

Autoimunitní pankreatitida a IgG pozitivní sklerotizující cholangitida

P. Dítěl¹, I. Novotný², J. Lata³, M. Růžička⁴, E. Geryk¹, B. Kianička⁵

¹ Lékařská fakulta MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Aleš Hep, CSc.

² Masarykův onkologický ústav Brno, ředitel prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

³ Lékařská fakulta Ostravské univerzity Ostrava, děkan doc. MUDr. Arnošt Martínek, CSc.

⁴ Sheikh Khalifa Med. City – Cleveland Clinic, Abu Dhabi, U.A.E.

⁵ Gastroenterologické oddělení II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Sklerotizující cholangitida je v podstatě heterogenním onemocněním. Sklerotizující cholangitida bez známé příčiny je označena zkratkou PSC. PSC postihuje extra- i intrahepatické žlučové cesty, a protože se jedná o trvale progredující fibrózní stav, končí vznikem jaterní cirhózy. Onemocnění je často spojeno se vznikem cholangiokarcinomu s idiopatickými střevními záněty. Jeho kauzální terapie neexistuje, indikována je jaterní transplantace. IgG4 cholangitida se v řadě znaků od PSC odlišuje. Tato forma je, na rozdíl od PSC, spojena s autoimunitní pankreatitidou (AIP), resp. s dalšími IgG4 sklerotizujícími onemocněními. Anatomicky je většinou postižena distální část ductus choledochus. Ikterus je, na rozdíl od PSC, častým znakem AIP. Histologický obraz je rovněž typický – je popsána výrazná lymfoplazmatická infiltrace stěny žlučového s abundancí přítomností IgG4 ve stěně žlučového, charakteristickou je rovněž lymfoplazmatická infiltrace s fibrózou periportálně a přítomností obliterujících flebitid. Typický je však intaktní biliární epitel. IgG4 lze diagnostikovat i bez současné přítomnosti AIP. IgG4 sklerotizující cholangitida je stav reagující promptně na podávání steroidů. V současné době není pochyb, že IgG4 sklerotizující cholangitida je zcela odlišným onemocněním od klasické primární sklerotizující cholangitidy. Z praktického pohledu je nutno na tato onemocnění myslet, protože: a) AIP se léčí kortikoidy a ne zbytečně chirurgicky, b) IgG4 sklerotizující cholangitidu vesměs úspěšně léčíme kortikoidy a nemoc není, oproti PSC, rizikovým faktorem vzniku cholangiokarcinomu.

Klíčová slova: autoimunitní pankreatitida – IgG4 sklerotizující cholangitida – IgG4-Related Sclerosing Disease

Autoimmune pancreatitis and IgG-positive sclerosing cholangitis

Summary: Sclerosing cholangitis is a heterogenous disease. Sclerosing cholangitis with an unknown cause is abbreviated PSC. PSC affects extra- as well as intra-hepatic bile ducts and since this is a permanently progressing fibrous condition, it leads to liver cirrhosis. The disease is often associated with a development of cholangiocarcinoma and idiopathic intestinal inflammation. Causal therapy does not exist; liver transplantation is indicated. IgG4 cholangitis differs from PSC in a number of features. This form is, unlike PSC, linked to autoimmune pancreatitis (AIP) as well as other IgG4 sclerosing diseases. Anatomically, distal region of ductus choledochus is most frequently involved. Icterus is, unlike in PSC, a frequent symptom of AIP. There also is a distinctive histological picture – significant lymphoplasmatic infiltration of the bile duct wall with abundance of IgG4 has been described, lymphoplasmatic infiltration with fibrosis in the periportal area and the presence of obliterating phlebitis is also typical. However, intact biliary epithelium is a typical feature. IgG4 can be diagnosed even without concurrent presence of AIP. IgG4 sclerosing cholangitis is a condition sensitive to steroid therapy. At present, there is no doubt that IgG4 sclerosing cholangitis is a completely different condition to primary sclerosing cholangitis. From the clinical perspective, these diseases should be differentiated in every clinician's mind as (a) AIP is treated with corticosteroids and not with an unnecessary surgery, (b) IgG4 sclerosing cholangitis is mostly successfully treated with corticosteroids and the disease is not, unlike PSC, a risk factor for the development of cholangiocarcinoma.

