

Hereditarni in avtoimunski pankreatitis

Hereditary and autoimmune pancreatitis

Jan Drnovšek*, Lojze Šmid

UKC Ljubljana, KO za gastroenterologijo

Gastroenterolog 2017; suplement 1: 20–29

Ključne besede: hereditarni, avtoimunski pankreatitis

Key words: hereditary, autoimmune pancreatitis

IZVLEČEK

Akutni pankreatitis (AP) je pogosta bolezen trebušne slinavke z incidenco 50 primerov na 100.000 prebivalcev. Zanj je značilna pasasta bolečina pod rebrihoma in porast serumske koncentracije pankreatičnih encimov. V večini primerov (40–70 %) ga povzročita obstrukcija žolčevoda zaradi žolčnih kamnov ali toksični učinek alkohola (35 %). Drugi pomembni, a redkejši vzroki so presnovni (hiperlipidemija, hiperkalcemija), infekcijski, medikamentozni, morfološki in iatrogeni dejavniki. Hereditarni pankreatitis (HP) in avtoimunski pankreatitis (AIP) sta izredno redki obliki pankreatitisa. HP je avtosomno dominantna dedna bolezen, ki vodi do neravnovesja med dejavniki, ki zavirajo tripsinogen in tistih, ki ga aktivirajo in sicer v korist slednjih, kar sproži aktivacijsko kaskado prebavnih encimov in posledično vnetje trebušne slinavke. AIP je kronično vnetje trebušne slinavke, pogojeno z avtoimunskim vnetnim procesom z obilno limfocitno infiltracijo in fibrozo trebušne slinavke.

ABSTRACT

Acute pancreatitis (AP) is one of the most common diseases of the gastrointestinal tract, leading to emotional, physical, and financial human burden. The incidence is estimated 50 cases per 100.000 worldwide. Patients with AP typically present with epigastric or left upper quadrant pain, combined with elevated pancreatic laboratory tests. The etiology of AP can be readily established in most patients. The most common cause of AP are gallstones (40–70 %) and alcohol abuse (25–35%). Other, but rare causes of AP are metabolic causes (hypercalcemia, hyperlipidemia), infectious agents, medications, morphological features of pancreas and pancreatic injury due to iatrogenic causes. Hereditary pancreatitis (HP) and autoimmune pancreatitis (AIP) are extremely rare causes of acute pancreatitis. HP is an autosomal dominant genetic condition, where mutations increase autocatalytic conversion of trypsinogen to active trypsin, while it is still in the pancreas, which leads to inflammation. Autoimmune pancreatitis (AIP) is the pancreatic manifestation of a systemic fibroinflammatory disorder due to lymphocyte infiltration and fibrosis.

*Jan Drnovšek, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: jan_drnovsek@yahoo.de

HEREDITARNI PANKREATITIS

Definicija in epidemiologija

Hereditarni pankreatitis (HP) je avtosomsko dominantno dedna bolezen z 80 % penetranco. Na dedovanje vpliva nepopolna penetranca, variabilna ekspresija in obstoj raznih vzročnih mutacij (1). Nekateri o HP govorijo že, kadar ni jasnega vzroka pankreatitisa in ima bolnik vsaj enega sorodnika z nepojasnjenim kroničnim pankreatitisom (2). Natančnejša je definicija, ki jo uporablja evropski register dednega pankreatitisa in družinskega raka trebušne slinavke (EUROPAC) (3). Bolnik s HP naj bi imel vsaj dva sorodnika prvega kolena ali tri sorodnike drugega kolena dveh ali več generacij s kroničnim pankreatitisom nepojasnjenega vzroka. Zaradi različnih kliničnih opredelitev bolezni je otežena medsebojna primerjava rezultatov raziskav, enotna definicija bolezni pa bi omogočila tudi jasno epidemiološko opredelitev HP. Čeprav so vsi bolniki s kroničnim pankreatitisom bolj ogroženi za rakom trebušne slinavke, pa med njimi močno izstopajo bolniki s HP. Za rakom trebušne slinavke namreč zbolijo kar štirje od desetih bolnikov s kroničnim HP (4).

Patogeneza

Pankreatični prebavni encimi so v obliki neaktivnih prekurzorjev, kot sta kationski in anionski tripsinogen, shranjeni v zimogenih granulah acinarnih celic. V normalnih razmerah je njihova aktivacija skrbno nadzorovana – do nje privede šele delovanje enterokinaze v dvanajstniku. V acinarnih celicah je na tripsinogen vezan zaviralec serinskih proteaz Kazal tipa 1 (SPINK1), ki ustavlja razgradnjo tripsinogena v tripsin. Že nastali tripsin pa razgrajuje samega sebe in s tem zmanjša lastno delovanje na druge prebavne encime. Nepravilnosti v delovanju SPINK1 in zgradbi tripsinogena vodijo do neravnovesja med dejavniki, ki aktivacijo tripsina zavirajo, in tistimi, ki jo vzpodbujajo, in sicer v korist slednjih, kar sproži aktivacijsko kaskado prebavnih encimov in posledično vnetje trebušne slinavke (5).

