

Otoimmün Pankreatit Tedavisine Güncel Yaklaşım

Arif Mansur COŞAR

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Trabzon

Otoimmün pankreatit (OİP), ilk kez yaklaşık 40 yıl önce tanımlanmış olmasına rağmen ancak 1995’li yıllarda Japon araştırmacıların yayınları sayesinde yeniden gündeme gelmiştir (1,2). Son yıllarda da Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri’nden yayınlanan vaka serileri sonrasında küresel bir hastalık olarak kabul edilmiştir (3-5).

OİP tedavisi; steroid cevabının tanıda da kullanılan kriter olmasına rağmen, hala tam olarak netleşmemiştir. Bu yazıda, endikasyon, tedavi rejimleri ve gelecek perspektiflerini de içeren tedavi yaklaşımı güncel literatür eşliğinde gözden geçirilmiştir.

OİP’li hastalar sıklıkla, daha yaygın ve kötü prognoza sahip olan pankreas kanserini taklit eden, ağrısız tıkanma sarılığı tablosu ile hekime başvururlar. Steroide dramatik cevap verdiği için; doğru ve zamanında konulan OİP tanısı gereksiz cerrahi önler (6).

OİP tedavisinde en önemli nokta tanının doğru konmuş olmasıdır. Bu amaçla pek çok tanı kriterleri geliştirilmiştir [JPS (2002, 2006), HISORt (2006, 2009), Kore (2007), Asya (2008), Mannheim (2009) ve İtalyan (2003, 2009) tanı kriterleri] (7). Japon ve Koreli araştırmacıların önerdiği OİP Asya Tanı Kriterleri (Tablo 1) ve Mayo kliniği tarafından önerilen HISORt Kriterleri (Tablo 2) en çok kullanılan tanı kriterlerindendir (3,8). Her iki tanı sistemi de; görüntüleme, seroloji ve histopatoloji verileri ile steroid cevabına dayalı kriterlerden oluşmaktadır. HISORt kriterlerinde ayrıca pankreas dışı tutulum da skora

eklenmiştir. Son olarak 2011 yılında; dünya genelinde uygulanabilecek, pankreas kanseri tanısını dışlayabilecek, klinik pratiğe uygun, güvenli bir kriter geliştirmek hedefi ile “OİP için *Uluslararası Uzlaş Tanı Kriterleri*” (ICDC for AIP: International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmun Pancreatitis) adlı ayrıntılı bir tanı kriteri daha önerilmiştir (9).

Dünya genelinde toplanan veriler değerlendirildiğinde, genel özelliklerindeki farklılıklar nedeni ile iki farklı OİP alt tipi tanımlanmıştır (6,10). Tip 1 OİP ilk kez Japon hastalarda tanımlanmış ve immünglobulin (Ig) G4 ile ilişkili hastalıklar üst başlığı altında sınıflanmıştır. Bu hastalık Ig G4 ile ilişkili bir multiorgan hastalığının pankreas tutulumu olarak kabul edilir. Serum Ig G4 yüksekliği ve pankreasta Ig G4 pozitif plazma hücre infiltrasyonunun sıklıkla tabloya eşlik ediyor olmasına rağmen Ig G4’ün patogeneizde bir rolü olduğu gösterilememiştir (6). Tip 2 OİP ise önce Avrupalı hastalarda tanımlanmıştır. Bu OİP tipinde de klinik tablo benzerdir. Fakat genellikle daha genç hastalarda görülür ve Ig G4 ile ilişkisiz, pankreasa has bir hastalık olarak tanımlanır. Her iki OİP tipinin genel özellikleri Tablo 3’te özetlenmiştir.

Tanı doğrulama testi olarak da kullanılan steroid tedavisi, OİP tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Doğru tanı konulduktan sonra steroid tedavisine cevap genellikle tatminkârdır. Buna rağmen; tedavi endikasyonları, tedavinin ne zaman ve nasıl sonlandırılacağı, nüks ve/veya cevapsızlık ya da kontrendikasyon durumlarındaki tedavi alternatifleri konusu halen kesin bir çözüme kavuşmamıştır.

