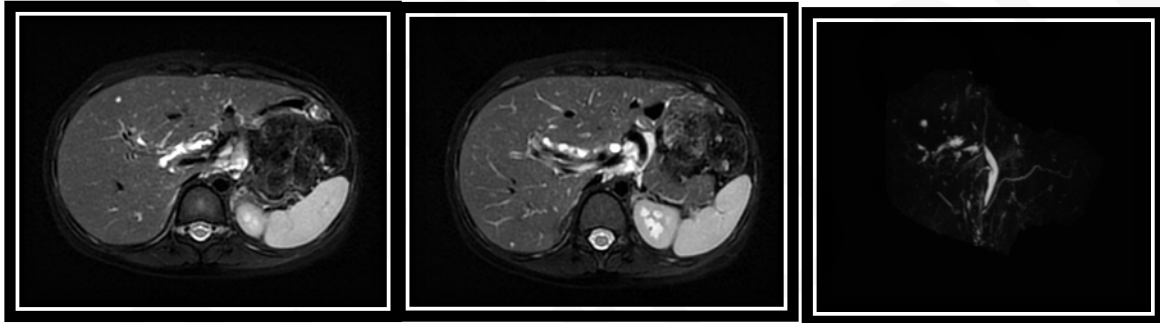
ค่า ALP สูง ผล serum ceruloplasmin > 0.2 g/L และ 24-hour urine copper < 100 mcg ตรวจเรื่อง anemia direct comb test negative จึงคิดถึง Wilson disease น้อยลง ผล work up anemia พบว่ามีสาเหตุจาก Hemoglobin AE trait และ iron depletion anemia ร่วมด้วย โดยไม่มี blood loss

จากการตรวจ ANA, anti-smooth muscle antibody, anti LKM1 ผล negative ทั้งหมด แต่ระดับ serum immunoglobulin (IgG) สูง จากผล ultrasound abdomen พบ hepatomegaly with mild heterogenous echogenicity of liver parenchyma, mild smooth CBD and IHD dilatation, CBD is 4.7 mm in maximum diameter และ mild enlargement of spleen measured 8.4 cm in length ทำให้คิดถึงโรคกลุ่ม sclerosing cholangitis มากขึ้น และเริ่มมีลักษณะของ liver cirrhosis ผู้ป่วยได้รับการตรวจ liver biopsy เพิ่มเติม ในครั้งแรกพบ cholestasis with inflammatory cell infiltration, bile ductular reaction without bile duct dilatation, cholestasis hepatitis with focal portal fibrosis grade ¼ ซึ่งลักษณะไม่จำเพาะ โดยไม่มี interface hepatitis หรือ periductal fibrosis (onion-skinning)



CK 7 and CK 19 staining

หลังจากนั้นได้ส่งตรวจ MRCP เพิ่มเติมเพื่อประเมินเรื่องสาเหตุของ large bile duct disorders พบว่ามี mild dilatation of intrahepatic and common bile duct, mild irregularity enhancing wall of intrahepatic duct, hepatomegaly, prominent size of spleen without gross splenic lesion

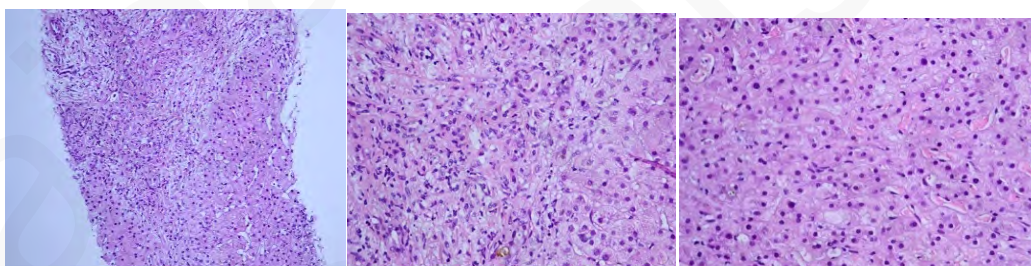


Axial T2 weighted FS

ทำให้คิดถึงกลุ่มโรคที่เกี่ยวข้องกับ biliary tract disorders ร่วมด้วย จากการทำ ERCP ไม่พบ CHD หรือ IHD dilatation ได้มีการทำ sphincterotomy และใส่ biliary stent โดยอายุรกรรม

เมื่อติดตามผู้ป่วยไป 3 เดือนยังมีปัญหา persistent cholestatic jaundice ไม่มีไข้ ไม่ปวดท้อง โดยติดตามส่งตรวจ IgG พบระดับยังสูงได้ 2,628 mg/dL (N 698-1,560) จึงมีการตรวจเพิ่มเติมพบว่า ระดับ IgG4 สูง 517 mg/dL (N 4-190) และทำ liver biopsy เป็นครั้งที่ 2 และส่งย้อม IgG4 staining เพิ่มเติม พบลักษณะดังนี้

- Portal inflammation with cholangitis and cholestasis
- No malignancy seen
- Periportal and bridging fibrosis with nodular formation, compatible with cirrhosis
- *Comment:* Chronic biliary disease such as large bile duct obstruction/stricture is in differential diagnosis.



