Relabující autoimunitní pankreatitida 1. typu: kazuistika

Alena Ondřejková¹, Bohuslav Kianička¹, Hana Nechutová¹, Lukáš Hruška², Ivo Novotný³, Miroslav Souček¹

¹Gastroenterologické oddělení II. interní kliniky LF MU a FN u sv. Anny v Brně

²Klinika zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně

³Gastroenterologické oddělení MOÚ, Brno

Souhrn

Autoimunitní pankreatitida (AIP) je raritní chronické onemocnění slinivky břišní. V dnešní době jsou známy 2 formy onemocnění, AIP 1. a 2. typu. V kazuistice popisujeme případ 31leté pacientky přijaté pro obstrukční ikterus a bolesti v epigastriu. Endoskopická cholangiopankreatikografie (endoscopic retrograde cholangiopancreatography – ERCP) prokázala stenózu suprapapilárního choledochu, CT vyšetření břicha a endosonografické vyšetření slinivky zobrazily difúzní zvětšení žlázy se známkami typickými pro autoimunitní pankreatitidu. V séru pacientky byla zjištěna zvýšená hladina IgG4 (3,8 g/l, norma 0,08–1,4 g/l). Byla stanovena diagnóza AIP 1. typu a nasazena léčba prednisonem v dávce 30 mg/den, její efekt byl verifikován klinicky a pomocí zobrazovacích metod. Poté byla denní dávka snižována o 5 mg prednisonu za týden. I přes klinickou remisi u pacientky přetrvávala elevace sérové hladiny IgG4. Za 25 měsíců od první ataky došlo k relapsu onemocnění. V této době již byly ve slinivce patrné kalcifikace. Po iniciálním zaléčení relapsu prednisonem byla nasazena udržovací imunosupresivní terapie azatioprinem. Autoři diskutují poznatky o rizikových faktorech relapsu, indikaci dlouhodobé imunosupresivní léčby a optimálního sledování s ohledem na prognózu pacientů s AIP 1. typu.

Klíčová slova: autoimunitní pankreatitida 1. typu – dlouhodobé sledování – léčba – relaps

Relapsing autoimmune pancreatitis type 1: case report

Summary

Autoimmune pancreatitis (AIP) is a rare form of chronic pancreatitis, classified into 2 subtypes – AIP type 1 and AIP type 2. We present a case of a 31-years-old female admitted to our institution with upper abdominal pain and obstructive jaundice. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) revealed stenosis of intrapancreatic distal bile duct. Diffuse parenchymal enlargement and typical features of AIP were shown by computed tomography (CT) and endoscopic ultrasonography (EUS). The patient's serum IgG4 was elevated at 3.8 g/l (range 0.08–1.4 g/l). She was diagnosed with AIP type 1 and treated with prednisone (initial dose of 30 mg per day, then tapered by 5 mg/day every week). The maintenance dose of 5 mg per day was continued for 6 months. Despite clinical and radiological remission, serum levels of IgG4 remained elevated. The patient experienced disease relapse 25 months after first attack. Moreover, new finding of calcifications occurred in pancreas. The relapse was managed with corticosteroids and maintenance immunosuppression with azathioprin was started. Literature review on risk factor of relapse, long-term immunosuppressive therapy indication and optimal follow-up of AIP type 1 patients are discussed.

Key words: autoimmune pancreatitis type 1 – long-term follow-up – relapse – therapy

Úvod

Autoimunitní pankreatitida (AIP) je raritní chronické onemocnění slinivky břišní. Jedná se o relativně nedávno identifikovanou jednotku. V posledních 2 desetiletích byly podrobně popsány charakteristické znaky onemocnění při vyšetření neinvazivními zobrazovacími metodami i jeho klinický a laboratorní obraz. V roce 2011 byl publikován mezinárodní konsenzus diagnostických kritérií – International Consensus of Diagnostic Criteria (ICDC) [1]. Pro českou odbornou veřejnost doporučení

