Otoimmun Pankreatit

Ömer ŞENTÜRK

Otoimmun Pankreatit (OİP): Sunum Planı

- Tarihçe, tanım, epidemiyoloji, patogenez
- Klinik bulgular, tanı kriterler
- Ayırıcı tanısı
- Özet
- Otoimmun pankreattit: Olgu sunumu

Tarihçe

- "Otoimmun bir anormalliğin yol açtığı kronik pankreatite **otoimmun pankreatit** deyimi kullanılmalıdır..."

Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis.
Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. *Dig Dis Sci 1995; 40:1561-8*

- Laboratuvar, histolojik ve klinik testlerle gösterilen ***otoimmun belirtilerle*** birliktelik…

Tanım

- Otoimmun inflamatuvar proçesle karakterize
- Lenfositik infiltrasyon → fibrozis → organ disfonksiyonu
- Çeşitli morfolojik tanımlamalar ;
  - "Non-alcoholic duct-destructive chronic pancreatitis"
  - "Lymphoplasmacystic sclerosing pancreatitis with colangitis"
  - "Chronic sclerosing pancreatitis"
  - "Pseudotumorous pancreatitis"
  - "Duct-narrowing chronic pancreatitis"

OİP: Epidemiyoloji

- OİP **nadir** bir hastalıktır (insidans/prevalans?)
  - Pankreas hastalığı şüphesi ile araştırılan 44 hastanın sadece 18'inde (%4) OİP saptanmış
- OİP bir **yaşlılık** hastalığıdır
  - %80 > 50 yaş, % 80 erkek
- OİP, "kronik pankreatitin" benign bir formu gibi düşünülse de nispeten **ağrısız bir hastalıktır**
- Kronik pankreatitlilerin %5-11, idiopatik pankreatitli hastaların %40'ında klinik ve biyokimyasal otoimmun pankreatit belirtisi var

OİP- Subtipleri

Hastaların demografik, histolojik ve diğer organ sistemlerini tutmalarındaki farklılıklara göre OİP tiplendirilir

Tip 1
- Sistemik hastalığın bir parçası
- Lenfoplazmositik sklerozan pankreatit
- Periduktal lenfoplazmatik infiltrasyon
- IgG4 artmış
- Pozitif plazma hücreleri
- Spiral fibrozis
- Obliteratif venülitis

Tip 2
- Pankreas spesifik
- İdiopatik kanal hasarlı pankreatit ("alkol dışı kanal hasarlı pankreatit")
- Kanal epitelinde granulosit infiltrasyonu

Kanal hasarı
↓
Kanalda tıkanıklık
(Obliterasyon)

OİP: Tip 1 ve 2'nin Karşılaştırılması

	Tip 1 OİP	Tip 2 OİP
Ortalama yaş	6.dekat	4.dekat
Cinsiyet	Erkeklerde daha fazla	Her iki cinste eşit
Histolojik yapı	Lenfoplazmositik sklerozan pankreatit	Kanal-hasarlı pankreatit
Histolojik belirteçleri	**Periduktal lenfoplazmositik infiltrasyon** **Girdap şeklinde fibrozis** **Obliteratif venulitis**	**Lenfoplazmositik infiltrasyon** **Kısmi veya tam kanal obstruksiyonu ile birlikte granulosit epitelyal lezyon**
İmmun boyamada IgG4 hücreleri	Orta-şiddetli (%98)	Orta (%40)
Serum IgG4 düzeyleri	Artmış	Normal
Diğer organ tutulumu	**Kronik sklerozan sialadenitis, IgG4-ilişkili kolanjit, retroperitoneal fibrozis, IgG4-ilişkili tubulointerstisyel nefrit**	İnflamatuvar barsak hastalığı

