

Autoimmunologiczne zapalenie trzustki – opis przypadku, diagnostyka, leczenie

Autoimmune pancreatitis – case report, diagnostic, treatment

Tomasz Ratyński, Małgorzata Degowska, Janusz Milewski, Grażyna Rydzewska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, CSK MSWiA, Warszawa

Przeгляд Gastroenterologiczny 2006; 1 (1): 49–53

Słowa kluczowe: autoimmunologiczne zapalenie trzustki, diagnostyka, leczenie steroidami.

Key words: autoimmune pancreatitis, diagnostic, steroid treatment.

Adres do korespondencji: lek. Małgorzata Degowska, Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, CSK MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, tel. +48 22 508 12 40, faks +48 22 508 10 44, e-mail: mdegowska@cskmswia.pl

Streszczenie

Autoimmunologiczne zapalenie trzustki (AIP) jest rzadko rozpoznawanym schorzeniem o podłożu autoimmunologicznym, z charakterystycznym obrazem klinicznym, histologicznym i radiologicznym. Autorzy przedstawiają przypadek 32-letniej kobiety z AIP i diagnostykę oraz leczenie tego schorzenia na podstawie aktualnych danych literaturowych.

Abstract

Autoimmune pancreatitis is a rare disorder with presumed autoimmune etiology that is associated with characteristic clinical, histological, and morphologic findings. We report a case a 32-years old female with AIP and discuss this case with review of actual literature.

Opis przypadku

32-letnia kobieta, dotychczas zdrowa, została przyjęta do szpitala z powodu dolegliwości bólowych zlokalizowanych w śródbrzuszu, promieniujących do prawego podżebrza i pleców, z towarzyszącymi nudnościami (bez wymiotów, biegunki). Na przestrzeni miesiąca podobne dolegliwości wystąpiły 2-krotnie, a pacjentka hospitalizowana była wówczas w innym ośrodku. Chora straciła na wadze ok. 8 kg, negowała spożywanie alkoholu.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono następujące odchylenia: AST – 89 U/l; ALT – 61 U/l; amylaza – 164 U/l; lipaza – 369 U/l; ALP – 124 U/l, INR – 1,31.

Wartości bilirubiny, GGTP, morfologii, CRP, CA 19-9, badanie ogólne moczu, proteinogram, były prawidłowe, IgG4 poniżej normy.

Test ENA-6 profil i ANA screen w kierunku chorób autoimmunologicznych – ujemne.

TSH, przeciwciała przeciwtarczycowe w normie.

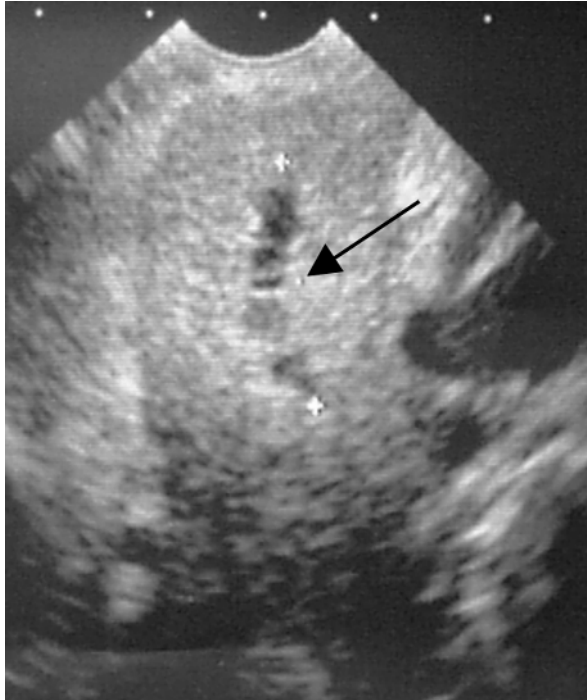
Badania obrazowe i endoskopowe. W tomografii komputerowej (TK) opisano nieposzerzone drogi żółciowe wewnątrztrętrowe. Pęcherzyk bez cech kamicy,

przewód żółciowy wspólny o śr. 9,3 mm. Trzustka była powiększona w zakresie głowy do wym. 28x44 mm o niejednorodnej strukturze. Wymiary trzonu i ogona w górnej granicy normy. Zwracał uwagę przewód Wirsunga o nieregularnym przebiegu, o maksymalnej szerokości 3,3 mm, w trzonie i ogonie. W głowie trzustki (od granicy głowy i trzonu) oraz w zakresie wyrostka haczykowatego, w fazie tętnicznej, uwidaczniał się obszar o mniejszym wzmocnieniu kontrastowym w porównaniu do pozostałego miększu trzustki. Również do tego obszaru dochodził zaznaczony przewód Wirsunga. Od strony żyły głównej dolnej w wyrostku haczykowatym, w fazie tętnicznej, opisano hiperdensyjny, nieregularny obszar, który budził wątpliwości sugerujące naciek nowotworowy lub zapalny. W krezce widocznych było kilka węzłów chłonnych powiększonych do maksymalnych wymiarów 17x9 mm.