Tablo 1. Otoimmün pankreatit tanısı için Asya Kriterleri (8)

1. Görüntüleme (aşağıdakilerden her ikisi de olmalıdır): (i) Pankreasın diffüz/segmental/fokal genişlemesi, bazen pankreasta bir kütle ve/veya hipoattenué kenar görünümü (ii) Diffüz/segmental/fokal pankreatik duktal daralma, sıklıkla safra kanalı striktürü ile birlikte
2. Seroloji (aşağıdakilerden en az biri): (i) Yüksek serum Ig G veya Ig G4 seviyeleri (ii) Otoantikörlerin tespiti
3. Histopatoloji Pankreasın; fibrozis ve abondan Ig G4-pozitif plazma hücrelerinden oluşan lenfoplazmatik infiltrasyonu Steroid cevabı (opsiyonel kriteri) "Steroid tedavisine cevap" değerlendirmesi, pankreatologlarca ve ancak • Görüntüleme kriterini (I. kriter) tam olarak karşılayan ve • Pankreatikobiliyer kanser taramaları negatif çıkan hastalarda dikkatli bir şekilde denenmelidir.
Tanı OIP tanısı ancak; I. kriter ve diğer iki kriterden en az biri veya rezeke pankreasta histolojik olarak lenfoplazmatik sklerozan pankreatit varlığı gösterildiğinde konulmalıdır.

Tablo 2. HISORT tanı kriterleri (3)

A. Histoloji 1. Tanı koydurucu a. Lenfoplazmatik sklerozan pankreatit b. Pankreasta yoğun (>10 hücre/HPF) Ig G4 pozitif hücrelerle birlikte lenfoplazmatik infiltrasyon 2. Destekleyici a. Pankreas dışı organlarda yoğun (>10 hücre/HPF) Ig G4 pozitif hücrelerle birlikte lenfoplazmatik infiltrasyon b. Pankreasta lenfoplazmatik infiltrasyon ve fibrozis
B. Görüntüleme Yöntemleri (Imaging) 1. Tipik özellikler a. BT/MRG: Gecikmiş tutulum olan difüz büyümüş bez b. ERCP: Difüz irregüler ana pankreatik kanal 2. Atipik özellikler Pankreatit, fokal pankreatik kitle, pankreatik kanalda fokal darlıklar, pankreatik atrofi, pankreatik kalsifikasyonlar
C. Seroloji Serum Ig G4 düzeylerinde artış
D. Diğer Organ Tutulumları (Other Organ involvement) Hiler® intrahepatik safra kanallarında darlıklar, distal safra kanallarında persistan darlıklar, parotid®lakrimal bez tutulumu, mediastinal lenfadenopati, retroperitoneal fibrozis
E. Steroid Tedavisine Yanıt (Response to the steroid treatment) Pankreatik/pankreas dışı hastalıkların steroid tedavisi ile rezolüsyonu ya da belirgin olarak düzelmesi
TANI 1. Grup A: Tanı koydurucu histolojik kriterin bulunması 2. Grup B: Tipik görüntüleme özelliklerinin bulunması ve artmış serum Ig G4 düzeyleri 3. Grup C: Tanımlanamayan pankreas hastalığının seroloji ya da diğer organ tutulumları ile birlikte bulunması ve steroide yanıt vermesi

HPF: Büyük büyütme alanı. BT: Bilgisayarlı tomografi. MRG: Magnetik rezonans görüntüleme. ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi.