diagnostiky zpracovali Dítět et al [2]. Na základě histomorfologických a klinických rozdílů jsou známy 2 formy onemocnění. **AIP 1. typu** je charakteristická lymfoplazmocytním infiltrátem pankreatu s IgG4 pozitivními buňkami a zvýšenou sérovou hladinou imunoglobulinů IgG4. V dnešní době je pokládána za pankreatickou manifestaci systémového onemocnění, tzv. IgG4 asociované nemoci. **AIP 2. typu** (idiopatická centroduktální chronická pankreatitida) je naproti tomu považována výlučně za onemocnění slinivky, častěji se vyskytuje u pa-

cientů s idiopatickými střevními záněty a v histologickém obraze se objevují epiteliální granulární léze (GEL). Obě formy probíhají pod obrazem akutních atak, nejtypičtějším projevem je obstrukční ikterus a difuzní nebo fokální zvětšení slinivky. V této fázi onemocnění je zásadní diferenciální diagnostika proti pankreatickému karcinomu. Charakteristická je dobrá odpověď na léčbu kortikoidy vedoucí k navození remise. Relaps se vyskytuje u 27–50 % pacientů [3–7], zejména u AIP 1. typu. U části pacientů onemocnění progreduje do chronické pankreatitidy [7–10]. Zásadními otázkami v dnešní době jsou: jakým způsobem tyto pacienty dlouhodobě sledovat; zda lze predikovat relaps nebo identifikovat pacienty v riziku progresu do chronické pankreatitidy a kdy a jakým způsobem indikovat dlouhodobou imunosupresivní terapii.

Popis případu

31letá žena s anamnézou diabetes mellitus 1. typu a autoimunitní hypotyreózy byla v červenci roku 2014 přijata na naši kliniku pro ikterus a kolikovitě bolesti v pravém podžebří. Předcházely tomu asi měsíc trvající mírné intermitentní tlakové abdominalgie v epigastriu. Vstupní hodnoty laboratorních parametrů vykazovaly známky cholestázy (AST 7,5 μ kat/l, ALT 11,7 μ kat/l, ALP 17,1 μ kat/l, GGT 19,7 μ kat/l, bilirubin celkový 160,2 μ mol/l, glykemie 10,4 mmol/l) a hraničně zvýšenou sérovou amylázu (2,2 μ kat/l). Krevní obraz i CRP byly v normálním rozmezí. Transabdominální ultrasonografické (USG) vyšetření břicha zobrazilo dilataci intrahepatálních a extrahepatálních žlučovýchodů a sludge ve žlučníku. Pankreas byl v USG obraze povšechně zvětšený (průměr hlavy 34 mm, těla 28 mm), hypoechogenní, dobře ohraničený, bez výpotku v okolí, bez dilatace hlavního vývodu. Vzhledem k trvajícím známkám obstrukce žlučových cest pacientka

následně podstoupila endoskopickou retrográdní cholangiopankreatikografii (ERCP). Bylo zobrazeno hladkostěnné zúžení intrapancreatického choledochu a suprastenotická dilatace žlučových cest (obr. 1). Hlavní pankreatický vývod měl při vyšetření normální morfologii. Do žlučovodu byl zaveden plastický duodenobiliární stent (10 Fr, 7 cm).

Stěrová cytologie a mikroexcize ze stenózy provedená během ERCP nepřinesla dostatečně validní materiál k patologickému posouzení. Vyšetření CA 19–9 v séru bylo negativní. Po zavedení drenáže žlučových cest dochází k poklesu bilirubinu, jaterních enzymů i normalizaci sérové amylázy.

V rámci došetření nálezu na slinivce a stenózy žlučovodu pacientka podstoupila CT vyšetření břicha. Byl patrný edém parenchymu žlázy se ztrátou lobulární struktury

Obr. 2. CT břicha s kontrastem. Difuzní edém parenchymu žlázy se ztrátou lobulární struktury a s opožděným vysycováním, typický „sausage-like“ tvar slinivky

Obr. 1. ERCP. A – stenóza intrapancreatické části choledochu s prestenotickou dilatací žlučových cest (šipka) B – restituce nálezu po kortikoterapii (šipka)

tury a s opožděným vysycováním kontrastní látkou. Zvětšení žlázy bylo více vyjádřeno v oblasti těla a kaudy, vytvářející tak typický „sausage-like“ obraz (obr. 2).

