

Chronická pankreatitida – etiologická klasifikace a diagnostická kritéria

P. Dítě

Interní gastroenterologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

Souhrn: Současná etiologická klasifikace rozděluje chronickou pankreatitidu na formu toxonutritivní, u níž je hlavním činitelem alkohol, formu idiopatickou geneticky indukovanou, autoimunitní, formu recidivující a obstruktivní. Je evidentní, že rozdílná etiologie onemocnění je spojena s rozdílnými nálezy histomorfologickými. Jejich znalost je zásadně důležitá jak pro cílenou terapii, tak pro posouzení vývoje nemoci. Přestože je chronická pankreatitida stále definována jako chronický, trvale progredující proces fibrotizace žlázy, bylo prokázáno, že právě díky jiné histomorfologii žlázy, např. chronická autoimunitní forma se chová zcela jinak v průběhu terapie kortikoidy než forma alkoholem indukovaná nebo forma obstruktivní. Zdá se, že bude třeba v brzké budoucnosti definici nemoci, jak ji uvádíme dnes, pozměnit a změnit stávající diagnostické a následně léčebné algoritmy.

Klíčová slova: chronická pankreatitida – idiopatická forma – autoimunitní forma

Chronic pancreatitis – etiological classifications and diagnostic criteria

Summary: Current etiological classifications divide chronic pancreatitis into a toxo-nutritive form where the main agent is alcohol, and an idiopathic genetically induced form, an auto-immune form, and a recidivistic and obstructive form. It is clear that the different etiologies of the illness are associated with different histological findings. Knowledge of these is vitally important for targeted therapy and assessment of the progress of the disease. Even though chronic pancreatitis is still defined as a chronic, long-standing progressive process of fibrosis of the gland, it has been shown that precisely due to histological differences in the morphology of the gland, the chronic autoimmune form behaves completely differently during corticoid therapy than the alcohol-induced form or the obstructive form. It seems that in the near future it will be necessary to change the definition of the illness as we know it today and change the existing algorithms for diagnosis and subsequent therapy.

Key words: chronic pancreatitis – idiopathic form – autoimmune form

Úvod

Chronická pankreatitida patří mezi onemocnění, u je nichž časná diagnostika stále obtížná a terapie spočívá především v ovlivňování symptomů nemoci. S jistou nadsázkou lze tvrdit, že v současné době je chronická pankreatitida nemocí, kterou můžeme léčit, ale stále neumíme plně vyléčit.

Epidemiologická data ukazují, že výskyt chronické pankreatitidy je geograficky odlišný. Ve střední Evropě je incidence nemoci uváděna v rozmezí 7–10 nově diagnostikovaných případů na 100 000 obyvatel za kalendářní rok, zatímco ve Skandinávii je incidence v rozmezí 10–23 nových případů/100 000 obyvatel/rok [1]. Uvedené

odlišnosti jsou zapříčiněny jistě zvyklostmi dietetickými, mezi které nepochybně patří konzumace alkoholu, ale i druhem a zpracováním potravin a významnou roli hraje výbava genetická [2].

Klasifikace

Obvyklá klasifikace chronické pankreatitidy nemoc rozděluje na chronickou pankreatitidu alkoholickou, biliární, hereditární a idiopatickou [3], avšak jen menší množství osob s akutní biliární pankreatitidou přechází do chronické formy, díky obstrukci pankreatického vývodu jizvou, vzniklou v důsledku zhojené akutní pankreatitidy. Od roku 1983 do roku 2001 byly publikovány celkem 4 klasifikační

systémy chronické pankreatitidy – Marseillské klasifikace z let 1983, 1984 a 1988 [4,5] a klasifikace označovaná jako Cambridžská klasifikace z roku 1984 [6], využívající zpočátku diagnostická kritéria změn exokrinní pankreatické funkce, tj. funkčních testů zevní pankreatické sekrece, později kombinace změn exokrinní pankreatické sekrece a změn morfologie žlázy, a to vše ve vztahu k etiologickým faktorům. S těmito faktory pracovaly výše zmíněné Marseillské klasifikace. Cambridžská klasifikace byla založena na změnách morfologických – posuzován byl pankreatický vývodní systém, včetně sekundárních větví pankreatického vývodu a přítomnost cystoidů, zjištěných pomocí zobrazovacích

metod (endoskopické retrográdní cholangiopankreatografie, břišní sonografie a vyšetření počítačovou tomografií).

