27

Autoimmunologiczne zapalenie trzustki

Norton J. Greenberger, MD

PODSTAWY DIAGNOSTYKI

- Obecność żółtaczki zaporowej.
- Rozlany obrzęk i powiększenie trzustki, zwłaszcza jej głowy, co może imitować raka trzustki.
- Rozlane, nieregularne przewężenia przewodu trzustkowego w ECPW lub MRCP.
- Podwyższony poziom IgG_4 w surowicy krwi.
- Zwężenia przewodu żółciowego zarówno wewnątrz-, jak i zewnątrzwątrobowego.
- Powrót do zdrowia lub znacząca poprawa dotycząca objawów trzustkowych i pozatrzustkowych po leczeniu kortykosteroidami.
- W biopsji trzustki widoczne jest intensywne włóknienie i nacieki limfocytoplazmatyczne.
- Kryteria HISORT użyteczne dla postawienia diagnozy.

Uwagi ogólne

Autoimmunologiczne zapalenie trzustki to stosunkowo rzadkie schorzenie o podłożu autoimmunologicznym z obecnością charakterystycznych zmian biochemicznych, histologicznych i morfologicznych. Dotychczas choroba ta miała kilka różnych określeń, takich jak: niealkoholowe, destrukcyjne zapalenie trzustki, obrzękowe zapalenie trzustki, stwardniające zapalenie trzustki z obecnością specyficznych zmian patologicznych oraz objawów pozatrzustkowych. Poza tym obecnie uważa się, że różnorodność objawów może odzwierciedlać różne stadia lub manifestacje tej samej choroby.

Autoimmunologiczne zapalenie trzustki pierwotnie opisywano jako schorzenie dotyczące trzustki, ale z możliwością współistnienia innych chorób o podłożu autoimmunologicznym, takich jak: pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (*primary sclerosing cholangitis* – PSC), pierwotna marskość żółciowa (*primary biliary sclerosis* – PBC), włóknienie zaotrzewnowe, reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) oraz zespół Sjögrena. Obecnie uważa się, że autoimmunologiczne zapalenie trzustki jest częścią ogólnoustrojowej choroby autoimmunologicznej.

Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, et al. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med*. 2006;355:2670-2676. [PMID: 17182992]

Obraz kliniczny

A. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Objawy są przeważnie łagodne, zazwyczaj są to bóle brzucha, natomiast ataki ostrego zapalenia trzustki są rzadkie. Ponadto autoimmunologiczne zapalenie trzustki nie jest częstą przyczyną idiopatycznego, nawracającego zapalenia trzustki. W USA u 50-65% pacjentów choroba objawia się zaporową (mechaniczną) żółtaczką. Poza tym może wystąpić utrata masy ciała i cukrzyca, a także objawy innych schorzeń autoimmunologicznych, tzn. zespołu Sjögrena, reumatoidalnego zapalenia stawów, włóknienia zaotrzewnowego, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, autoimmunologicznego zapalenia tarczycy, cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek oraz limfadenopatii śródpiersia (tab. 27-1 i 27-2).

B. Badania laboratoryjne

Bardzo często obecne są laboratoryjne wykładniki cholestazy (np. nieproporcjonalny wzrost aktywności fosfatazy zasadowej do minimalnego wzrostu aktywności transaminaz). Za marker specyficzny dla autoimmunologicznego zapalenia trzustki, zwłaszcza w krajach zachodnich, uważa się podwyższony poziom immunoglobuliny G_4 (IgG_4). Surowicza IgG_4 zwykle wynosi jedynie 5-6% całkowitego IgG_4 u osób zdrowych, ale znacząco wzrasta u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem trzustki.