Následně jsme ještě pro diagnostické rozpaky doplnili endoultrasonografické (EUS) vyšetření pankreatu a žlučových cest. Výsledek podpořil podezření na autoimunitní pankreatitidu (obr. 3).

Imunologické vyšetření séra pacientky prokázalo zvýšenou hodnotu imunoglobulinů třídy IgG4 (3,8 g/l, norma 0,08–1,4 g/l) i celkových imunoglobulinů třídy G (21,2 g/l). Antinukleární protilátky (ANA) a revmatoidní faktor (RF) byly v normě.

Vzhledem k výsledkům vyšetření byla stanovena diagnóza autoimunitní pankreatitidy 1. typu a zahájena kortikoterapie – byl nasazen prednison v dávce 30 mg/den (tělesná hmotnost pacientky 52 kg, brán ohled na labilní diabetes 1. typu s nutností úprav inzulinové terapie po nasazení kortikoidů). Za 4 týdny po nasazení byla při vyšetření transabdominálním ultrazvukem patrna normalizace morfologie pankreatu. Pacientka podstoupila kontrolní ERCP s extrakcí duodenobiliárního stentu, stenóza intrapancreatického choledochu zobrazená při předchozím vyšetření již nebyla patrná (obr. 1).

Denní dávka prednisonu byla po 4 týdnech detrahoována o 5 mg/týden. I přes normalizaci klinického stavu, jaterních testů a morfologického nálezu na slinivce nedošlo dle výsledků vyšetření zobrazovacími metodami po iniciační terapii k normalizaci sérových hodnot IgG4. Léčbu v dávce prednisonu 5 mg/den jsme proto prodloužili na 6 měsíců, pak jsme ji na žádost pacientky vysadili. Po léčbě bylo dosaženo minimální hodnoty IgG4 1,85 g/l (norma do 1,4 g/l). Poté postupně narůstala až na hodnotu 3,4 g/l, která byla stabilní více než rok. Klinické kontroly pacientky probíhaly v 1. roce po 3 měsících, poté po 6 měsících, slinivka zůstávala při USG kontrolách normální velikosti, základní biochemické parametry a krevní obraz v normě.

25 měsíců po první atace byla pacientka akutně vyšetřena pro intermitentní bolesti v epigastriu trávající asi 14 dnů, postupně se změnou charakteru do typických

biliárních kolik. V laboratorních výsledcích byly opět známky cholestázy, bez elevace CRP či leukocytů, a hraničně zvýšená sérová amyláza. Hodnota IgG4 dosáhla 7,56 g/l a celkové imunoglobuliny třídy G 20,2 g/l, CA 19–9 bylo v normě. Při EUS vyšetření se opět zobrazila objemově zvětšená hypoechogenní žláza utlačující duodenum a intrapancreatický žlučovod. Nově byly difúzně patrné bodové kalcifikace a fokální drobné dilatace hlavního pankreatického vývodu do průměru 3–4 mm. Pacientka opět podstoupila ERCP se zavedením duodenobiliárního stentu. Stav byl vyhodnocen jako relaps AIP a byl nasazen prednison v dávce 30 mg/den s dobrým efektem. Analogicky jako při léčbě iniciační ataky jsme denní dávku po 4 týdnech začali detrahoovat o 5 mg/týden. Vzhledem k průběhu onemocnění bylo rozhodnuto o ponechání dlouhodobé imunosupresivní terapie. Pro nevhodnost udržovací terapie kortikoidy (labilní diabetes 1. typu) byla po vysazení prednisonu zahájena medikace azatioprinem. Pacientka je nyní léčena cílovou dávkou 125 mg/den (2,3 mg/kg/den) po dobu 4 měsíců, zatím bez známek relapsu či komplikací léčby. U pacientky se během sledovaného období nevyskytly jiné projevy IgG4 asociované nemoci.