Tablo 3. Otoimmün pankreatit alt tipleri ve genel özellikleri (6,10)

	Tip 1	Tip 2
Sinonimler	*Granülositik Epitelyal Lezyonsuz OLP (AIP without GEL) *Ig G4 ile ilişkili Lenfoplazmositik Sklerozan Pankreatit	*Granülositik Epitelyal Lezyonlu OLP (AIP with GEL) *Ig G4 ile ilişkisiz İdiyopatik Kanal Merkezli Pankreatit
Epidemiyoloji	Asya > ABD > Avrupa	Avrupa > ABD > Asya
Tanı yaşı	İleri yaş	Genç yaş
Cinsiyet	Erkek >> Kadın	Erkek = Kadın (fark anlamsız)
Tıkanma sarılığı	Sık	Sık
Karın ağrısı	Nadir	Yaygın (akut pankreatit)
Seroloji	Yüksek Ig G, Ig G4 ve antikorlar (+)	Normal Ig G, Ig G4 ve antikorlar (-)
Pankreas dışı tutulum	*Proksimal safra kanalı (Sklerozan kolanjit) *Tükrük bezleri (Sklerozan sialadenit) *Böbrek *Retroperitoneyal fibrozis, vb	*İlişkisiz
Ülseratif kolit varlığı	Nadir	Sık
Steroid cevabı	İyi	İyi
Nüks	Yüksek oranda	Nadir

OİP’li hastaların yaklaşık %10-40’ında steroid tedavisi olmadan kendiliğinden, semptomlar ve inflamatuvar pankreas kütlesi de dâhil olmak üzere anormal görüntüleme bulguları düzelebilir (10-13). Steroid kullanımı ile ilgili herhangi bir prospektif, randomize, plasebo-kontrollü bir veri de bulunmamaktadır (14). Kubota ve arkadaşlarının yaptığı 20 hastalık bir çalışmada 12 hasta steroid tedavisi ile 8 hasta da spontan olarak düzelmiştir.

Araştırmacılar;

- Tanı anında Ig G4 düzeyinin normal olması
- Tıkanma sarılığı, şeker hastalığı ya da majör papillada ödem olmaması ve
- Papilla biyopsilerinin Ig G4-pozitif plazma hücrelerince negatif immün boyaması ile
- Fokal pankreatik genişleme görülmesini,

spontan remisyon ile ilişkili bulmuşlardır ($p < 0.05$, tümü için). Aynı çalışmada çok değişkenli analizde ise *duodenal papilla biyopsilerinin Ig G4-pozitif plazma hücrelerince negatif immün boyaması*, OİP spontan remisyonunun tek bağımsız değişkeni olarak bildirilmiş [odds oranı (OR) 1.4, $p=0.03$] ve daha geniş prospektif çalışmalarda teyit edilmesi gereğine işaret edilmiştir (13).

OİP’in doğal seyri üzerine steroidin etkisi konusundaki bilgiler, bu konuda longitudinal plasebo kontrollü çalışmalar olmadığı için yetersizdir. Buna rağmen steroid tedavisinin remisyon indüksiyonunda, nüks sıklığını azaltmada ve tarihi kontrollerle (geçmişte tedavisiz takip edilen olgular) karşılaştırıldığında uzun dönemde olumsuz olay görülme sıklığını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (14). Japonya’da 17 merkezden toplam 563 OİP hastası üzerinde yapılan geniş bir retrospektif çalışmada remisyon oranı, steroid alan grupta, destekleyici bakım alan gruba göre anlamlı olarak yüksek bildirilmiştir (%98’e %74). Aynı çalışmada benzer şekilde relaps oranları da steroid alan grupta daha düşük bulunmuştur (%24’e %42) (15). Hirano ve ark., ortalama takibin 23 haftayı aştığı ve 19’u steroid tedavisi alan 42 OİP hastasının retrospektif olarak değerlendirildiği uzun dönemde olumsuz olay görülme sıklığı çalışmasında steroid tedavisinin faydalı sonuçlarını bildirmişlerdir (%32’ye %70) (16).

