

Pregledni prispevek/Review article

AVTOIMUNI PANKREATITIS

AUTOIMMUNE PANCREATITIS

Davorin Dajčman

Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo, Klinični oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Izvleček

Izhodišča *Autoimuni pankreatitis je redka oblika kroničnega vnetja trebušne slinavke. Ker je njegov potek podoben kroničnemu pankreatitisu brez zagonov akutnega vnetja, ga lahko zamenjamo z rakom trebušne slinavke. Prvič so ga opisali leta 1961, vendar ga že od takrat bolj pogosto opisujejo kot eno od sprememb širše sistemske bolezni in ne samostojno bolezen. Splošna prevalenca in incidenca nista poznani. V treh manjših raziskavah poročajo o 5- do 6-odstotni prevalenci avtoimunega pankreatitisa med bolniki s kroničnim vnetjem trebušne slinavke. Starost bolnikov je različna, a so večinoma starejši od 50 let. Za bolnike z avtoimunim pankreatitisom so značilni zlatenica, blage bolečine v trebuhu in hujšanje. Značilnih laboratorijskih sprememb ne poznamo, v serumu sta lahko prisotni zvečana aktivnost holestaznih jetrnih encimov ter blago zvečana aktivnost pankreatične amilaze in lipaze.*

Zaključki *Diagnostična priporočila vključujejo: (1) radiološke slikovne preiskave; značilne so povečanje celotne trebušne slinavke ter nepravilne in razpršene zožitve glavnega izvodila, (2) laboratorijske spremembe; vključujejo zvečano koncentracijo γ globulinov in/ali IgG, še posebej IgG₄ ali prisotnost autoprotiteles in (3) patohistološki pregled; prisotna sta fibroza in limfocitna infiltracija trebušne slinavke. Za postavitve diagnoze so potrebne spremembe v prvi točki združene z drugo in/ali tretjo. Pri diagnosticiranju avtoimunega pankreatitisa je vse pomembnejša z endoskopskim ultrazvokom vodena igelna biopsija trebušne slinavke. Autoimuni pankreatitis lahko odkrijemo pri bolnikih z revmatoidnim artritismom, Sjoegrenovim sindromom, kronično vnetno črevesno boleznijo, tubulointersticijskim nefritismom, primarnim sklerozantnim holangitisom in idiopatsko retroperitonealno fibrozo. Zdravljenje s kortikosteroidi zmanjša vnetje v trebušni slinavki, odpravlja zaporno zlatenico in zožitve glavnega izvodila trebušne slinavke.*

Ključne besede *avtoimuni pankreatitis; kronični pankreatitis*

Abstract

Background *Autoimmune pancreatitis is a recently described type of pancreatitis of presumed autoimmune etiology. Autoimmune pancreatitis is often misdiagnosed as pancreatic cancer difficult, since their clinical presentations are often similar. The concept of autoimmune pancreatitis was first published in 1961. Since then, autoimmune pancreatitis has often been treated not as an independent clinical entity but rather as a manifestation of systemic disease. The overall prevalence and incidence of the disease have yet to be determined, but three series have reported the prevalence as between 5 and 6 % of all patients with chronic pancreatitis. Patient vary widely in age, but most are older than 50 years. Patients with autoimmune pancreatitis usually complain of the painless jaundice, mild abdominal pain and weight loss. There is no laboratory hallmark of the disease, even if cholestatic profiles of liver dysfunction with only mild elevation of amylase and lipase levels have been reported.*

Conclusions *Proposed diagnostic criteria contains: (1) radiologic imaging, diffuse enlargement of the pancreas and diffusely irregular narrowing of the main pancreatic duct, (2) laboratory*

data, elevated levels of serum γ globulin and/or IgG, specially IgG₄ or the presence of autoantibodies and (3) histopathologic examination, fibrotic change with dense lymphoplasmacytic infiltration in the pancreas. For correct diagnosis of autoimmune pancreatitis, criterion 1 must be present with criterion 2 and/or 3. Autoimmune pancreatitis is frequently associated with rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, inflammatory bowel disease, tubulointerstitial nephritis, primary sclerosing cholangitis and idiopathic retroperitoneal fibrosis. Pancreatic biopsy using an endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy is the most important diagnostic method today. Treatment with corticosteroids leads to the and resolution of pancreatic inflammation, obstruction and pancreatic duct strictures.

