

Avtoimunski pankreatitis – prikaz primera

Autoimmune pancreatitis – a case report

Davorin Dajčman

Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo, Klinični oddelek za interno medicino, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor

Prispelo 8. 3. 2008, sprejeto 1. 4. 2008; Gastroenterolog 2007; 12 (1): 15–21

Ključne besede: avtoimunski pankreatitis, kronični pankreatitis

Key words: autoimmune pancreatitis, chronic pancreatitis

Izvleček

Avtoimunski pankreatitis je pred nedavnim prvič opisana posebna avtoimunsko pogojena oblika akutnega vnetja trebušne slinavke. Zaradi kroničnega poteka brez akutnih zagonov vnetja, je pogosto napačno diagnosticiran kot rak trebušne slinavke. Je benigna bolezen, ki se odziva na zdravljenje s kortikosteroidi. Nujno je njegovo zgodnje in pravilno odkrivanje, tudi zato da se preprečijo nepotrebni kirurški posegi. Pogosto je obravnavan kot del širše sistemske bolezni, in ne kot samostojna bolezen. Prevalenca in incidenca še nista natančno določeni, vendar so ga v posameznih študijah kroničnega pankreatitisa odkrili pri 5–6 % bolnikov s kroničnim pankreatitisom. Starost bolnikov je zelo različna, večinoma pa so starejši od 50 let. Predvideni diagnostični algoritem vključuje: (1) radiološke preiskave, ki odkrijejo difuzno zvečanje organa in nepravilne zožitve vzdolž celotnega skupnega izvodila trebušne slinavke, (2) laboratorijske preiskave z značilno zvišano koncentracijo gamaglobulinov in/ali zvišano koncentracijo IgG, še posebej IgG₄, ter navzočnost specifičnih protiteles in slednjič (3) histomorfološko preiskavo, ki potrdi fibrozo ter bogato infiltracijo z limfociti in plazmatkami. Za končno potrditev diagnoze morata biti izpolnjeni prva ter druga in/ali tretja točka algoritma. Predstavljamo primer avtoimunskega pankreatitisa z IgG₄, ki je potekal s sliko tumorja trebušne slinavke.

Abstract

Autoimmune pancreatitis is a recently described type of pancreatitis of presumed autoimmune aetiology. Because of its chronic inflammatory course and lack of acute attacks of pancreatitis it is often misdiagnosed as pancreatic cancer. Since autoimmune pancreatitis is benign and responds to steroid management, it is important to diagnose it to avoid unnecessary surgical intervention. Often it is treated not as an independent clinical entity, but rather as manifestation of a systemic disease. Prevalence and incidence of the disease have not yet been determined, but have been reported at 5–6% of all patients with chronic pancreatitis. Patients vary widely in age, but most are older than 50 years. The proposed diagnostic measures and criteria are: (1) radiologic imaging – diffuse enlargement of the pancreas and diffusely irregular narrowing of the main pancreatic duct, (2) laboratory data – elevated levels of serum gammaglobulin and/or IgG, especially IgG₄, and the presence of autoantibodies, and (3) histopathologic examination – fibrotic change with dense lymphoplasmacytic infiltration in the pancreas. To confirm the diagnosis, criterion 1 must be fulfilled with criteria 2 and/or 3. Herewith, a case of IgG₄-associated autoimmune pancreatitis mimicking pancreatic tumour is presented.

Asist. Davorin Dajčman, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo

Klinični oddelek za interno medicino, Interna klinika

Univerzitetni klinični center Maribor

Ljubljanska 5, 2000 Maribor

UVOD

Imunsko pogojeno vnetje trebušne slinavke je opredelil Sarles s sodelavci leta 1961 (1). Kasneje so opisali nekaj nejasnih kliničnih primerov, zanimanje zanj pa je zraslo po letu 1995, ko so Yoshida in sod. opisali novo obliko kroničnega pankreatitisa s kliničnimi, laboratorijskimi in histopatološkimi značilnostmi avtoimunske bolezni in ga poimenovali avtoimunski pankreatitis (AIP) (2). Leta 2002 je Japonska zveza za bolezni trebušne slinavke prva sprejela priporočila za njegovo diagnozo na osnovi slikovnih preiskav, laboratorijskih testov in histopatološkega pregleda bioptičnega vzorca trebušne slinavke (3).

