

IgG4 ASOCIOVANÁ PANKREATITIDA A CHOLANGOITIDA

IgG4 ASSOCIATED PANCREATITIS AND CHOLANGITIS

kazuistika

Jiří Vaňásek¹

Petr Hoffmann¹

Jan Laco³

Dimitar Hadži-Nikolov³

Rudolf Repák²

Tomáš Vaňásek²

¹Radiologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

²II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

³Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN, Hradec Králové

Přijato: 15. 9. 2014.

Korespondenční adresa:

MUDr. Jiří Vaňásek
prof. Smotlachy 1644
500 08 Hradec Králové
e-mail: vanasjirka@seznam.cz

Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví ČR Koncepční rozvoj výzkumné instituce 00179906 a Programem rozvoje vědních oborů Karlovy Univerzity (PRVOUK) P37/11 a projektem LM2010004.

Konflikt zájmů: žádný.

SOUHRN

Vaňásek J, Hoffmann P, Laco J, Hadži-Nikolov D, Repák R, Vaňásek T. IgG4 asociovaná pankreatitida a cholangitida

V našem kazuistickém sdělení je popsán mikroskopicky verifikovaný případ IgG4 asociované pankreatitidy s přidruženým postižením žlučových cest u pacienta léčeného ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. IgG4 asociovaná pankreatitida a cholangitida patří mezi nemoci spojené s IgG4 (1). Tato skupina onemocnění může napodobovat nádorové nebo zánětlivé afekce pankreatu, plic, slinných žláz, ledvin, retroperitonea aj.

Klíčová slova: cholangitida, imunoglobulin 4, pankreatitida.

SUMMARY

Vaňásek J, Hoffmann P, Laco J, Hadži-Nikolov D, Repák R, Vaňásek T. IgG4 associated pancreatitis and cholangitis

In our case report there is the histologically verified case of the IgG4 associated pancreatitis and cholangitis described at the patient treated in University hospital Hradec Králové. IgG4 associated pancreatitis and cholangitis belongs to the IgG4 related disease (IgG4-RD). This group of diseases may mimic tumorous or inflammatory affection of pancreas, lungs, salivary glands, kidneys, retroperitoneum atc.

Key words: cholangitis, immunoglobulin 4, pancreatitis.

ÚVOD

Cílem tohoto kazuistického sdělení je upozornit na existenci IgG4 (Imunoglobulin G4) asociovaných chorob, popsat jejich polymorfní obraz a ukázat, že se jedná o onemocnění, kterým

může být postižena řada orgánů. U pacienta, jehož případ bude dále prezentován, se jednalo o manifestaci IgG4 asociované choroby na pankreatu a zřejmě i na žlučových cestách.



▲ Obr. 1



▲ Obr. 2

Obr. 1. **CT břicha s podáním kontrastní látky intravenózně, ve venózní fázi, axiální rovina.** Kauda pankreatu při slezinném hilu je infiltrovaná zánětlivým pseudotumorem při IgG4 asociované chronické pankreatitidě.

Fig. 1. **CT of the abdomen with contrast media administration, in portal venous phase, axial plane.** The tail of pancreas is infiltrated with inflammatory pseudotumor due to IgG4 associated pancreatitis.

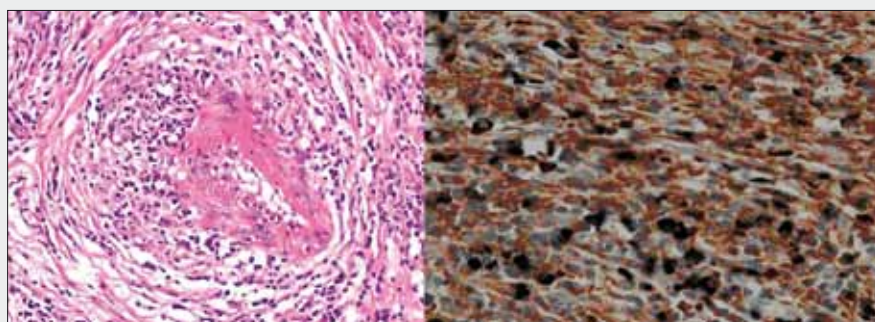
Obr. 2. **ERCP s podáním kontrastní látky do žlučových cest** – krátká stenóza ductus choledochus těsně za konfluens ductus cysticus a ductus hepaticus communis