- Histopathology liver biopsy with IgG4 staining
 - No sufficient pathological evidence of IgG4 related disease
 - IgG4+ plasma cells = 7 cells/HPF (cut-point >10 cells/HPF)
 - IgG4/IgG ratio = 78% (cut-point >40%)

จากประวัติ ตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบอวัยวะที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ตับและท่อน้ำดี ร่วมกับ serum IgG4 มากกว่า 135 mg/dL ผลทาง histopathology IgG4/IgG ratio 78% (cut-point >40%) แต่ IgG4 + plasma cells = 7 cells/HPF (cut-point >10 cells/HPF) เนื่องจากข้อมูลในการวินิจฉัยเด็กยังมีไม่มาก จึงได้อ้างอิงตามเกณฑ์วินิจฉัยในผู้ใหญ่ EASL journal of hepatology 2014

ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงการวินิจฉัย IgG4-related disease

Diagnostic items

1. Biliary tract imaging reveals diffuse or segmental narrowing of the intrahepatic and/or extrahepatic bile duct associated with the thickening of the bile duct wall
2. Hematological examination shows elevated serum IgG4 concentrations (≥ 135 mg/dl)
3. Coexistence of autoimmune pancreatiti, 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

Diagnosis

Definite diagnosis

1. + 3.
1. + 2. + 4.a., b.
- 4.a., b., c.
- 4.a., b., d.

Probable diagnosis

1. + 2. + option

Possible diagnosis

1. + 2.

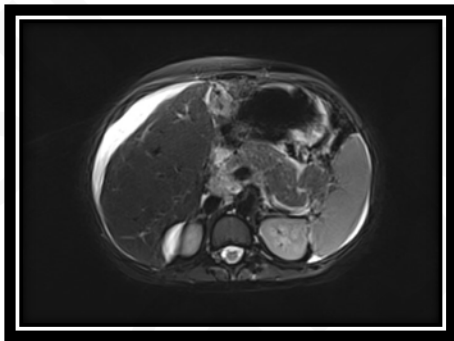
It is necessary to exclude PSC, malignant diseases such as pancreatic or biliary cancers, and secondary sclerosing cholangitis caused by the diseases with obvious pathogenesis. When it is difficult to differentiate from malignant conditions, a patient must not be treated with facile steroid therapy but should be referred to a specialized medical facility.

ในผู้ป่วยรายนี้เข้าเกณฑ์ในข้อ 1., 2., 4a จึงเข้ากับกลุ่ม possible IgG4-cholangiopathy ซึ่งอาจต้องใช้ option เพิ่มเติมคือ ประเมินประสิทธิภาพหลังการรักษาด้วย corticosteroid และหากอ้างอิงตามเกณฑ์การวินิจฉัยจาก International Journal of Rheumatic Disease 2016 จะเข้ากับกลุ่ม possible IgG4-related disease ได้

การรักษาและการดำเนินโรค:

ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยให้ยาเริ่มจาก induction phase ด้วย prednisolone (5 mg) 4 tab po BID pc (1.7 mg/kg/day) และหลังจากนั้น 3 สัปดาห์ ประเมินเรื่องของ disease activities พบว่า cholestatic jaundice และ transaminitis ดีขึ้น ดังแสดงในตารางที่ 2 จึงให้รักษาต่อด้วย Azathioprine (50 mg) 0.5 tab po pc OD (1 mg/kg/day) และหลังจากนั้น 2 สัปดาห์ได้เพิ่ม

Azathioprine (50 mg) 0.5 tab po pc BID (2 mg/kg/day) พร้อมกับลด prednisolone ลง หลังจากรักษาประมาณ 1.5 เดือน ได้มีการติดตาม MRCP เป็นครั้งที่สองพบ evidence of biliary stent insertion along extrahepatic bile duct with no demonstrable dilatation of biliary system ซึ่งอาจจะประเมินลักษณะ dilatation ได้ยากเนื่องจากผู้ป่วยได้รับการใส่ biliary stent ไว้ ลักษณะอื่น ๆ ได้แก่ morphologic change of liver cirrhosis with evidence of portal hypertension, diffuse enlargement of pancreas with developing minimal peripancreatic fluid โดยพบ organ involvement เพิ่มเติม คือ pancreas



Axial T1 VIBE FS

ในระหว่างการรักษา ผู้ป่วยมีประวัติปัสสาวะบ่อยมากขึ้นทั้งกลางวันและกลางคืน มองเห็นปกติ ไม่ปวดศีรษะ ตรวจ serum electrolytes พบ Na 159, K 4.2, Cl 119, HCO₃ 19 mmol/L มีภาวะ hypernatremia และได้รับตรวจ water deprivation test เพิ่มเติม พบว่าผู้ป่วยมีภาวะ central diabetic insipidus และได้มีการตรวจ Free T4, TSH เพิ่มเติม พบว่าผู้ป่วยมีภาวะ central hypothyroidism ร่วมด้วย จึงได้ทำ imaging เป็น MRI brain and pituitary gland พบว่ามี nodular enhancing lesion involving the tuber cinereum, diffuse thinning of infundibular stalk and abnormal posterior pituitary bright spot จาก lesion ดังกล่าวในรายนี้มี pituitary involvement ทำให้คิดถึงภาวะ IgG4-hypophysitis ซึ่งเป็นหนึ่งในอวัยวะที่พบได้ใน IgG4-related disease เช่นกัน

Diagnosis:

1. Cholestatic jaundice with liver cirrhosis, splenomegaly, and esophageal varices
 - IgG4 related hepatobiliary disease
2. Central diabetes insipidus and central hypothyroidism