Key words: autoimmune pancreatitis – IgG4 sclerosing cholangitis – IgG4-Related Sclerosing Disease

V roce 1995 popsali Yoshida et al [1] poprvé zvláštní formu pankreatitidy, označenou jako „autoimunitní pankreatitida“ (autoimmune induced pancreatitis – AIP). Mezi charakteristické znaky této formy pankreatitidy patří vysoká sérová hladina IgG4 a až abundanční obsah IgG4 v tkáni pankreatu. Dalším znakem AIP je přítomnost řady extrapancreatických onemocnění jako sklerotizující cholangitida, retroperito-

neální fibróza, sklerotizující sialoadenitida, jejichž charakteristickým znakem je, kromě lymfoplazmatické buněčné infiltrace, vysoká pozitivita IgG4 plasmatických buněk [2–4]. Jak AIP, tak IgG4 pozitivní extrapancreatické léze reagují pozitivně na léčbu kortikoidy [5–7]. Sami jsme popsali IgG4 pozitivní mastitidu a AIP, při které léčba kortikoidy zcela normalizovala nálezy a vedla zřejmě k trvalému vymizení mastitid [8].

Tyto uvedené skutečnosti vedly logicky ke vzniku nové klinické jednotky, označené jako IgG4-Related Sclerosing Disease [9].

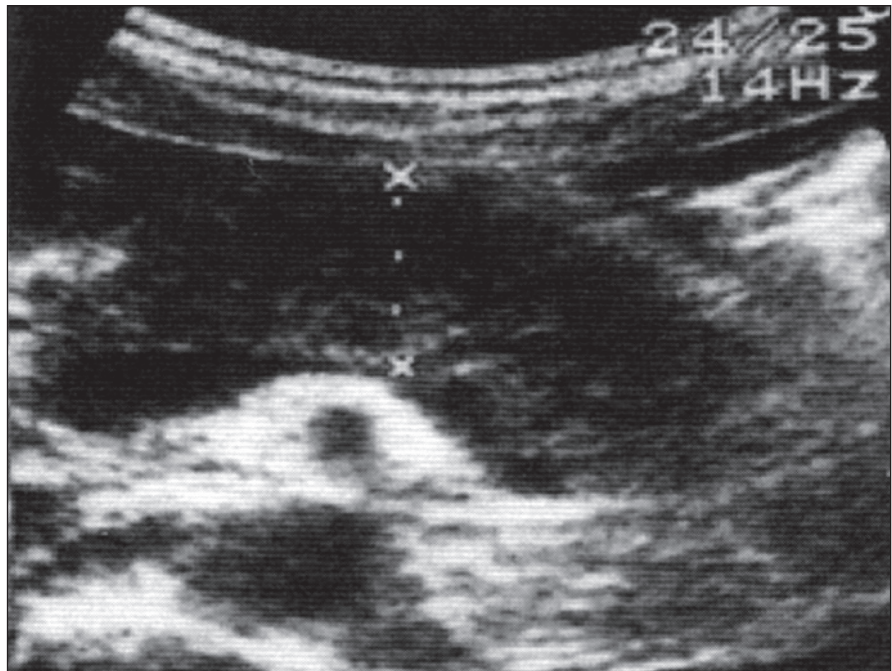
IgG4-Related Sclerosing Disease je charakterizována jako systémové onemocnění s extenzivní přítomností IgG4 plasmatických buněk a T-lymfocytární infiltrace různých orgánů. Klinická manifestace je zřejmá při postižení pankreatobiliárních cest, žlučníku,

slinných žláz, ledvin, retroperitonea, plic a prostaty, u naší nemocné i při postižení prsu. Z tohoto pohledu je třeba zdůraznit, že AIP není prostou „klasickou“ pankreatitidou, ale specifickým onemocněním pankreatu se znaky sklerotizace za přítomnosti IgG4. Na druhou stranu, přestože většinou jsou výše uvedená onemocnění spojena s nálezem AIP, jsou popsány případy, kdy tato IgG4 sklerotizující onemocnění tvoří samostatnou jednotku, tj. bez současného postižení pankreatu.