V roce 2001 byla Etemadem a Whitcombem [2] publikována práce, která přináší nový pohled na rizikové etiologické faktory chronické pankreatitidy a která je odrazem našich současných poznatků o etiologických faktorech, vedoucích ke vzniku chronické pankreatitidy. Právě znalost etiologie onemocnění má zásadní význam pro pochopení změn, které etiologicky rozdílné chronické pankreatitidy provází, s možností zaujmout jak diagnosticky, tak terapeuticky optimální strategii.

Klasifikace označená jako TIGAR-O rozděluje etiologicky chronickou pankreatitidu do šesti skupin:

T – toxonutritivní etiologie

I – idiopatická forma

G – geneticky indukovaná forma

A – autoimunitní forma

R – recidivující forma

O – obstruktivní forma

Toxonutritivní forma

Toxonutritivní forma chronické pankreatitidy je nejčastější formou v průmyslově vyspělých zemích a hlavním etiologicky rizikovým faktorem je alkohol [4,7]. V naší studii, která se týkala epidemiologie výskytu chronické pankreatitidy v regionu jižní Moravy, jsme prokázali, že alkohol je etiologickým faktorem u 3/4 všech osob s chronickou pankreatitidou.

Do této etiologické skupiny např. patří i pankreatitida uremická, identifikovaná morfologicky již v roce 1947 Baggenstossem, nebo nutričně indukovaná chronická pankreatitida, známá např. z asijských zemí, jako je např. Indie.

Obstruktivní forma

Obstruktivní forma chronické pankreatitidy patří mezi formu podrobně morfologicky a klinicky popisovanou. Jejím principem je vznik přetlaku v sekundárních větvích pankreatického

vývodu, při omezení volného odtoku pankreatického sekretu do duodena. Vznikla hypertenze v pankreatickém vývodu, především však v jeho sekundárních a terciálních větvích, vede ke vzniku tkáňové ischemie, liberalizaci volných kyslíkových radikálů a k oxidativnímu stresu. Oxidativní stres indukuje kaskádu cytokinů, dochází k aktivaci pankreatických hvězdčovitých buněk, indukujících fibrogenézi jako základní matrix morfologických změn žlázy ve smyslu chronické pankreatitidy. Vůči této teorii jsou námitky, protože práce v experimentu nepotvrdily, že by drenáž pankreatických vývodných cest ovlivňovala vývoj změn. Bohužel tyto práce hodnotí zcela izolovaně jen některé ze změn, ke kterým při obstrukci pankreatického vývodu dochází.

Idiopatická forma

Idiopatická chronická pankreatitida tvoří, dle starších údajů, až 15 % všech chronických pankreatitid [8,9]. V současné době se zdá, že toto číslo je nižší a činí asi 5–9 % všech chronických pankreatitid. V podstatě sem zařazujeme všechny chronické pankreatitidy, u nichž lze s jistotou v etiologii vyloučit alkohol a u nichž nebyly prokázány žádné další známé faktory, vedoucí ke vzniku onemocnění. Z klinického pohledu je nemoc dobře definována a dělena na onemocnění mladých osob a onemocnění starších jedinců. U mladých osob se choroba projevuje recidivujícími pankreatickými bolestmi, často však bez porušené exokrinní pankreatické funkce, u starších osob (po 60. roce věku) jsou změny morfologie, posuzované dle pankreatického vývodného systému, velmi výrazné, exokrinní pankreatická funkce je významně snížena [8], ale průběh nemoci je až nebolestivý.

Autoimunitní forma

Nepochybně nejzajímavější etiologickou formou chronické pankreatitidy je forma autoimunitní chronické pankreatitidy, poprvé popsána v roce 1995

Yoshidou [10]. Nelze ovšem opomenout, že již v roce 1961 popsal Sarles [11] případ nemocné, která měla zjištěny typické znaky chronické pankreatitidy, avšak etiologický faktor nebyl identifikovatelný, ale jako zajímavý byl uveden nález vysoké hypergamaglobulinemie.

Tento nález vyvolal podezření o existenci autoimunitního faktoru v etiologii pankreatitidy. V posledních letech byla popsána řada případů autoimunitní pankreatitidy především z Asie, v Evropě větší sestavy nemocných byly publikovány především italskými autory [12].