Endosonografia (EUS). Trzustka o jednorodnej nieco obniżonej echogeniczności (ryc. 1), bez zmian ogniskowych. Przewód żółciowy wspólny miał 6 mm, w odcinku trzustkowym zwęzał się i jego światło nie było widoczne. W miejscu przewodu na przekrojach opisano zmianę



Ryc. 1. EUS – hipoechogeniczny miąższ trzustki
Fig. 1. EUS – hypoechoic pancreas



Ryc. 2. EUS – nieregularnie poszerzony przewód Wirsunga w trzonie trzustki
Fig. 2. EUS – irregularly dilated pancreatic duct in the body of the pancreas

o wzmożonej echogeniczności – okrągłą, o średnicy 5,2 mm, w głowie trzustki nie uwidoczniło światła przewodu Wirsunga, przewód trzustkowy w trzonie był poszerzony do 4 mm, o nieregularnych zarysach (ryc. 2.).

Diagnostykę poszerzono o badania inwazyjne: endoskopową cholangiopankreatografię wsteczną (ECPW) i biopsję cienkoigłową pod kontrolą EUS.

W ECPW brodawka Vaterowa była prawidłowa, po jej wstępnym nacięciu (*precut*) uwidoczniło w odcinku trzustkowym krytycznie zwężoną główną drogę żółciową o krętym przebiegu, powyżej poszerzoną do 5 mm (ryc. 3.). Przewód Wirsunga w odcinku głowowym był na długości 3 cm znacznie zwężony i kręty (ryc. 4.). Nie udało się przeprowadzić lidera ani przez przewód Wirsunga, ani przez główną drogę żółciową w odcinku trzustkowym.

W badaniu mikroskopowym, w materiale uzyskanym w czasie biopsji cienkoigłowej pod kontrolą EUS, opisano obecność płynu białkowego z płatami i grupami komórek nabłonkowych trzustki bez cech atypii. Ponadto drobne strzępki tkanki łącznej włóknistej z naciekami zapalnymi. Obraz cytologiczny przemawiał za zapaleniem.

Biorąc pod uwagę wyniki badań obrazowych (brak ewidentnych cech procesu nowotworowego), młody

wiek pacjentki, prawidłowy poziom CA 19-9, wysunięto podejrzenie autoimmunologicznego zapalenia trzustki i rozpoczęto terapię steroidami w dawce 1 mg/kg/m.c.

Po 3 tyg. leczenia całkowicie ustąpiły dolegliwości bólowe, nudności, pacjentka przestała chudnąć, nieco przybrała na wadze, w badaniach dodatkowych znormalizowała się aktywność amylazy i lipazy, utrzymywały się nieznacznie podwyższone parametry cholestazy (GGTP 122 U/l, ALP 129 U/l), a w cholangiografii rezonansu magnetycznego nadal stwierdzano zwężenie w obrębie odcinka trzustkowego przewodu żółciowego wspólnego i zwężenie przewodu Wirsunga w obrębie głowy trzustki z poszerzeniem przewodu na pograniczu głowy i trzonu do 3–3,5 mm.