Kationski tripsinogen – PRSS1

Mutacije gena za kationski tripsinogen (PRSS1) so najpomembnejši vzrok HP. Najpogostejša med njimi, R122H (6), povzroči odpornost tripsina na razgradnjo samega sebe (avtoproteolizo), kar prepreči delovanje omenjenega pomembnega varnostnega mehanizma za odstranjevanje prezgodaj aktiviranega tripsina v acinarnih celicah (7). Druga najpogostejša mutacija, N21I, spremeni prostorsko zgradbo tripsinogena in s tem zniža njegovo afiniteto za proteazni zaviralec SPINK1, kar pospeši spontano pretvorbo tripsinogena v tripsin (8). Ostale, mnogo redkejšje mutacije PRSS1 (A16V, D22G in K23R) vplivajo na mesto cepitve signalnega peptida med nastankom tripsinogena in povzročijo bodisi njegovo napačno usmerjanje skozi celične predelke ali pa po spremembi zgradbe molekule pospešijo njegovo aktivacijo (9).

Zaviralec serinskih proteaz Kazal tipa 1 – SPINK1

Kronični pankreatitis je povezan tudi z mutacijo gena N34S za SPINK1 (10); največkrat so bolniki homozigoti za mutirani alel in zato velja ta mutacija za recesivno (11). Družinske obremenjenosti pri teh bolnikih pogosto ni; mutacijo N34S so tako našli kar pri 43 % bolnikov z idiopatskim kroničnim pankreatitisom z zgodnjim nastopom bolezni (12).

Zanimivo je, da je relativno pogosta tudi pri bolnikih z alkoholnim (13) in tropskim (14) kroničnim pankreatitisom in očitno je predispozicija za razvoj bolezni ob delovanju dodatnih škodljivih dejavnikov.

S cistično fibrozo povezana transmembranska regulatorna beljakovina

Opisana je tudi povezava med kroničnim pankreatitisom in mutacijami s cistično fibrozo povezane transmembranske regulatorne beljakovine (CTRF) (15). Povezava ni presenetljiva, saj se v sklopu cistične fibroze pri 1–2 % bolnikov pojavi tudi kronični pankreatitis (16).

Po drugi strani naj bi bila med bolniki s kroničnim pankreatitisom skoraj tretjina nosilcev vsaj ene od mutacij CTRF, pri nekaterih pa so hkrati našli tudi mutacijo gena za kationski tripsinogen ali SPINK1 (10, 11).

Dejavniki okolja

Poleg podedovanih dejavnikov na razvoj HP vpliva tudi okolje. V zanimivi raziskavi so Amann in sodelavci (10) preučevali pare enojajčnih dvojčkov s HP. Od sedmih preučevanih parov so kronični pankreatitis obeh dvojčkov opisali le pri štirih parih. Trije bolniki z izraženim pankreatitisom so imeli zdrave brate dvojčke (oz. sestre dvojčice), dejavnikov okolja, ki bi utegnili vplivati na razvoj bolezni, pa ta raziskava ni opredelila. Nanje sta posredno pokazali dve drugi. HP se pojavlja pogosteje v dveh starostnih obdobjih, s prvim vrhom okoli osmega leta starosti in drugim med 18. in 24. letom; nastop bolezni v zgodnji odrasli dobi tako časovno sovпада s začetkom uživanja alkohola (17, 18). Med bolniki s kasnejšim nastopom HP pa je bilo v eni od raziskav tudi več kadičev kot v asimptomatski skupini (18). Predpostavki o škodljivem učinku alkohola in kajenja pri razvoju HP sicer nista statistično potrjeni, a sta skladni z znano vlogo alkohola pri nastanku kroničnega pankreatitisa in spoznanju o hujšem poteku alkoholnega ali idiopatskega kroničnega pankreatitisa pri bolnikih, ki kadijo (19, 20).

Potek bolezni

HP se začne s ponavljajočimi se epizodami akutnega pankreatitisa, navadno v otroštvu ali mladosti, lahko pa se prvič pojavi šele v poznejši odrasli dobi (21). Potek akutnih epizod se v ničemer ne razlikuje od akutnega pankreatitisa drugih vzrokov. Bolnik lahko občuti le ponavljajoče se nenadne bolečine v epigastriju (22). Navadno imajo bolniki dve do štiri ponovitve letno, redko pride ob njih do zapletov, kot so nekroze, tromboza vranične vene (23), nastanek psevdocist (24) ali celo do smrti (25). Tudi kronični pankreatitis,

ki se razvije po opisanih epizodah, se ne razlikuje od idiopatskega juvenilnega kroničnega pankreatitisa pri otrocih ali kroničnega idiopatskega ali alkoholnega pankreatitisa pri odraslih (26); le psevdociste so pri HP nekoliko pogostejša najdba (27). Raziskava EUROPAC je kumulativno tveganje za razvoj eksokrine insuficience trebušne slinavke pri bolnikih s HP ocenila na 8,4 % pri 20 letih in 60,2 % pri 70 letih, za nastop endokrine insuficience s sladkorno boleznijo pa na 4,4 % pri 20 letih in 47,6 % pri 50 letih (3).