Prevalence autoimunitní pankreatitidy 5,4 % byla popsána korejskými autory [13], prevalence v Itálii je uváděna 6,0 % a ve studii z Japonska 4,6 % [14]. Všechny tyto práce uvádějí soubory v průměru 20 jedinců s autoimunitní pankreatitidou. Autoimunitní pankreatitida postihuje především muže – poměr muži/ženy je 9:2, klinicky se projevuje především u starších osob, průměrný věk je uváděn např. v práci Kamisawy [15] 68,3 roku (29–83 let). Zvláštností onemocnění je jeho klinický průběh, symptomově nevýrazný, ataky bolestí jsou spíše zvláštností, nemocní mnohem častěji uvádějí tzv. „břišní diskomfort“. Může být přítomný obstrukční typ ikteru, který je způsoben zánětlivou stenózou ductus choledochus v intrapancreatické části jeho průběhu. Autoimunitní pankreatitida je v naprosté většině případů diagnostikována s dalšími autoimunitními onemocněními, jako je primární sklerotizující cholangitida, autoimunitní hepatitida, Sjögrenův syndrom a podobně [16,17]. Vzácností není exokrinní pankreatická nedostatečnost a diabetes mellitus 2. typu, jiní autoři uvádějí vztah mezi diabetem typu 1A a autoimunitní pankreatitidou.

V diagnostice autoimunitní pankreatitidy jsou nejčastěji používána tzv. kritéria japonská [14], mezi která patří:

- difuzní nebo segmentární změny průsvitu pankreatického vývodu, postihující více než 1/3 pankreatu a difuzní nebo nepravidelná zvětšení pankreatické masy při vyšetření ultrazvukovým, počítačovou tomografií nebo magnetickou rezonancí (kritérium 1),
- vysoká sérová hladina gamaglobulinů, nebo IgG a přítomnost některých protilátek, jako revmatoidního faktoru, antinukleárního faktoru (kritérium 2),
- známky interlobulární fibrózy a přítomnost infiltrace lymfocyty, plazmatickými buňkami v oblasti periduktální, s tvorbou lymfoidních folikulů (kritérium 3),
- pro pravdivost diagnózy musí být splněno kritérium 1 s kritériem 2 anebo kritérium 1 s kritériem 3

Tato základní kritéria byla v posledních letech doplněna např. o stanovení IgG4-imunoglobulinu, o specifikaci morfologických změn pankreatického vývodu, resp. pankreatické textury při použití vyšetření ERCP, endosonografií, kontrastním CT vyšetření a vyšetření magnetickou rezonancí v T1 váženém obrazu [18,19,20]. Snaha maximálního zpřesnění diagnostických kritérií onemocnění vyústila ve vznik klasifikace označené jako HISORT (Histology, Imaging, Serology, other Organ involvement and Response to steroid therapy). Tato klasifikace, vytvořená ve Spojených státech amerických, významně prosazuje provedení pankreatické biopsie a zhodnocení výše uvedených histologických změn, včetně přítomnosti CD4/CD8 elementů.

Z uvedených faktů vyplývá, že vzhledem k nejednotnosti hodnocení diagnostických kritérií autoimunitní pankreatitidy je obtížné porovnání výsledků některých studií. Na druhé straně dle našich zkušeností je řada osob s autoimunitní formou pankreatitidy zbytečně operována jako by trpěli formou obstrukční, protože stav nebyl dobře zhodnocen, resp. na

formu onemocnění nebylo pomýšleno, a proto nebyla terapie kortikoidy indikována.

Zvláštností chronické autoimunitní pankreatitidy je terapie kortikoidy. Pozitivní odezva na terapii kortikoidy je v podstatě jedním z kritérií, že se skutečně o formu autoimunitní pankreatitidy jedná. Při této léčbě dochází k úpravě laboratorních symptomů, avšak u části osob není úplné vymizení symptomů pozorováno.

V našem souboru 128 vyšetřených osob se známkami chronické pankreatitidy (endosonografie, CT vyšetření, eventuálně ERCP vyšetření), u nichž byla vyloučena alkoholová etiologie nemoci a rovněž byla vyloučena genetická etiologie stanovením mutace SPINK 1, PRSS1 a CFTR, tj. tyto nemocní byli vedeni pacienti s idiopatickou formou onemocnění, jsme prokázali autoimunitní pankreatitidu při použití japonských kritérií u 6 osob, tj. v 4,7 %. Terapie kortikoidy byla započata u 4 nemocných, u všech došlo k úpravě laboratorních parametrů, pokud jde o symptomy, jejich intenzita se zmírnila, ale ani jedna z léčených osob nebyla zcela asymptomatická [20].