Diskuse

Diagnóza autoimunitní pankreatitidy se v posledních letech dostala do povědomí gastroenterologů i specialistů jiných odborností jako součást IgG4 asociované nemoci. Epidemiologie tohoto onemocnění v České republice není známa. V Japonsku, odkud tradičně pochází nejvíce dat ohledně AIP, se prevalence odhaduje na 4,6 případů na 100 000 obyvatel, roční incidence 1,4/100 000 [11]. AIP 1. typu je celosvětově častější, v Asii se vyskytuje téměř výhradně, v Evropě a Spojených státech amerických představuje více než 80 % případů [12,13]. O frekvenci tohoto onemocnění v ČR můžeme zprostředkovaně usuzovat z několika prací. Při analýze výskytu AIP v resekátech slinivky po operaci pro suspektní karcinom byla tato histologicky identifikována u 5,1 % případů [14]. Další česká práce z roku 2008 uvádí

Obr. 3. Endoultrasonografie. A – zvětšená hlava pankreatu, difúzně hypoechogenní parenchym pankreatu (PP), nerozšířený hlavní pankreatický vývod (PD), „kolejničkový“ reflex duodenobiliárního drénu v choledochu (DBD) **B** – tělo pankreatu – hypoechogenní difúzně edematózní parenchym pankreatu (PP), štíhlý hlavní pankreatický vývod (PD), lienální vena (VL) a a. mesenterica superior (AMS)

vyskyt AIP u 4,7 % pacientů z jednoho pracoviště, u nichž byla původně diagnostikována jako idiopatická chronická pankreatitida [15].

Symptomatologie autoimunitní pankreatitidy může být různá. Nejtypičtější akutní manifestací je vznik obstrukčního ikteru, který může být nebolestivý nebo spojen jen s mírnou epigastrickou bolestí. Příznaky typické pro akutní pankreatitidu jako výrazné abdominální a zvýšení sérové amylázy nad 3násobek normy jsou pozorovány spíše u AIP 2. typu, i když ani zde nejsou pravidlem [14]. U AIP 1. typu mohou být postiženy i jiné orgány v rámci systémové IgG4 asociované nemoci (sklerotizující cholangitida, sklerotizující sialoadenitida – retroperitoneální fibróza, tyreoiditida, tubulointersticiální nefritida, pneumonitida atd.). Jejich přítomnost je důležitým vodítkem pro stanovení správné diagnózy [1]. Bolest typu biliární koliky, která se objevila u naší pacientky, není typická. Možným vysvětlením je coincidence s cholelitiázou.

AIP 1. typu nejčastěji postihuje muže staršího věku, maximum incidence je mezi 6. a 7. dekádou. U AIP 2. typu jsou pacienti průměrně o 10 let mladší [13]. Navzdory tomu není neobvyklé, že se onemocnění diagnostikuje i u mladých dospělých, jak tomu bylo v našem případě. Jsou dokonce popsány i případy manifestace nemoci v dětském věku.

Zobrazení parenchymu slinivky v akutním stadiu nemoci vykazuje charakteristický obraz při vyšetření USG, CT či MRI. Při CT zobrazení bývá klasicky pankreas difúzně zvětšen, se setřelou lobulární strukturou, „sausage-like“ tvaru, hladkých okrajů a může být patrně hypodenzní (na MRI hyposignální na T2 vážených obrazech) „halo“ kolem pankreatu. Typické je snížené sycení žlázy kontrastní látkou proti zdravému pankreatu v arteriální fázi [17]. Méně častý je fokální otok parenchymu nebo hypodenzní pankreatická masa (tumor), o to větší však činí diagnostické rozpaky. Peripankreatický prosak či tekutinové kolekce nepatří do obrazu AIP. Pro stanovení diagnózy AIP je důležité i zobrazení pankreatického vývodu (pomocí endoskopické retrográdní pankreatikografie – ERP či pankreatikografie pomocí MRI – MRP). Patognomická je dlouhá rovná striktura větší než třetina celkové délky nebo vícečetné striktury, bez prestenotické dilatace či dilatace postranních větví vycházejících z postiženého úseku [1]. Ze sérologických markerů bývá u AIP pozorováno zvýšení celkových IgG, podtřídy IgG4, z autoprotilátek ANA či RF. I když elevace IgG4 je charakteristickým znakem AIP 1. typu, není zcela specifická. Byly pozorovány zvýšené hodnoty IgG4 u pankreatického [18–20] i cholangiogenního karcinomu [21] a některých dalších patologií. Pro diagnózu AIP je signifikantní elevace IgG4 nad 2násobek normy [1]. Za pozornost stojí, že existuje i séronegativní forma AIP 1. typu (s neprokazatelným signifikantním zvýšením sérového IgG4) [22]. Do diagnostického algoritmu patří i vyšetření CA 19–9.