Key words *autoimmune pancreatitis; chronic pancreatitis*

Uvod

Pojem z imunskimi mehanizmi pogojenega vnetja trebušne slinavke je prvič opredelil Sarles s sodelavci že leta 1961.¹ Odtlej je bilo opisanih le nekaj nejasnih kliničnih primerov. Zanimanje je naraslo po letu 1995, ko so Yoshida in sod. predstavili posebno obliko kroničnega pankreatitisa s kliničnimi, laboratorijskimi in histopatološkimi značilnostmi avtoimune bolezni in ga poimenovali avtoimuni pankreatitis (AIP).² Leta 2002 je Japonska zveza za bolezni trebušne slinavke prva sprejela diagnostična priporočila za avtoimuni pankreatitis, ki vključujejo slikovne preiskave, laboratorijske teste in histopatološki pregled z biopsijo odvzetega tkiva trebušne slinavke.³ AIP je tako kronično vnetje trebušne slinavke zaradi avtoimunskega vnetnega procesa, za katerega je značilna obilna limfocitna infiltracija in fibroza trebušne slinavke.⁴ Do danes poznamo iz literature že nekaj sto opisov bolnikov z AIP, ki po zgodnjih ocenah iz raziskav na Japonskem, v Koreji in v Italiji predstavlja 4–6 % vseh kroničnih pankreatitsov. Ženske zbolejajo dvakrat pogosteje kot moški, bolniki so večinoma starejši od 50 let. Značilna je infiltracija z limfociti in plazmatkami, sklerozacija organa in zoženje glavnega pankreatičnega izvodila.^{5,6} Zaradi tega so bila v preteklosti v rabi različna poimenovanja: 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 avtoimuni pankreatitis samostojna bolezen ali le eden možnih pojavov obsežnejše sistemske bolezni, še ni pojasnjena, zanesljivo je, da gre za heterogeno bolezen z različnimi kliničnimi lastnostmi.⁷ Ker japonska diagnostična priporočila ne zahtevajo patohistološke analize tkiva trebušne slinavke, dopuščajo veliko verjetnost lažno negativnih rezultatov. Da bi z večjo verjetnostjo izključili druge bolezni trebušne slinavke, predvsem tumorje, in tako zanesljivo potrdili avtoimuni 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} Na podlagi svojih spoznanj so sprejeli do danes najbolj jasno in večinsko sprejeto definicijo avtoimunega pankreatitisa:

»Avtoimuni 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 organe ter bezgavke. V prizadetih organih pride do limfoplazmocitne infiltracije s številnimi IgG₄ pozitivnimi vneticami, ki jo uspešno zdravimo s kortikosteroidi.«^{8,9}

Etiopatogeneza

Čeprav vzroki AIP še niso jasni, številne raziskave v minulih 10 letih nakazujejo nepravilnosti v imunskem odzivu kot glavni razlog za nastanek bolezni. V serumu bolnikov je prisotna hipergamaglobulinemija, zvečana aktivnost IgG₄ in pogosto protitelesa proti laktoferinu (anti-laktoferin ALF), protijedrna protitelesa (ANA), proti karbonski anhidrazi II (anti-CA-II) in revmatoidni faktor.^{4, 10, 11} Laktoferin in karbonska anhidraza II se pri človeku nahajata v izvodilih mlečnih žlez, v epiteliju dihalnih poti in ledvičnih tubulov, izvodilih žlez slinavk ter izvodilih trebušne slinavke. Obe protitelesi lahko odkrijemo tudi pri sladkorni bolezni ali Sjogrenovem sindromu.¹¹ Japonski raziskovalci so pri svojih bolnikih odkrili povezavo s haplotipom HLA-DRB1*0405 in HLA-DQB1*0401.¹² Prisotnost protiteles IgG₄ je najbolj verjetno 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 bolnikov z AIP z IgG₄ pozitivnimi limfociti in plazmatkami, kar spada med diagnostično najbolj značilne 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 gre za pojav sistemske bolezni.^{4, 6} Imunsko pogojenost AIP potrjujejo tudi poskusi na živalih. Tako so raziskovalci pri miškah, ki so jim ob rojstvu odstranili priželjc in jih senzibilizirali s laktoferinom in karbonsko anhidrazo, opazili AIP podobne spremembe na trebušni slinavki. Ali gre pri tem za primarno okvaro ali le za vmesni mehanizem bolezenskega procesa, do danes še ni pojasnjeno.¹⁴ Novejše raziskave so pokazale, da je zelo verjeten sprožilni oziroma tarčni antigen v trebušni slinavki človeka poleg laktoferina in