Final diagnosis: IgG4-related disease

Date	TP	Alb	Glob	TB	DB	AST	ALT	ALP	GGT	IgG	IgG4	CRP	ESR
1/10/20	8.8	3.1	5.7	15.57	11.14	209	115	820					
26/11/20	8.5	3	5.5	14.01	10.39	284	110	626	483	2,960			
6/1/21	8.3	2.8	5.5	17.89	13.24	290	84	567	279				
11/2/21	8.7	2.9	5.8	15.45	11.67	321	89	719	255	2,628.3	517	38.6	114

ตารางที่ 2 แสดงค่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการภายหลังได้รับการรักษา

15/2/21	Start Prednisolone (5) 4 tab po BID pc (1.7 mg/kg/day)													
22/2/21	7.1	3.3	3.8	10.2	9.1	268		160	667					
10/3/21	8	4	4	11.73	8.38	161	225	368	1,056				6.4	19
	Add Azathioprine (50) 0.5 tab po OD (1 mg/kg/day)													
12/3/21	6.4	3.3	3.1	9.44	6.95	143	195	322				186		
16/3/21	6.7	3.5	3.2	9.55	7.04	169	242	390	1,410					20
22/3/21	5.8	3.2	2.6	7.2	5.41	135	213	302	919					
23/3/21	Increase Azathioprine (50) 0.5 tab po BID (2 mg/kg/day)													
25/3/21	Wean Prednisolone (5) 3 tab po BID pc (1.2 mg/kg/day)													
26/3/21	6.3	3.6	2.7	7.2	5.44	137	217	275	745				7.4	
31/3/21	Wean Prednisolone (5) 2 tabs po BID pc (0.8 mg/kg/day)													
7/4/21	5	2.3	2.7	6.35	4.8	135	171	393	574				14.9	30
17/5/21	6.6	4.2	2.4	8.5	8.1	148	125	547	1,068					48
	Azathioprine (50) 1.5 tabs po OD (3 mg/kg/day)													

โรคเกี่ยวข้องกับอิมมูโนโกลบูลินจี 4
(IgG4-related disease)

เป็นโรคที่เกิดจากกระบวนการอักเสบตามระบบต่าง ๆ ของร่างกาย ชนิดที่เป็น ๆ หาย ๆ เกิดขึ้นอย่างเรื้อรัง โดยมี IgG4 positive plasma cells สะสมตามเนื้อเยื่อและพบวาระดับ IgG4 ในเลือดมีค่าสูง ทำให้เกิดความผิดปกติเป็นผังพืดตามมา ภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวนั้น พบอวัยวะเสียหายอย่าง

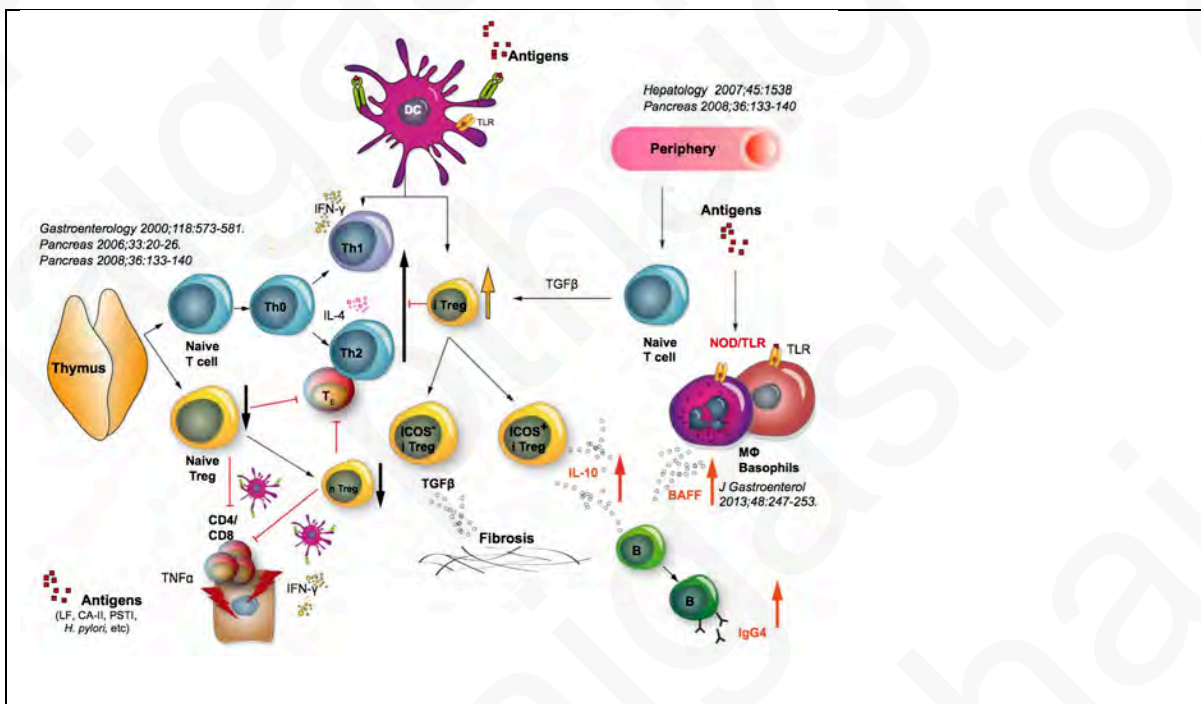
ถาวรและทำงานผิดปกติไปเนื่องจากการฝ่อลีบของอวัยวะต่าง ๆ ได้¹