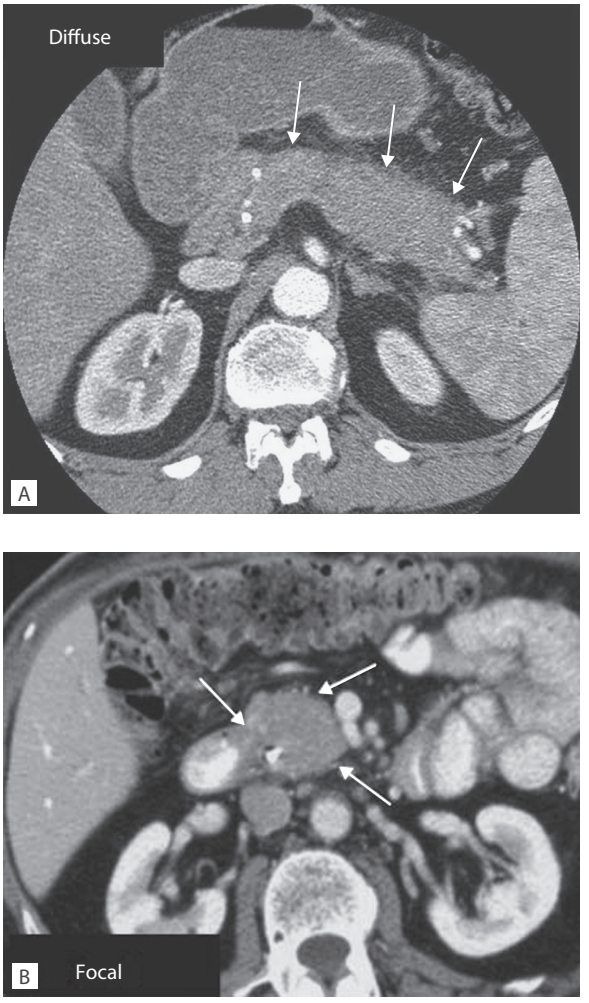
W jednym z dużych badań porównywano surowiczy poziom IgG_4 u 20 chorych z potwierdzonym na podstawie cech klinicznych i odpowiedzi na kortykosteroidy autoimmunologicznym zapaleniem trzustki z 20 zdrowymi osobnikami tej samej płci oraz ze 104 chorymi z rakiem trzustki, przewlekłym zapaleniem trzustki, pierwotną żółciową marskością wątroby, pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych i zespołem Sjögrena. Średnie surowicze stężenie IgG_4 u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem trzustki wynosiło 663 mg/dl w porównaniu z 51 mg/dl u zdrowych osobników (u których prawidłowe wartości wynosiły 8-140 mg/dl). Przyjmując punkt odcięcia na 280 mg/dl, czułość i specyficzność badania IgG_4 w różnicowaniu zapalenia autoimmunologicznego i raka trzustki wynosiły 95-97%.

Wykazano również, że poziom IgG_4 spada po zastosowaniu kortykosteroidów, może więc służyć jako wskaźnik skuteczności leczenia kortykosteroidami. Te i inne obserwacje sugerują, że surowiczy poziom IgG_4 może być użyteczny

▼ **Tabela 27-3.** Nieprawidłowości w badaniach obrazowych w autoimmunologicznym zapaleniu trzustki

Tomografia komputerowa	Mayo Clinic (n = 22)[a]	Massachusetts General Hospital (n = 29)[b]
Zmiany		
Rozlane powiększenie	6	14
Ogniskowe powiększenie	10	7
Ograniczona masa patologiczna	3	
Norma	1	
Pasmowate zmiany		7
Brak wapnienia w naczyniach	22	29
Zwapnienia i zbiorniki płynowe		
Powiększone węzły chłonne okołotrzustkowe		9
ECPW/MRCP		
Zwężenia przewodu żółciowego		
- Wspólnego		12
- Przewodów wewnątrzwątrobowych	11	6
- Proksymalnej części		6
Wąski przewód trzustkowy		9
Zwężenie przewodu trzustkowego		8
Stwardniające zapalenie dróg żółciowych		1
Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego		
Powiększenie głowy trzustki		2
Endoskopowa ultrasonografia (n = 14)		
Rozlane hipoechogeniczne powiększenie trzustki		8
Ogniskowe nieregularne masy hipoechogeniczne		6

ECPW – endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna; MRCP (*magnetic resonance cholangiopancreatography*) – cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego.
[a] Dane z: Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1010-1016.
[b] Dane z: Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features in 29 patients. *Radiology.* 2004;233:345-352.