CA-II še karbonska anhidraza IV (CA-IV), torej encim, ki se nahaja v epiteljskih celicah izvodil trebušne slinavke. CA-IV se nahaja na zunajcelični strani plazemske membrane epiteljskih celic ne le izvodil trebušne slinavke, ampak tudi v epiteliju žolčnih izvodil, ledvičnih tubulov, požiralnika in ostalih delov prebavne cevi. Avtoimuni 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-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 limfocite B k sintezi opsonizacijskih ter komplement vezujočih protiteles, medtem ko večina IL sproža humoralne in alergijske reakcije.^{11, 15, 16}

Patološke spremembe in klinična slika

Ključni bolezenski spremembi trebušne slinavke pri bolnikih z AIP sta povečanje celotnega organa in zožitev glavnega izvodila (Wirsungovega voda).¹⁷ Glavne morfološke spremembe trebušne slinavke pri bolnikih z AIP so torej: (a) z avtoimunimi procesi pogojena vnetna infiltracija, (b) brazgotinjenje oziroma sklerozacija organa in (c) nealkoholna kronična okvara organa s prizadetostjo izvodil.^{7, 18–20} Spremembe organa pogosto spominjajo na tumorje oziroma na raka trebušne slinavke, zvečana je tudi serumska aktivnost tumorskega označevalca (antigena) 19-9 (CA 19-9).^{21, 22} Pri nekaterih spremljajočih zunajpankreatičnih okvarah pa celo na metastatski proces ali tubulni intersticijski nefritis.²³

Trebušna slinavka je običajno v celoti čvrsta, na otip trda, pri nekaterih bolnikih pa se pojavijo žariščne okvare. Histološki pregled trebušne slinavke potrdi infiltracijo z limfociti in plazmatkami v predelih ob izvodilih organa, pojavijo pa se lahko tudi granulomi brez središčne nekroze.⁴ Prevladujejo limfociti T (CD8+ in CD4+) nad limfociti B, zaradi pomnožitve miofibroblastov in limfocitne infiltracije pa se odebelijo tudi pretini med režnji trebušne slinavke. Zato je videti zadebeljena in povečana, »klobasastega videza«.^{4, 5, 11} Vnetni proces povzroči kopičenje veziva ob izvodilih, zato pride do fibroze Wirsungovega voda in posledično njegove nepravilne in neenake zožitve posameznih delov.^{5, 11, 24, 25} Brazgotinjenje organa spominja na retroperitonealno fibrozo, ker se vezivo kopiči tudi v skupnem žolčnemvodu (SŽV). Pogosto najdemo spremembe, ki spominjajo na primarni sklerozirajoči holangitis (PSH). Kalcinacije organa in psevdociste za AIP niso značilne, lahko nastane atrofija acinusov in obliterativni flebitis, ki je posledica vdiranja procesa brazgotinjenja trebušne slinavke v portalno veno.^{5, 7, 13, 18}

Bolniki z AIP običajno nimajo posebnih težav, lahko občutijo nelagodje ali bolečine v žlički in hrbtu. Večina bolnikovih težav neredko izvira iz AIP pridruženih bolezenskih sprememb.^{4, 11, 26, 27} Klinični simpto-