ระบาดวิทยา

พบครั้งแรกที่ตับอ่อน โดยเริ่มจากการวินิจฉัยเป็น autoimmune pancreatitis ในปี ค.ศ.1995 หลังจากนั้น ได้มีการให้ชื่อเป็น IgG4-related disease ในปี ค.ศ.2010 พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง 3:1 เท่า และมักได้รับการวินิจฉัยในผู้ใหญ่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่อายุมากกว่า 60 ปี ยังไม่มีอุบัติการณ์และความชุกแน่ชัดในประชากรเด็ก² เนื่องจากเป็นโรคที่พบน้อยมากในเด็ก ทำให้ไม่เป็นที่รู้จักนักและอาจเกิดการวินิจฉัยได้ล่าช้า เนื่องจากเป็นโรคที่ตอบสนองต่อการรักษาค่อนข้างดีหากได้รับการรักษาทันท่วงที ดังนั้นความเข้าใจถึงพยาธิกำเนิด อากาและอาการแสดง รวมถึงการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคเพื่อให้การรักษาที่ถูกต้องและเหมาะสมจึงเป็นสิ่งสำคัญยิ่ง

พยาธิกำเนิด

ในปัจจุบันพยาธิกำเนิดโรคนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าเกี่ยวกับการตอบสนองภูมิคุ้มกันตัวเองต่อสิ่งแปลกปลอม ประกอบกับปัจจัยทางพันธุกรรมบางอย่างร่วมด้วย ทำให้เกิดพยาธิสภาพขึ้นได้ (รูปที่ 1) เมื่อมีการชุมนุมของ lymphocytes, macrophages และ fibroblasts ในอวัยวะเป้าหมายทำให้เกิดการอักเสบและทำลายเนื้อเยื่อตามมา ซึ่งพบว่าสัมพันธ์กับ IgG4 และ regulatory T cells ที่เพิ่มขึ้น โดยพบว่ามากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยจะมีอวัยวะที่ถูกทำลายมากกว่าสองอวัยวะขึ้นไป²

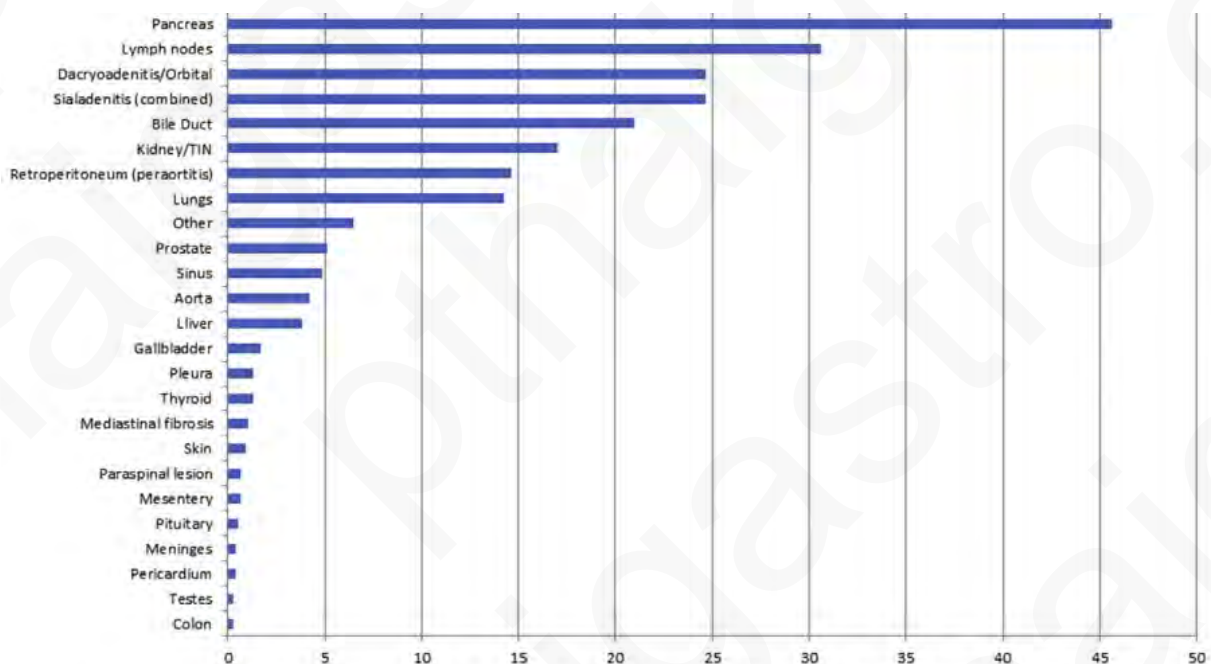


รูปที่ 1 พยาธิกำเนิดของโรค IgG4-related disease (เอกสารอ้างอิงหมายเลข 3)

อาการและอาการแสดง

พบอาการแสดงได้หลากหลายระบบในร่างกายขึ้นกับเนื้อเยื่อและอวัยวะที่เกี่ยวข้อง (รูปที่2) โดยผู้ป่วยมักมีอาการตั้งแต่สองระบบขึ้นไป ซึ่งพบได้ร้อยละ 75 ของผู้ป่วยทั้งหมด แบ่งได้ดังนี้⁴