Bu noktada otoimmün hepatitte olduğu gibi “Her OİP hastasının tedavi edilmesi gerekli midir?” sorusu halen cevap beklemektedir. OİP tedavisinde steroid kullanımı, tam bir uzlaşma olmasa da Japon OİP kılavuzuna uygun olarak (17):

- Tıkanma sarılığı (olguların %29-100) (3,4,14,15,18)

- Karın ve sırt ağrısı gibi semptomları olan hastalarda (olguların %5-11) (14,15,18) ve
- Semptomatik pankreas dışı lezyonlarının varlığı (olguların %6-11) (3,14,15) durumlarında önerilmektedir.

Tip 1 OİP hastalarında, Tip 2 OİP hastalarında görülen akut pankreatit benzeri şiddetli karın ağrısı nadir görülür. Buna rağmen sebat eden karın ya da sırt ağrısı varlığı, Tip 1 OİP hastalarında steroid tedavisi için bir gerekçe gibi gözükmemektedir. Ayrıca retroperitoniyal fibrozis, interstisyel pnömoni, tübülointerstisyel nefrit ve karaciğer veya akciğerde psödotümör gibi, ilişkili semptomatik pankreas dışı lezyonların varlığında da steroid tedavisi endikedir (10).

Bunların dışında yaygın kabul görmemekle birlikte bazı yayınlarda, hastalara sadece radyolojik, biyokimyasal ve/veya serolojik bulgulara dayanarak tedavi verildiği bildirilmektedir. Fakat aktif pankreas dışı tutulumu olmadan, asemptomatik hastalık tedavi edilmeli midir konusu belirsizliğini korumaktadır. Her ne kadar anlamlı ölçüde yükselmiş IgG4 düzeyi; pankreas dışı tutulum ve steroid kesilmesi ile relaps riskinin daha yüksek olacağı, daha komplike bir seyir öngördürücüsü olsa da tek başına serum Ig G4'e dayalı olarak steroid tedavisi başlamak için yeterli veri yoktur (15,18).

Ig G4 ilişkili sistemik hastalıkların inflamatuvar süreçleri tipik olarak steroid tedavisine iyi cevap verir (14). Bu durum özellikle Tip 1 OİP için de geçerlidir. Tip 2 OİP ile ilgili yayınların çoğu genellikle cerrahi geçiren ve ek/idame tedavisi uygulanmayan, nüks bildirilmeyen hastalardan oluştuğu için tedavi tecrübeleri oldukça sınırlı ve vaka raporu şeklindedir. Buna rağmen 3 aylık doz azaltmalı steroid tedavisi sonrası gözlenen nüks nadirdir (6).