mi in znaki se tako občutno razlikujejo od poteka akutnega pankreatitisa.^{6, 11} V študijah na večjem številu bolnikov z AIP ugotavljajo prisotnost zlatenice pri več kot 60 % bolnikov, vsaj tretjina bolnikov pa nava-ja bolečine v trebuhu.^{4, 28} Večina kliničnih simptomov in znakov se dobro odziva na zdravljenje s kortikosteroidi.⁴ Najpogostejše AIP pridruženje bolezenske spremembe so kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB), zaporna zlatenica zaradi zožitve skupnega žolčnega voda (SŽV) v predelu, ki poteka skozi glavo trebušne slinavke, ali primarni sklerozantni holangitis (PSH).^{4, 11} Zožitve SŽV, povezane z AIP, se dobro odzivajo na zdravljenje s kortikosteroidi, medtem ko za zožitve žolčnih vodov, značilne za PSH, to ni značilno.⁴ Zamboni in sodelavci so v študiji na 53 bolnikih z AIP potrdili KVČB pri 17 %; v večini primerov so dokazali prisotnost ulceroznega kolitisa in le v redkih primerih Crohnovo bolezen.²⁹ Med manj pogoste pridružene spremembe AIP spadata še avtoimuna okvara pljuč in ledvic, ki je posledica idiopatskega tubulointestinalnega nefritisa. V obeh organih je značilna limfocitna infiltracija z limfociti T-CD4 in povečana koncentracija protiteles IgG₄ v bolnikovem serumu.^{4, 11, 30}

Slikovne diagnostične metode

Zaradi jasnega ločevanja AIP od drugih oblik kroničnega pankreatitisa in predvsem raka trebušne slinavke so potrebna jasna diagnostična merila za potrditev AIP. Klinično pomembne slikovne diagnostične metode so: (a) ultrazvočna preiskava trebuha (UZ), (b) računalniška tomografija (CT), (c) magnetnoresonančno slikanje (MRI), (č) endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP), (d) magnetnoresonančna holangiopankreatografija (MRCP) in (e) endoskopski ultrazvok (EUZ), vključno z EUZ vodeno biopsijo trebušne slinavke.^{2–12}

Ultrazvočna preiskava trebuha pri AIP je neznčilna. Z UZ pregledana trebušna slinavka je pri AIP običajno povečana, svetlejša in v posameznih predelih nehomogena.⁵ Najpomembnejša slikovna metoda je CT, medtem ko vloga MRI še ni docela raziskana, postaja v zadnjem času vse bolj pomembna.^{5, 21, 31, 32} Preiskava CT običajno pokaže »klobasasto« zadebelitev in posvetlitev organa, ki je obdan z ozkim temnim pasom – »halojem«. Običajno je zabrisana lobuliranost, medtem ko je peripankreatično maščevje stanjšano. Rep trebušne slinavke je stanjšan, v glavi se lahko pojavijo okroglasti, nekoliko temnejši ali celo povsem enako obarvani vključki, ki spominjajo na tumor.³³ Zaradi tega je razlikovanje med AIP in tumorji trebušne slinavke (še posebej v glavi organa) na podlagi CT preiskave oteženo.^{2, 4, 5, 32} Značilen pa je izgled glavnega izvodila trebušne slinavke, katerega potek je spremenjen; mestoma so prisotne razširitve ali pa zožitve. Stena izvodila je često nepravilno in neenako zadebeljena, potek pa zaradi tega kolenast oziroma zveržen.^{4, 5} CT lahko prikaže tudi vnetne psevdotumorje ob aorti, v predelu ledvic ali celo v pljučih, ki se zmanjšajo ali izginejo po nekajtedenskem zdravljenju s kortikosteroidi.³² Enako velja za vse spremembe trebušne slinavke.⁴ Manj pogoste so psevdociste, medtem ko so