Fig. 2. **ERCP examination with administration of contrast into the biliary systém** – the short stenosis of common bile duct right behind the confluens of cystic duct and common hepatic duct

Nález byl klinicky nejprve chybně interpretován jako tumorózní postižení slinivky břišní. Při druhé manifestaci choroby gastroenterolog již diferenciálně diagnosticky pomýšlel na možnost postižení nemocí spojenou s IgG4. Ze zobrazovacího hlediska je zajímavý nález zánětlivého pseudotumoru v kaudě pankreatu a stenóza ductus choledochus způsobená nejspíše zánětem žlučových cest. Nemoc spojená IgG4 je systémová choroba s variabilním radiologickým nálezem, která může imitovat obraz jiných zánětlivých postižení nebo tumorů. Je proto nutné brát v úvahu jeho existenci, aby se předcházelo zbytečným chirurgickým zákrokům.

KAZUISTIKA

Pacientovi, 65 let, hospitalizovanému pro akutní divertikulitidu, byla během vyšetřovacího postupu náhodně nalezena tumoriformní infiltrace v kaudě pankreatu (obr. 1), která byla chirurgicky resekována. Při mikroskopickém vyšetření byly popsány pouze známky blíže nespecifikované chronické fibrotizující pankreatitidy bez nálezu maligních nádorových struktur. O rok později pacient přišel se známkami obstrukce žlučových cest a zvýšenými markery zánětu. Pro hydrops žlučníku se sludgem byla v jiném nemocničním zařízení



◀ Obr. 3

Obr. 3. **Obrazy histologických preparátů resekátu kaudy pankreatu** – vlevo je barvení hematoxylin-eosinem, kde je obliterující flebitida s okolní fibrózou (zvětšení 200×). Vpravo jsou četné IgG4-pozitivní plazmatické buňky (zvětšení 400×)

Fig. 3. **Microscopic examination of pancreas showed obliterative phlebitis and fibrosis** – left, magnification 200× and numerous IgG4-positive plasma cells (right, magnification 400×)



▲ Obr. 4

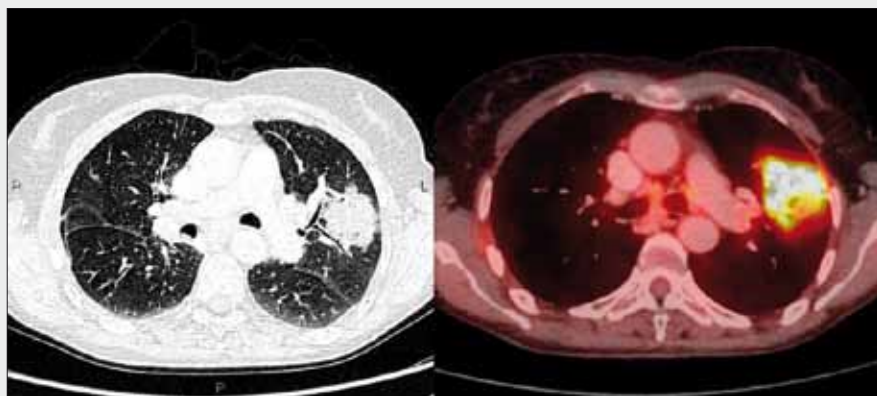
Obr. 4. ERCP s podáním kontrastní látky do žlučových cest – kontrolní vyšetření po kortikoidní terapii, bez stenózy na žlučových cestách
Fig. 4. ERCP examination after administration of contrast into biliary systém – the control examination after corticotherapy, none visible stenosis on the biliary tract is verified

provedena cholecystektomie, po ní však obtíže a elevace obstrukčních enzymů přetrvávaly. ERCP (endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie) prokázala krátkou stenózu na ductus choledochus (obr. 2). Na EUS (endoskopická ultrasonografie) byl identifikován infiltrát obdávající ductus choledochus a portální žílu. Vzhledem k podezření, že by se mohlo jednat o recidivu autoimunitního onemocnění, si ošetřující lékař vyžádal dodatečné vyšetření původního resekátu kaudy pankreatu a současně byl proveden sérologický rozbor na přítomnost IgG4 protilátek. Při dodatečně provedeném imunohistochemickém vyšetření tkáně pankreatu bylo zjištěno velké množství IgG4-pozitivních plazmocytů. V jednom zorném poli velkého zvětšení bylo 75 IgG4-pozitivních plazmatických buněk a tkáňový poměr IgG4/IgG byl 0,82. Dále byl doplněn mikroskopický popis o nález obliterující flebitidy (obr. 3). V séru byla zvýšená hladina IgG4 na 3,51g/l a onkomarkeru CA19-9, na 26,1, který se ve zvýšených hla-