Zanimiv je podatek Reboursa in sodelavcev, ki so preučevali povezavo med HP in rakom trebušne slinavke. Zbrali so podatke bolnikov s HP velike večine (84 %) gastroenteroloških centrov v Franciji in vseh relevantnih francoskih laboratorijev za humano genetiko; v svoji raziskavi so tako zajeli 200 bolnikov (Francija je imela tega leta 61 milijonov prebivalcev) (28, 29). Ugotovili so, da je HP vzrok enega do dveh odstotkov bolnikov s kroničnim pankreatitisom (3, 30).

Genetske preiskave

Identifikacija mutacij, ki so povezane s HP, in vse večja dostopnost genetskih preiskav omogočata določanje genov, ki povzročajo HP, pri bolnikih tudi pri vsakdanjem kliničnem delu. Smernice mednarodnega združenja za pankreatologijo (IAP) (26) svetujejo uporabo genetskega testiranja pri kliničnem delu le pri simptomatskih bolnikih, ki po seznanitvi s preiskavo vanjo privolijo in za katere velja, da prebolevajo bodisi epizodo rekurentnega akutnega pankreatitisa, kateremu ni mogoče pripisati vzroka, bodisi nepojasnjen (idiopatski) kronični pankreatitis in imajo (oziroma so imeli) med bližnjimi sorodniki bolnika z nepojasnjenim pankreatitisom.

Pri otrocih je smiselno genetske preiskave opraviti že ob prvi epizodi pankreatitisa neznane etiologije in pri družinsko obremenjenih otrocih s ponavljajočimi se bolečinami v trebuhu. Glede na to, da genetsko testiranje asimptomatskih otrok tudi v primeru pozitivnega rezultata nima praktičnih

posledic, ga smernice odsvetujejo. Preiskovancem, pri katerih laboratorijski testi potrdijo mutacijo, je treba pojasniti izvid, poudariti nepredvidljivost poteka HP in zakonitosti njegovega dedovanja. Povedati jim je treba, da so hudo ogroženi z rakom trebušne slinavke, in jim ponuditi strategijo, s katero bi poskusili ogroženost zmanjšati oz. raka vsaj zgodaj odkriti in zdraviti.

Hereditarni pankreatitis in rak trebušne slinavke

Kronični pankreatitis katerega koli vzroka zveča ogroženost z rakom trebušne slinavke. Najverjetnejši mehanizem je progresivna akumulacija mutacij ob stalni celični regeneraciji v okolju vnetnega odziva ob pogostih poškodbah tkiva. Kot sta pokazali dve epidemiološki raziskavi povezave kroničnega pankreatitisa in raka trebušne slinavke, se v skupini bolnikov s kroničnim pankreatitisom rak pojavlja med 3,8- in 16,5-krat pogosteje kot v celotni populaciji (39). Navedeni raziskavi pa med preučevanimi bolniki nista vključevali tistih s HP. IAP je pred sedmimi leti sprejela smernice za preprečevanje raka trebušne slinavke pri bolnikih s HP in za njihovo presejanje ter zdravljenje (41). Priporočila za preprečevanje nastanka raka trebušne slinavke so usmerjena v zmanjševanje dejavnikov tveganja, kar pomeni v prvi vrsti odsvetovanje kajenja. Zmanjšanje pogostosti epizod akutnega pankreatitisa upočasnjuje napredovanje HP (42). Bolniki naj bi zato ne uživali alkohola in se izogibali jemanju zdravil, ki lahko povzročijo akutni pankreatitis. Presejanje za zgodnje odkrivanje raka pankreasa bi moralo biti omogočeno vsem bolnikom s HP, starejšim od 40 let, in naj bi po priporočilih obsegalo endoskopsko ultrazvočno preiskavo ali računalniško tomografijo (CT) z uporabo kontrastnega sredstva ali magnetnoresonančno (MR) tomografijo z MR holangiopankreatikografijo (MRCP). Zdravljenje bolnikov s HP in rakom trebušne slinavke naj bi potekalo tako, kot teče pri bolnikih, ki HP nimajo, razen pri kirurškem posegu, kjer je svetovana odstranitev celotnega organa, da bi v preostalem tkivu trebušne slinavke kasneje ne prišlo do metahronega karcinoma.

AVTOIMUNSKI PANKREATITIS

Definicija in epidemiologija

Avtoimunski pankreatitis (AIP) je kronično vnetje trebušne slinavke in je pankreatična manifestacija sistemskega avtoimunskega vnetnega procesa, pogojenega z obilno limfocitno infiltracijo in posledično fibrozo trebušne slinavke (31–34).

