

Otoimmün Pankreatit

Benan KASAPOĞLU¹, Cansel TÜRKAY²

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı¹, Gastroenteroloji Bilim Dalı², Ankara

Otoimmün pankreatit (OIP), ağır lenfosit infiltrasyonu ve fibrozisin eşlik ettiği otoimmün iltihabi süreç sonucu gelişen ve organ disfonksiyonuna neden olan bir kronik pankreatit formudur (1). Kronik pankreatitin yoğun lenfosit infiltrasyonu ve hipergamaglobulinemi ile seyreden bir formu ilk kez 1961 yılında Sarles ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (2). Otoimmün pankreatit terimi ise ilk kez 1995 yılında Yoshida ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (3).

Otoimmün pankreatit, pankreasta karsinomu taklit eden fokal bir lezyon şeklinde görülebilir (4). Bu durumda en sık baş kısmında görülmekle birlikte, gövde ve kuyrukta da yerleşebilir ya da multiple lezyonlar şeklinde de bulunabilir (5, 6). Sklerotik reaksiyon sonucunda kitle gibi palpe edilebilir; diğer taraftan, diffüz olarak tüm organa yayılıp onu genişleterek sertleştirebilir (7-8). Batı ülkelerinde tümör benzeri tutulum Japon literatürüne göre daha sık rapor edilmektedir (9).

PATOLOJİ

Histolojik olarak 4 kardinal bulgusu vardır; lenfoplasmositik infiltrasyon, interstisyel fibrozis, periduktal inflamasyon ve periflebit. Tanıda genellikle bu 4 bulgu da aranmakla birlikte, sadece 2 tanesinin bulunduğu bir ara form da tanımlanmıştır (7). Lenfosit ve plazma hücrelerinin yoğun olarak bulunduğu, arada makrofaj, nötrofil ve eozinofilleri de içeren infiltrasyon sonucunda interstisyel fibrozis gelişir (10). Organ tutulumunun derecesi hastadan hastaya, hatta

organ içinde tutulan bölgeler arasında bile farklılıklar gösterebilir.

Hastaların %80'inde inflamasyon pankreasın baş kısmını tutar ve genellikle ana safra kanalının distal kısımlarını da etkiler. Ana safra kanalı duvarındaki kalınlaşma, inflamasyon ve fibrozis safra kesesine ve biliyer ağaca kadar ilerleyebilir (11–13). Obstrüktif sarılık genellikle safra kanallarının hastalık tarafından tutulumu sonucu gelişir (14). Çevre lenf nodlarında da follikül hiperplazisi görülebilir (5).

PATOGENEZ

Patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi CD4 Th1 hücrelerin Th2'lere göre daha baskın olması akla otoimmün etyolojiyi getirmektedir. OIP hastalarında periferik T hücrelerden HLADR, özellikle DRB1*0405-DQB1*0401, taşıyanların sayısında artış görülmektedir (5, 12). Bazı hastalarda otoantikolar da pozitif bulunmaktadır (14).

Otoimmün pankreatitin diğer bazı otoimmün hastalıklarla birlikteliği gösterilmiştir. Eşlik eden otoimmün hastalıkların insidansı ve tipleri farklı çalışmalarda farklılıklar göstermektedir. Kim ve ark. çalışmasında bu oran %20 iken, bir İtalyan çalışmasında %50 bulunmuştur (15, 16). En sık eşlik eden otoimmün hastalıklar Batı literatüründe inflamatuvar barsak hastalığı, Japon çalışmalarında romatoid artrit ve siyaloadenit, Kim ve ark yaptığı çalışmada ise retroperitoneal fibrozis olarak bulunmuştur (16, 17) Bu

birliktelik bu hastalığın aslında sistemik otoimmün bir hastalık olabileceğini düşündürmektedir (9, 10). Ayrıca steroide dramatik yanıt vermesi de otoimmün etyolojiyi desteklemektedir (5, 8).