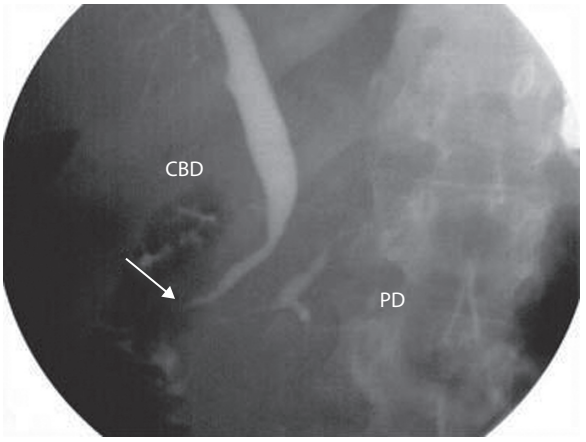
▲ **Rycina 27-1.** Obrazy TK w autoimmunologicznym zapaleniu trzustki. **A.** Rozlane powiększenie homogenne. **B.** *Halo* wokół trzustki (*strzałki*), ogniskowe powiększenie głowy i wyrostka haczykowatego, brak zajęcia naczyń oraz zmiany okołotrzustkowe. (Za zgodą: dr Dushyant V. Sahani, Massachusetts General Hospital).

zamykania ich światła, ale mają one kształt gwiaździsty lub szczelinowaty.

Dotychczas opublikowano kilka prac opisujących cytologiczne rozpoznanie autoimmunologicznego zapalenia trzustki. Sugeruje się, że rozmazy bogate w komórki zapalne (limfocyty, komórki plazmatyczne i leukocyty wielojądrzaste z niewielką liczbą komórek nabłonkowych bez cech atypii) mogą potwierdzać rozpoznanie autoimmunologicznego zapalenia trzustki. Należy podkreślić, że na podstawie samej biopsji trzustki rozpoznanie może być trudne do ustalenia ze względu na niejednorodne zajęcie miąższu trzustki przez proces chorobowy.

Kliniczny i histologiczny profil autoimmunologicznego zapalenia trzustki

Na podstawie obrazu klinicznego i histologicznego wyodrębniono dwa typy autoimmunologicznego zapalenia trzustki. Typ pierwszy charakteryzuje się większą niż 10 ilością IgG_4-dodatnich komórek plazmatycznych i stwardniającym limfoplazmocytowym zapaleniem trzustki z okołoprzewodowymi naciekami komórek plazmatycznych, obliteracyjnym zapaleniem żył i dość intensywnym włóknieniem. Typ drugi autoimmunologicznego zapalenia trzustki lub idiopatyczne okołoprzewodowe zapalenie trzustki charakteryzuje się granulocytarnym naciekiem nabłonka przewodów trzustkowych z niewielką liczbą komórek plazmatycznych IgG_4-dodatnich w śródmiąższu trzustki. Wykazano współwystępowanie zapalenia trzustki z zapalnymi chorobami jelit.



▲ **Rycina 27-2.** Obraz ECPW w autoimmunologicznym zapaleniu trzustki. Zwężenie przewodu żółciowego wspólnego (PŻW) i wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, rozlane zwężenia i stenoza przewodu trzustkowego (PT).

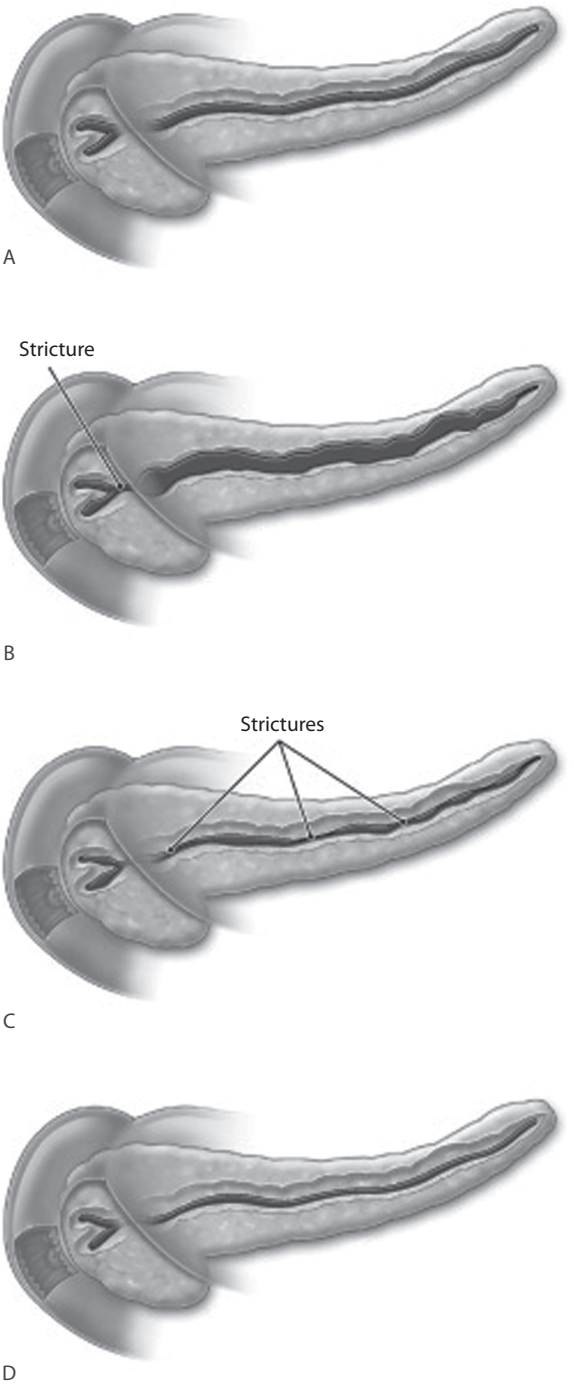
Deheragoda MG, Church NI, Rodriguez-Justo M, et al. The use of immunoglobulin G_4 immunostaining in diagnosis pancreatic and extrapancreatic involvement in autoimmune pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:1229-1234. [PMID: 17702660]