Zaenkrat menimo, da AIP ni samostojna bolezen, ampak je del širše sistemske fibrozirajoče bolezni z različnimi kliničnimi lastnostmi. Poleg prizadetosti trebušne slinavke lahko sistemski vnetni proces vključuje tudi prizadetost žolčnih izvodil, žlez slinavk, ledvic, retroperitonealnih organov in bezgavk. V prizadetih organih je prisotna limfoplazmocitna infiltracija s številnimi IgG4-pozitivnimi vnetnicami (več kot 10 celic na vidno polje), povišan serumski titer IgG4 in multifokalna skleroza prizadetih tkiv in organov (35–37).

Prvi zapisi segajo v leto 1961, ko je While Sarles s sodelavci prvič opisal omenjeno entiteto. Doslej so opisali že več primerov AIP, ki so po ocenah japonskih, korejskih in italijanskih raziskav vzrok 4–6 % vseh kroničnih pankreatitsov. V osnovi gre za redko bolezen, incidenca na Japonskem je ocenjena na 0,82 primera na 100.000 prebivalcev (38–41).

Dvakrat pogosteje zbolevalo ženske kot moški, oboji so običajno starejši od 50 let, predvsem v obdobju med 60. in 70. letom starosti (42–44).

Patogeneza:

Vzroki AIP še niso popolnoma pojasnjeni, številne raziskave predvidevajo, da so glavni razlog za nastanek bolezni nepravilnosti v imunskem odzivu.

V serumu bolnikov je mogoče dokazati hipergamaglobulinemijo, zvišan titer IgG4 in pogosto različna avtoimunska protitelesa. Japonski raziskovalci so pri svojih bolnikih odkrili povezavo s haplotipom HLA-DRB1 in HLA-DQB1 (45). IgG4 vnetnice so

najverjetneje povezane z vnetnim odgovorom na sprožilni antigen, ki pa še ni popolnoma znan.

Med diagnostično najznačilnejše spremembe AIP spada obsežna infiltracija trebušne slinavke z IgG4-pozitivnimi limfociti in plazmatkami. Ker se spremembe v imunskem odzivu prekrivajo tudi z drugimi oblikami kroničnega vnetja pankreasa, še ni jasno, ali je AIP izolirana bolezen trebušne slinavke, ali pa del sistemske avtoimunske bolezni (46, 47).

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 izvodil trebušne slinavke, v epiteliju žolčnih izvodil, ledvičnih tubulov, požiralnika in ostalih delov prebavne cevi. Avtoimunski epitelitis omenjenih organskih sistemov je verjetno ključni patogenetski proces AIP oziroma obširnejših sistemskih bolezni. V vnetnem procesu AIP so udeleženi številni mediatorji oziroma citokini: tumor nekrotizirajoči faktor nekroze alfa (TNF-alfa), interleukini 1, 2, 6, 8, 10 (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10) in interferon-gama (IFN-gama). Limfociti T, ki sproščajo IL-2, TNF-alfa in IFN-gama, sprožajo celično imunost, aktivacijo makrofagov, citotoksičnost in spodbujajo limfocite B k sintezi opsonizacijskih ter

komplement vezujočih protiteles, medtem ko večina IL sproža humoralne in alergijske reakcije (48–52).

Patohistološki podtipi avtoimunskega pankreatitisa

Zadnje raziskave predlagajo klasifikacijo AIP v dva podtipa, in sicer AIP tip 1 in AIP tip 2, ki se razlikujeta glede na demografske in patohistološke značilnosti ter sočasno prizadetost drugih organov.

Tip 1 AIP je pogostejši in boljše poznan kot AIP tip 2. Dosedanji diagnostični algoritmi so usmerjeni v prepoznavanje AIP tip 1, diagnozo AIP tip 2 lahko zaenkrat postavimo le patohistološko. V obeh primerih je indicirana debeloigelna biopsija, saj z zgolj s citološko preiskavo ne pridobimo podatka o arhitekturnih spremembah spremenjene trebušne slinavke (60). Tankoigelna biopsija je tako nepovedna.

Poleg patohistoloških značilnosti se obe obliki AIP razlikujeta tudi glede na epidemiološke, populacijske in serološke dejavnike. Kljub opisanim razlikam pa oba podtipa ni vedno moč razlikovati zaradi prekrivanja diagnostičnih kriterijev (61).

