

Je autoimunitní pankreatitida rizikovým faktorem adenokarcinomu pankreatu?

Imunoglobulin G4 asociované nemoci tvoří skupinu chorob, které charakterizuje vysoká hladina imunoglobulinu G4 (IgG4) v krevním séru, zvýšený obsah lymfocytů a plasmatických buněk s IgG4 v parenchymu některých orgánů a storiformní fibróza. Nejčastěji postiženým orgánem je pankreas. Hovoříme o autoimunitní formě pankreatitidy, která se rozlišuje na dva typy. 1. typ s vysokým obsahem IgG4 v pankreatickém parenchymu je významně častější než 2. typ a má zásadní odlišnost, i pokud jde o přítomnost extrapancreatických postižení.

V obecné rovině platí, že chronický zánět patří mezi rizikové faktory vzniku karcinomu. Chronická pankreatitida je tak akceptovaným rizikovým faktorem vzniku pankreatického karcinomu. Je otázkou, zda toto platí i o autoimunitní pankreatidě (AIP), která má některé mediátory zánětu shodné s pankreatidou sporadickou, a jakou roli hraje přítomnost imunoglobulinu G4.

Naprostá většina prací s touto tematikou jsou kazuistická sdělení, přesto však, a to i na základě vlastních zkušeností, si dovoluujeme tvrdit, že existuje vztah mezi autoimunitní formou pankreatitidy a pankreatickým karcinomem, který se objevuje obvykle v prvních dvou letech od stanovení diagnózy AIP. Významný je rovněž fakt, že u skupiny osob s AIP, která je klinickou manifestací IgG4 asociovaných onemocnění, byl nalezen dokonce vyšší výskyt nádorových onemocnění extrapancreatických, než tomu bylo v pankreatu samotném.

Diferenciální diagnostika AIP od karcinomu pankreatu může být někdy problematická, protože tato onemocnění se mohou projevovat obě jako fokální pankreatické léze. IgG4 je považován za užitečný pro diagnostiku AIP, avšak hladiny IgG4 mohou být mírně zvýšené i v případě adenokarcinomu pankreatu. Hladiny IgG4 přesahující dvojnásobek horní hranice jsou u pacientů s adenokarcinomem pankreatu vzácné. Byly však zdokumentovány případy současného projevu karcinomu pankreatu a AIP, a proto ani tato možnost by neměla být opomíjena.

AIP patří mezi stav, jenž vyžaduje pravidelnou dispenzarizaci, a to i z pohledu možné kancerogeneze.

Klíčová slova: chronický zánět, kancerogeneze, autoimunitní pankreatitida, chronická pankreatitida, adenokarcinom pankreatu, imunoglobulin G4.

Introduction

IgG4-related disease (IgG4-RD) can be linked with many organs, such as the biliary tract, liver, salivary gland and lacrimal glands, kidney, prostate, lungs, breast, thyroid, pericardium, lymph nodes and skin (1, 2).

Cancer tissue can also be infiltrated by IgG4 plasma cells, however this infiltration is usually with variable density and counts of IgG4 plasma cells. There is no association with typical IgG4-RD histological markers. This fact poses the question, if synchronous carcinoma and IgG4-RD represent a true association or a non-specific pericancerous IgG4 reaction; this remains unresolved (3).

The autoimmune form of chronic pancreatitis is a relatively rare disease characterized initially by the presence of an obstructive icterus, lymphoplasmatic infiltration, storiform pancreatic parenchyma fibrosis with intraparenchymatous venulitis, and further an abundant presence of immunoglobulin G4 (IgG4) in serum, with an increase in IgG4-positive plasma cells in the parenchyma. A typical feature is a favourable response to steroid therapy (4), which is reported as one of the diagnostic criteria. In the pathogenesis of autoimmune pancreatitis (AIP), the multifactoriality of the process is a characteristic feature to which autoimmunity, genetic and environmental factors contribute. As noted, the autoimmune form of pancreatitis is the clinical manifestation of a set of diseases referred to as IgG4-RD. These diseases are characterized by a high presence of plasma cells and positivity of IgG4 not only in blood serum, but also in cells of parenchymatous tissues. In addition, the disease is closely associated with an increase in interferon-1 (INF-1), which is produced by plasmacytoid dendritic cells. Increased INF-1 production is one factor in the pathogenesis of AIP (5). In addition to the autoimmune

form of pancreatitis, INF-1 (usually alpha) is known to be an important factor in the development of other autoimmune diseases, such as in those with systemic lupus erythematosus (SLE) (6). Attention in the pathogenesis of AIP is also given to genetic and immunological factors (7). Interesting results have been reported by a Japanese study, which described as a possible new genetic factor HLA serotype DRB1 0405 and DRB1 0401 (8). However, this undoubtedly interesting result has not yet been confirmed by further studies. People with AIP demonstrate a high level of antibodies. Positive antinuclear antibodies were found in 40% of patients, antibodies against anhydrase II and PSTI (pancreatic secretory trypsin inhibitor) in 55% and against lactoferrin in as many as 75% (9). Environmental factors include the long-term action of certain substances, such as mineral oils and certain polymers.

The classification of autoimmune pancreatitis

In 2012, recommendations were published regarding the nomenclature of AIP (10). There are thus two types of AIP. Type 1, also referred to as lymphoplasmatic sclerosing pancreatitis (LPSP), is reported to be an autoimmune form which is a manifestation of IgG4 associated pancreatitis. Type 2 is not associated with IgG4-RD and is designated as idiopathic duct centric pancreatitis (IDCP) (11). Key characteristics and differences between type 1 and type 2 autoimmune forms of pancreatitis are shown in Table 1 (adapted according to Webster (11)).

Autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer

An important issue is the existence of a relationship between the autoimmune form of pancreatitis and pancreatic cancer, similar to