

Autoimunitní pankreatitida – diagnostický konsenzus

Petr Dítě¹, Ivo Novotný², Bohuslav Kianička³, Martin Rydlo¹, Hana Nechutová³, Arnošt Martínek¹, Magdalena Uvírová⁴, Martina Bojková¹, Jana Dvořáčková⁵

¹ Akademické centrum gastroenterologie Interní kliniky LF Ostravské univerzity a FN Ostrava, přednosta doc. MUDr. Arnošt Martínek, CSc.

² Gastroenterologické oddělení MOÚ Brno, vedoucí pracoviště MUDr. Milana Šachlová, CSc. et Ph.D.

³ Gastroenterologické oddělení II. interní kliniky LF MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

⁴ Vědecký a výzkumný institut Agel, pobočka Ostrava-Vítkovice, CGB laboratoř, ředitelka společnosti RNDr. Magdalena Uvírová

⁵ Ústav patologie LF OU a FN Ostrava, vedoucí ústavu doc. MUDr. Jaroslav Horáček, CSc.

Souhrn

Autoimunitní forma pankreatitidy patří mezi specifickou formu onemocnění slinivky břišní s významným podílem autoimunitní složky v etiopatogenezi. V současné době existují 2 formy onemocnění, které jsou definované klinicky i histomorfologicky a jsou laboratorně popsány. Přes řadu společných rysů histomorfologických se obě formy zásadně odlišují přítomností tzv. endoteliálních granulárních lézí (GEL) u typu 2, resp. absencí GEL u typu 1. Abundantní přítomnost gamaglobulinu a imunoglobulinu G4 charakterizuje 1. formu nemoci, podobně jako častá přítomnost IgG4 pozitivních extrapancreatických lézí. Subtyp 2 bývá typicky spojen s nálezem idiopatických střevních zánětů, především ulcerózní kolitidy. Oba typy autoimunitní pankreatitidy se vyznačují rychlou odpovědí na terapii steroidy. Vzhledem k různým diagnostickým kritériím autoimunitní formy pankreatitidy byl v roce 2011 zveřejněn diagnostický konsenzus sjednocující stávající kritéria a vycházející z klinických symptomů, biochemických nálezů, nálezů při použití zobrazovacích metod, histomorfologie žlázy a pozitivní odezvy na podání steroidů. Stálým problémem zůstává včasná diferenciální diagnostika mezi fokální formou autoimunitní pankreatitidy a karcinomem hlavy pankreatu. MRI/CT, MRCP a v Japonsku ERCP, s cílenou biopsií žlázy pod EUS kontrolou, jsou doporučeny jako metody volby.

Klíčová slova: autoimunitní pankreatitida – CT/MRI – ERCP – granulární endoteliální léze (GEL) – imunoglobulin G4 – MRCP – steroidy

Autoimmune pancreatitis – diagnostic consensus

Summary

The autoimmune type of pancreatitis represents the specific disease of pancreas, with significant contribution of autoimmune processes in its etiopathogenesis. Currently, there are two proved subtypes of this particular pancreatopathy, which are defined clinically, histomorphologically and serologically. They have many histomorphological signs in common, but differ in the presence of so-called granulocytic epithelial lesions (GEL), which are absent in subtype 1. The subtype 1 is characterized by the presence of gammaglobulines, esp. immunoglobuline G4 and IgG4 positive extrapancreatic lesions. The subtype 2 is typically associated with the inflammatory bowel diseases, esp. ulcerative colitis. But the common characteristic of both subtypes is the fact response to applied steroid treatment. Due to diverse diagnostic criteria in the past, in 2011 the consensus for the diagnosis of autoimmune pancreatitis was announced. It is based on clinical symptoms, biochemical results, the results got by using of imaging methods, histomorphology and positive response to steroid treatment. The matter to be solved is the question of early differential diagnosis between focal autoimmune pancreatitis and adenocarcinoma of pancreatic head. From imaging methods are MRI/CT, MRCP (in Asia ERCP), EUS with targeted biopsy of the gland (under EUS control), are recommended as the methods of choice.