Stanovení diagnózy AIP 1. typu v kazuistice je v souladu diagnostickými kritérii dle mezinárodního konsenzu (ICDC) [1]. Tyto jsou pro AIP 1. typu shrnuty v tab. 1 a 2.

Jak je patrné z popisu případu, podkladem pro definitivní diagnózu byly typické změny parenchymu slinivky v zobrazení CT a EUS a nález zvýšeného sérového IgG4 > 2násobek normy. Pankreatický vývod měl při ERP normální morfologii. U pacientky jsme neidentifikovali postižení jiných orgánů (OOI) dle uvedených kritérií. Biopsie pankreatu u pacientky provedena nebyla. Je známo, že histologické vyšetření při splnění jiných kritérií dle ICDC k stanovení definitivní diagnózy AIP 1. typu často nutné není. Na rozdíl od AIP 2. typu se správnou diagnózu AIP 1. typu bez histologického průkazu podaří stanovit až u 70 % pacientů [12]. Při jakýchkoliv atypických nálezech je ale nezbytná EUS fine needle aspirační biopsie (EUS–FNAB) k vyloučení přítomnosti onkologicky suspektních buněk.

Potvrzením diagnózy byla u pacientky dobrá odpověď na kortikoterapii. I když až 30 % AIP 1. typu může regredovat spontánně [16], kortikoterapie je obecně uznávanou léčbou u symptomatických pacientů. Až do konce roku 2016 zatím nebyl publikován jednoznačný mezinárodní konsenzus v terapeutických postupech. Iniciální dávka prednisonu je dle jednotlivých doporučení buď fixní 30–40 mg/den [12,13] nebo vypočtena z hmotnosti pacienta v dávce 0,6–1 mg/kg/den [1]. V této dávce se prednison ponechává po dobu 2–4 týdnů. ICDC [1] navrhuje zhodnocení efektu léčby pomocí zobrazovacích metod a CA19–9 po 2 týdnech kortikoterapie. Poté se denní dávka snižuje o 5 mg za týden.

Četnost relapsů po ukončení kortikoterapie se u AIP 1. typu pohybuje od 27–50 % [7–10]. Léčba relapsu obvykle probíhá analogicky s terapií první ataky, jak jsme postupovali i u našeho případu.

Vzhledem k vysokému riziku relabujícího průběhu se nabízí otázka udržovací terapie po navození remise. „Západní“ pracoviště tradičně preferovala ukončení léčby po 12 týdnech dle názoru, že riziko relapsu nepřevyšuje riziko komplikací spojených s dlouhodobou kortikoterapií [12]. V Asii je naopak narůstající evidenci podporovaný trend prodlužovat udržovací léčbu (v denní dávce 2,5–5 mg prednisonu), v současnosti jsou dokonce k dispozici data o efektu 3–5leté léčby [23]. Za alternativu kortikoterapie v udržovací léčbě je považován azatioprin v dávce 2–2,5 mg/den [16]. Zkušenosti jsou i s použitím rituximabu [24]. Výzkum se v dnešní době obrací k identifikaci prediktorů relapsů, případně prediktorů progresu AIP do chronické pankreatitidy, které by mohly vést k optimalizaci indikace a délky udržovací terapie v budoucnu.