Neden ve Patogenez

- Neden ?
- Otoimmunite…
- Th2 ve Tregs hücreler (immun reaksiyonda dominan hücreler)
- Diğer otoimmun hastalıklarla sıklıkla birliktelik
  - Romatoid artrit
  - Sjögren sendromu
  - İnflamatuvar barsak hastalığı…
- HLA DRB1*0405, HLA DQB1*0401
- İmmunolojik anormallikler;
  - Hipergamaglobulinemi
  - Serum IgG4 ↑
  - Karbonik anhidraz II ve laktoferrine karşı otoantikor (+)liği (potansiyel serolojik markırlar)

Neden ve Patogenez

- Otoimmun pankreatitte tutulan organların çoğunda intrasitoplazmik **karbonik anhidraz** bulunur
- Serolojik markırlar hastalığın primer mekanizmasından sorumlu mu?
- Kronik pankreatitin diğer formları ile karşılaştırıldığında otoimmun pankreatitte **periferik kanda CD4+ T lenfositlerin sayısı** ↑ ve bunlar fazla miktarda interferon gama sekrete ederler…

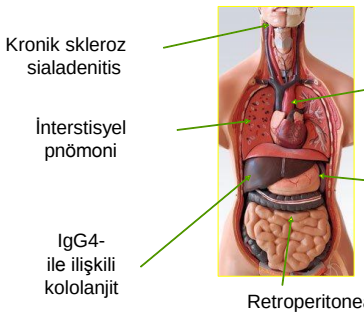
Patoloji

- Hastalığın histolojik belirteci **lenfosit** ve **plazma h.leri** tarafından **periduktal infiltrasyon**
- Periduktal nonnekrotizan epiteloid hücre granulomları da görülür
- **IgG4 pozitif plazma h.leri** hem pankreasta ve hem de ekstrapankreatik bölgelerde bulunur
- Sistemik otoimmun pankreatitte safra kesesi, safra yolları, böbrekler, akciğerler ve tükrük bezleri sıklıkla lenfoplazmositik infiltrasyonla infiltre olmuştur

Klinik Özellikler

- Semptomlar farklı…
- Şiddetli karın ağrısı veya akut pankreatit **nadir**
  - Sarılık %63,
  - Karın ağrısı %35'inde bulunur…
- Otoimmun pankreatitle birlikte olan semptomların çoğu kortikosteroid tedavisine cevap verir
- Ekstrapankreatik organ tutulumuna ait belirtiler

OİP: Ekstra-Pankreatik Tutulum



Tanısal Yaklaşım

1. Görüntüleme
2. Laboratuvar
3. Histopatoloji
4. Steroid tedavisine cevap

Tanısal Görüntüleme

- CT
- ERCP
- Endosonografi
- Transabdominal USG
- MR, MRCP

Tanısal Görüntüleme

- CT
  - …..
  - Lobularite kaybı sık
  - Peripankreatik yağ dokusu genellikle minimal
  - Uzun süren olgularda pankreasın kuyruk kısmı sıklıkla tutulmuştur
  - Bölgesel LN'da hafif büyüme
  - Fokal pankreatik tutulum sıklıkla baş kısmında mg
  - **Fokal formdaki OİP'in CT temelinde pankreas CA'dan ayrılması oldukça zor**
  - Pankreas kanalında diffüz daralma OİP için oldukça tanısal

Tanısal Görüntüleme

- CT
  - Akciğer, böbrekler ve aortanın etrafında yumuşak dokuda fokal lezyonlar →**"inflamatuvar psödotümör"**
  - Bu lezyonlar steroid tedavisi ile kaybolurlar

(keza bilier ve pankreatik striktürler de tedavi ile kısmi veya tamamen düzelirler)

Tanısal Görüntüleme

- ERCP
  - Ana pankreatik kanalda fokal, diffüz veya segmental düzensizlik, sağ tarafa doğru dallanmanın kaybolması
  - Darlığın üzerindeki ana pankreatik kanalda genişleme
  - Ortak safra kanalının intrapankreatik kısmında daralma
  - Ekstrahepatik safra kanallarında düzensiz daralmalar
  - İntrahepatik safra kanallarında genişleme