Key words: autoimmune pancreatitis – CT/MRI – endoscopic retrograde cholangio-pancreatography – granulocytic endothelial lesion (GEL) – immunoglobulin G4 – MRCP – steroids

Úvod

Autoimunitní forma pankreatitidy (AIP) je definována jako zvláštní forma pankreatitidy, charakterizovaná klinicky, sérologicky a histomorfologicky [1]. Jedná se o difuzní nebo ložiskový (fokální) zánět, jehož nejčastějším klinickým symptomem je obstrukční, bezbolestný ikterus, který při fokální formě nemoci imituje obstrukční ikterus při nádorovém postižení hlavy slinivky břišní. Pankreatická bolest bývá většinou jen diskrétní [1], ale její přítomnost onemocnění nevylučuje, spíše však lze hovořit u osob s AIP o břišním diskomfortu. Dalšími klinickými znaky mohou být nově vzniklý diabetes mellitus, hubnutí a vzácně akutní bolest břicha. Z klinického pohledu je charakteristickým znakem promptní efekt terapie steroidy, který je patrný, jestliže je diagnóza správná, ve většině případů do 14 dnů od nasazení steroidů.

Přestože klinická manifestace nemá specifické rysy, je dle klinických a histologických nálezů je AIP dělena do 2 forem [2–4], jejichž rozlišení má význam nejen pro odhad dalšího průběhu nemoci, ale i pro potvrzení správné diagnózy AIP [5]. AIP typ1 je označována jako lymfoplazmocytní sklerozující pankreatitida (LPSP), nebo díky ab-

senci granulocytárních epitelových lézí jako forma GEL negativní. Právě přítomnost, nebo absence GEL je důležitým diferenciativním diagnostickým znakem mezi AIP typu 1 a typu 2 [3], přičemž 2. typ je označen jako centroduktální zánět (IDCP) a vyznačuje se specifickou pozitivitou GEL lézí. Podrobnosti a charakteristiky obou typů uvádí tab. 1.

Histomorfologické markery autoimunitní pankreatitidy patří k významným diagnostickým ukazatelům, přitom některé znaky jsou shodné pro obě formy nemoci, např. přítomnost lymfoplazmatických elementů, a naopak, některé znaky jsou zásadními při rozlišení obou typů AIP, jak ukazuje tab. 2.

V sérologickém vyšetření lze prokázat zvýšení bilirubinémie a cholestatických enzymů, zvýšenou sérovou hladinu gamaglobulinu, zvláště frakce G4, spíše výjimečně je zvýšena lipazemie. V některých případech bývá vyšší hladina CA 19–9, která se po terapii steroidy normalizuje.

Zobrazovací metody prokazují difuzní, fokální nebo multifokální změny žlázy, která je zvětšena a její echogenita je nápadně snížena. Pankreatický vývod je difuzně nerovný, nebo jen mírně rozšířen před stenózou.

Tab. 1. Přehled klinických charakteristik autoimunitní pankreatitidy 1. a 2. typu

	autoimunitní pankreatitida 1. typu (LPSP)	autoimunitní pankreatitida 2. typu (IDCP)
histologický obraz	lymfoplazmocytní pankreatitida	idiopatická centroduktální sklerozující pankreatitida
průměrný věk	6. decennium	4.–5. decennium
příznaky	ikterus (75 %)	Ikterus (50 %)
	akutní pankreatitida (5 %)	akutní pankreatitida (33 %)
zobrazovací vyšetření	difuzní edém (40 %)	difuzní edém (20 %)
	fokální léze (60 %)	fokální léze (80 %)
IgG4	zvýšená sérová koncentrace	není spojitost s IgG4
	IgG4 + plazmatické buňky v infiltrátu	
účast jiných orgánů	50 %	40 %
	není spojitost s IBD	IBD 16–31 %
prognóza	recidiva v 15–65 %	recidiva velmi vzácná