Chronická pankreatitida je stále definována jako trvale progresivní choroba, při níž je postupně parenchym žlázy nahrazován vazivem, a důsledkem je vznik nejprve exokrinní a v terminálním období nemoci i endokrinní pankreatické nedostatečnosti. Je tedy otázkou, proč pankreatická fibrotizace je procesem ireverzibilním, na rozdíl od fibrotizace jaterní, ovlivnitelné medikamentózní terapií – léčbou interferonem [22,23].

U nemocných s chronickou pankreatitidou byla prokázáno, že v průběhu onemocnění dochází k významnému poškození buněk epitelu pankreatických vývodů, významně je změněna bazální membrána epitelálních buněk, kde dochází k zmnožení lamininu a kolagenu typ IV. Tyto změny na úrovni bazální membrány byly potvrzeny elektronovou mikroskopií. Histo-

logické a obecně morfologické nálezy vysvětlují, proč jedním z průvodních znaků u osob s chronickou pankreatitidou je nedostatečná sekrece bikarbonátů po sekretinové stimulaci, proč dilatace pankreatického vývodu, včetně sekundárních větví a přítomnost intraduktálních kaménků jsou, vzhledem k výše popsaných změnám, změnami ireverzibilními [24].

Obstrukční forma

U obstrukční chronické pankreatitidy jsou rovněž identifikovatelné změny morfologie žlázy i změny její funkce, které ale po odstranění obstrukce, z pohledu exokrinní pankreatické funkce, se mohou příznivě zlepšit.

Závěr

Autoimunitní forma chronické pankreatitidy je charakterizována morfologicky difuzním nebo fokálním zvětšením žlázy, difuzně rozloženými změnami průsvitu pankreatického vývodu a výraznou lymfocytární infiltrací. Tyto změny nemají svůj původ ve změnách indukujících poškození morfologie buněčných struktur vývodního pankreatického systému. U autoimunitní pankreatitidy jsou popsány morfologické změny způsobeny buněčnou infiltrací parenchymu žlázy. Jak buňky epitelu pankreatických vývodů, tak architektura bazální membrány jsou proto intaktní. Proto změny struktury a exokrinní pankreatické funkce jsou ovlivnitelné léčbou steroidy, pro což existuje řada důkazů v současné literatuře [17,25]. Je tedy otázkou, zda definice chronické pankreatitidy jako nemoci s trvalou progresí, při níž postupná ztráta parenchymu žlázy vede k ireverzibilní exokrinní a terminální i endokrinní pankreatické nedostatečnosti, je oprávněná. Protože chronická pankreatitida není uniformní jednotkou jak z pohledu etiologie, tak morfologických změn žlázy, dovolují si tvrdit, že definice chronické pankreatitidy, jak byla výše uvedena, v podstatě již neplatí, alespoň některé formy nemoci jsou více než úspěšně

léčitelné až s možnou regresí morfologických i funkčních změn.

Toto konstatování je ovšem limitováno našimi možnostmi exaktní diagnostiky pankreatického onemocnění. Platí, že nejčasnější stadia chronické pankreatitidy mají morfologicky změny vyjádřeny jen minimálně a zobrazovacími metodami jsou tyto změny samozřejmě neprůkazné. Avšak postupný vývoj nemoci vede k průkazu morfologických změn jak na vývodném pankreatickém systému, tak v textuře pankreatického parenchymu, avšak tyto změny nemusí nijak korespondovat se symptomy klinickými od nevýznamnému břišního diskomfortu až po velmi silnou pankreatickou bolest. Je třeba si uvědomit, že první změny pankreatu u osob s alkoholovou formou nemoci se odehrávají na úrovni pankreatických acinárních buněk, nikoliv pankreatických vývodů, které v diagnostice pankreatitidy nejčastěji zobrazujeme a hodnotíme. U klinicky asymptomatických alkoholiků lze při histologickém vyšetření nalézt snížené množství zymogenních granulí, dilataci endoplazmatického retikula, cytoplazmatické tukové inkluze, abnormality morfologie a funkce mitochondrií a nápadný vzestup lysozomů [26]. Z praktického hlediska je právě identifikace těchto změn tím, co označujeme jako časné a reverzibilní stadium nemoci. Problémem ovšem je, jak tyto časné změny identifikovat. Žádná z používaných zobrazovacích metod (břišní sonografie, endosonografie, počítačová tomografie anebo změny vývodu znázorňující ERCP nebo magnetická rezonance) [27] toto nedokáže, přesto však kombinace těchto metod, eventuálně doplněná o hodnocení exokrinní funkce pankreatu sekretinovým testem, jsou tím, s čím pankreatologická diagnostika aktuálně disponuje [18,28]. Není tedy divu, že v posledních letech je velmi sledovanou oblastí pankreatologie problematika identifikace tzv. „optimálních kritérií“ diagnostiky chronické pankreatitidy.