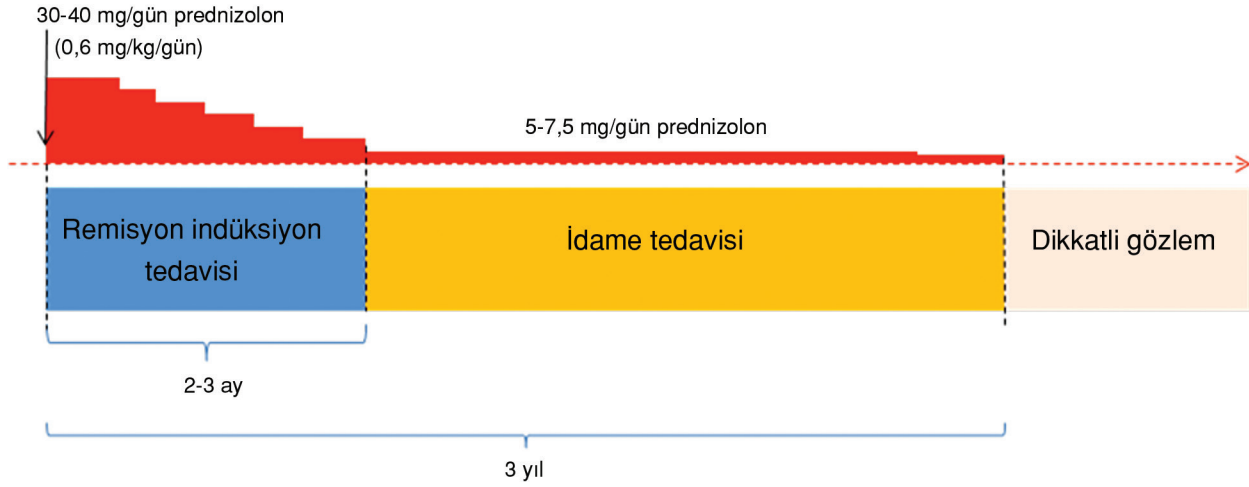
OİP başlangıç tedavisinde steroid etkinliği veya dozajı ile ilgili randomize çalışmalar olmadığı gibi, bu hastaların steroid tedavisi başlıca vaka raporları ve uzman görüşlerine dayanmaktadır. Her ne kadar steroid tedavisinin parenteral uygulandığı bir vaka raporu olsa da; tüm geniş OİP serilerinde steroid tedavisi oral uygulanmıştır (3,4,11,14,15,18-24). Başlangıç dozu olarak 5-60 mg arasında ya da 0.5-0.6 mg/kg/gün dozunda oral prednizolon kullanımını bildiren/öneren yayınlar olsa da yaygın kabul gören doz günde 30-40 mg prednizolon şeklindedir (3,4,11,14,15,18,21,23). Görüntülemelerdeki morfolojik düzelme ve remisyon indüksiyonu için gereken süre bakımından, 30 ya da 40 mg başlangıç prednizolon dozu

arasında fark gösterilememiştir. Bu nedenle; olası yan etkiler de göz önüne alındığında 30 mg/gün dozunda prednizolon başlangıç tedavisi olarak önerilebilir (4,14,15,23). Buna rağmen ICDC, remisyon indüksiyonu için, 0.6-1 mg/gün başlangıç dozu önermektedir (9). Tıkanma sarılığı olan hastalarda, steroid tedavisine başlamadan önce biliyer drenaj yapılması ve diyabetli hastalarda kan şekeri kontrolü sağlanması unutulmamalıdır (10). Tabii ki steroid kullanımı açısından potansiyel risk taşıyan diğer faktörler de değerlendirilmelidir. Steroid tedavisi başladıktan sonraki ilk aylarda hasta; radyoloji, seroloji, biyokimya ve özellikle semptomlar yönünden yakın takip altına alınmalı ve doz azaltılması yönünden de değerlendirilmelidir (3,4,14,15,18,23).

Steroid dozu azaltılması konusunda da farklı rejimler önerilmiştir. Japon araştırmacılar genellikle 2-4 haftalık başlangıç dönemi sonunda 5 mg/1-2 hafta şeklinde doz azaltımı uygulamakta, doz 15 mg'a indiğinde ise 2.5-5 mg gün idame dozuna ulaşana kadar daha yavaş bir azaltma; 2.5-5 mg / 2-8 hafta önermektedirler (Şekil 1) (10,17). Batılı araştırmacılar ise genellikle 2-4 haftalık başlangıç süresi sonrasında, idame tedavisi ve uzamış doz azaltma süreci olmaksızın; 5 mg/hafta dozunda azaltma önermektedirler (3,4,14,20,23).

2009 yılında yayınlanan OİP Japon uzlaş kılavuzunda; bireysel cevaba göre, tüm hastalara düşük dozda (2.5-5 mg/gün) prednizolon idame tedavisinin 3 yıla kadar uzatılması önerilmiştir (Resim 1) (10,17). Avrupa ve ABD kökenli pek çok yayında ise daha kısa; 1.5-17 ay arasında değişen başlangıç steroid tedavi süreleri bildirilmiştir (3,4,14,20,23).