Sah RP, Chari ST, Pannala R, et al. Differences in clinical and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010;139:140-148. [PMID: 20353791]

Rozpoznanie choroby i rozpoznanie różnicowe

Rozpoznanie autoimmunologicznego zapalenia trzustki zawsze należy brać pod uwagę, gdy obecne są różnorodne objawy opisane powyżej, a dotyczące trzustki i dróg żółciowych, zwłaszcza w obecności innych schorzeń autoimmunologicznych. Dawniej uważano, że warunkiem *sine qua non* (bezwzględnie koniecznym) do rozpoznania autoimmunologicznego zapalenia trzustki jest specyficzny obraz zmian histologicznych, czyli rozlany naciek limfoplazmocytowy z intensywnym włóknieniem. Dziś uważa się, że oprócz typowych zmian histologicznych (*histology* – H) do rozpoznania konieczny jest typowy wygląd trzustki w badaniach obrazowych (*imaging* – I), zmiany w badaniach serologicznych (*serology* – S; IgG_4), a także zajęcie chorobą innych narządów (*organ involvement* – O) oraz korzystna odpowiedź na leczenie kortykosteroidami (*response* – R) – są to kryteria HISORT. Stosując te wytyczne, zaproponowano kryteria Mayo, według których autoimmunologiczne zapalenie trzustki można rozpoznać przy obecności przynajmniej jednej z trzech nieprawidłowości: 1) diagnostycznego badania histologicznego, 2) charakterystycznego obrazu w tomografii komputerowej (TK) i pankreatografii z podwyższonym poziomem IgG_4 oraz 3) odpowiedzi na kortykosteroidoterapię w postaci poprawy w zakresie objawów trzustkowych i pozatrzustkowych (tab. 27-4).

Czasami objawy autoimmunologicznego zapalenia trzustki mogą imitować objawy raka trzustki, szczególnie w postaci masy patologicznej w głowie trzustki. Chociaż autoimmunologiczne zapalenie trzustki występuje rzadziej niż rak trzustki, to należy je uwzględnić w diagnostyce różnicowej, aby uniknąć niepotrzebnej operacji i jej konsekwencji. Rozpoznanie zapalenia trzustki może potwierdzić korzystna odpowiedź na kortykosteroidoterapię, występującą w ciągu 2-4 tygodni leczenia. Pierwsza sugestia zapalenia trzustki występuje po wykonaniu tomografii komputerowej z kontrastem lub po MRI. Zazwyczaj w tych badaniach nie stwierdza się typowych dla nowotworu cech, takich jak obwódka naczyniowa czy zmiany okołotrzustkowe i inne. Różnice występujące w badaniach obrazowych w raku trzustki i zapaleniu autoimmunologicznym wyszczególniono w tabeli 27-5. W MRI typowym dla zapalenia autoimmunologicznego



▲ **Rycina 27-3.** Zmiany patologiczne w obrębie przewodu trzustkowego w przebiegu autoimmunologicznego zapalenia trzustki. **A.** Prawidłowy przewód trzustkowy. **B.** Ogniskowe zwężenia przewodu trzustkowego. **C.** Odcinkowe zwężenia przewodu trzustkowego. **D.** Rozlane zwężenia przewodu trzustkowego.