Klinična slika

Najpogostejša klinična manifestacija AIP je zaporna zlatenica, pridruženi pa so lahko tudi drugi simp-

Tabela 1: Patohistološke razlike med AIP tip 1 in 2 (55-59)

AIP tip 1	AIP tip 2
Znan kot limfoplazmatični sklerozirajoči pankreatitis (ang. »lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis« - LPSP). Patohistološke spremembe zajemajo periduktalni limfoplazmatični infiltrat bogat z IgG4 vnetnicami, storiformno fibrozo in obstruktivni flebitis brez granulocitnih epitelijskih lezij (ang. »granulocyte epithelial lesion« - GEL). Omenjene spremembe so bile opisovane predvsem v kirurških resektatih trebušne slinavke, pri igelnih biopsijah pa v pomembno manjšem deležu (do 44 % v študiji Zhang in sodelavcev). Ghazale in sodelavci so prisotnost IgG4 vnetnic ugotavljali pri 15 % karcinomov treb.slinavke brez znakov LPSP in povišan titer IgG4 v serumu pri 5–10 % bolnikov z malignomom pankreasa.	Znan kot idiopatski duktocentričen pankreatitis (ang. »idiopathic duct centric pancreatitis« -IDCP). Patohistološko je prisoten predvsem nevtrofilni infiltrat lobusov izvodil, opisan kot granulocitne epitelijske lezije (GEL). Prizadetost sistema izvodil vodi v njihov propad. Pri tem podtipu AIP ne ugotavljajo povišanih IgG4 in/ali sočasne prizadetosti drugih organov, tudi klinični odgovor na zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi je nezadovoljiv.

tomi in znaki prizadetosti trebušne slinavke kot so bolečina, povišane vrednosti pankreatičnih encimov in vnetnocelični infiltrat, ki je s slikovnimi preiskavami lahko viden kot solitarna tumorska lezija. V kronični fazi bolezni se pojavi steatoreja, dodatno še motena toleranca za glukozo v 50–70 % zaradi sočasne prizadetosti endokrine funkcije. Ugotavljamo tudi znake prizadetosti drugih organov (žolčna izvodila, žleze slinavke, ledvice, retroperitonealni organi in bezgavke). Najpogostejši bolezenski spremembi, pridruženi AIP, sta kronična vnetna črevesna bolezen in primarni sklerozirajoči holangitis.

V kolikor gre res za AIP (še brez razvite fibroze), bodo ti bolniki ugodno odgovorili na zdravljenje s sistemskim kortikosteroidom (62–64).

Slikovne preiskave

Transabdominalni ultrazvok je preiskava izbora pri bolniku z zlatenico in bolečino v trebuhu, s katero kot vzrok bolnikovih težav izključimo žolčne konkrementa, lahko pa v sklopu AIP prikažemo hipohogen pankreatični parenhim in razširjen glavni pankreatični vod. *Računalniška tomografija (CT)* prikaže edematozno, hipodenzno in klobasasto oblikovano trebušno slinavko z zapoznelim ojačanjem kontrasta v pozni fazi. Opisane spremembe so patognomonične za AIP. Podobno sliko poda tudi *magnetno resonančno slikanje (MR)* oziroma *MR holangiopankreatografija (MRCP)*. Prednost omenjene preiskave je manjša izpostavljenost ionizirajočem sevanju in boljša ocena biliarnega in pankreatičnega sistema izvodil. *Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP)* prikaže dilatiran pankreatični vod brez prestenotične dilatacije, dandanes je njena vloga predvsem terapevtska. Pomembno mesto v diagnostičnem postopku ima *endoskopski ultrazvok (EUZ)*, ki omogoča sočasen odvzem biopsij pankreatičnega parenhima (65–68). Porazdelitev patoloških infiltratov v trebušni slinavki v sklopu AIP je lahko povsem nehomogena, zaradi česar je histološki izvid igelne biopsije lažno negativen. Vloga biopsije trebušne slinavke pri bolnikih s

sumom na AIP ni potrditev bolezni, temveč predvsem izključitev tumorskih procesov oziroma raka trebušne slinavke.

Serološke preiskave

V sklopu AIP ugotavljamo povišano serumsko koncentracijo IgG4. AIP lahko z veliko verjetnostjo potrdimo, če ob značilni klinični sliki in suspektnih izvidih slikovnih preiskav beležimo dvakrat povišan titer IgG4 nad normalno vrednostjo (t.j. IgG4 >280 mg/gl).

Potrebno je opozoriti na dve situaciji. Kljub značilnemu histološkemu izvidu z infiltracijo pankreatičnega parenhima z IgG4, je lahko serumska koncentracija slednjih normalna. Dodatno pri 10 % pankreatičnih tumorjev ugotavljamo nespecifično povišan titer IgG4, čeprav ne gre za IgG4 vezano bolezen (69).

Diagnostični algoritem

Postavitev diagnoze je težavna in vključuje klinično sliko, slikovne (CT, MRI, MRCP, ERCP) in serološke preiskave, patohistološki pregled biopsije pankreatičnega parenhima in klinični odgovor na zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi. 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. 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.

V tabeli 2 so prikazani diagnostični kriteriji za AIP, ki so plod dela ameriških (Mayo klinika) in azijskih raziskovalcev (Japonska, Koreja). Za potrditev diagnoze je potreben skupek naštetih kriterijev.