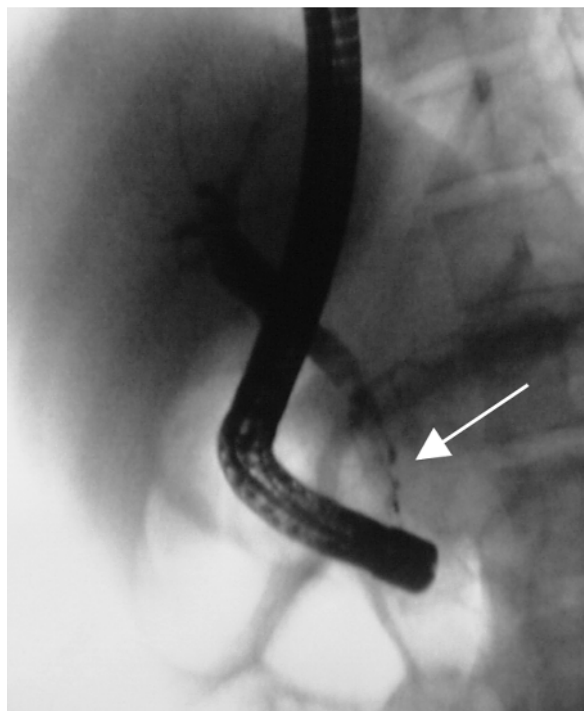
Dyskusja

Autoimmunologiczne zapalenie trzustki jest coraz częściej rozpoznawanym schorzeniem, które może sprawiać trudności diagnostyczne w różnicowaniu z rakiem trzustki. Pierwsze doniesienia o zapaleniu trzustki, skojarzonym z hipergammaglobulinemią, zostały przedstawione w 1965 r. przez Sarlesa [1], a w roku 2000 Tanaka [2] opisał 4 przypadki AIP skojarzone z cukrzycą. Do tej pory opisano kilkadziesiąt przypadków, większość danych pochodzi z Japonii, choć nie jest to schorzenie endemiczne.

Przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie trzustki przebiega z miernie nasilonymi objawami, takimi jak żółtaczką, bóle brzucha, spadek masy ciała lub asymptotycznie. Według obecnych danych, częstość występowania szacuje się na ok. 5% wszystkich chorych z przewlekłym zapaleniem trzustki (PZT). W ok. 60% przypadków AIP współistnieje z innymi chorobami autoimmunologicznymi [3, 4]: pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (PSC) – 54%, zespołem Sjögrena (SS) – 27%, pierwotną żółciową marskością wątroby (PBC) – 5%, autoimmunologicznym zapaleniem wątroby (AIH) – 5%. Częstość objawem towarzyszącym jest cukrzyca (u 40–70% chorych). W diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę ostre zapalenie trzustki, przewlekłe zapalenie trzustki, raka trzustki, PSC.

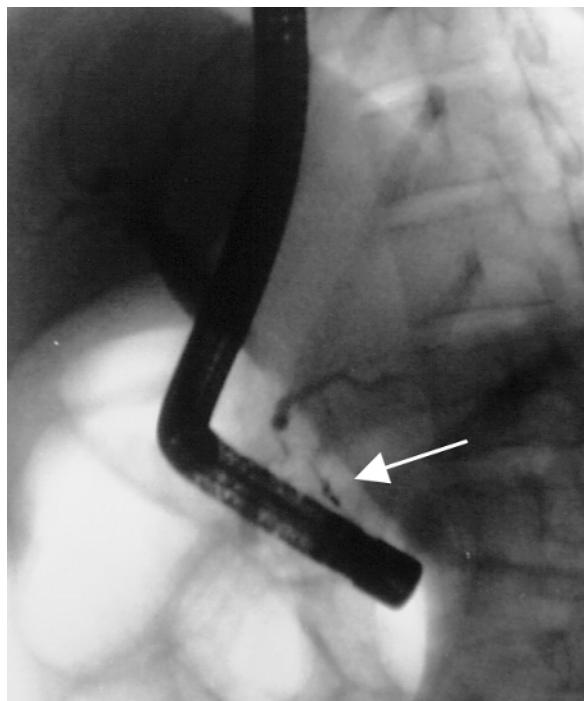
Odchylenia w badaniach laboratoryjnych

U ok. 76% pacjentów stwierdza się podwyższone miano gamma-globulin, immunoglobulin G lub izolowany wzrost IgG4 [6, 7], a także w ok. 59% przypadków autoprzeciwciała przeciw anhidrazie węglanowej [8], laktoferynie, przeciwmikrosomalne, przeciwjądrowe, przeciwtarczycowe, przeciw mięśniom gładkim. Koincydencję chorób z autoagresji i AIP można łączyć z obecnością anhidrazy węglanowej i laktoferyny, odpowiednio w komórkach przewodników trzustkowych i komórkach zra-



Ryc. 3. ECPW – zwężony w odcinku trzustkowym przewód żółciowy wspólny

Fig. 3. ERCP – stenosis of the intrapancreatic bile duct



Ryc. 4. ECPW – zwężony w obrębie głowy trzustki przewód Wirsunga

Fig. 4. ERCP – the pancreas duct stricture in the head of pancreas

zikowych trzustki, jak również w śliniankach, gruczołach łzowych i nabłonku dróg żółciowych. Wśród innych odchyleń w badaniach laboratoryjnych stwierdza się mierne podwyższone wartości amylazy oraz często cechy cholestazy. Opisywano także przypadki podwyższonych wartości markera nowotworowego Ca 19-9, co mylnie sugerowało podejrzenie procesu nowotworowego [9].