Multifokální sklerotické postižení je v klinice poměrně vzácným fibroproliferativním sklerotickým postižením s různou manifestací dle postiženého orgánu (slinná žláza, sklerotizující cholangitida, Riedlova struma nebo fibrotický orbitální pseudotumor) [10], ale od skupiny IgG4 sklerotizujících onemocnění se tyto nemoci, přes nepochybné podobnosti histopatologické, odlišují nepřítomností lymfoplazmatické infiltrace, přítomností IgG4 a obliterativními flebitidami.

Autoimunitní pankreatitida

Charakteristickým znakem AIP je masivní lymfoplazmatická infiltrace s fibrózou pankreatické tkáně. Nemoc postihuje především muže a její diagnostikované maximum je ve věku nad 60 let. Až u 70% osob bývá přítomný ikterus nebo subikterus, jehož příčinou je buď útlak intrapancreatické části ductus choledochus masou lymfoplazmatických buněk, anebo současně přítomná IgG4 sklerotizující cholangitida. Častým nálezem je přítomnost diabetu a exokrinní pankreatická nedostatečnost. V současnosti je AIP histomorfologicky dělena do 2 jednotek. Zatímco první forma je spojena s řadou výše uvedených mimopankreatických postižení, druhá forma, charakterizovaná neutrofilní infiltrací pankreatického vývodného epitelu, je spojena pouze se současným výskytem Crohnovy nemoci [11–13]. Málokdy provází tuto formu AIP pozitivita IgG4, a pokud jde o pohlaví



Obr. 1. Typický klobásovitý tvar celkově zvětšeného pankreatu. Pankreas „prosáklý“, celkově zvětšený, klobásovitého tvaru, bez známek dilatace pankreatického vývodu – charakteristický obraz autoimunitní pankreatitidy.

a věk, není rozdíl v zastoupení pohlaví a postižení jsou především mladší jedinci.

V patogenezi onemocnění hraje nepochybně zásadní roli přítomnost IgG4, i když vlastní mechanismus není přesně objasněn. Rovněž charakteristickým je nález CD4 a CD8 pozitivních T buněk. Je proto i možné, že AIP je mediována prostřednictvím Th1 predominantních imunoreakcí, podobně jako je tomu například u sklerotizující cholangitidy [14, 15]. Zen et al [16] popsali, že exprese Th2 cytokinů (IL-4, IL-5, IL-13), regulačních cytosinů IL-10 a transforming growth faktoru β byly zvýšeně regulovány v postižené tkáni pankreatu. Autoři se domnívají, že jistou roli v patogenezi AIP proto mohou hrát i alergické mechanismy.

Diagnostika AIP

Lymfoplazmatická infiltrace je asi v 70% rozložena v pankreatu difúzně, ale asi u 30% osob se může jednat o tzv. fokální formu, což v klinice činí velmi často značné potíže v diferenciální diagnostice mezi AIP a karcinomem pankreatu.

Dosud nebyl diagnostikován žádný specifický sérologický marker AIP, zájímavý je nález skupiny Frulloniho [17], která identifikovala tzv. pankreatický plasminofen binding protein typický pro AIP, nikoli však pro tumor pankreatu.

V současné době jsou používány 2 typy diagnostických kritérií – tzv. kritéria asijská [18,19] a kritéria označená jako HISOR-t [20].

Asijská kritéria jsou založena na posouzení 3 skupin znaků – biochemických parametrů, radiologických znaků a histologie pankreatu. Za diagnostikované onemocnění je považován nález kritérií biochemických a radiologických, nebo biochemických a histologických, popřípadě kritérií ve všech třech skupinách. Na obr. 1 je typický klobásovitý tvar celkově zvětšeného pankreatu.

Dalším diagnostickým znakem je pozitivní odpověď na léčbu steroidy.

HISOR-t posuzuje změny žlázy při použití zobrazovacích metod, diagnostickým znakem je přítomnost IgG4 a mimopankreatických lézí, především pak bioptické vyšetření pankreatu. V diagnostice je význam kladen na pozitivní odpověď na steroidy.