AIP je kronično vnetje trebušne slinavke, pogojeno z avtoimunskim vnetnim procesom z obilno limfocitno infiltracijo in fibrozo trebušne slinavke (4). Doslej so opisali že več primerov AIP, ki po ocenah raziskav na Japonskem, v Koreji in v Italiji dosega 4–6 % vseh kroničnih pankreatitisov. Dvakrat pogosteje kot moški zbolevajo ženske, oboji navadni starejši od 50 let. Značilne so infiltracija z limfociti in plazmatkami, sklerozacija organa in okvara glavnega pankreatičnega izvodila (5, 6). Poprej so bolezen različno imenovali – nealkoholni pankreatitis z okvaro izvodila, limfoplazmocitni sklerozirajoči pankreatitis s holangitisom, kronični sklerozirajoči pankreatitis, psevdotumorozni pankreatitis ali kronični pankreatitis z zožitvijo izvodil (4). Dilema, ali je avtoimunski pankreatitis samostojna bolezen ali le ena od možnih manifestacij obsežnejše sistemske bolezni, še ni pojasnjena, zanesljivo pa je, da je bolezen heterogena, z različnimi kliničnimi lastnostmi (7). Ker japonska diagnostična priporočila ne zahtevajo nujne patohistološke analize tkiva trebušne slinavke, je možnih veliko lažno negativnih rezultatov. Da bi z večjo verjetnostjo izključili druge bolezni trebušne slinavke, predvsem tumorje, in tako zanesljivo potrdili avtoimunski pankreatitis, je skupina raziskovalcev na kliniki Mayo med diagnostične smernice predlagala še vključitev odziva na zdravljenje s kortikosteroidi, manj značilne spremembe, odkrite s slikovnimi diagnostičnimi metodami, serološke označevalce in patohistološko analizo tkiva trebušne slinavke (4, 8). Po svojih spoznanjih so sprejeli doslej najbolj

jasno in večinsko sprejeto definicijo avtoimunskega pankreatitisa: avtoimunski pankreatitis je sistemska fibrozirajoča vnetna bolezen, ki ne prizadene le trebušne slinavke, ampak številne druge organe, kot so žleze slinavke, žolčna izvodila, retroperitonealna tkiva in organi ter bezgavke; v prizadetih organih je limfoplazmocitna infiltracija s številnimi IgG₄-pozitivnimi vnetnicami; bolnike uspešno zdravimo s kortikosteroidi (8,9).

PRIPOROČENA DIAGNOSTIČNA MERILA

Prva diagnostična merila za AIP je sprejela Japonska zveza za trebušno slinavko (*Japan Pancreas Society*) in temeljijo na sočasnem upoštevanju izsledkov slikovnih preiskav, laboratorijskih izvidov in/ali histološke analize. Nekateri v diagnostičnem postopku priporočajo še sočasno vrednotenje histoloških in citoloških sprememb, iskanje morebitne sočasne druge avtoimunske bolezni in preverjanje odzivnosti na zdravljenje s kortikosteroidi (10–17). Uveljavljena priporočila za diagnozo AIP so:

- **slikovne diagnostične metode**, ki potrdijo delno, žariščno ali celo popolno zožitev glavnega izvodila trebušne slinavke z nepravilno zadebeljeno steno, ki prizadene vsaj tretjino celotnega voda, medtem ko je celotna trebušna slinavka zvečana. Okolico trebušne slinavke obdaja ozek sloj proste tekočine, vidne kot temen »halo«. Prvi diagnostični korak pri bolnikih s sumom na AIP so slikovne preiskave (18–21): ultrazvočna preiskava trebuha, računalniška tomografija, magnetnoresonančno slikanje, endoskopska retrogradna holangiopankreatografija, magnetnoresonančna holangiopankreatografija in endoskopska ultrazvočna (EUZ) preiskava, ki obsega tudi EUZ vodeno biopsijo trebušne slinavke (2–12);
- **laboratorijske preiskave**, ki sledijo pozitivnim rezultatom slikovnih preiskav. Za AIP so značilne zvišana koncentracija gamaglobulinov in/ali imunoglobulinov G, predvsem IgG₄ ter dokaz specifičnih avtoprotiteles: protiteles proti laktoferinu (ALA – *antilactoferrin antibody*), protiteles proti karbonski anhidrazi II (ACA II – *anticarbonic*

anhydrase II antibody), protiteles proti gladki mišici (ASMA – *antismooth muscle antibody*) in protijedernih protiteles (ANA – *antinuclear antibody*) (4, 10, 15).