IBD – inflammatory bowel disease/chronické zánětlivé onemocnění střev

Tab. 2. Histopatologická kritéria pro diagnostiku autoimunitní pankreatitidy 1. a 2. typu

	histologický nálezn	1. typ (LPSP)	2. typ (IDCP)
společná kritéria	periduktální lymfoplazmocytní infiltrát	ano	ano
	stroma bohaté na zánětlivé buňky	ano	ano
	storiformní fibróza	velmi výrazná	vzácná
	obliterující flebitida	ano	vzácná
	prominující lymfatické folikuly	ano	vzácná
	IgG4 plazmatické buňky	zvýšený počet	nezvýšený počet
	granulocytární epiteliální léze (GEL)	ne	ano
	neutrofilní periacinární infiltrát	ne	velmi četný

LPSP – lymfoplazmocytní sklerozující pankreatitida IDCP – idiopathic duct-centric pancreatitis/idiopatická centroduktální pankreatitida

Změny pankreatického vývodu jsou pro diagnózu relevantní při postižení minimálně 1/3 délky pankreatického vývodu. Typický je nález uzlin v okolí pankreatu.

Významným klinickým projevem, charakteristickým především pro AIP typu 1, je přítomnost extrapancreatických lézí provázených pozitivitou IgG4 a patřících tak do skupiny stavů označených jako IgG4 asociovaná onemocnění (IgG4 related disease). Nejčastěji je AIP asociována s IgG4 pozitivní cholangitidou, Mikuliczovým syndromem a IgG4 pozitivní retroperitoneální fibrózou. AIP 1. typu postihuje starší muže s maximem diagnostikovaných případů ve věku kolem 60 let.

AIP typ 2 byla popsána v Evropě a ve Spojených státech amerických, je významně méně častou formou než AIP typ 1, postihuje o dekádu mladší jedince než 1. typ AIP a histomorfologický nález, v řadě znaků shodný s typem 1, má zásadní odlišnost v pozitivitě GEL. Tato forma autoimunitní pankreatitidy je označena jako idiopatická dukto-centrální pankreatitida (IDCP). Granulární intraepiteliální nebo intraluminální neutrofilie (GEL) je prokazována ve středně velkých a malých pankreatických vývodech, včetně pankreatických acinů [2,6]. Právě přítomnost GEL positivity často vede k obliteraci až destrukci lumen pankreatických vývodů. IDCP není provázena ani zvýšením IgG4 v krevním séru ani přítomností IgG4 pozitivních plazmatických buněk v pankreatickém parenchymu [7]. Asi ve 30 % onemocnění AIP typ 2 bývá spojena s nálezem idiopatických střevních zánětů – zvláště ulcerózní kolitidy, spíše ojediněle je popsáno spojení s autoimunitní tyreoiditidou. Zdá se proto, že AIP typu 2 lze označit za systémové onemocnění, na rozdíl

od AIP typu 1, která je někdy označována jako jedna z forem IgG4 asociovaných onemocnění. Definitivní diagnóza IDCP je možná pouze histologicky.

Zatímco klinicky, sérologicky a histomorfologicky jsou oba typy autoimunitní pankreatitidy náležitě definovány, diagnostická kritéria jsou stále určitým problémem. Prvá diagnostická kritéria uvedená v roce 2002 Japonskou pankreatologickou společností byla v roce 2006 revidována [1]. Osobně tato kritéria považují, z praktického pohledu, za reálně použitelná v běžné klinické praxi. Další kritéria diagnostiky AIP, označená jako HISORT, byla zveřejněna skupinou z Mayo Clinic, rovněž v roce 2006 [8]. Tato kritéria se chtěla vyhnout možným komplikacím diagnostické ERCP, která je součástí asijských kritérií. Při použití klasifikace HISORT je jako vyšetřovací metoda doporučena biopsie pankreatu (core biopsy). V roce 2007 Korejská společnost pankreatobiliárních onemocnění vydala další modifikaci kritérií, podle níž je význam přikládán nálezu difúzních, drobných nerovností pankreatického vývodu při MRCP [9]. V průběhu dalších let byla všechna výše uvedená kritéria opět modifikována, ale rozdílné diagnostické pohledy tím nebyly odstraněny [10]. Tato nejednotnost v diagnostice iniciovala jednání skupiny odborníků a výsledkem byl vznik mezinárodního diagnostického konsenzu [5] (tab. 3). Maximálně od nasazení steroidů ústup radiologických znaků pankreatických nebo extrapancreatických [12].