Glede na japonske smernice lahko sum na AIP potrdimo na podlagi izpolnjenih diagnostičnih kriterijev I. skupine in enega izmed kriterijev iz II. skupine, ali pa samo na podlagi kriterijev III. skupine. Avtorji priporočil dopuščajo možnost dodatnega diagnostičnega kriterija, to je klinični odgovor na zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi.

V kolikor obstaja utemeljen sum na AIP, a bolnik zadošča samo kriterijem iz I. skupine, moramo kortikosteroidno zdravljenje uvesti previdno, pred tem pa izključimo morebitni karcinom trebušne slinavke.

Skupno obem priporočilom, tako ameriškim in japonskim, je za AIP značilen izgled trebušne slinavke na slikovnih preiskavah, t.j. difuzno povečan žlezni parenhim s hipodenznim robom in zapoznelim ojačanjem kontrasta v pozni fazi slikanja.

Histološka potrditev prisotnosti LPSP je prav tako skupna točka obeh priporočil, ki je diagnostična za AIP. Klinični odgovor na terapevtski poskus s sistemskim kortikosteroidom lahko razlikuje seronegativni AIP od raka trebušne slinavke, saj po 14-dnevnem zdravljenju pride do izboljšanja postvnetnih zožitev pankreatičnega voda (70).

Kljub številnim skupnim točkam obstajajo tudi mnoge razlike. Japonska priporočila vsebujejo diagnostični ERCP, ki pa ima v zahodni Evropi in Ameriki dandanes zgolj terapevtsko vlogo. Razlike so tudi pri serološkem testiranju. Ameriška priporočila upoštevajo le povišan titer IgG4, japonska pa poleg njih upoštevajo tudi povišana IgG ter prisotnost drugih avtoprotiteles (antinuklearna protitelesa, revmatoidni faktor, antilaktoferin, antikarbonska anhidraza 2).

Zdravljenje

Klinični odziv na sistemski kortikosteroid je ena izmed glavnih značilnosti AIP. Zdravljenje pričnem

Tabela 2: Ameriška in japonska priporočila za diagnostični algoritem AIP

HISORt kriteriji (Chari et al., Mayo Clinic, 2006)	Asian Diagnostic Criteria for AIP (2008)
<p>SKUPINA A (izpolnjen <u>vsaj en</u> kriterij):</p> <p>Patohistološki izvid biopsije pankreasa prikazuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - limfoplazmicitni infiltrat z storiformno fibrozo in obliterantnim flebitisom (LPSP) ali - limfoplazmicitni infiltrat z storiformno fibrozo in prisotnimi >10 IgG4 celic na vidno polje. 	<p>SKUPINA I – SLIKOVNA DIAGNOSTIKA (izpolnjena oba kriterija):</p> <ul style="list-style-type: none"> - s slikovno diagnostiko dokazane morfološke spremembe pankreasa in - s slikovno diagnostiko dokazane difuzne/segmentne/fokalne zožitve pankreatičnega voda, pogosto s pridruženimi zožitvami žolčnega voda.
<p>SKUPINA B (izpolnjeni <u>vs</u>i kriteriji):</p> <ul style="list-style-type: none"> - CT/MR znaki AIP in - pankreatografsko nepravilno oblikovan pankreatični vod in - povišan titer serumskih IgG4 >140 mg/dl 	<p>SKUPINA II – SEROLOGIJA (izpolnjen <u>vsaj eden</u> kriterij):</p> <ul style="list-style-type: none"> - visoki nivoji serumskih IgG ali IgG4 ali - prisotnost avtoprotiteles
<p>SKUPINA C (izpolnjeni <u>vs</u>i kriteriji):</p> <ul style="list-style-type: none"> - neopredeljena bolezen pankreasa z izključenimi bolezenskimi procesi, vključno rak pankreasa in - povišan titer serumskih IgG4 in/ali prizadetost drugih organov/tkiv v sklopu IgG4 bolezni in - izboljšanje ali normalizacija klinične slike po zdravljenju s kortikosteroidi 	<p>SKUPINA III – PATOHISTOLOŠKI IZVID BIOPSIJE PANKREASA</p> <ul style="list-style-type: none"> - limfoplazmicitni infiltrat s fibrozo in IgG4 vnetnicami

z metilprednizolonom v odmerku 30–40 mg dnevno oz. 0,6 mg na kg telesne teže. Zdravljenje traja največ 12 tednov. Po dveh do treh tednih zdravljenja pride do kliničnega izboljšanja in regresije morfoloških sprememb trebušne slinavke, izboljša se endokrina in eksokrina funkcija trebušne slinavke. Do normalizacije serumskih IgG4 pride šele po več mesecih. Po 4. tednu zdravljenja pričnemo s stopenjskim zniževanju odmerka kortikosteroida do popolne ukinitve. Pomen vzdrževalnega zdravljenja z nizkim odmerkom KS še ni popolnoma jasen. Učinek zdravljenja spremljamo s slikovnimi preiskavami, predvsem CT.