Prediktivní hodnota monitorování sérových hodnot IgG4 zůstává nejasná. Problémem je, že po navození remise vždy nedochází k normalizaci IgG4. Naopak, u 28–42 % pacientů zůstává hladina IgG4 zvýšená i po klinickém a morfologickém zlepšení, ale jen u části z nich se vyvine relaps [7,18]. Rovněž snaha o stanovení hodnoty rizikové pro vzplanutí onemocnění je zatím neúspěšná. V recentně publikované multicentrické japonské studii byla zvolena jako možný cut-off pro predikci relapsu hodnota 2,8 g/l. Tato hodnota vycházela z dat pro riziko relapsu u jiných IgG4 asociovaných onemoc-

nění [25]. Korelace u AIP 1. typu však potvrzena nebyla [23]. Navzdory tomu by v klinické praxi narůstající sérové hodnoty IgG4 měly být signálem k častějším kontrolám, aby došlo k co nejrychlejšímu záchytu klinických a radiolo-

gických známek relapsu [18]. Z dalších studovaných prediktivních faktorů se zvýšené riziko relapsu opakovaně prokázalo u pacientů s difúzním postižením pankreatu a obstrukčním ikterem v úvodu onemocnění [23,26].

Tab. 1. Stanovení diagnózy definitivní a pravděpodobné AIP 1. typu dle International Consensus Diagnostic Criteria – ICDC [1]

důkaz	nález na parenchymu	diagnostická kritéria
diagnóza definitivní		
histologie	typický/neurčitý nález	histologicky potvrzená LPSP (úroveň 1-H)
zobrazovací metody	typický nález	jakákoliv z „non-D“ úroveň 1/úroveň 2
odpověď na kortikoterapii	neurčitý nález	2 nebo více z úroveň 1 (+ úroveň 2-D)
	neurčitý nález	úroveň 1 S/OOI + Rt nebo úroveň 1-D + úroveň 2 S/OOI/H + Rt
diagnóza pravděpodobná		
	neurčitý nález	úroveň 2 S/OOI/H + Rt

vysvětlení zkratk – viz tab. 2

Tab. 2. Úroveň 1 a úroveň 2 diagnostických kritérií dle ICDC [1]

kritérium	úroveň 1	úroveň 2
P – zobrazení parenchymu	typické difúzní zvětšení s opožděným sycením (někdy s okrajovým projasněním)	neurčitě (nebo atypické) segmentární/fokální zvětšení s opožděným sycením
D – zobrazení pankreatického vývodu (ERP)	dlouhá (> 1/3 délky hlavního vývodu) nebo vícečetné striktury bez prestenotické dilatace	segmentární/fokální zúžení bez prestenotické dilatace (průměr vývodu < 5 mm)
S – serologie OOI – postižení jiných orgánů (other organ involvement)	IgG4 > 2 násobek normy a nebo b a. histologie z extrapancreatických orgánů – přítomny nejméně 3 z následujících 1. lymfoplazmocytární infiltrace bez GEL buněk 2. storiformní fibróza 3. obliterativní flebitida 4. početní IgG4 pozitivní buňky (> 10 buněk/pole) b. radiologické nálezy – přítomen nejméně 1 z následujících 1. segmentární/vícečetné striktury žlučových cest hilárních/intrahepatických nebo choledochu mimo intrapancreatický úsek 2. retroperitoneální fibróza	IgG4 1–2 násobek normy a nebo b a. histologie z extrapancreatických orgánů včetně biopsie ze žlučových cest – přítomny obě z následujících 1. lymfoplazmocytární infiltrace bez GEL buněk 2. početní IgG4 pozitivní buňky (> 10 buněk/pole) b. klinické nebo radiologické nálezy – přítomen nejméně 1 z následujících 1. symetrické zvětšení slzních/slinných žláz 2. radiologické známky typické pro IgG4 postižení ledvin
	core cut biopsie nebo resekát – přítomny nejméně 3 z následujících 1. periduktální lymfoplazmocytární infiltrace bez přítomnosti GEL buněk 2. obliterativní flebitida 3. storiformní fibróza 4. početní IgG4 pozitivní buňky (> 10 buněk/pole)	core cut biopsie nebo resekát – přítomny 2 z následujících 1. periduktální lymfoplazmocytární infiltrace bez přítomnosti GEL buněk 2. obliterativní flebitida 3. storiformní fibróza 4. početní IgG4 pozitivní buňky (> 10 buněk/pole)
H – histologie pankreatu		
Rt – odpověď na kortikoterapii (response to therapy)	promptní (≤ 2 týdny) zlepšení dle zobrazovacích metod nebo klinická úprava extra/pancreatických příznaků	