AIP – typ 2

Mezi zásadní diagnostická kritéria autoimunitní pankreatitidy 2. typu patří nálezy histomorfologické. Kromě po-

Tab. 3. AIP 1. typu

AIP 1. typu (LPSP)	
diagnostická úroveň 1	diagnostická úroveň 2
PARENCHYMOVÉ ZMĚNY	
difúzní zvětšení – „sausage-like“ tvar	segmentální/fokální změny
projasnění pod pouzdrum pankreatu	
ZMĚNY PANKREATICKÉHO VÝVODU	
nerovnosti pankreatického vývodu > 1/3 délky ↘	segment/fokální nerovnosti pankreatického vývodu ↙
bez prestenotické dilatace (vývod < 5,0 mm)	
SÉROLOGIE	
IgG4 > 2násobek normy	IgG4 – normální až < 2násobná hladina
EXTRAPANCREATICKÉ POSTIŽENÍ	
A.	
- lymfoplazmatická infiltrace žlázy s fibrózou - abundantní pozitivitou IgG4 plazmatických buněk - obliterativní flebitida (alespoň 3 znaky jsou přítomné)	- lymfoplazmatická infiltrace GEL negativní - storiformní fibróza
B.	
jeden z následujících radiodiagnostických znaků - segmentární/vícečetné striktury pankreatického vývodu - retroperitoneální fibróza	- symetrické zvětšení slzných/slinných žláz - radiologické známky postižení ledvin – při AIP

zitivity granulocytárních epiteliálních lézí je typickým nálezem minimální přítomnost IgG4 pozitivních buněk. Zajímavý je efekt steroidů, podobně jako je tomu u AIP typu 1, když imunologická pozitivita ve smyslu IgG4 je u AIP 2. typu negativní a i proto AIP nebývá řazena jako projev IgG4 asociovaných onemocnění, ale možná samostatná systémová choroba (tab. 4).

V případech, v nichž nenacházíme výše uvedená histologická kritéria pozitivní, ale klinický obraz je pro autoimunitní formu charakteristický, je doporučeno v diagnóze uvést, že AIP je „pravděpodobná“.

Srovnávací studie všech dosud publikovaných kritérií diagnostiky AIP s výše uvedenými konsenzuálně stanovenými kritérii (ICDC) byla provedena u skupiny 61 osoby s AIP. Senzitivita kritérií ICDC byla zjištěna v 95,1 %, u tzv. korejských kritérií v 90,2 %, klasická japonská kritéria v 86,9 % a nejnižší senzitivita byla nalezena při použití HISORTs kritérií – 83,6 %, vesměs při 100% specificitě [11].

V této japonské studii (v Japonsku je v diagnostice AIP preferována endoskopická retrogradní pankreatografie proti magnetické rezonanci) byla nejvyšší diagnostická výtěžnost u difuzního typu AIP při použití CT, u fokální formy nemoci se jako nejefektivnější prokázala kombinace CT a endoskopické retrogradní pankreatografie.