1. **ระบบทางเดินอาหารและตับ** มาด้วยอาการปวดท้อง ปวดร้าวทะลุหลัง ไม่สบายท้อง ตัวเหลือง (มักไม่มีอาการปวดท้อง) ค้น น้ำหนักลด ถ่ายเหลว โดยอวัยวะที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ตับอ่อน (IgG4-related pancreatitis-autoimmune pancreatitis, AIP) โดยพบได้มากที่สุดร้อยละ 45 ซึ่งมักเป็น AIP type I ท่อน้ำดี (IgG4-cholangitis, IgG4-sclerosing cholangitis, SC) ตับ (IgG4-hepatopathy) ถุงน้ำดี (IgG4-cholecystitis) กระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก และลำไส้ใหญ่
2. **ระบบอื่น ๆ** ตามอวัยวะที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ต่อม้ำลาย (ร้อยละ 37) ไตและระบบทางเดินปัสสาวะ (ร้อยละ 15) อวัยวะหลังเยื่อช่องท้อง (ร้อยละ 15) ปอด (ร้อยละ 14) หลอดเลือดแดงใหญ่ aorta (ร้อยละ 10) ต่อมไทรอยด์ ต่อมใต้สมอง ต่อมน้ำเหลือง ตา ผิวหนัง เป็นต้น



รูปที่ 2 อัตราส่วนของผู้ป่วยที่มี organ involvement ต่าง ๆ (เอกสารอ้างอิงหมายเลข 2)

โดยผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการจากการที่อวัยวะนั้นเองมีการอักเสบ โคนทำลาย หรืออาจเป็นผลกระทบจากก้อนกดทับอวัยวะนั้นทำให้มีการตีบหรือการอุดตันได้ ส่วนอาการไข้ เพื่ออาหารอ่อนเพลีย น้ำหนักลด เหงื่อออกตอนกลางคืน (constitutional symptoms) นั้น พบน้อย แต่อาจพบได้จากภาวะแทรกซ้อนจากตัวโรค เช่น ascending cholangitis จากท่อน้ำดีที่ได้รับความเสียหาย อวัยวะที่ได้รับผลกระทบอาจมีการขยายขนาดใหญ่ขึ้นมากกว่าสองอวัยวะขึ้นไป เป็นหนึ่งในอาการแสดงของ IgG4-related disease ในเด็กและผู้ใหญ่ การวินิจฉัยแยกโรคในกลุ่มที่ขนาดอวัยวะใหญ่ขึ้นในผู้ใหญ่ อาจต้องนึกถึงมะเร็ง ตรงกันข้ามกับในผู้ป่วยเด็ก ซึ่งพบมะเร็งน้อย แต่มักสัมพันธ์กับสาเหตุการติดเชื้อหรือ inflammatory diseases อื่น ๆ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น

การส่งตรวจอาจอ้างอิงตามอวัยวะที่มีอาการหรืออาการแสดงนั้น ๆ ได้ เช่น

1. Liver function tests: Hypergammaglobulinemia, cholestatic jaundice
2. Lipase/amylase
3. Serology: Immunoglobulin, autoantibodies, complement
4. Imaging: เนื่องจากอาจมาด้วยพยาธิสภาพลักษณะก้อนได้ในอวัยวะต่าง ๆ ดังนั้นการตรวจทางรังสีวิทยาจึงเป็นส่วนช่วยที่สำคัญ โดยอาจส่งตรวจตามอวัยวะที่สงสัย ได้แก่ การส่ง CT scan with contrast, MRI, MRCP เป็นต้น

ตัวอย่างที่พบบ่อยคือตับอ่อน จะสามารถพบลักษณะ sausage-shaped pancreas with capsule-like rim, intermediate enlargement of pancreas, loss of normal multilobulated pattern ส่วนทางเดินน้ำดี พบลักษณะ multiple intrahepatic stricture resembling primary sclerosing cholangitis

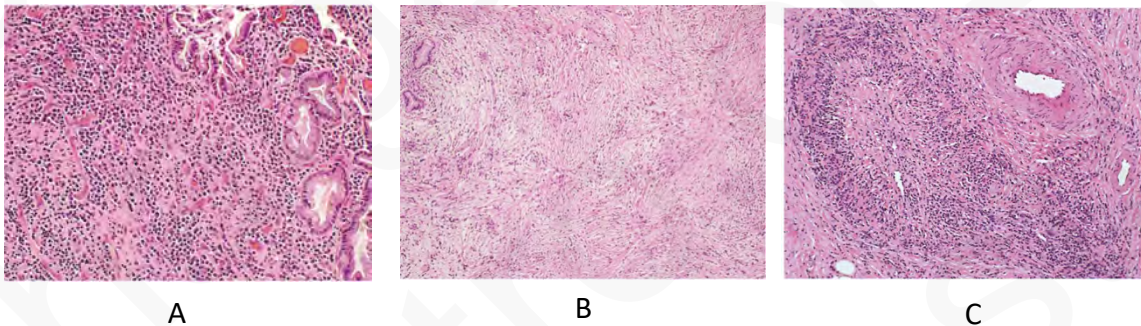
การตรวจเพิ่มเติม

1. Serum levels of IgG4

- ระดับ IgG4 ในเลือดสัมพันธ์กับเนื้อเยื่อของร่างกาย พบว่า 2 ใน 3 ของผู้ป่วยมีการเพิ่มของระดับ IgG4 ในเลือด อย่างไรก็ตามในผู้ใหญ่สามารถพบระดับ IgG4 ในเลือดสูงกว่าปกติ 1-2 เท่า ประมาณร้อยละ 10-15 ในโรคมะเร็งตับอ่อน (pancreatic cancer) มะเร็งท่อน้ำดี (cholangiocarcinoma) และโรคท่อน้ำดีอักเสบแข็งปฐมภูมิ (primary sclerosing cholangitis)
- โดยมีความไวร้อยละ 85 และความจำเพาะร้อยละ 60-93
- ค่าผิดปกติ คือมีระดับที่สูงมากกว่า 135 mg/dL