Klinik Özellikleri

Literatüre bakıldığında 6. ve 7. dekadlardaki erkeklerde daha sık karşılaşılmakla birlikte 10 yaşında bile görülebilmektedir (18). İnsidansı ile ilgili çok kesin bulgular yoktur. Japonya'da 451 kronik pankreatitli hastanın 21'inde OIP tanımlanmıştır (16). Amerika'nın verilerinde ise pankreatik rezeksiyon yapılan 1287 hastanın 29'una, bir diğer seride ise yine rezeksiyon yapılan 1648 hastanın 37'sine OIP tanısı konmuştur (7, 19). İtalya'da 383 kronik pankreatitli hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ise OIP hastaların %6'sında görülmüştür. Tüm bu çalışmalar göz önüne alındığında literatürdeki prevalansı %4 ile 11 arasında değişmektedir.

Epigastrik bölgede ağrı-hassasiyet, iştahsızlık, kilo kaybı ve obstrüktif sarılık gibi pankreasa bağlı semptomlarla ortaya çıkabilmekle birlikte, Sjögren sendromu, romatoid artrit, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, inflamatuvar barsak hastalığı, sistemik lupus eritematozis ve retroperitoneal fibrozis gibi otoimmün hastalıklarla birlikte de görülebilir (20-23). Genellikle hastaların hikâyelerinde alkol alımı ya da famiyal pankreatit yer almaz (19). Tanı konduğunda hastaların yaklaşık yarısında diyabet mevcuttur (16). Semptomları ve bulguları ile pankreas kanserinden ayırd etmek çok zor olduğu için pek çok hastada malignite düşünülerek majör cerrahi girişim yapılmasına neden olabilmektedir (7, 14, 24).

Laboratuvar Bulguları

Serum amilaz ve lipaz düzeyleri bazı hastalarda yüksek bulunmuştur, ancak OIP için spesifik değildir (24, 25). Bazı çalışmalarda tanı kriterleri arasında serum IgG4 düzeyleri de yer almaktadır. OIP tanısında IgG4, IgG'den daha sensitif bulunmuştur (%73.3'e %54.3) (15). Kim ve ark'nın çalışmasında OIP hastalarının %20'sinde IgG'de yükselme olmadan IgG4 düzeyleri yükselmiştir (15). Benzer şekilde, Kawa ve Hamano da yaptıkları çalışmada IgG'nin sensitivite-

sini %70,5, IgG4'ünü ise %90,9 olarak bulmuşlardır (26). Homano ve ark yaptığı bir başka çalışmada ise IgG4 için 135 mg/dl sınır değeri pankreas kanseri ile OIP ayırıcı tanısında %95 spesifik ve %97 sensitif bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada IgG4 düzeyleri ile hastalığın aktivitesi arasında korelasyon olduğu da gösterilmiştir (5).

Antinükleer antikor, antikarbonhidraz 2, antidiöz kas antikoru, romatoid faktör gibi pek çok otoimmün antikor düzeyinin OIP'te artabileceği gösterilmiştir (3, 5, 8, 12, 27). Bazı çalışmalarda CA 19-9 ve fekal elastaz düzeylerinin de bu hastalıkta yükselebileceği gösterilmiştir (25, 28, 29).