Chronická pankreatitida není jen chorobou, která významně ovlivňuje kvalitu života nemocných, ale je i nemocí, která patří mezi významné rizikové faktory vzniku pankreatického karcinomu [29–32]. I proto je časná diagnostika chronické pankreatitidy v posledních letech neobyčejně intenzivně sledovaným tématem.

Literatura

1. Dítě P, Starý K, Novotný I et al. Incidence of chronic pancreatitis in Czech republic. *Europ J Gastroent Hepatol* 2001; 13: 749–750.
2. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: Diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682–707.
3. Sarles H, Adler G, Dani R et al. The pancreatitis classification of Marseilles-Rome 1998. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 641–642.
4. Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 756–759.
5. Singer MV, Gyr K, Sarles H. Revised classification of pancreatitis: Report of the Second international symposium on the classification of pancreatitis in Marseille, France, March 28–30 1984. *Gastroenterology* 1985; 89: 683–685.
6. Sarner M, Cotton PB. Definitions of acute and chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol* 1984; 13: 865–870.
7. Apte MV, Haber PS, Norton ID et al. Alcohol and the pancreas. *Addict Biol* 1998; 3: 137–150.
8. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 1481–1487.
9. Lankisch PG. Natural course of chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2001; 1: 3–14.
10. Yoshida K, Toki F, Takuchi T et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561–1568.
11. Sarles H, Sarles JC, Camatte R et al. Chronic inflammatory sclerosing of the pancreas – An autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961; 6: 688–698.
12. Sahani DV. Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology* 2004; 233: 345–352.
13. Kim KP. Autoimmune chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1605–1616.
14. Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut* 2002; 51: 1–4.
15. Kamisawa T, Egawa N, Inokuma S et al. Morphological changes after steroid therapy in autoimmune pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 1154–1158.
16. Horiuchi A, Kawa S, Akamatsu T et al. Characteristic pancreatic duct appearance in autoimmune chronic pancreatitis: A case report and review of the Japanese literature. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 200–263.
17. Ito T, Nakano I, Koyanagi S et al. Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity: Three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1458–1468.
18. Kahl S, Glasbrenner B, Leodolter A et al. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: A prospective follow-up study. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 507–511.
19. Wallace MB, Hawes RH. Endoscopic ultrasound in the evaluation and treatment of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2001; 23: 26–35.
20. Dítě P, Ševčíková A, Novotný I et al. Autoimmune pancreatitis in Czech republic. – Czech and Slovak Gastroenterol and Hepatol 2007 (v tisku).
21. Otsuki M. Chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2004; 4: 28–41.
22. Yagura M, Murai S, Kojima H et al. Changes of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients with no response to interferon – alpha therapy: Including quantitative assessment by a morphometric method. *J Gastroenterol* 2000; 35: 105–111.
23. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 517–524.
24. Kloppel G, Luttges J, Löhr M et al. Autoimmune pancreatitis: pathological, clinical and immunological features. *Pancreas* 2003; 27: 14–19.
25. Furukawa N, Muranaka T, Yasumori K et al. Autoimmune pancreatitis: Radiologic findings in three histologically proven cases. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22: 880–883.
26. Pitchumoni CS, Glasser M, Saran RM et al. Pancreatic fibrosis in chronic alcoholics and nonalcoholics without clinical pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 382–388.

27. Sica GT, Miller FH, Rodriguez G et al. Magnetic resonance imaging in patients with pancreatitis: Evaluation of signal intensity and enhancement changes. *J Magn Reson Imaging* 2002; 15: 275–284.

28. Novotný I. Endoskopická sonografie v diagnostice časně chronické pankreatitidy. *Vnitř Lék* 2000; 46: 704–708.

29. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G et al. Pancreatitis and the risk of

pancreatic cancer: International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 1433–1437.

30. Ekbom A, McLaughlin JK, Karlsson BM et al. Pancreatitis and pancreatic cancer: A population-based study. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 625–627.

31. Talamini G, Falconi M, Bassi C et al. Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1253–1260.

32. Chari ST, Mohan V, Pitchumoni CS et al. Risk of pancreatic carcinoma in tropical calcifying pancreatitis: An epidemiologic study. *Pancreas* 1994; 9: 62–66.

prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: pdite@med.muni.cz

Doručeno do redakce: 16. 2. 2007

www.kardiologickarevue.cz