ZAKLJUČEK

Hereditarni in avtoimunski pankreatitis sta redki obliki pankreatitisa. Novejše analize so prinesle številna nova spoznanja o patogenezi in patofiziologiji obeh boleznih, hkrati pa ostaja več diagnostičnih dilem, kako bolnike z omenjenima boleznima prepoznati in zdraviti. Prepoznavanje HP je nujno in terja skrbno sledenje teh bolnikov, saj so močno ogroženi za razvoj kroničnega pankreatitisa in raka trebušne slinavke. Na AIP pomislimo pri bolniku, ki ima kronični pankreatitis brez jasnega sprožilnega vzroka in z avtoimunsko prizadetostjo drugih tkiv ali organov.

Literatura

1. Teich N, Mossner J. Hereditary chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22 (1): 115–30.
2. Rosendahl J, Bodeker H, Mossner J, Teich N. Hereditary chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 1.
3. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (3): 252–61.
4. Whitcomb DC, Applebaum S, Martin SP. Hereditary pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 880: 201–9.
5. Hirota M, Ohmuraya M, Baba H. Genetic background of pancreatitis. *Postgrad Med J* 2006; 82 (974): 775–8.
6. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14 (2): 141–5.
7. Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis: New insights into acute and chronic pancreatitis. *Gut* 1999; 45 (3): 317–22.
8. Gorry MC, Ghabbaideh D, Furey W, Gates LK, Jr., Preston RA, Aston CE, et al. Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 113 (4): 1063–8.
9. Witt H, Luck W, Becker M. A signal peptide cleavage site mutation in the cationic trypsinogen gene is strongly associated with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999; 117 (1): 7–10.
10. Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, LassU, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2000; 25 (2): 213–6.
11. Kuwata K, Hirota M, Nishimori I, Otsuki M, Ogawa M. Mutational analysis of the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene in familial and juvenile pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2003; 38 (4): 365–70.
12. Truninger K, Witt H, Kock J, Kage A, Seifert B, Ammann RW, et al. Mutations of the serine protease inhibitor, Kazal type 1 gene, in patients with idiopathic chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (5): 1133–7.
13. Witt H, Luck W, Becker M, Bohmig M, Kage A, Truninger K, et al. Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis. *JAMA* 2001; 285 (21): 2716–7.
14. Chandak GR, Idris MM, Reddy DN, Bhaskar S, Sriram PV, Singh L. Mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene (PSTI/SPINK1) rather than the cationic trypsinogen gene (PRSS1) are significantly associated with tropical calcific pancreatitis. *J Med Genet* 2002; 39 (5): 347–51.
15. Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339 (10): 645–52.
16. Shwachman H, Lebenthal E, Khaw KT. Recurrent acute pancreatitis in patients with cystic fibrosis with normal pancreatic enzymes. *Pediatrics* 1975; 55 (1): 86–95.