Nüks sorunu, OİP tedavisinde giderek artan oranda rapor edilen bir durumdur. Tedavi rejimleri ve takip sürelerinin ayrıca değerlendirme kriterlerinin farklılığı gibi nedenlerle %0 ile %68 arasında nüks bildiren çalışmalar söz konusudur (14). Geniş bir OİP hasta serisinde nüks; pankreas ve/veya pankreas dışı anormalliklerin ve/veya serum Ig G veya Ig G4 seviyelerinde belirgin yüksekliğin tekrarlanması veya gelişmesi ile semptomların yeniden ortaya çıkması olarak tanımlanmıştır (15). Bir İngiliz grup da nüksü; remisyon elde edilip steroid kesildikten sonra hastalık aktivitesinin tekrarlanması olarak tanımlamıştır. Bu tanımda steroidi kesmedeki başarısızlık yani başlangıçta steroid dozu azaltılırken hastalık aktivitesinin artması ya da biyokimyasal veya radyolojik bozulma görülmesi nedeni ile tam kesilememesi durumları hariç tutulmuştur (9).



Şekil 1. Japon uzlaşi kılavuzu 2009, şematik gösterimi

Bir şekilde nüks gerçekleştiğinde uygulanacak tedavi rejimleri açısından da doğu (Japon) ve batı (Avrupa ve ABD) literatüründe farklılıklar vardır. Japon kılavuzları OİP nüksünde ikinci basamak tedavi olarak aynı ya da daha yüksek dozda steroid uygulamayı önerirken batılı kaynaklar azatioprin ya da rituksimab gibi immünomodülatörleri önermektedir (4,10,25,26). Ritiksumabın bir kullanım alanı da ciddi diyabet nedeni ile steroid tedavisini tolere edemeyen ya da psikoz, enfeksiyon, kalçada avasküler nekroz gibi ciddi yan etkiler gelişen OİP hastalarıdır. Bu hastalarda remisyon indüksiyonu yaptığı bildirilen tek ajan bir CD20 antikoru olan rituksimabdır (27).

OİP tedavi hedefleri ve değerlendirmesi konusunda da tam bir görüş birliği yoktur. Klinik, radyolojik remisyon kavramları, steroid dozunu azaltmak için ne düzeyde bir radyolojik gelişmenin yeterli olduğu vb konular halen tartışmalıdır (28). 2009 yılında yayınlanan retrospektif bir Japon çalışmasında, tam remisyon; klinik semptomların kaybolması ve görüntülemelerde pankreas ve/veya pankreas dışı belirtilerin kaybolması olarak tanımlanmıştır (15). Aynı yıl yayınlanan bir İngiliz çalışmasında ise hastalık yanıtı; tedavinin başlamasını takiben semptomatik, biyokimyasal ve radyolojik düzelme olarak ve remisyon da; steroid kesilmesi ve önceden yerleştirilen biliyer stentin çıkarılması sonrasında; semptomatik, biyokimyasal ve radyolojik olarak hastalık kontrolünün devamı olarak tanımlanmıştır (23). Bu verilere karşın, steroid tedavisi sonrasında tam bir semptomatik iyileşme sağlansa da, safra ve

pankreatik kanal darlığında belirgin iyileşmeye rağmen daha az sıklıkla tam rezolüsyon gerçekleşeceğini bildiren yayınlar da vardır (14).

OİP tedavi cevabı ve hastalık nüksünden bahsederken unutulmaması gereken bir husus da başta da belirttiğimiz gibi tanının doğru olduğundan emin olunması gereğidir. Pankreasta kütle olan OİP hastalarında, 2-4 haftalık steroid tedavisi sonrasındaki radyolojik kontrolde tama yakın rezolüsyon görülmediğinde malignite açısından dikkatli olmak gerekir (29).