Zkušenosti s dlouhodobým průběhem onemocnění a prognózou pacientů s AIP jsou zatím omezené. Když Yoshida et al před 20 lety předložili koncept autoimunitní pankreatitidy jako zcela nové nozologické jednotky [27], předpokládalo se, že onemocnění neprogreduje do obrazu pokročilé chronické pankreatitidy. Později se ukázalo, že morfologické změny (kalcifikace, nepravidelnosti pankreatického vývodu, atrofie žlázy) a exokrinní i endokrinní insuficience se vyvinou až u jedné třetiny pacientů do 3 let od stanovení diagnózy [7]. Důvodem je zřejmě perzistující zánětlivá reakce v pankreatu i v době klinické remise. Kalcifikace se téměř výhradně rozvíjí u AIP 1. typu (u 5–42 % pacientů). Rizikovým faktorem je relabující průběh (hlavní mechanismus u naší pacientky), konzumace alkoholu (> 50 g/den), zúžení Wirsungova či Santoriniho vývodu. Zajímavé je, že chronická forma AIP nebývá spojena s algiemi typickými pro jiné formy chronické pankreatitidy [8]. Z uvedených skutečností vyplývá i předpokládané zvýšené riziko karcinomu pankreatu u pacientů s AIP. Data o synchronně a metachronně diagnostikovaných karcinomech pocházejí z kazuistik a kohortových studií, incidence kolísá od 0 do 4,2 % při době sledování 33–75 měsíců [8]. Je dokumentováno i zvýšené riziko extrapancreatických karcinomů při IgG4 asociovaném systémovém onemocnění [28]. Z praktického hlediska je proto potřeba zvažovat riziko záměny incidentálního karcinomu za relaps onemocnění, vhodná je kontrola sérového CA 19–9 a při jakýchkoliv pochybnostech časná indikace EUS-FNAB.

Závěr

Autoimunitní pankreatitida je vzácné chronické onemocnění slinivky břišní. Nejčastěji se manifestuje nebolestivým obstrukčním ikterem a difúzním zvětšením pankreatu. Může mít i fokální charakter, proto je důležitá v diferenciální diagnostice pankreatického karcinomu. V současné době jsou k dispozici mezinárodní konsenzem schválená diagnostická kritéria pro toto onemocnění [1]. Autoimunitní pankreatitida se vyskytuje ve dvou formách. AIP 1. typu je častější, je součástí IgG4 asociované systémové nemoci a vykazuje elevaci IgG4 v séru. Tato forma onemocnění má často relabující průběh. Iniciální ataku i relaps lze úspěšně léčit kortikosteroidy. Optimální strategie predikce relapsů a dlouhodobé imunosupresivní terapie v jejich prevenci je zatím ve fázi výzkumu. V dohledné době by měl být publikován mezinárodní konsenzus pro léčbu autoimunitní pankreatitidy schválený v červnu roku 2016 na konferenci International Association of Pancreatology. Vzhledem k riziku relapsů, progresi do chronické pankreatitidy a možnosti rozvoje karcinomu pankreatu by měli být pacienti s AIP v dlouhodobé dispenzarizaci specialisty.

Tato práce vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu Diferenciální diagnostika a odhad prognózy inter-ních nemocí, ev. číslo MUNI/A/0949/2016, podpořeného

z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytl MŠMT v roce 2017.