Tab. 1. IgG4 cholangitida – klinika.

	IAC	PSC
obstrukční ikterus	častý (~70 %)	méně častý (~4,0 %)
CA 19-9	norma	norma
fosfatáza alkalická	zvýšená	mírně vyšší
IgG4	zvýšeno	norma

Léčba

U osob s AIP je charakteristická dramatická odpověď na nasazení steroidů. Avšak ty nasazujeme až tehdy, pokud jsme vyloučili maligní onemocnění. Proto je v případě pochybnosti, kromě zobrazovacích metod, plně indikována cílená endosonografická punkce pankreatu.

Jestliže jsme nasadili kortikoidy, je třeba nemocné monitorovat v intervalu asi 1 měsíce a při neúspěchu léčby revidovat správnost diagnózy AIP.

Obvyklá počáteční dávka steroidů je 30–40 mg steroidů per os denně, po 10 dnech je dávka snižována o 5 mg. Nutná je kontrola sérologických parametrů, které se musí normalizovat, u řady osob promptně mizí i známky obstrukčního ikteru a je popsáno zlepšení diabetu při léčbě steroidy [21–23]. U osob, kde je zřejmá úprava, včetně morfologického vyšetření žlázy, lze léčbu ukončit, jinak netrvá celková doba léčby déle než 6 měsíců.

Dlouhodobá prognóza nemoci není dostatečně známá, rekurence nemoci byla opakovaně popsána [24,25]. Jestliže k ní dojde, spočívá léčba v kombinaci kortikoidů s azathioprinem.

V roce 2008 byla definována skupina onemocnění, označených jako IgG4 RELATED SCLEROSING DISEASES, charakterizovaná histologicky extenzivní přítomností IgG4 v plazmě a v tkáních, společně s přítomností T-lymfocytů. Klinická manifestace onemocnění je zaznamenána v orgánech, kde dochází k indukci vaziva za přítomnosti obliterativních flebitid. Charakteristickým znakem pro tuto skupinu onemocnění je příznivá odpověď na nasazení steroidů. Do této skupiny chorob je zahrnuta řada one-

mocnění, jako je autoimunitní forma pankreatitidy, IgG4 pozitivní sialoadenitida, IgG4 pozitivní retroperitoneální fibróza, IgG4 pozitivní tubulointerstiální nefritida, IgG4 pozitivní interstiální pneumonie a IgG4 sklerotizující cholangitida.

Častým nálezem provázejícím tato onemocnění je nález lymfadenopatie.

Onemocnění postihuje především muže, maximum stanovených diagnóz je ve věku 55–65 let, ale výjimečně mohou být postiženi i mladší jedinci. Jestliže srovnáme IgG4 cholangitidu a primární sklerotizující cholangitidu [26,27] je evidentní řada klinických rozdílů (tab. 1). Zvláště markantní jsou rozdíly při srovnání cholangiografických nálezů. Pro IgG4 cholangitidu jsou typickým nálezem dlouhé stenotické úseky s prestenotickými dilatacemi intrahepaticky a dlouhá štíhlá stenóza distální části d. choledochus.

Histopatologicky je typickým nálezem masivní lymfoplazmatická infiltrace v okolí žlučových vývodů a intaktní biliární epitel, což neplatí pro PSC. Typická je rovněž fibrotizace a obliterující flebitidy, charakteristickou je abundantní přítomnost IgG4 buněk v periférii a IgG4 protilátek v tkáni [28]. Zatímco PSC je spojována s možnou současnou přítomností nespecifických střevních zánětů a především je rizikovým faktorem vzniku cholangiokarcinomu (v 10–30 % případů), pak toto neplatí o IgG4 sklerotizující cholangitidě. Dosud nebyl rovněž publikován vznik cholangiokarcinomu v terénu IgG4 sklerotizující cholangitidy [29,30].