17. Sibert JR. Hereditary pancreatitis in England and Wales *J Med Genet* 1978; 15 (3): 189–201.
18. Keim V, Bauer N, Teich N, Simon P, Lerch MM, Mossner J. Clinical characterization of patients with hereditary pancreatitis and mutations in the cationic trypsinogen gene. *Am J Med* 2001; 111 (8): 622–6.
19. Imoto M, DiMagno EP. Cigarette smoking increases the risk of pancreatic calcification in late-onset but not early-onset idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreas* 2000; 21 (2): 115–9.
20. Lin Y, Tamakoshi A, Hayakawa T, Ogawa M, Ohno Y. Cigarette smoking as a risk factor for chronic pancreatitis: A case-control study in Japan. Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases. *Pancreas* 2000; 21 (2): 109–14.
21. Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis: New insights into acute and chronic pancreatitis. *Gut* 1999; 45 (3): 317–22.
22. Rosendahl J, Bodeker H, Mossner J, Teich N. Hereditary chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 1.
23. McElroy R, Christiansen PA. Hereditary pancreatitis in a kinship associated with portal vein thrombosis. *Am J Med* 1972; 52 (2): 228–41.
24. Fried AM, Selke AC. Pseudocyst formation in hereditary pancreatitis. *J Pediatr* 1978; 93 (6):950–3.
25. Sossenheimer MJ, Aston CE, Preston RA, Gates LK, Jr., Ulrich CD, Martin SP, et al. Clinical characteristics of hereditary pancreatitis in a large family, based on high-risk haplotype. The Midwest Multicenter Pancreatic Study Group (MMPSG). *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (7): 1113–6.
26. Ellis I, Lerch MM, Whitcomb DC. Genetic testing for hereditary pancreatitis: Guidelines for indications, counseling, consent and privacy issues. *Pancreatol* 2001; 1 (5): 405–15.
27. Whitcomb DC. Inflammation and cancer V. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287 (2): G315–9.
28. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Ferec C, Maire F, Hammel P, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (1): 111–9.
29. [cited 2008 4.2.2008]; Available from: http://www.insee.fr/fr/ffc/pop_age3.htm.
30. Kloppel G. Chronic pancreatitis, pseudotumors and other tumor-like lesions. *Mod Pathol* 2007; 20 (Suppl 1): S113–31.
31. Kamisawa T. IgG4-related sclerosing disease. *Intern. Med.* 45(3),125–126 (2006).
32. Fukumori K, Shakado S, Miyahara T et al. Atypical manifestations of pancreatitis with autoimmune phenomenon in an adolescent female. *Intern. Med. (Tokyo)* 44(8),886–891 (2005).
33. Saeki T, Nishi S, Ito T et al. Renal lesions in IgG4-related systemic disease. *Intern. Med. (Tokyo)*, 46(17),1365–1371 (2007).
34. Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 41(12),1197–1205 (2006).
35. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 344(10),732–738 (2001).
36. Zhang L, Notohara K, Levy MJ, Chari ST, Smyrk TC. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Mod. Pathol.* 20(1),23–28 (2007).
37. Hirano K, Kawabe T, Yamamoto N et al. Serum IgG4 concentrations in pancreatic and biliary diseases. *Clin. Chim. Acta.* 367(1–2),181–184 (2006).
38. Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J. Gastroenterol.* 42(Suppl. 18),6–8 (2007).
39. Kim KP, Kim MH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Autoimmune pancreatitis: it may be a worldwide entity. *Gastroenterology* 126(4),1214 (2004).
40. Okazaki K. Autoimmune pancreatitis is increasing in Japan. *Gastroenterology* 125(5),1557–1558 (2003).
41. Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut* 51(1),1–4 (2002).
42. Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J. Gastroenterol.* 42(Suppl. 18),6–8 (2007).
43. Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut* 51(1),1–4 (2002).
44. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, Chari S, Smyrk TC. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 27(8),1119–1127 (2003).
45. Kawa S, Ota M, Yoshizawa K et al. HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 122(5),1264–1269 (2002).
46. Silverman WB. Autoimmune pancreatitis: more common and important than we thought? *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 109–10.
47. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2003; 52: 683–87.
48. Okazaki K. Autoimmune pancreatitis: etiology, pathogenesis, clinical findings and treatment. *The Japanese Experience. JOP. J Pancreas (Online)* 2005; 6 (Suppl I): 89–96.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Dajčman D. Avtoimunski pankreatitis – prikaz primera. *Gastroenterolog* 2007; 12 (1): 15–21

53. Sugumar A, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, Chari ST. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) and idiopathic duct centric pancreatitis (IDCP) are distinct clinical forms of autoimmune pancreatitis (AIP). *Pancreas* 37(4),497–497 (2008).
54. Park DH, Kim M-H, Chari ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gut* DOI: gut.2008.155853v1 (2009) (Epub ahead of print).
55. Zhang L, Notohara K, Levy MJ, Chari ST, Smyrk TC. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Mod. Pathol.* 20(1),23–28 (2007).
56. Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am. J. Gastroenterol.* 102(8),1646–1653 (2007).
57. Yadav D, Notohara K, Smyrk TC et al. Idiopathic tumefactive chronic pancreatitis: clinical profile, histology, and natural history after resection. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 1(2),129–135 (2003).
58. Lara LP, Chari ST. Autoimmune pancreatitis. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 7(2),101–106 (2005).
59. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 4(8),1010–1016 (2006).
60. Levy MJ, Wiersma MJ, Chari ST. Chronic pancreatitis: focal pancreatitis or cancer? Is there a role for FNA/biopsy? Autoimmune pancreatitis. *Endoscopy* 38(Suppl. 1),S30–S35 (2006).
61. Sugumar A, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, Chari ST. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) and idiopathic duct centric pancreatitis (IDCP) are distinct clinical forms of autoimmune pancreatitis (AIP). *Pancreas* 37(4),497–497 (2008).
62. Lara LP, Chari ST. Autoimmune pancreatitis. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 7(2),101–106 (2005).
63. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. *N. Engl J. Med.* 355(25),2670–2676 (2006).
64. Chutaputti A, Burrell MI, Boyer JL. Pseudotumor of the pancreas associated with retroperitoneal fibrosis: a dramatic response to corticosteroid therapy. *Am. J. Gastroenterol.* 90(7),1155–1158 (1995).
65. 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.* 43(6),403–408 (2008).
66. Kitano M, Kudo M, Maekawa K et al. Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography. *Gut* 53(6),854–859 (2004).
67. Sahani DV, Kalva SP, Farrell J et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology* 233(2),345–352 (2004).
68. Irie H, Honda H, Baba S et al. Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristics. *AJR Am. J. Roentgenol.* 170(5),1323–1327 (1998).
69. Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am. J. Gastroenterol.* 102(8),1646–1653 (2007).