dinách u IgG4 asociovaných onemocnění také objevuje. Pacient byl léčen kortikoidní terapií, která byla efektivní (obr. 4). Znamky zánětu a hladiny obstrukčních enzymů poklesly. Vzhledem k trvajícímu zvýšení hladiny IgG4 protilátek a současněmu výskytu diabetu byl nemocný převeden na léčbu azathioprinem, kterou nyní nadále dobře toleruje a je bez projevů aktivity onemocnění.

DISKUSE

Nemoc spojená s IgG4 (IgG4-related disease; IgG4-RD) je charakterizována čtyřmi základními vlastnostmi, a to infiltrací tkání IgG4 pozitivními plazmocyty, přechodem z akutní zánětlivé fáze do fibrózy tkání, postižením více orgánových soustav a dobrou reakcí na kortikoidní či jinou imunosupresivní léčbu (2, 3–7). Pokud IgG4-RD postihuje slinivku břišní, pak toto onemocnění lze označit jako autoimunitní pankreatitidu I. typu (tab. 1). Tento typ pankreatitidy postihuje především muže ve věku nad 50 let, odhadovaná prevalence je mezi 4,6–11 % ve skupině pacientů s chronickou pankreatitidou (2, 3), přičemž incidence chronické pankreatitidy je přibližně 4,3/100 000 obyvatel (8). Na CT a UZ vyšetření je tkáň pankreatu edematózní – v anglosaské literatuře je nález označován jako “sausage-like pancreas”. Edém tkáně může být také fokální, tehdy může být nález chybně interpretován jako tumorózní postižení. Přítomnost autoimunitní pankreatitidy je pravděpodobná, pokud není přítomna infiltrace retroperitoneálního tuku v okolí postižené části pankreatu, nebo pokud je pouze minimální (11.). V některých případech byl pozorován prstenčitý lem pacifikace po podání kontrastní látky při MR vyšetření (12). Vzácně jsou přítomny kalcifikace a pseudocysty (1). Na ERCP, či na MRCP je možné zobrazit vícečetná nepravidelná zúžení pankreatických vývodů a jeho větví (8). Další vhodnou diagnostickou metodou je endosonografie (EUS), při které je možné odebrat vzorek infiltrované tkáně (2). Z dalších lokalizací, které může IgG4 asociované onemocnění postihovat, lze jmenovat retroperitoneum (při primární retroperitoneální fibróze neboli Ormondově chorobě), žlučové cesty, ledviny, plíce (obraz nodulací, pseudotumoru, mléčného skla, fibrózy) (9) (obr. 5), pankreas, slinné žlázy aj. (2). K identifikaci případných dalších oblastí postižených nemocí spojenou s IgG4 může posloužit PET/CT, protože aktivní ložisko IgG4-RD je výrazně FDG avidní (3,9–5,8 SUV) (12). Při retrospektivním hodnocení pacientů, které provedl Masatoyo Nakajo v roce 2007 bylo zjištěno, že u pěti z šesti pacientů se



◀ Obr. 5

Obr. 5. HRCT plic (vlevo) a PET/CT vyšetření po podání radioizotopu ^{18}F -FDG (vpravo).

Tumoriformní plicní masa, která je FDG avidní. Jedná se o histologicky ověřený projev IgG4 asociované sklerozující choroby.

Fig. 5. HRCT of the lung and PET/CT examination after injection of radioisotope. The tumoriform mass with FDG avidity. Histologically verified manifestation of the IgG4 associated sclerosing disease.

Tab. 1. **Charakteristické nálezy u IgG4 asociované pankreatitidy (2, 3–7)**
 Table 1. **The typical findings of IgG4-associated pancreatitis (2, 3–7)**