Görüntüleme Yöntemleri

Obstrüktif sarılık ya da üst abdominal ağrı ile başvuran hastalarda genellikle yapılan ilk görüntüleme yöntemi USG'dir. USG'de hipoekoik diffüz şişlik (sosis benzeri görünüm), pankreasta neoplastik lezyonu taklit eden fokal şişlik ya da pankreas-dışı safra kanallarında genişleme görülebilir. Ancak barsak gazı ya da obesite nedeni ile pankreas net olarak değerlendirilemeyebilir. Doppler USG ise pankreatik lezyonun damar yapısını göstermek açısından faydalı olabilir. Pankreastaki herhangi bir inflamatuvar oluşum genellikle normal pankreas dokusu ile izovasküler iken, fokal pankreatik tümörler genellikle hipovaskülerdir (30). Bilgisayarlı tomografide, hastaların yaklaşık yarısında pankreasta düzenli bir genişleme görülürken, bir kısmında da fokal genişlemeler ya da kitle görünümleri izlenebilir (7, 24, 31). Ayırıcı tanıda yer alan en önemli hastalık hiç kuşkusuz pankreas kanseridir. Hastaların %10 kadarında tomografi bulgularının tamamen normal de olabileceği akılda tutulmalıdır (24). BT ve MRG'nin dinamik görüntülerinde OIP tutulumu olan bölgelerde gecikmiş tutulum görülür. Bu gecikmiş tutulumun heterojen lenfoplazmositik infiltrasyon ve fibrozis nedeni ile olduğu düşünülmektedir (32). Ayrıca BT'de hipodens kapsül tarzı zar yapısı görünümü de inflamatuvar olay lehinedir.

Otoimmün pankreatit tanısında ERCP'de ana pankreatik kanalda fokal, segmental ya da diffüz irregüler daralma olması ve bu daralmanın steroid tedavisi

Tablo 1. Japon Pankreas Derneğinin OPI tanı kriterleri

A Görüntüleme yöntemleri: Ana pankreatik kanalda duvar düzensizlikleri ve daralma (tüm pankreatik kanalın 1/3'ünden fazlasında) ve pankreasta genişleme
B Laboratuvar kriterleri: Serum gamaglobulin ve/veya IgG düzeylerinde artış ya da otoantikorlar
C Histopatolojik kriterler: Belirgin lenfoplasmositik infiltrasyon ve yoğun fibrozis Tanı için A kriterinin yanında B ve/veya C gerekir.

ile gerilemesi ana tanı kriteridir. Bu daralma heterojen lenfoplasmositik infiltrasyon ve fibrozis nedeni ile kanalın basıya maruz kalmasına bağlıdır. Sıklıkla olmasa da ERCP'de intrahepatik safra kanallarında genişleme de görülebilir (24).

MRCP ana pankreatik kanaldaki daralmayı göstermede yetersiz kaldığı için OIP tanısında ERCP'nin yerini alamamaktadır.

Tablo 2. OPI için HISORt tanı kriterleri

A. Histoloji
1. Tanı koydurucu
a. Lenfoplazmositik sklerozan pankreatit
b. Pankreasta yoğun (>10 hücre/HPF) IgG4 pozitif hücrelerle birlikte lenfoplazmositik infiltrasyon
2. Destekleyici
a. Pankreas dışı organlarda yoğun (>10 hücre/HPF) IgG4 pozitif hücrelerle birlikte lenfoplazmositik infiltrasyon
b. Pankreasta lenfoplazmositik infiltrasyon ve fibrozis
B. Görüntüleme Yöntemleri
1. Tipik özellikler
a. BT\MRG: Gecikmiş tutulum olan difüz büyümüş bez
b. ERCP: Difüz irregüler ana pankreatik kanal
2. Atipik özellikler
Pankreatit, fokal pankreatik kitle, pankreatik kanalda fokal darlıklar, pankreatik atrofi, pankreatik kalsifikasyonlar
C. Seroloji
Serum IgG4 düzeylerinde artış
D. Diğer Organ Tutulumları
Hile\ intrahepatik safra kanallarında darlıklar, distal safra kanallarında persistan darlıklar, parotid\akrimal bez tutulumu, mediastinal lenfadenopati, retroperitoneal fibrozis
E. Steroid Tedavisine Yanıt
Pankreatik\extrapancreas dışı hastalıkların steroid tedavisi ile rezolüsyonu ya da belirgin düzelmesi
TANI
1. Grup A: Tanı koydurucu histolojik kriterin bulunması
2. Grup B: Tipik görüntüleme özelliklerinin bulunması ve artmış serum IgG4 düzeyleri
3. Grup C: Tanımlanamayan pankreas hastalığının seroloji ya da diğer organ tutulumları ile birlikte bulunması ve steroide yanıt vermesi