- **biopsija trebušne slinavke in histološka preiskava.** V histološki sliki so vidni brazgotinjenje tkiva trebušne slinavke (fibroza), številni limfociti in z IgG₄ označene plazmatke ob glavnem izvodilu (periduktalna vnetna infiltracija) (3, 5). Prav infiltracija z omenjenimi vnetnimi celicami je po nekaterih priporočilih »zlati standard« v diagnostiki AIP (22–27). Glavne morfološke spremembe trebušne slinavke pri bolnikih z AIP so torej: z avtoimunskimi procesi pogojena vnetna infiltracija, brazgotinjenje oziroma sklerozacija organa in nealkoholna kronična okvara organa s prizadetostjo izvodil (7, 18–20). Spremembe pogosto spominjajo na tumorje oziroma rak trebušne slinavke, zvišana je tudi serumska aktivnost tumorskega označevalca (antigena) 19–9 (CA 19–9) (21, 22). Pri nekaterih zunajpankreatičnih spremljajočih okvarah pa spominjajo celo na metastaski proces ali tubulni intersticijski nefritis (23).
- odkrivanje **pridruženih avtoimunskih bolezn**, ki vključujejo prizadetost organov prebavnega in tudi drugih sistemov; med boleznimi zunaj prebavil so tubulointersticijski nefritis, pljučna intestinalna plazmocitna infiltracija ali kronični sialdenitis, med boleznimi v prebavilih pa kronična vnetna bolezen črevesja in primarni sklerozantni holangitis. V prizadeti organih je tudi mogoče dokazati infiltracijo s plazmatkami, označenimi z IgG₄ (1–5, 20).

PRIKAZ PRIMERA

Zaradi napredujočega hujšanja, bolečin v zgornjem delu trebuha in zelo pogostih mikcij, še posebej ponoči, smo na Gastroenterološki oddelek Kliničnega centra Maribor sprejeli 48-letnega, dotlej zdravega moškega. Bolečine so se mu prvič pojavile 4 mesece poprej in so se iz tedna v teden večale. V tem času je shujšal za 17 kg. Ker je pred pojavom težav tehtal 78 kg pri 180 cm telesne višine, je bil ob sprejemu v bolnišnico močno shujšan, bled, a brez zlatenice. Povedal je, da je v

zadnjem času iztrebljal pogosteje, vendar ni opazil, da bi bilo v blatu več maščobe (steatoreje anamnesticno torej ni bilo); zanikal je zlorabo alkohola ali jemanje zdravil. Težav z žolčnimi kamni ali motnjo v presnovi maščob še ni imel. V kliničnem pregledu ni bilo zaznati znakov zaporne zlatenice ali popuščanja delovanja trebušne slinavke. Laboratorijski izvidi so pokazali zvišane vrednosti krvnega sladkorja (16 mmol/l) in glukoze v seču – znake sladkorne bolezni. Večina ostalih običajnih krvnih laboratorijskih parametrov, vključno maščobe, elektroliti, vnetni pokazatelji, in rezultati testov holestaze so bili normalni. Nekoliko zvečana je bila serumska aktivnost lipaze (8,1 μ kat/l) in globulinov gama (blaga hipergamaglobulinemija), medtem ko so bili serumska aktivnost amilaze, vrednosti alfa- in betaglobulinov v proteinogramu ter aktivnosti tumorskih označevalcev, vključno s CA19-9, normalne. Normalni so bili tudi izvidi preiskave blata na prebavljenost, himotripsin in elastazo. Izključili smo bakterijsko, virusno ali glivično okužbo. Ultrazvočna preiskava trebuha je odkrila tumorju podobno spremembo v telesu trebušne slinavke, celoten organ pa je bil nekoliko hiperehogen. Nato smo napravili še radikalno endoskopsko ultrazvočno preiskavo z apartom Olympus, s katerim smo potrdili nehomogeno zvečanje trupa in vratu trebušne slinavke, svetlost oziroma hiperehogenost celotnega organa, nepravilne robove Wirsungovega voda, ki je bil mestoma zožen, ponekod pa blago razširjen. Vaterjeva papila in skupni žolčni vod nista bila spremenjena. Z računalniško tomografijo smo potrdili heterogeno formacijo v vratu in trupu trebušne slinavke, portalno in mezenterično ožilje je bilo nekoliko odrinjeno, vendar normalnega premera, medtem ko so bile retroperitonealne bezgavke zvečane. Ker so izsledki slikovnih preiskav ustrezali merilom za diagnozo metastatske rakave bolezni trebušne slinavke, smo se odločili, da pri bolniku opravimo tankoigelnno biopsijo trebušne slinavke pod EUZ-nadzorom, še prej pa s serumsko imunoelektroforezo določimo avtoprotitelesa ANA, ANCA in ASMA ter revmatoidni faktor (RF). Našli smo zvišano serumsko koncentracijo IgG, predvsem IgG₄, zvišan titer avtoprotitelesa ANA, medtem ko so bili titri avtoprotiteles ANCA, ASMA in RF v mejah normale. Magnetnoresonančne preiskave nismo naredili pred biopsijo trebušne slinavke, titrov protiteles proti laktoferinu in karbonski anhidrazi pa v laboratoriju