Sonuç olarak nadir görülse de giderek daha fazla tanı konulacağı beklenen OİP tedavisinde ilk basamak; doğru ve erken tanı koymak olmalıdır. Bugün için pek çok belirsizlikler taşısa da steroidler farmakolojik tedavide ilk seçilecek ajanlardır. Tedaviye başlamadan önce hastanın bireysel olarak değerlendirilmesi gerekir. Tedavi endikasyonları, eşlik eden hastalıklar, steroid kontrendikasyonları, spontan remisyon olasılığını predikte eden faktörlerin varlığı vb. mutlaka göz önüne alınmalıdır. Biliyer tıkanıklık ve diyabet sorunu, tedavi öncesi mutlaka kontrol altına alınmalı, pankreas egzokrin yetmezliği yönünden de değerlendirme yapılmalıdır. Hasta ilk aylarda yakın klinik, serolojik, radyolojik ve biyokimyasal takip altında izlenmelidir. Tüm bu faktörler ve tedavi cevabı göz önüne alınarak tedavi dozu, süresi ve idame gerekliliği yönünden de değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas-an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961;6:688-98.
2. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995;40:1561-8.
3. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1010-6.
4. Church NI, Pereira SP, Deheragoda MG, et al. Autoimmune pancreatitis: clinical and radiological features and objective response to steroid therapy in a UK series. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2417-25.
5. Frulloni L, Scattolini C, Falconi M, et al. Autoimmune pancreatitis: differences between the focal and diffuse forms in 87 patients. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2288-94.
6. Kamisawa T, Chari ST, Lerch MM, et al. Recent advances in autoimmune pancreatitis: type 1 and type 2. *Gut* 2013;62:1373-80.
7. Buscarini E, Frulloni L, De Lisi S, et al. Autoimmune pancreatitis: A challenging diagnostic puzzle for clinicians. *Dig Liver Dis* 2010;42:92-8.
8. Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, et al; Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases provided by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan and the Korean Society of Pancreatobiliary Diseases. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008;43:403-8.
9. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, 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.
10. Okazaki K, Uchida K, Sumimoto K, et al. Autoimmune pancreatitis: pathogenesis, latest developments and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis* 2014;5:104-11.
11. Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N, et al. Treating patients with autoimmune pancreatitis: results from a long-term follow-up study. *Pancreatol* 2005;5:234-8.
12. Okazaki K, Uchida K, Chiba T. Recent concept of autoimmune-related pancreatitis. *J Gastroenterol* 2001;36:293-302.
13. Kubota K, Iida H, Fujisawa T, et al. Clinical factors predictive of spontaneous remission or relapse in cases of autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2007;66:1142-51.
14. Kalaitzakis E, Webster GJ. Review article: autoimmune pancreatitis - management of an emerging disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:291-303.
15. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009;58:1504-7.
16. Hirano K, Tada M, Isayama H, et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut* 2007;56:1719-24.
17. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2009;38:849-66.
18. Kamisawa T, Okamoto A, Wakabayashi T, et al. Appropriate steroid therapy for autoimmune pancreatitis based on long-term outcome. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:609-13.
19. Matsushita M, Yamashina M, Ikeura T, et al. Effective steroid pulse therapy for the biliary stenosis caused by autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:220-1.
20. Raina A, Yadav D, Krasinskas AM, et al. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large US center. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2295-306.
21. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, et al. Morphological changes after steroid therapy in autoimmune pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:1154-8.
22. Ito T, Nishimori I, Inoue N, et al. Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2007;42 (Suppl18):50-8.
23. Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, et al. Presentation and management of post-treatment relapse in autoimmune pancreatitis/immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1089-96.
24. Kawa S, Hamano H, Ozaki Y, et al. Long-term follow-up of autoimmune pancreatitis: characteristics of chronic disease and recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7 (Suppl):S18-22.
25. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008;134:706-15.
26. Topazian M, Witzig TE, Smyrk TC, et al. Rituximab therapy for refractory biliary strictures in immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:364-6.
27. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut* 2013;62:1607-15.
28. Kim MH, Moon SH. The need for a consensus on the definition of remission of autoimmune pancreatitis after steroid treatment. *Gut* 2010;59:1730.
29. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2670-6.