TANI

Otoimmün pankreatit tanısında 4 farklı tip tanı kriteri bulunmaktadır. Japon (Tablo-1) ve Kim ve ark. tanı kriterlerinde görüntüleme yöntemleri daha ön planda tutulurken, Mayo kliniğın HISORt kriterleri (Tablo-2) (histoloji, görüntüleme, seroloji, diğer organ tutulumları ve steroid tedavisine yanıt) ve İtalyan kriterlerinde ise histoloji daha önemli tutulmaktadır (9, 15, 16, 33). İlk ortaya atılan tanı kriterleri Japon pankreas derneğine aittir. Günümüzde bu tanı kriterlerine, destekleyici olarak, serum IgG4 düzeylerinde artış ve steroid tedavisine verilen yanıt da eklenmektedir (34).

TEDAVİ VE PROGNOZ

Son dönemlere kadar OIP tedavisi, malignite ekarte edilemediği için ya da preoperatif yanlış tanı konulduğu için, cerrahi rezeksiyon idi. Yoğun peripan-

kreatik nekroz nedeni ile OIP hastalarında yapılan cerrahi işlemler çok daha tehlikelidir ve yüksek komplikasyon riski taşımaktadır (7, 19).

Steroid tedavisi tam ve genellikle kalıcı bir klinik ve radyolojik remisyon sağlamaktadır. Bu tedavi ile serolojinin normale döndüğü, kanallardaki stenozların kaybolduğu, bezin ekzokrin ve endokrin fonksiyonlarını tekrar kazandığı gösterilmiştir (3, 4, 10, 25, 35). Fakat bazı serilerde steroid tedavisi ile %10 hastada rekürren pankreatit, striktürler ya da pankreas-dışı hastalık gelişebileceği gösterilmiştir (10, 34). Prednisone genellikle 0.4-0.6 mg/kg/gün dozunda başlanır. Tedavinin 2. ya da 3. ayında 1-2 haftada 5 mg azaltılarak kesilir. Hastaların büyük bir kısmı 2-3 aylık kortikosteroid tedavisi ile uzun dönemli re-

misyona girmektedir ancak bazı hastada 5-10 mg/gün dozunda idame tedavi gerekebilmektedir (36).

OIP tanısı ile steroid tedavisi verilen pankreatik kitlesi olan hastalarda, görüntüleme yöntemleri ile 2-4 hafta içinde tama yakın rezolüsyon sağlanamadığına malignite açısından dikkatli olunmalıdır (1).

Bu hastalıkla ilgili bilgilerimiz yeni olduğu için uzun dönem prognoz konusunda elimizde çok fazla bilgi bulunmamaktadır. Yirmi üç hastanın 56 aylık süre ile ve 17 hastanın 16 aylık süre ile takip edildiği iki farklı çalışmanın her birinde birer hastada relaps görülmüştür. Bu iki vakada da relapslar tekrar kortikosteroid ile tedavi edilmiş ve düşük doz idame tedavisine devam edilmiştir (15, 32).