Kliničnega centra v Mariboru zaenkrat še ne določamo. Citološka analiza tankoigelne biopsije telesa trebušne slinavke, nadzorovane z EUZ in opravljene z linearnim aparatom znamke Olympus, ni pokazala malignih celic. Ker je znano, da z omenjeno preiskavo ni mogoče povsem zanesljivo izključiti maligne bolezni trebušne slinavke, smo se odločili še za perkutano biopsijo na istem mestu trebušne slinavke, ki pa je pokazala za avtoimunski (kronični) pankreatitis značilne spremembe: tkivo trebušne slinavke je bilo pretežno nadomeščeno z vezivom, v katerem je bila bogata vnetna infiltracija z limfociti in plazmatkami. Rakavih celic tudi v histološki analizi tkivnega vzorca, dobljenega s perkutano biopsijo prizadetega dela trebušne slinavke, ni bilo mogoče dokazati. Na podlagi kliničnega poteka bolezni pri človeku brez nevarnostnih dejavnikov za kronični pankreatitis in na osnovi laboratorijskih, slikovnih, citoloških in histoloških izsledkov smo pri bolniku izključili raka trebušne slinavke, potrdili pa kronični pankreatitis neznanega vzroka z zvečano aktivnostjo IgG₄ in zvišanim titrom ANA, kar zadošča merilom za postavitev diagnoze avtoimunski pankreatitis. Druge vzporedne avtoimunske bolezni ni bilo najti. Bolnika smo začeli zdraviti s kortikosteroidi (metilprednizolon, 32 mg), in to šele po zaključku diagnostičnega postopka, poprej pa je bolnik prejemal protibolečinska zdravila, blago pomirjevalo in zaviralca protonske črpalke. Hiperglikemijo smo uredili z dieto in peroralnimi zdravili za znižanje ravni krvnega sladkorja. Bolnik je bil odpuščen v domačo oskrbo in dobival kortikosteroidno zdravilo 16 tednov; njegov odmerek smo zmanjševali za 4 mg na dva tedna. Po prenehanju zdravljenja bolnik skoraj ni več imel bolečin; ultrazvočna in računalniškotomografska preiskava sta pokazali skrčenje trupa trebušne slinavke, ki pa je ostala še naprej v celoti heterogena oziroma nehomogena. Bolnik ni imel znakov holestaze ali popuščanja delovanja trebušne slinavke (insuficience pankreasa), potreboval pa je še majhne odmerke zdravil za uravnavanje krvnega sladkorja. Ugoden odziv bolnikove bolezni na zdravljenje s kortikosteroidi je dodatno potrjeval bolezen, pogojeno z motnjo v vnetnem/imunskem odzivu, zato menimo, da je imel bolnik avtoimunsko okvaro trebušne slinavke. Njegovo zdravstveno stanje bomo nadzorovali enkrat letno v gastroenterološki ambulanti s kontrolnimi laboratorijskimi testi in ultrazvočnimi preiskavami trebuha.