2. Histopathology and immunostaining

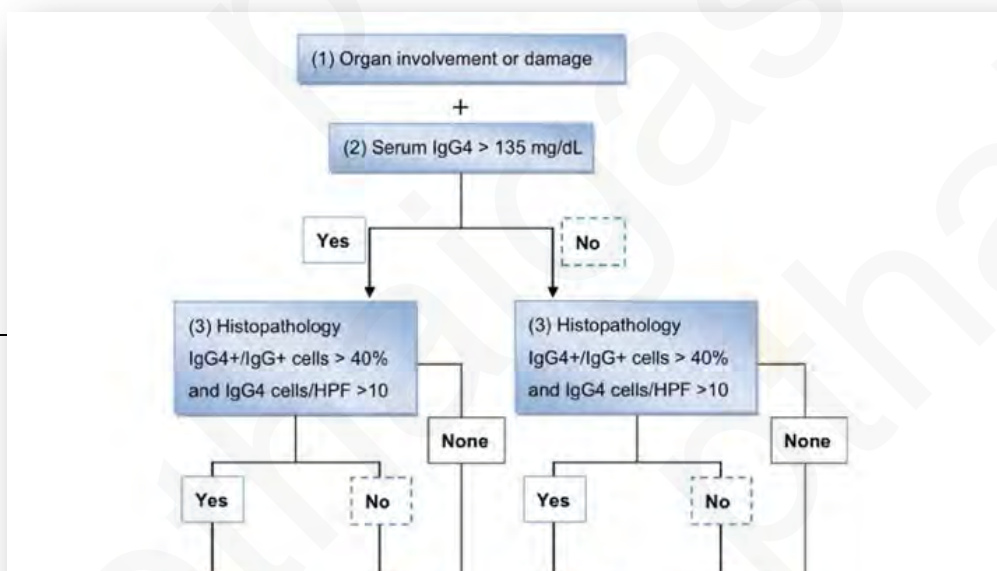
- Tumefactive lesions
- Dense lymphoplasmacytic infiltrates rich in IgG4-positive plasma cells (รูปที่ 3A)
- Storiform fibrosis (รูปที่ 3B) extend into peribiliary glands and periductal soft tissue
- Obliterative phlebitis (รูปที่ 3C)
- Presence of >10 IgG4-positive plasma cells/HPF and >40% IgG4/IgG plasma cell ratio
- Tissue eosinophilia



รูปที่ 3 ลักษณะ histopathology ของ liver and bile duct in IgG4-related disease (เอกสารอ้างอิง หมายเลข 5)

การวินิจฉัย

อาศัยการซักประวัติ อาการและอาการแสดง ระดับ IgG4 ในเลือด ผลการข้อมทางพยาธิวิทยา เพื่อดูจำนวน IgG4 และ IgG plasma cells ในชิ้นเนื้อ รวมถึงอวัยวะที่เกี่ยวข้องจากการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการและทางรังสีวิทยาเพิ่มเติม โดยการวินิจฉัยต้องมีอวัยวะที่ได้รับความเสียหายร่วมกับระดับ IgG4 ในเลือดสูงกว่า 135 mg/dL จากการข้อมทางพยาธิวิทยาพบ IgG4/IgG plasma cells > 40% และ IgG4 plasma cells > 10/HPF (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 Diagnostic algorithm ของ IgG4-related disease (เอกสารอ้างอิงหมายเลข 6)

ในปัจจุบัน IgG4-related disease มีการใช้เกณฑ์การวินิจฉัย ประกอบด้วย 5 ข้อ ได้แก่ histology & immunostaining, imaging, serology, organ involvement, response to therapy (Modified HISORt Diagnostic criteria) ดังแสดงใน รูปที่ 5

HISORt	Domain	Features	Level 1	Level 2	Not suggestive
H	Histology + immunostaining	Dense lymphoplasmacytic infiltrate Storiform fibrosis Obliterative venulitis Abundant IgG4 ⁺ plasma cells IgG4 ⁺ /IgG ⁺ plasma cells >40%	Any 4 of 5	Any 2 of 5	Involved organ shows any of: Scant IgG4 ⁺ plasma cells IgG4 ⁺ /IgG ⁺ plasma cells <40% Malignant cells Features of infection (neutrophils/abscess/organisms)
I	Imaging	Imaging findings (see Figures 3 and 4)	Typical pancreas involvement (Figure 3A) Bilateral involvement of 2 sets of salivary/lacrimal glands	Renal lesions Bilateral involvement of a single salivary set of salivary/lacrimal glands Retroperitoneal fibrosis gland Lung lesions	Involved organ shows features suggestive of malignancy with workup for malignancy not done or inconclusive Long-bone abnormalities suggestive of Erdheim-Chester disease Cryoglobulinemia Autoantibodies to Ro, La, double-stranded DNA, ribonucleoprotein, Smith, neutrophil cytoplasm (ANCA) Other disease-specific antibodies None of typical organs involved
S	Serology	Serum IgG4, autoantibodies, complement	Serum IgG4 levels >3× ULN	≥1 of: Serum IgG4 levels 1–2× ULN Low complement	
O	Organ involvement	Typical organs involved: pancreas, bile duct, salivary glands, lacrimal glands, retroperitoneum, kidneys, lungs	≥2 organs involved	1 organ involved	
Rt	Response to steroid therapy	Reduction/resolution of inflammatory component after 4 wk of treatment with at least 20 mg/d prednisone	Rapid response of inflammatory component	Partial response	No response to therapy
Diagnostic combinations: Classic clinical profile		All 4: Imaging: Level 1 feature in ≥1 organ Organ involvement: level 1 feature Another domain: >1 level 1 or 2 features Remaining domains: no relevant not suggestive features			