Klinický obraz
• častěji u starších mužů • typické symptomy: neurčitá břišní bolest, ztráta hmotnosti, žloutenka • vzácně v souběhu s akutní pankreatitidou • často se jedná o pacienty se sekundárním diabetem mellitem
Laboratorní výsledky
• zvýšené hladiny sérových gamaglobulinů, a celkových imunoglobulinů (IgG, nebo selektivně IgG4) • často jsou zvýšeny hepatobiliární enzymy, pankreatické enzymy mohou být v normě • přítomnost autoprotilátek (antilaktoferin, protilátky proti karboanhydráze II, ANA, RA)
Zobrazení pankreatu a žlučových cest
• zvětšení pankreatu difúzní, nebo fokální • nepravidelné zúžení d. Wirsungi na ERCP • kalcifikace a cysty jsou vzácné • stenóza distálního choledochu • obraz sklerozující cholangitidy, který bývá chybně označován jako primární sklerozující cholangitida
Histopatologický nález
• chronický lymfoplazmocelulární zánětlivý infiltrát s přítomností IgG4-pozitivních buněk (více než 10 IgG4-pozitivních plazmatických buněk na jedno zorné pole velkého zvětšení a/nebo tkáňový poměr IgG4/IgG-pozitivních plazmatických buněk větší než 0,40) • fibróza pankreatického parenchymu • obliterativní flebitida/venulitida
Extrapankreatické postižení (vybrané příklady)
• sklerozující cholangitida podobná primární sklerozující cholangitidě • retroperitoneální fibróza • sklerozující sialadenitis • mediastinální fibróza • intersticiální nefritida • aortitida a zánětlivé aneurysma aorty • zánětlivé pseudotumory různých orgánů
Léčba
• dobrá odpověď na kortikoidní léčbu u většiny nemocných

známou autoimunitní pankreatitidou lze na PET/CT nalézt další lokalizaci FDG akumulace indikující postižení IgG4-RD (12). Pokud je místo dalšího postižení lépe biopsicky dostupné než léze v pankreatu, pak je přínos PET/CT i v jeho zobrazení. Rychlá odpověď na léčbu kortikoidy patří mezi důležité faktory diferenciální diagnózy onemocnění.

ZÁVĚR

IgG4-asociovaná pankreatitida a cholangitida jsou relativně vzácná onemocnění, se kterými se však může radiolog při své práci setkat. Známe-li možné znaky, které favorizují postižení při nemoci spojené s IgG4, můžeme doporučit doplnění dalších vyšetření včetně PET/CT, najít vhodné místo k biopsii, a předejít tak chybné diagnóze nádorového onemocnění. Vzhledem k poměrně vysoké incidenci u pacientů s chronickou pankreatitidou nelze vyloučit, že řada pacientů postižených IgG4 asociovaným sklerozujícím onemocněním by mohla zůstat nerozpoznána, a tedy neadekvátně léčena. Správná a včasná diagnostika tohoto typu onemocnění je pro pacienta významná z důvodu dobré a rychlé reakce na imunosupresivní léčbu.

LITERATURA

1. Hrnčíř Z., Laco J. Klinický význam nemoci spojené s imunoglobuliny IgG4. Čes Revmatol 2011; 19(3): 125–130.
2. Law R, Bronner M, Vogt D, Stevens T. Autoimmune pancreatitis: A mimic of pancreatic cancer. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2009; 76(10): 607–615.
3. Kwon S, Kim MH, Choi EK. The diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis: it is time to make a consensus. Pancreas 2007; 34(3): 279–286.
4. Chari ST. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing The Mayo Clinic's HISORT criteria. J Gastroenterol 2007; 42(18): 39–41.
5. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: The Mayo Clinic experience. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4(8): 1010–1016.
6. Kim KP, Kim MH, Kim JC, et al. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited. World J Gastroenterol 2006; 12(16): 2487–2496.
7. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. J Gastroenterol 2006; 41(7): 626–631.
8. Yadav D, Timmons L, Benson JT, Dierkhising RA, Chari ST. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. The American Journal of Gastroenterology 2011; 106(12): 2192–2199.
9. Kim KP, Kim M, Lee YJ, et al. Clinical characteristics of 17 cases of autoimmune chronic pancreatitis. Korean J Gastroenterol 2004; 43(2): 112–119.
10. Inoue D, Zen Y, Abo H, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. Radiology 2009; 251(1): 260–270.
11. Lin L, Huang P, Ho K, Tung J. Autoimmune chronic pancreatitis. J Chin Med Assoc 2008; 71(1): 14–22.
12. Sahani D, Kalva S, Farrell J, et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features. Radiology 2004; 233(2): 345–352.
13. Nakajo M, Jinnouchi S, Fukukura Y, et al. The efficacy of whole-body FDG-PET or PET/CT for autoimmune pancreatitis and associated extrapancreatic autoimmune lesions J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34(12): 2088–2095.