RAZPRAVLJANJE

Vzroki AIP še niso jasni, številne raziskave v minulih 10 letih pa nakazujejo, da so glavni razlog za nastanek bolezni nepravilnosti v imunskem odzivu. V serumu bolnikov je mogoče dokazati hipergamaglobulinemijo, zvečano aktivnost IgG₄ in pogosto različna protitelesa. Japonski raziskovalci so pri svojih bolnikih odkrili povezavo s haplotipom HLA-DRB1 in HLA-DQB1 (12). Protitelesa IgG₄ so najverjetneje povezana z vnetnim odzivom na sprožilni antigen, vendar ta še ni zanesljivo poznan. V krvi bolnikov z AIP so opazili večje število limfocitov T-CD₄, ki sproščajo interferon- γ (4). Da osnovni bolezenski mehanizmi vključujejo imunske odzive, potrjuje tudi spoznanje o obsežni infiltraciji trebušne slinavke z IgG₄-pozitivnimi limfociti in plazmatkami, kar spada med diagnostično najznačilnejše spremembe (6, 13). Ker se spremembe v imunskem odzivu prekrivajo tudi z drugimi oblikami kroničnega vnetja trebušne slinavke, še ni jasno, ali je AIP primarna bolezen trebušne slinavke ali pa le manifestacija sistemske bolezni (4, 6). Imunsko pogojenost AIP potrjujejo tudi poskusi na živalih. Tako so raziskovalci pri miših, ki so jim ob skotitvi odstranili priželjce in jih senzibilizirali s laktoferinom in karbonsko anhidrazo, na trebušni slinavki opazili spremembe, podobne kot so pri AIP. Ali gre za primarno okvaro ali le za vmesni mehanizem bolezenskega procesa, doslej še ni pojasnjeno (14). Novejše raziskave so pokazale, da je pri človeku zelo verjetno sprožilni oziroma tarčni antigen v trebušni slinavki poleg laktoferina in CA-II še karbonska anhidraza IV (CA-IV), torej encim, ki se nahaja v epitelijskih celicah izvodil trebušne slinavke. CA-IV pa je na zunajcelični strani plazemske membrane epitelijskih celic ne le izvodil trebušne slinavke, ampak tudi v epiteliju žolčnih izvodil, ledvičnih tubulov, požiralnika in ostalih delov prebavne cevi. Avtoimunski epitelitis omenjenih organskih sistemov je verjetno ključni patogenetični proces AIP oziroma obsežnejših sistemskih bolezni (15). V vnetnem procesu AIP so udeleženi številni mediatorji oziroma citokini: faktor tumorske nekroze α (TNF- α), interleukini 1, 2, 6, 8, 10 (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10) in interferon-g (IFN-g). Limfociti T, ki sproščajo IL-2, TNF- α in IFN-g, sprožajo celično imunost, aktivacijo makrofagov, citotoksičnost in spodbujajo lim-

focite B k sintezi opsonizacijskih ter komplement vezujočih protiteles, medtem ko večina IL sproža humoralne in alergijske reakcije (11, 15, 16).

Bolniki z AIP običajno nimajo posebnih težav, lahko občutijo nelagodje ali bolečine v žilici in hrbtu. Večina bolnikovih težav neredko izvira iz bolezenskih sprememb, ki so pridružene AIP (4, 11, 26, 27). Klinični simptomi in znaki so občutno drugačni kot pri akutnem pankreatitisu (6,11). V študijah na večjem številu bolnikov z AIP so našli zlatenico pri več kot 60 % bolnikov, vsaj tretjina bolnikov pa je imela bolečine v trebuhu (4, 28). Večina kliničnih simptomov in znakov se dobro odziva na zdravljenje s kortikosteroidi (4). Najpogostejši bolezenski spremembi, pridruženi AIP, sta kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) in zaporna zlatenica zaradi zožitve skupnega žolčnega voda (SŽV) v predelu poteka skozi glavo trebušne slinavke ali primarnega sklerozantnega holangitisa (4, 11). Zožitve SŽV, povezane z AIP, se dobro odzivajo na zdravljenje s kortikosteroidi, medtem ko le-ti pri primarnem sklerozantnem holangitisu niso uspešni (4). Zamboni in sod. so v študiji na 53 bolnikih z AIP potrdili kronično vnetno bolezen črevesja pri 17 %, v večini primerov ulcerozni kolitis, le v redkih pa Crohnovo bolezen (29). Med manj pogoste spremembe, pridružene AIP, sodita še avtoimunska okvara pljuč in ledvic, ki je posledica idiopatskega tubulointestinalnega nefritisa. V obeh organih je značilna limfocitna infiltracija z limfociti T-CD4 in zvišana koncentracija protiteles IgG₄ v serumu (4, 11, 30–34).