Badania obrazowe

Pierwszym badaniem obrazowym, najczęściej sugerującym AIP jest tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny (MRI). Opisywane jest rozlane bądź ogniskowe powiększenie trzustki z obrazem *sausage-like* lub *capsule-like* z obwódką (co widać w fazie niskiej gęstości w TK lub hipointensywnej T2 w MRI), brak atrofii mięszu i poszerzenie przewodu trzustkowego proksymalnie do jego zwężenia [10]. Zwapnienia lub pseudotorbiele występują rzadko (<3%).

W pozytronej tomografii emisyjnej pojawia się zakumulowany sygnał w zmianach w trzustce, podobny jak w raku tego narządu.

W ECPW uwidacznia się zwężony przewód Wirsunga, są to odcinkowe często rozsiane nieregularne zwężenia zlokalizowane głównie w głowie trzustki. Dodatkowo obecne jest zwężenie głównej drogi żółciowej w odcinku wewnątrztrzustkowym. Jeżeli mamy do czynienia z ogniskowym obrzękiem części trzustki z ogniskowym zwężeniem przewodu, z następowym jego poszerzeniem powyżej tej zmiany, obraz nasuwa podejrzenie procesu nowotworowego [11].

W EUS opisywana jest powiększona hipoechogeniczna trzustka, często z ogniskowymi zmianami. Badanie to jest bardzo cenne ze względu na możliwość wykonania biopsji cienkoigłowej.

Obraz histopatologiczny

W badaniu histopatologicznym w mięszu stwierdza się włóknienie z rozlanym naciekiem zapalnym z plazmacytów wokół dużych i średnich przewodów międzyzrazikowych, a także wysp trzustkowych. Nacieki te tworzą głównie limfocyty B i T (w proporcji 2:58), wśród limfocytów T dominuje subpopulacja HLA-DR+CD4+ lub HLA-DR+ CD8+. Nacieki obecne są w strefie podnabłonkowej, powodując włóknienie, a co za tym idzie – zwężenie światła przewodów [12]. Inną cechą charakterystyczną jest włóknienie śródmiąższowe z atrofią gronek. Może ono obejmować różnej wielkości obszar tworząc obraz zmiany ogniskowej. Kolejną cechą jest obliteracyjne zapalenie naczyń żylnych.

Nacieki wokół wysp trzustkowych poprzez wydzielanie hamujących cytokin oddziałujących na komórki beta mogą być przyczyną występowania cukrzycy [13].

Diagnostyka

Kryteria diagnostyczne opierające się na metodach nieinwazyjnych są trudne do określenia. Obecnie opiera się one głównie na kryteriach zaproponowanych w 2002 r. przez Japońskie Towarzystwo Trzustkowe [14]:

- w badaniach obrazowych uogólnione powiększenie trzustki z obecnością rozsianych zwężeń przewodu Wirsunga z nieregularnym jego przebiegiem;
- w badaniach laboratoryjnych podwyższone miano gamma-globulin i/lub IgG lub obecność autoprzeciwciał;
- w badaniu histopatologicznym obecność włóknienia z naciekami limfocytarnymi i plazmacytowymi.

Dla rozpoznania wymagane jest kryterium pierwsze z drugim i/lub trzecim. Badacze włoscy dotychczas także dobrą odpowiedź na steroidoterapię.

Leczenie

W leczeniu stosuje się glikokortykosteroidy, najczęściej prednizon w dawce 0,5–1 mg/kg m.c. przez 4 tyg. z następową redukcją dawki co tydzień o 5 mg [15, 16]. Rozważa się kontynuowanie terapii dawką podtrzymującą 5–10 mg na dobę, aby zapobiegać nawrotom. Postępowanie to przynosi bardzo szybką poprawę w postaci ustąpienia dolegliwości, normalizacji badań biochemicznych, a u osób z towarzyszącą cukrzycą dochodzi do poprawy wyrównania metabolicznego [2]. W badaniach obrazowych stwierdza się regresję zwężeń głównej drogi żółciowej i przewodu trzustkowego oraz normalizację obrazu histologicznego. Pojawiły się także pojedyncze doniesienia o korzystnym wpływie leczenia kwasem ursodeoksycholowym [17]. Nie są znane prognozy długoterminowe przebiegu i rokowania AIP.