kalcinacije v trebušni slinavki pogostejše in nakazujejo dalj časa trajajoče vnetno dogajanje.⁵ Podobne spremembe trebušne slinavke so vidne tudi z MRI. MRI pokaže povečanje trebušne slinavke, obdane s temnim »halojem«, in nepravilnosti izvodila.^{5, 21, 32, 34} Na ERCP lahko vidimo nepravilnosti poteka in oblike glavnega izvodila, izginjanje stranskih oziroma dovodnih kanalčev, zožitev SŽV v njegovem poteku skozi glavo trebušne slinavke in zelo različne spremembe ostalega dela zunajjetrnih žolčnih poti.^{4, 28, 32} Vloga EUZ v diagnostiki AIP je še predmet raziskav, predvsem zaradi možnosti z EUZ vodene biopsije trebušne slinavke. Sicer pa običajni izsledki EUZ spominjajo na izsledke ultrazvočne preiskave trebuha. Vključujejo zadebelitev in potemnitev (hipoehogenost) trebušne slinavke, žariščne hipoehogene spremembe v tkivu ter nepravilnosti v sistemu izvodil.^{35, 36} Verjetnost obstoja AIP v citološkem vzorcu, pridobljenem s tankoigelnno biopsijo, nakazuje zvečana prisotnost limfocitov, plazmatk in granulocitov na eni strani in atipične in okvarjene epitelijske celice na drugi strani.²⁷ Ker so dosedanje raziskave tankoigelne biopsije z EUZ pri AIP potekale na majhnih vzorcih, je njena vloga manj zanesljiva kot pri potrjevanju malignih bolezni trebušne slinavke, vendar omogoča ločevanje med malignimi in benignimi spremembami.³⁷⁻³⁹ Sočasno vrednotenje kliničnih znakov, preteklosti avtoimunskih bolezni v anamnezi, izsledkov slikovnih metod in citološke analize trebušne slinavke z biopsijo pod nadzorom EUZ bistveno zmanjšuje možnost nepravilne opredelitve bolezni trebušne slinavke oziroma omogoča varno razlikovanje med malignimi in benignimi boleznimi.³⁵

Diagnostična merila in zdravljenje

Diagnostična merila za AIP po priporočilih Japonske zveze za trebušno slinavko (Japan Pancreas Society) temeljijo na sočasnem upoštevanju izsledkov slikovnih preiskav, laboratorijskih izvidov in/ali histološke analize. V kliničnem smislu so za postavitev diagnoze AIP potrebne značilne spremembe trebušne slinavke, ugotovljene s slikovnimi preiskavami, podprte z ustreznimi laboratorijskimi znaki in/ali histološko sliko.^{3, 6} Nekateri v diagnostičnem postopku priporočajo še sočasno vrednotenje histoloških in citoloških sprememb, sočasen potek drugih avtoimunskih bolezni in odzivnost na zdravljenje s kortikosteroidi.⁴⁰ Uveljavljena diagnostična priporočila vključujejo štiri zaporedne stopnje:

- 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 povečana. Okolico trebušne slinavke obdaja ozek sloj proste tekočine, vidne kot temen »halo«. Slikovne metode so običajno prvi diagnostični korak pri bolnikih s sumom na AIP.^{18, 19, 21}
- Laboratorijske preiskave, ki sledijo pozitivnim rezultatom slikovnih preiskav; za slednje je značilna povečana koncentracija gamaglobulinov in/ali imu-

noglobulinov G, predvsem IgG₄, ter prisotnost specifičnih avtoprotiteles: protitelesa proti laktoferinu (ALA – antilactoferrin antibody), protitelesa proti karbonski anhidrazi II (ACA II – anticarbonic anhydrase II antibody), protitelesa proti gladki mišici (antismooth muscle antibody) in protijedrnega protitelesa (ANA – antinuclear antibody).^{4, 10, 15}

- Biopsijo trebušne slinavke: v histološki sliki trebušne slinavke je vidno brazgotinjenje organa (fibroza) in številni limfociti ter 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.²⁷
- Odkrivanje pridruženih avtoimunskih bolezni, ki vključujejo prizadetost znotraj in zunaj prebavil; med boleznimi zunaj prebavil spadajo tubulointersticijski nefritis, pljučna intestinalna plazmocitna infiltracija ali kronični sialadenitis, med boleznimi v prebavilih pa KVČB ali PSH. Pri teh okvarah organov so prav tako prisotne infiltracije z IgG₄ označenimi plazmatkami.^{1-5, 20}