Zaradi jasnega razlikovanja AIP od drugih oblik kroničnega pankreatitisa in predvsem raka trebušne slinavke so potrebna jasna diagnostična merila za potrditev AIP. Klinično pomembne slikovne diagnostične preiskave so (2–12, 35, 36):

- ultrazvočna preiskava trebuha,
- računalniška tomografija,
- magnetnoresonančno slikanje,
- endoskopska retrogradna holangiopankreatografija,
- magnetnoresonančna holangiopankreatografija in
- endoskopska ultrazvočna (EUZ) preiskava, vključno z EUZ vodeno biopsijo trebušne slinavke.

Vrednost tankoigelne biopsije pod EUZ-nadzorom pri AIP so doslej ocenili le na majhnih vzorcih, zato še ni tako zanesljivo potrjena kot v diagnostiki malignih boleznih trebušne slinavke; zanesljivo pa omogoča razlikovanje malignih od benignih sprememb (37–39). Sočasno vrednotenje kliničnih znakov, morebitnih avtoimunskih boleznih v anamnezi, izsledkov slikovnih preiskav in citološke analize trebušne slinavke z biopsijo pod EUZ-nadzorom bistveno zmanjšuje možnost nepravilne opredelitve boleznih trebušne slinavke oziroma omogoča varno razlikovanje med malignimi in benignimi boleznimi (35, 36).

Nekateri v diagnostičnem postopku priporočajo še sočasno vrednotenje histoloških in citoloških sprememb, iskanje sočasnih drugih avtoimunskih boleznih in preverjanje odzivnosti na zdravljenje s kortikosteroidi (40). Porazdelitev bolezensko spremenjenih predelov trebušne slinavke je lahko povsem nepravilna in neznačilna, zaradi česar je histološki izvid igelne biopsije lahko lažno negativen (2, 4, 6, 7). Vloga biopsije trebušne slinavke pri bolnikih s sumom na AIP torej ni morfološka potrditev boleznih, temveč bistveno bolj izključevanje tumorskih procesov oziroma raka trebušne slinavke (35–37). Novejše raziskave so potrdile, da je biopsija trebušne slinavke s posebno iglo *trucut* pod EUZ-nadzorom zanesljiva in varna preiskava, ki zmanjša potrebo po operativnih posegih (19, 36). Biopsijo pod EUZ-nadzorom naj bi napravili pri vseh bolnikih, ki imajo žariščne spremembe v trebušni slinavki, medtem ko se zdravljenje lahko začne, ne da bi poprej morfološko analizirali tkivo, če le v laboratoriju potrdijo spremembe, značilne za imunske bolezni (4, 9, 36). Ker so histološke spremembe trebušne slinavke pri AIP in kroničnem pankreatitisu podobne, pridobivanje tkivnih ali citoloških vzorcev pa brez laparatomije marsikje ni možno ali je tehnološko zahtevnejše, poskušajo raziskovalci narediti diagnostična priporočila, ki ne zahtevajo histološke/citološke analize (4, 23, 27, 28). Na kliniki Mayo so tako namesto morfološke diagnostike v merila vnesli odziv na kortikosteroidno zdravljenje: po čim bolj zanesljivih rezultatih slikovnih preiskav in laboratorijskih testov dajejo bolnikom kortikosteroide 2–4 tedne v manjših odmerkih, nato pa napravijo primerjalne slikovne preiskave.

Preučujejo tudi manj značilne spremembe trebušne slinavke, ugotovljene s slikovnimi diagnostičnimi metodami (8). Ob tem je treba poudariti, da kirurški pregled in biopsija trebušne slinavke organa med laparatomijo omogočata doslej najzanesljivejšo potrditev AIP, četudi ni značilnih sprememb v laboratorijskih izvidih, še posebej pa varno izključitev raka trebušne slinavke (38–41).

V zdravljenju bolnikov z AIP imajo osrednjo vlogo kortikosteroidi (4). Opisani so tudi primeri, ko so se spremembe v glavi trebušne slinavke, značilne za AIP, zmanjšale spontano, brez zdravljenja (42). Kortikosteroidno zdravljenje odpravlja simptome, zmanjša morfološke spremembe na organu in izboljša tako eksokrino kot endokrino delovanje trebušne slinavke (1–7). Zaporno zlatenico, nastalo zaradi zožitve SŽV, včasih zmanjša ali odpravi kortikosteroidno zdravljenje samo, včasih pa je že poprej potrebna endoskopska vstavitve proteze (stenta) (43). Raziskovalci tudi ugotavljajo, da kortikosteroidi zmanjšajo motnje v presnovi krvnega sladkorja, ki običajno spremljajo akutna vzplamtenja bolezni (44). Najbolj se daje prednizon, in sicer v dnevni odmerku 40 mg (oz. 0,5–1 mg/kg) največ štiri tedne, nato se vsak nadaljnji teden dnevni odmerek zmanjša za 5 mg; zdravljenje traja največ 12 tednov. Priporočajo, da se uspešnost zdravljenja spremlja s slikovnimi preiskavami, najpogosteje s CT po 2 in 4 tednih zdravljenja (4, 9, 43). Le izjemoma so v zdravljenju uporabljali ursodeoksiholno kislino (750 mg/dan) ali azatioprin (50 mg/dan), tako da je izkušenj z njima še malo (45). Našega bolnika smo zdravili z metilprednizolonom. Zgodnje učinke zdravljenja smo preverjali z ultrazvočnim in računalniškotomografskim slikanjem, v prihodnje pa jih bomo le ultrazvočno, če bo le bolezen potekala brez zapletov.