Terapeuticky jsou lékem první volby kortikosteroidy. Obvykle je doporučeno zahájit léčbu 40 mg prednisonu

per os a postupně snižovat dávku o 5 mg v intervalu 5–7 dnů. Na udržovací dávce 10 mg jsou nemocní léčeni po dobu 3 měsíců. Pozitivním efektem terapie je vymizení nálezů klinických, biochemických, ale i morfologických, což je podstatné v rozlišení efektu steroidů u primární sklerotizující cholangitidy a IgG4 sklerotizující cholangitidy.

Znalost charakteristik IgG4 cholangitidy a její přesná diagnostika jsou zásadní pro terapii a osud nemocných s touto chorobou.

Literatura

1. Yoshida K, Toki, F, Takeuchi T et al. Chronic pancreatitis cause by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. Dig Dis Sci 1995; 40: 1561–1568.
2. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. J Gastroenterol 2003; 38: 982–984.
3. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2811–2812.
4. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. Gut 2003; 52: 683–687.
5. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H et al. Gastrointestinal findings in patients with autoimmune pancreatitis. Endoscopy 2005; 37: 1127–1130.
6. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H et al. Extrapaneatic lesions in autoimmune pancreatitis. J Clin Gastroenterol 2005; 39: 904–907.
7. Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N et al. IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. Pancreatology 2006; 6: 132–137.
8. Nakajo M, Jinnouchi S, Fukukura Y et al. The efficacy of whole-body PDG-PET or PET/CT for autoimmune pancreatitis and associated extrapancreatic autoimmune lesions. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34: 2088–2095.
9. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. J Gastroenterol 2006; 41: 613–625.
10. Comings DE, Skubi KB, Van Eys J et al. Familial multifocal fibrosclerosis. Findings suggesting that retroperitoneal fibrosis, mediastinal fibrosis, sclerosing cholangitis,

Riedel's thyroiditis, and pseudotumor of the orbit may be different manifestations of a single disease. *Ann Intern Med* 1967; 66: 884–892.

11. Kamisawa T, Egawa N, Inokuma S et al. Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis before and after steroid therapy. *Pancreas* 2003; 27: 235–238.

12. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D et al. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1119–1127.

13. Zamboni G, Luttges J, Capelli P et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimen and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch* 2004; 445: 552–563.

14. Kamisawa T, Wakabayashi T, Sawabu N. Autoimmune pancreatitis in young patients. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 847–850.

15. Okazaki K, Uchida K, Ohana M et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* 2000; 118: 573–581.

16. Zen Y, Fujii T, Harada K et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007; 45: 1538–1546.

17. Frulloni CS, Scatolini C, Falconi M et al. Autoimmune pancreatitis: differences between the focal and diffuse forms in 87 patients. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1119–1127.

18. Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST et al. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas* 2003; 27: 1–13.

19. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T et al. Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revise proposal. *J Gastroenterol* 2006; 41: 626–631.

20. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1010–1016.

21. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H et al. Morphological changes after steroid therapy in autoimmune pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 1154–1158.

22. Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N et al. Treating patients with autoimmune pancreatitis: results from a long-term follow-up study. *Pancreatol* 2005; 5: 234–238; discussion 238–240.

23. Kamisawa T, Okamoto A, Wakabayashi T et al. Appropriate steroid therapy for autoimmune pancreatitis based on long-term outcome. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 609–613.

24. Takayama M, Hamano H, Ochi Y et al. Recurrent attacks of autoimmune pancre-

atitis result in pancreatic stone formation. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 932–937.

25. Kamisawa T, Okamoto A. Prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2007; 42 (Suppl 18): 59–62.

26. LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J et al. Current concepts. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1984; 310: 899–903.

27. Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER et al. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hematology* 1989; 10: 430–436.

28. Nakazawa T, Ohara H, Sano H et al. Clinical differences between primary sclerosing cholangitis and sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30: 20–25.

29. Nakanuma Y, Zen Y. Pathology and immunopathology of immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: The latest addition to the sclerosing cholangitis family. *Hepato Res* 2007; 37 (Suppl 3): S478–S486.

30. Ghazale A, Chari ST, Zhang L et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706–715.

prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: pdite@med.muni.cz

Doručeno do redakce: 20. 12. 2010

www.kardiologickarevue.cz