รูปที่ 5 Modified HISORt Diagnostic criteria for IgG4-RD (เอกสารอ้างอิงหมายเลข 2)

การรักษา

เนื่องจาก IgG4-related disease เกิดจากมีกระบวนการอักเสบเกิดขึ้นเป็นหลัก การรักษาจึงเริ่มจากการให้ยากดภูมิคุ้มกันกลุ่ม corticosteroids ซึ่งมักจะตอบสนองต่อการรักษาอย่างรวดเร็วและสม่ำเสมอ แต่อย่างไรก็ตามการอักเสบนี้ ก่อให้เกิดพังพืดและอวัยวะได้รับความเสียหายตามมา เช่น pancreatic atrophy, intrahepatic bile ducts strictures หรือ retroperitoneal fibrosis เป็นต้น การตอบสนองต่อการรักษาอาจไม่เป็นที่น่าพอใจ นอกจากนั้น จำเป็นต้องให้ยากดภูมิคุ้มกันเป็นระยะเวลานาน ทำให้ต้องคำนึงถึงผลข้างเคียงของยากดภูมินั้นด้วย เพื่อนำไปสู่ remission และป้องกันการเกิด relapse ตามมา โดยอาจต้องมีการใช้ทั้ง corticosteroids, immunomodulators และ biological therapy มีรายงานว่าผู้ป่วยเพียงร้อยละ 10-25 สามารถมี spontaneous resolutions ของอาการโดยไม่ต้องได้รับการรักษา⁴

ข้อบ่งชี้ในการพิจารณาให้การรักษา ได้แก่ obstructive jaundice, abdominal pain, pancreatic pain และ involvement ของ extra-pancreatic digestive organs โดยรวมถึง IgG4-related cholangitis

จะขอกล่าวถึงแนวทางการรักษา IgG-related disease (รูปที่ 6 และตารางที่ 3) ได้แก่

1. Glucocorticoids

- Prednisolone เป็นยาหลักในการเริ่มรักษาที่มีประสิทธิภาพ การตอบสนองจะที่ระยะเวลา 4-6 สัปดาห์ โดยประเมินจากอาการ, biochemical และ morphological markers พบว่ามีการลดลงของระดับ serum IgG4

2. Other immunosuppressive agents

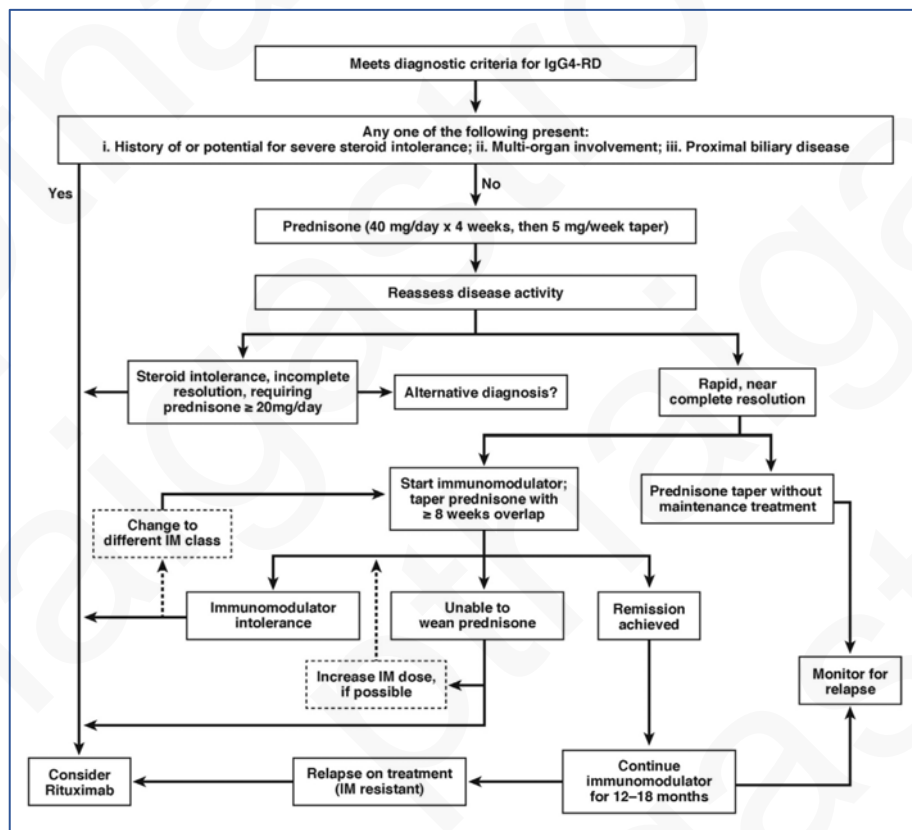
- เป็นยาที่ใช้เพื่อเป็น steroid-sparing agents โดยสามารถใช้เป็น monotherapy หรือ adjuvant therapy ร่วมกับ steroids ได้ หากโรคมีการ relapse หรืออาจจะใช้ในการ maintenance therapy เพื่อ remission สำหรับกรณีที่มี relapse หลายครั้งได้ ได้แก่ azathioprine, mycophenolate mofetil, 6-mercaptopurine, cyclosporine A, tacrolimus, methotrexate, cyclophosphamide เป็นต้น