ZAKLJUČEK

Ker v Sloveniji z AIP nimamo veliko izkušenj in Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo zanj še nima diagnostičnih priporočil, smo se slovenski gastroenterologi odločili, da AIP izčrpno predstavimo tudi v slovenskem prostoru. Pregledni članek o njem smo

objavili leta 2007 (46), pričujoči prispevek pa je prva predstavitev bolnika z AIP v Sloveniji.

Na AIP je treba pomisliti pri bolniku, ki ima kronični pankreatitis brez jasnega vzroka, akutna vzplamtenja pankreatitisa nealkoholne etiologije, in pri bolniku z avtoimunskimi boleznimi v prebavilih ali drugje. Zdravljenje s kortikosteroidi je umestno le pri bolnikih, ki jim je diagnoza AIP potrjena po predstavljenih diagnostičnih merilih in imajo hudo klinično sliko; dolgoročni učinki kortikosteroidov na potek bolezni in eksokrino in endokrino delovanje trebušne slinavke namreč še niso dobro znani.

Literatura

1. Sarles H, Sarles JC, Muratore R. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas: an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961; 6: 688–98.
2. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality: proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561–8.
3. Japan Pancreas Society. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *J Jpn Pancreas Soc* 2002; 17: 585–7.
4. Finkelbeg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2670–6.
5. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Imai H, Takada H, et al. Difficulty in diagnosing autoimmune pancreatitis by imaging findings. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 99–108.
6. Silverman WB. Autoimmune pancreatitis: more common and important than we thought? *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 109–10.
7. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2811–2.
8. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1010–6.
9. Chari ST. Current concepts in the treatment of autoimmune pancreatitis. *JOP. J Pancreas (Online)* 2007; 8: 1–3.
10. Aparisi L, Farre A, Gomez-Cambrotero L. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gut* 2005; 54: 703–9.
11. Okazaki K. Autoimmune pancreatitis: etiology, pathogenesis, clinical findings and treatment. The Japanese Experience. *JOP. J Pancreas (Online)* 2005; 6 (Suppl I): 89–96.
12. Kawa S, Ota M, Yoshizawa K. HLA DRB1*04:05-DQB1*04:01 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 2002; 122: 1264–9.

13. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2003; 52: 683–87.
14. Uchida K, Okazaki K, Nishi T. Experimental immune-mediated pancreatitis in neonatally thymectomized mice immunized with carbonic anhydrase II and lactoferrin. *Lab Invest* 2002; 82: 411–24.
15. Nishimori I, Miyaji E, Morimoto K, Nagao K, Kamada M, Onishi S. Serum antibodies to carbonic anhydrase IV in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut* 2005; 54: 274–81.
16. Qu WM, Miyazaki T, Terada M, Okada K, Mori S, Kanno H, et al. A novel autoimmune pancreatitis model in MRL mice treated with polyinosinic polycytidylic acid. *Clin Exp Immunol* 2002; 129: 27–34.
17. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: Revised proposal. *J Gastroenterol* 2006; 41: 626–31.
18. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Extrapaneatic lesions in autoimmune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 904–7.
19. Irie H, Honda H, Baba S. Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristic. *AJR* 1998; 170: 1323–27.
20. Van Hoe L, Gryspeerdt S, Ectors N. Nonalcoholic duct destructive chronic pancreatitis: Imaging findings. *AJR* 1998; 170: 643–7.
21. Deshpande V, Mino-Kenudsen M, Brugge W. Autoimmune pancreatitis: More than just a pancreatic disease? A contemporary review of its pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 1148–54.
22. Pezzilli R, Casadei R, Calculli L, Santini D. Autoimmune pancreatitis. A case mimicking carcinoma. *JOP. J pancreas (Online)* 2004; 5(6): 527–30.
23. Rudmik L, Trpkov K, Nash C, Kinnear S, Falck V, Dushinski J, et al. Autoimmune pancreatitis associated with renal lesions mimicking metastatic tumours. *CMAJ* 2006; 75: 367–9.
24. Sahani DV, Kalva SP, Farrell J. Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology* 2004; 233: 29–35.
25. Lexy ML. EUS and ERCP in the diagnosis autoimmune pancreatitis. *AGA Clinical Symposium Digestive Disease Week, Los Angeles California, May 21, 2001.* Van Hoe L, Gryspeerdt S, Ectors N. Nonalcoholic duct destructive chronic pancreatitis: imaging findings. *AJR* 1998; 170: 643–7.
26. Uchida K, Okazaki K, Konishi Y, Ohana M, Takakuwa H, Hajiro K, et al. Clinical analysis of autoimmune-related pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2788–94.
27. Pearson RK, Lognecker DS, Chari ST, Smyrk TC, Okazaki K, Frulloni L, et al. Controversies in clinical pancreatology. Autoimmune pancreatitis: Does it exist? *Pancreas* 2003; 27: 1–13.
28. Kim KP, Kim MH, Song MH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Autoimmune chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1605–16.
29. Zamboni G, Luttges J, Capelli P. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch* 2004; 445: 552–63.
30. Takeda S, Haratake J, Kasai T, Takaeda C, Takazura E. IgG4-associated idiopathic tubulointestinal nephritis complicating autoimmune pancreatitis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 474–6.
31. Numata K, Ozawa Y, Kobayashi N. Contrast-enhanced sonography of autoimmune pancreatitis: comparison with pathologic findings. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 199–206.
32. Sahani DV, Kalva SP, Farrell J. Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology* 2004; 233: 345–52.
33. Wakabayashi T, Kawaura Y, Satomura Y. Clinical study of chronic pancreatitis with focal irregular narrowing of the main pancreatic duct and mass formation: comparison with chronic pancreatitis showing diffuse irregular narrowing of the main pancreatic duct. *Pancreas* 2002; 25: 283–9.
34. Fukumori K, Shakado S, Miyahara T. Atypical manifestation of pancreatitis with autoimmune phenomenon in an adolescent female. *Intern Med* 2005; 44: 886–91.
35. Farrell JJ, Carber J, Sahani D, Brugge WR. EUS findings in patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 927–36.
36. Levy MJ, Reddy RP, Wiersema MJ. EUS-guided trucut biopsy in establishing autoimmune pancreatitis as the cause of obstructive jaundice. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 467–72.
37. Mallery JS, Centeno BA, Hahn PF, Chang Y, Warshaw AL, Brugge WR. Pancreatic tissue sampling guided by EUS, CT/US, and surgery: A comparison of sensitivity and specificity. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 218–24.
38. Suits J, Frazee R, Erickson RA. Endoscopic ultrasound and fine needle aspiration for the evaluation of pancreatic masses. *Arch Surg* 1999; 134: 639–42.
39. Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA, Durbin TE, Katz KD. The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 387–93.
40. Frulloni L, Morana G, Bovo P. Salivary gland involvement in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas* 1999; 19: 33–8.
41. Hardacre JM, Iacobuzio-Donahue CA, Sohn TA. Results of pancreaticoduodenectomy for lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Ann Surg* 2003; 237: 853–8.
42. Ozden I, Dizdaroglu F, Poyanli A, Emre A. Spontaneous regression of a pancreatic head mass and biliary obstruction due to autoimmune pancreatitis. *Pancreatol* 2005; 5: 300–3.
43. Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Treating patients with autoimmune pancreatitis: Results from a long-term follow-up study. *Pancreatol* 2003; 3: 234–8.
44. Kamisawa T, Egawa N, Inokuma S, Tsuruta K, Okamoto A, Kamata N, et al. Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis before and after steroid therapy. *Pancreas* 2003; 27: 235–8.
45. Toosi MN, Heathcote J. Pancreatic pseudotumor with sclerosing pancreato-cholangitis: Is this a systemic disease? *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 377–82.
46. Dajčman D. Avtoimunski pankreatitis. *Zdrav Vest* 2007; 76 (5):323–8.