KAYNAKLAR

1. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune Pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2670-6.
2. Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas—an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961; 6: 688-98.
3. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality: proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-8.
4. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, et al. Clinical difficulties in the differentiation of autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2694-9.
5. Kloppel G, Luttges J, Sipos B, et al. Autoimmune pancreatitis: pathological findings. *JOP* 2005; (Suppl): 97-101.
6. Ohana M, Okazaki K, Hajiro K, Kobashi Y. Multiple pancreatic masses associated with autoimmunity. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 99-102.
7. Weber SM, Cubukcu-Dimopulo O, Palesty JA, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 129-37.
8. Kim K-P, Kim M-H, Kim JC, et al. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2487-96.
9. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006; 41: 626-31.
10. Nishino T, Toki F, Oyama H, et al. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis after oral prednisolone therapy. *Intern Med* 2006; 45: 497-501.
11. Kawamoto S, Siegelman SS, Hruban RH, Fishman EK. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with obstructive jaundice: CT and pathology features. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 915-21.
12. Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut* 2002; 51: 1-4.
13. Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, et al. Sclerosing cholecystitis associated with autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3736-9.
14. Klimstra DS, Adsay NV. Lymphoplasmacytic sclerosing (autoimmune) pancreatitis. *Semin Diagn Pathol* 2004; 21: 237-46.
15. Kim KP, Kim MH, Song MH, et al. Autoimmune chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1605-16.
16. Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, et al. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas* 2003; 27: 1-13.
17. Choi EK, Kim MH, Kim JC, et al. The Japanese diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis: is it completely satisfactory? *Pancreas* 2006; 33: 13-9.
18. Abraham SC, Cruz-Correa M, Argani P, et al. Lymphoplasmacytic chronic cholecystitis and biliary tract disease in patients with lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 441-51.
19. Hardacre JM, Iacobuzio-Donahue CA, Sohn TA, et al. Results of pancreaticoduodenectomy for lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Ann Surg* 2003; 237: 853-8.
20. Dooreck BS, Katz P, Barkin JS. Autoimmune pancreatitis in the spectrum of autoimmune exocrinopathy associated with sialoadenitis and anosmia. *Pancreas* 2004; 28: 105-7.
21. Penalva JC, Martinez J, Pascual E, et al. Chronic pancreatitis associated with systemic lupus erythematosus in a young girl. *Pancreas* 2003; 27: 275-7.
22. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2811-2.

23. Uchida K, Okazaki K, Asada M, et al. Case of chronic pancreatitis involving an autoimmune mechanism that extended to retroperitoneal fibrosis. *Pancreas* 2003; 26: 92-4.
24. Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology* 2004; 233: 345-52.
25. Erkelens GW, Vleggaar FP, Lesterhuis W, et al. Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to steroid therapy. *Lancet* 1999; 354: 43-4.
26. Kawa S, Hamano H. Assessment of serological markers for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Jpn Pancreas Soc* 2003; 17: 607-10.
27. Okazaki K, Uchida K, Ohana M, et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* 2000; 118: 573-81.
28. Czako L, Hegykozi E, Palinkas A, Lonovics J. Autoimmune pancreatitis: functional and morphological recovery after steroid therapy. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1810-12.
29. Tanaka S, Kobayashi T, Nakanishi K, et al. Corticosteroid-responsive diabetes mellitus associated with autoimmune pancreatitis. *Lancet* 2000; 356: 910-1.
30. Yoshikawa J, Matsui O, Kadoya M. Delayed enhancement of fibrotic areas in hepatic masses: CT-pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 1992; 16: 206-11.
31. Ohana M, Okazaki K, Hajiro K, Kobashi Y. Multiple pancreatic masses associated with autoimmunity. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 99-102.
32. Koga Y, Yamaguchi K, Sugitani A, et al. Autoimmune pancreatitis starting as a localized form. *J Gastroenterol* 2002; 37: 133-7.
33. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1010-6.
34. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732-8.
35. Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, et al. ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 494-9.
36. Zandieh I, Byrne MF. Autoimmune pancreatitis: A review. *W J Gastroenterol* 2007; 21; 13: 6327-32.

ESKİ MİSİR

İmhotep'in oturan heykeli (MÖ 2600). Vezir, katip, şair, mimar ve doktor olan Mısırlıların sağlık tanrısı Hellenik zamanda Yunanlıların sağlık tanrısı Asklepios'la kaynaşarak Asklepios-İmhoutes adını almıştır. Louvre, Paris