V diferenciální diagnostice zůstává stále nejednoduché rozlišení mezi fokální formou AIP a pankreatickým karcinomem většinou v hlavě slinivky břišní. Asi u 3 % osob, operovaných pro diagnózu pankreatického karcinomu, byla nakonec konečnou diagnózou autoimunitní pankreatitida a ne pankreatický karcinom [13]. Klinicky bývá u obou forem nemoci prvním příznakem obstrukční ikterus. U osob s bezbolestným obstrukčním ikterem, u nichž CT/MRI prokazuje difúzně zvětšený pankreas, ev. přítomnost subkapsulárního projasnění (capsule like-rim), bez dilatace pankreatického vývodu nebo nálezu pankreatické masy s nízkou denzitou, je vysoce pravděpodobná diagnóza AIP. Osoby s obstrukčním bezbolestným ikterem, se zvětšením hlavy pankreatu a násled-

nou dilatací pankreatického vývodu, nebo při nálezů úplného přerušení pankreatického vývodu, bez atrofie žlázy, je na prvním místě třeba potvrdit, nebo vyloučit, zda přítomné změny nejsou způsobeny maligním postižením pankreatu [14].

Biopsie pankreatické masy v hlavě pankreatu, pod endosonografickým navedením, je indikována, i když negativní nález diagnózu malignity zcela nevylučuje [15,16].

Naitoh et al v roce 2012 [17] provedli retrospektivní hodnocení klinických a laboratorních nálezů u skupiny osob s AIP, u nichž bylo v oblasti hlavy pankreatu nalezeno zvětšení hlavy, a u skupiny osob s pankreatickým karcinomem bez metastáz. Jako marker nejvyššího specifického rozlišení obou stavů prokázali autoři přítomnost mimopankreatických postižení, která nejsou přítomna u osob s karcinomem pankreatu. Mezi tyto expankreatické zánětlivé projevy u 1. typu patří: sialoadenitida, Mikuliczův syndrom, IgG cholangiitida, tubulointesticiální nefritida, retroperitoneální fibróza, chronická tyreoiditida, prostatitida, IgG4 pneumonitida a lymfadenopatie. AIP 2. typu má jako extrapankreatickou manifestaci zánět proximální části žlučovodu, tyreoiditidu v 16 % a v 30 % IBD.

Závěr

Autoimunitní forma pankreatitidy je, dle současných znalostí, dělena na 2 klinicky a histomorfologicky rozdílné subtypy. Dělení má praktický význam, protože jeho znalost v klinické praxi umožní stanovit včas správně diagnózu nemoci, nasadit adekvátní terapii a mj. zabránit u těchto osob stále zbytečným operacím pankreatu.

Diagnostická kritéria AIP jsou založena na hodnocení tzv. základních nálezů:

- změna textury parenchymu pankreatu a změny pankreatického vývodu (zobrazovací metod
- extrapankreatická postižení
- histopatologie pankreatu
- promptní odpověď na steroidy

Tab. 4. Diagnostická kritéria autoimunitní pankreatitidy 2. typu

kritérium	úroveň 1	úroveň 2
P zobrazovací vyšetření parenchymu	typický nález difúzní zvětšení (často s okrajovým lemem)	nejasný až atypický nález – fokální zvětšení s late enhancement
D zobrazení vývodu (ERP)	striktury dlouhé (> 1/3 délky) nebo vícečetné striktury bez proximální dilatace	striktury segmentální/fokální s proximální dilatací (< 5 mm)
OOI účast jiných orgánů		klinická diagnóza IBD
H histologické vyšetření pankreatu infiltrát acinů	obě kritéria pozitivní GEL ± granulocytární infiltrát acinů IgG4 + plazmatické buňky žádné nebo nečetné (< 10 v zorném poli)	obě kritéria pozitivní granulocytární nebo lymfoplazmocytární IgG4 + plazmatické buňky žádné nebo nečetné (< 10 v zorném poli)
Rt úspěch steroidní léčby	rychlá odpověď (≤ 2 týdny) na terapeutický pokus s průkazem vyléčení nebo zřetelného zlepšení dle CT	

GEL – granulocytární epiteliální léze IBD – chronické zánětlivé onemocnění střev

V současné době pro diagnózu AIP platí mezinárodní konsenzuální diagnostická kritéria používající výše uvedené diagnostické znaky.