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 samo v morfološki potrditvi bolezni, temveč v izključevanju malignih tumorjev.^{35, 37} Novejše raziskave so potrdile, da biopsija trebušne slinavke s posebnimi iglami »trucut« pod nadzorom EUZ, s katerimi pridobivajo tkivo za histološko analizo, predstavlja zanesljivo in varno metodo, s katero se zmanjša potreba po operativnih posegih.^{19, 36} Biopsija pod nadzorom EUZ se priporoča pri vseh bolnikih, ki imajo žariščne spremembe v trebušni slinavki, medtem ko pri spremembi in povečanju celotnega organa nekateri uvajajo zdravljenje že brez morfološke analize tkiva, če 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 brez laparotomije marsikje nedostopno in tehnološko zahtevnejše, poskušajo raziskovalci pripraviti diagnostična priporočila, kjer histološka/citološka analiza nista potrebni.^{4, 23, 27, 28} Na kliniki Mayo so zaradi tega priporočili diagnostične smernice brez morfološke diagnostike in jih razširili še z odzivom na kortikosteroidno zdravljenje. Bolniki na podlagi čim bolj zanesljivih rezultatov slikovnih preiskav in laboratorijskih testov prejmejo kortikosteroide v manjših odmerkih 2–4 tedne, nato pa sledijo primerjalne kontrolne slikovne preiskave. Preučujejo tudi manj značilne spremembe trebušne slinavke, ugotovljene s slikovnimi diagnostičnimi metodami.⁸ Ob tem pa je potrebno poudariti, da kirurški pregled in biopsija trebušne slinavke med laparotomijo omogočata do danes najbolj zanesljivo potrditev AIP tudi brez značilnih sprememb v laboratorijskih izvidih, še posebej pa varno izključitev raka trebušne slinavke.⁴¹

V zdravljenju AIP imajo osrednjo vlogo kortikosteroidi.⁴ Vendar so opisani tudi bolniki, pri katerih je prišlo brez zdravljenja do spontanega izboljšanja.⁴² Kor-

tikosteroidno zdravljenje odpravlja simptome, izboljša morfološke spremembe na organu in izboljša tako eksokrino kot endokrino delovanje trebušne slinavke.¹⁻⁷ Zaporno zlatenico, nastalo zaradi zožitve SŽV, je včasih potrebno prej zdraviti endoskopsko z vstavitvijo endoproteze (stentiranjem), opisani pa so tudi primeri samega izboljšanja zlatenice po uvedbi kortikosteroidnega zdravljenja brez stentiranja.⁴³ Raziskovalci ugotavljajo tudi ugoden učinek kortikosteroidov na motnje v presnovi krvnega sladkorja, ki običajno spremlja akutne zagone bolezni.⁴⁴ V zdravljenju se največ uporablja prednison 40 mg/d (oziroma 0,5–1 mg/kg/d) največ štiri tedne, nato pa tedensko zmanjševanje dnevnega odmerka za 5 mg/d. Zdravljenje traja največ 12 tednov. Med zdravljenjem priporočajo sledenje njegovega učinka s slikovnimi metodami, med katerimi je najpogosteje uporabljena CT preiskava po 2 in 4 tednih zdravljenja.^{4,9,43} Izjemoma se v zdravljenju uporabljata ursodeoksiholna kislina z odmerkom 750 mg/d ali azathioprin z odmerkom 50 mg/d. Vloga slednjih dveh je nepreizkušena, kajti opisani so le posamezni klinični primeri.⁴⁵

Zaključki

V Sloveniji z AIP nimamo veliko izkušenj. Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo (SZGH) dokončnih diagnostičnih priporočil še nima, zato slovenski gastroenterologi upoštevamo priporočila tujih združenj. Na AIP moramo pomisliti pri bolnikih z nepojasnjenimi vzroki kroničnega pankreatitisa, ponavljajočih se zagonih zmernega pankreatitisa nealkoholne etiologije in bolnikih z avtoimunskimi boleznimi v prebavilih ali zunaj prebavil. Zdravljenje s kortikosteroidi je umestno le pri bolnikih z jasno (histološko) potrjeno diagnozo in težjo klinično sliko, saj še niso znani njihovi dolgoročni učinki na potek bolezni in eksokrino in endokrino delovanje trebušne slinavke.

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. *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*0405-DQB1*0401 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: 683–7.
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. Extrapancratic 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: 1323–7.
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: 527–30.
23. Rudmik L, Trpkov K, Nash C, Kinneer 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. Lemy 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 pathological 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, Garber 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. *Pancreatology* 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. *Pancreatology* 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.

Prispelo 2007-02-28, sprejeto 2007-03-28