3. Biological therapy (B-cell depletion therapy with antibody against CD20)

- เป็น alternative treatment หาก failed steroids หรือ immunomodulators ได้แก่ rituximab

4. Intervention/surgery

- ข้อบ่งชี้ในการทำ ERCP ร่วมกับ balloon dilatation ในกรณีที่ผู้ป่วยมี dominant หรือ symptomatic biliary strictures, pancreatitis associated pancreatic mass



รูปที่ 6 Algorithm ในการรักษาโรค IgG4-related disease (เอกสารอ้างอิงหมายเลข 2)

ตารางที่ 3 แสดงชนิดของยา ขนาดยา ระยะเวลาที่ใช้ตลอดจนผลข้างเคียงของยาในการรักษา IgG4-related diseases

Treatment	Doses and duration	Side effects
Prednisolone	0.6-1.5 mg/kg/day (max 40 mg) oral for 4 weeks then taper by 5 mg/week for a total 8 weeks ³ (or 5 mg/2 weeks) tapering duration 3-6 months and maintenance 2.5-10 mg/day of prednisolone for 12 months ⁴	Hyperglycemia, weight gain, mood changes, insomnia, acne, dry skin, or discoloration
Azathioprine	1-2.5 mg/kg/day for up to 6 months	Nausea and vomiting, fatigue, diarrhea, acute pancreatitis, infection/anemia due to bone marrow suppression
Mycophenolate mofetil	750-1,000 mg twice daily for up to 6 months	Diarrhea, nausea, vomiting, joint pain, infection, leukopenia, anemia, thrombosis
Rituximab	375 mg/m ² of BSA IV weekly for 4 weeks (induction phase) followed by repeat every 2-3 months for 24 months or two 1,000 mg infusions 15 days apart every 6 months (maintenance therapy)	Severe infusion reaction, cardiac arrest, tumor lysis syndrome causing acute renal failure, infection, bowel obstruction or perforation

ระยะเวลาใน induction และ maintenance therapy แตกต่างกันไปในแต่ละราย ในบางราย ที่มีการเรื้อรังอาจจะไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษาได้ หรือเกิดข้อจำกัดจากผลข้างเคียงของยาที่พิจารณาให้การรักษาเพื่อควบคุมโรค ทำให้ผลการรักษาอาจไม่เป็นที่น่าพอใจหรือไม่หายขาด

การพยากรณ์โรค

ขึ้นกับหลายปัจจัยและอวัยวะที่เกี่ยวข้อง พบว่าข้อมูลของ long-term functional outcome ของ gastrointestinal IgG4-related ยังคงค่อนข้างจำกัดเนื่องจากพบค่อนข้างน้อย โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่มี

อาการหรืออาการแสดงที่ชัดเจน ผู้ป่วยที่มี pancreaticobiliary IgG4-related disease สามารถเกิด remission และ relapse ได้หลายครั้ง โดยปัจจัยที่สัมพันธ์กับการ relapse ได้แก่ proximal biliary involvement, diffuse pancreatic involvement, ระดับ IgG4 ที่สูง และการพบอวัยวะที่เกี่ยวข้องของหลายอวัยวะในเวลาเดียวกัน แม้ว่าพบการเกิด relapse-remitting course ผู้ป่วยส่วนมากมักมีการพยากรณ์โรคที่ดี พบว่า survival rates อยู่ที่ยุทธยะ 91 และร้อยละ 72 ที่ 5 และ 10 ปีตามลำดับ เมื่อติดตามในระยะยาวพบว่า IgG4-SC ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ morphology และ function ได้ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนเช่น portal obstruction, portal hypertension หรือ cirrhosis หากผู้ป่วยมีภาวะ persistent หรือ progressive jaundice ที่ไม่ตอบสนองต่อรักษา อาจนำไปสู่ liver failure และจำเป็นต้องได้รับการทำ liver transplantation ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Karim F, Loeffen J, Bramer W, et al. IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):18.
2. Miyabe K, Zen Y, Cornell LD, Rajagopalan G, Chowdhary VR, Roberts LR, Chari ST. Gastrointestinal and Extra-Intestinal Manifestations of IgG4-Related Disease. *Gastroenterology*. 2018 Oct;155(4):990-1003.
3. Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M. IgG4 cholangiopathy: current concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Hepatol*. 2014 Sep;61(3):690-5.
4. Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M, et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(6):637-666.
5. Lee, Hee Eun; Zhang, Lizhi. Immunoglobulin G4-related hepatobiliary disease. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2019;36(6):423-433.
6. Kubo K, Yamamoto K. IgG4-related disease. *Int J Rheum Dis*. 2016 Aug;19(8):747-62.