Diferenciální diagnostika mezi fokální formou AIP a pankreatickým karcinomem bývá obtížná. CT-vyšetření s kontrastem a MRI, a to vše se zhodnocením klinického obrazu, je doporučeno iniciálně provést. Biopsie pankreatické masy pod endosonografickým navedením je cenná, i když negativní nález možnost malignity nevylučuje.

Diagnostika autoimunitní formy pankreatitidy a jejich subtypů není vždy jednoduchá, ale znalost diagnostických kritérií umožní na autoimunitní formu pankreatitidy v klinické praxi alespoň pomýšlet a při správně stanovené diagnóze nemoc účinně léčit.

Kdy pomýšlet na možnost přítomnosti autoimunitní pankreatitidy:

- nejasný bezbolestný obstrukční ikterus po vyloučení malignity
- diskrétní bolesti v epigastriu s nově vzniklým diabetem
- nechtěný úbytek hmotnosti při nevýrazných břišních bolestech – břišním diskomfortu
- výše uvedené příznaky u osob s již diagnostikovaným autoimunitním onemocněním
- nejasná akutní pankreatitida v anamnéze
- zvýšení markerů cholestázy, zvýšení gamaglobulinu a IgG4
- při zobrazovacích metodách obraz zvětšeného pankreatu, často „párkovitého“ tvaru
- segmentární změny pankreatického vývodu v rozsahu více než jeho 1/3 délky, bez prestenotické dilatace

Literatura

1. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006; 41(7): 626–631.
2. Sugumar A, Kloeppel G, Chari ST et al. Autoimmune pancreatitis: pathologic subtypes and their implications for the diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(9): 2308–2310.
3. Chari ST, Kloeppel G, Zhang L et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas* 2010; 39(5): 549–554.
4. Levy MJ, Reddy RP, Wiersma MJ et al. EUS-guided trucut biopsy in establishing autoimmune pancreatitis as the cause of obstructive jaundice. *Gastrointest Endosc* 2005; 61(3): 467–472.
5. 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.
6. Zamboni G, Luges J, Capelli P et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchow Arch* 2004; 445(6): 552–563.
7. Kloeppel G, Detlefsen S, Chari ST et al. Autoimmune pancreatitis: the clinicopathological characteristics of the subtype with granulocytic epithelial lesions. *J Gastroenterol* 2010; 45(8): 787–793.
8. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(8): 1010–1016.
9. Kwon S, Kim MH, Choi EK. The diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: it is time to make consensus. *Pancreas* 2007; 34(3): 279–286.
10. Otsuki M, Chung JB, Okazaki K et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: Consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008; 43(6): 403–408.
11. Sumimoto K, Uchida K, Mitsuyama T et al. A proposal of a diagnostic algorithm with validation of International Consensus Diagnostic Criteria for autoimmune pancreatitis in a Japanese cohort. *Pancreatology* 2013; 13(3): 230–237.
12. Moon SH, Kim MH, Park DH et al. Is a 2-week steroid trial after initial negative investigation for malignancy useful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer? A prospective outcome study. *Gut* 2008; 57(12): 1704–1712.
13. Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H et al. Clinical significance of extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2010; 39(1): e1–e5. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181bd64a1>>.
14. Tauchefeu Y, Le Rhun M, Coron E. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of solid pancreatic masses: the impact on patient-management strategy. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30(10): 1070–1077.
15. Napoleon B, Alvarez-Sanchez MV, Gincoul R et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in solid lesions of the pancreas: results of a pilot study. *Endoscopy* 2010; 42(7): 564–570.
16. 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.
17. Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K et al. Clinical differences between mass-forming autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47(5): 607–613.

prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

✉ pdite.epc@gmail.com

Akademické centrum gastroenterologie Interní kliniky
LF Ostravské univerzity a FN Ostrava

<http://lf.osu.cz/>

Doručeno do redakce 5. 9. 2014

Přijato po recenzi 25. 11. 2014