Podsumowanie

Autoimmunologiczne zapalenie trzustki jest nadal schorzeniem o niejasnej patogenezie. Choć zmiany w badaniach wizualizacyjnych oraz obrazie histopatologicznym uznać można za wystarczające do postawienia rozpoznania to problemem pozostaje nadal uzyskanie odpowiedniej jakości materiału do badania histopatologicznego w sposób jak najmniej inwazyjny. Wykluczenie procesu nowotworowego trzustki i ostateczna diagnoza AIP daje możliwość rozpoczęcia skutecznego leczenia steroidami i pozwala na uniknięcie laparotomii. Pamiętać jednak należy, że w przypadkach wątpliwych, gdy badania obrazowe oraz laboratoryjne sugerują obecność zmiany ogniskowej, pozostaje leczenie operacyjne i ostateczna weryfikacja histopatologiczna.

W omawianym przez nas przypadku, typowe dla AIP były niespecyficzne dolegliwości pacjentki, odchylenia w badaniach laboratoryjnych z mierne podwyższoną ak-

tywnością enzymów trzustkowych i parametrów cholestazy, zmiany w badaniach obrazowych, zwłaszcza zwiększenia w odcinku trzustkowym głównej drogi żółciowej i przewodu Wirsunga.

Nie wykazano u pacjentki współistnienia chorób autoimmunologicznych, jakkolwiek wiadomo, że występowanie chorób z autoagresji nie musi pojawiać się jednocześnie z AIP, mogą one występować kilka lat później lub nie ujawniać się wcale.

Przekonującym potwierdzeniem rozpoznania u tej chorej była dobra odpowiedź na terapię steroidami, z całkowitym ustąpieniem dolegliwości i normalizacją odchyleń w badaniach laboratoryjnych.

Piśmiennictwo

1. Sarles H, Sarles JC, Camatte R i wsp. Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis, and chronic pancreatitis. *Gut* 1965; 6: 545-59.
2. Tanaka S, Kobayashi T, Nakanishi K i wsp. Corticosteroid-responsive diabetes mellitus associated with autoimmune pancreatitis. *Lancet* 2000; 356: 910-1.
3. Epstein O, Chapman RW, Lake-Bakaar G i wsp. The pancreas in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1982; 83: 1177-82.
4. Montefusco PP, Geiss AC, Bronzo RL i wsp. Sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis, and Sjögren's syndrome: a syndrome complex. *Am J Surg* 1984; 147: 822-826.
5. Smith MP, Loe RH. Sclerosing cholangitis; review of recent case reports and associated diseases and four new cases. *Am J Surg* 1965; 110: 239-46.
6. Aalberse RC, Van Milligen F, Tan KY i wsp. Allergen-specific IgG4 in atopic disease. *Allergy* 1993; 48: 559-69.
7. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A i wsp. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732-8.
8. Kino-Ohsaki J, Nishimori I, Morita M i wsp. Serum antibodies to carbonic anhydrase I and II in patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome. *Gastroenterology* 1996; 110: 1579-86.
9. Pezzilli R, Casadei R, Calculli L i wsp. Autoimmune pancreatitis. A case mimicking carcinoma. *JOP* 2004; 5: 527-30.
10. Wakabayashi T, Motoo Y, Kojima Y i wsp. Chronic pancreatitis with diffuse irregular narrowing of the main pancreatic duct. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2415-25.
11. Horiuchi A, Kawa S, Hamano H i wsp. ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 494.
12. Zamboni G, Luttges J, Capelli P i wsp. 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.
13. Tanaka S, Kobayashi T, Nakanishi K i wsp. Evidence of primary beta-cell destruction by T-cells and beta-cell differentiation from pancreatic ductal cells in diabetes associated with active autoimmune chronic pancreatitis. *Diabetes Care* 2001; 24: 1661-7.
14. Japan Pancreas Society. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis by the Japan Pancreas Society (2002). *J Jpn Pancreas Soc* 2002; 17: 585-7.
15. Ito T, Nakano I, Koyanagi S i wsp. Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity. Three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1458-68.
16. Saito T, Tanaka S, Yoshida H i wsp. A case of autoimmune pancreatitis responding to steroid therapy. Evidence of histologic recovery. *Pancreatol* 2002; 2: 550-6.
17. Tsubakio K, Kiriya K, Matsushima N i wsp. Autoimmune pancreatitis successfully treated with ursodeoxycholic acid. *Intern Med* 2002; 41: 1142-6.