Literatura

- Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40(3): 352–358. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182142fd2>>.
- Ditě P, Novotný I, Kianička B et al. Autoimmune pancreatitis - diagnostic consensus. *Vnitř Lék* 2015; 61(2): 114–118.
- Hirano K, Tada M, Isayama H et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut* 2007; 56(12): 1719–1724.
- Kim HM, Chung MJ, Chung JB. Remission and relapse of autoimmune pancreatitis: focusing on corticosteroid treatment. *Pancreas* 2010; 39(5): 555–560. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181c8b4a5>>.
- Kubota K, Watanabe S, Uchiyama T et al. Factors predictive of relapse and spontaneous remission of autoimmune pancreatitis patients treated/not treated with corticosteroids. *J Gastroenterol* 2011; 46(6): 834–842. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00535-011-0393-y>>.
- Sahani DV, Sainani NI, Deshpande V et al. Autoimmune pancreatitis: disease evolution, staging, response assessment, and CT features that predict response to corticosteroid therapy. *Radiology* 2009; 250(1): 118–129. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2493080279>>.
- Maire F, Le Baleur Y, Rebours V et al. Outcome of patients with type 1 or 2 autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(1): 151–156. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.314>>.
- Ikeura T, Miyoshi H, Shimatani M et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2016; 22(34): 7760–7766. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i34.7760>>.
- Maruyama M, Watanabe T, Kanai K et al. Autoimmune pancreatitis can develop into chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 77. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-9-77>>.
- Takuma K, Kamisawa T, Tabata T et al. Short-term and long-term outcomes of autoimmune pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23(2): 146–152.
- Kanno A, Masamune A, Okazaki K et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas* 2015; 44(4): 535–539. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0000000000000325>>.
- Sah RP, Chari ST. Autoimmune pancreatitis: an update on classification, diagnosis, natural history and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14(2): 95–105. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11894-012-0246-8>>.
- Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut* 2013; 62(12): 1771–1776. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303617>>.
- Macinga P, Malušková J, Oliverius M et al. Autoimmune pancreatitis in patients resected for focal pancreatic lesion – First results. *Gastroenterol Hepatol* 2014; 68(4): 340–345.
- Ditě P, Novotný I, Trnka J et al. Autoimmune pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22(1): 131–143. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2007.10.014>>.
- Sugumar A. Diagnosis and management of autoimmune pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41(1): 9–22. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2011.12.008>>.
- Chari ST, Takahashi N, Levy MJ et al. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(10): 1097–1103. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2009.04.020>>.
- Sah RP, Chari ST. Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;

- 23(1): 108–113. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283413469>>.
19. Raina A, Krasinskas AM, Greer JB et al. Serum immunoglobulin G fraction 4 levels in pancreatic cancer: elevations not associated with autoimmune pancreatitis. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132(1): 48–53. Dostupné z DOI: <[http://dx.dpo.org/10.1043/1543-2165\(2008\)132\[48:SIGFLI\]2.0.CO;2](http://dx.dpo.org/10.1043/1543-2165(2008)132[48:SIGFLI]2.0.CO;2)>.
20. Bojková M, Dítě P, Dvořáčková J et al. Immunoglobulin G4, autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis* 2015; 33(1): 86–90. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000368337>>.
21. Oseini AM, Chaiteerakij R, Shire AM et al. Utility of serum immunoglobulin G4 in distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 54(3): 940–948. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.24487>>.
22. Balasubramanian G, Sugumar A, Smyrk TC et al. Demystifying seronegative autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* 2012; 12(4): 289–294. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2012.05.003>>.
23. Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K et al. Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients. *J Gastroenterol* 2017 Jan 6 (on-line). Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00535-016-1302-1>>.
24. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut* 2013; 62(11): 1607–1615. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302886>>.
25. Culver EL, Sadler R, Simpson D et al. Elevated Serum IgG4 Levels in Diagnosis, Treatment Response, Organ Involvement, and Relapse in a Prospective IgG4-Related Disease UK Cohort. *Am J Gastroenterol* 2016; 111(5): 733–743. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2016.40>>.
26. 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(1): 140–148; quiz e12–e13. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.03.054>>.
27. 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(7): 1561–1568.
28. Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya T et al. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 2012; 22(3): 414–418. Dostupné z DOI: <<http://dx.dpo.org/10.1007/s10165-011-0520-x>>.

MUDr. Alena Ondřejková

✉ ondrejкова@fnusa.cz

Gastroenterologické oddělení II. interní kliniky LF MU a FN u sv. Anny v Brně

www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 27. 2. 2017

Přijato po recenzi 18. 3. 2017