Tanısal Görüntüleme

- Endosonografi
  - Diffüz hipoekoik parankim ile birlikte diffüz veya fokal pankreatik genişleme en sık rastlanan bulgudur
  - Endosonografi aynı zamanda ince iğne aspirasyonu için kullanılabilir

Tanısal Görüntüleme

- Transabdominal USG
  - Nadiren gerekir
  - Bulgular diğer formdaki akut ve kronik pankreatittekine benzer

Tanısal Görüntüleme

- MR, MRCP
  - Pankreas dokusunda diffüz genişleme
  - Ana pankreas kanalında küçük striktürler görülür
  - …

Radyolojik Bulgular – PET-CT

- Intense uptake
- Steroid tedavisinden sonra kaybolma

Tanı Kriterleri

- "Japon Pankreas Cemiyeti"nin kriterleri;
  - Görüntüleme bulguları
  - Laboratuvar ve
  - Histolojik bulgular
- Önerilen diğer kriterler…
  - Histolojik ve sitolojik bulgular
  - Diğer otoimmun hastalıkların varlığı
  - Steroid tedavisine cevap

	JPN	Kim	HISORt	Italian
Görüntüleme	*Gerekli	*Gerekli	Gerekli değil	İçermiyor
Laboratuar	Ig G4 düzeyinde artış	Ig G4/Ig G düzeylerinde artış veya otoantikor pozitifliği	Ig G4 düzeyinde artış	İçermiyor
Histopatoloji	Belirgin lenfoplazmositik infiltrasyon ve fibrozis	Belirgin lenfoplazmositik infiltrasyon ve fibrozis	*LPSP IgG4 plazma hücreleri	*Histoloji veya sitoloji
Steroide cevap	İçermiyor	İçeriyor	İçeriyor	İçeriyor
Diğer organ tutulumu	İçermiyor	İçermiyor	İçeriyor	İçeriyor

Otoimmun Pankreatit: HISORt Kriterleri

Kategori	Kriterler
Histoloji	1. Tanısal (herhangi biri): a) Pankreatik histoloji; obliteratif flebit ile birlikte periduktal lenfoplazmositik infiltrasyon b) Pankreasta lenfoplazmositik infiltrasyonla birlikte belirgin IgG4 plazma hücresi bulunması 2. Destekleyici (herhangi biri) a) Ekstrapankreatik organda lenfoplazmositik infiltrasyonla birlikte belirgin IgG4 plazma hücresi bulunması b) Pankreasta lenfoplazmositik infiltrasyonla birlikte fibrozis olması
Imaging	Tipik Görüntüleme Bulguları: 1. CT/MR: glandda diffüz büyüme 2. ERCP: Kanalda yaygın düzensizlik Atipik Görüntüleme Bulguları: Pancreatit, fokal pankreatik kütle, fokal pankreatik kanal striktürü, pankreatik atrofi, pankreatik kalsifikasyon
Seroloji	Serum IgG4 düzeylerinde artma
Diğer **O**rgan tutulumu	Hiler/intrahepatik bilier striktürler, persistan distal bilier striktür, Parotid/lakrimal gland tutulumu, Mediastinal LAP, Retroperitoneal fibrozis
Response to steroid **T**edavi	Steroid tedavisi ile pankreatik/ekstrapankreatik manifestasyonların iyileşmesi/belirgin düzelme göstermesi

Kim Kriterleri (Korea)

I. Pankreatik görüntüleme **(mutlak gerekli)**
(1) Pankreas baş kısmında diffüz büyüme ve
(2) Ana pankreatik kanalda diffüz veya segmental düzensiz daralmalar

II. Laboratuvar bulguları
(1) IgG veya IgG4 düzeyinde artış
(2) Otoantikor pozitifliği

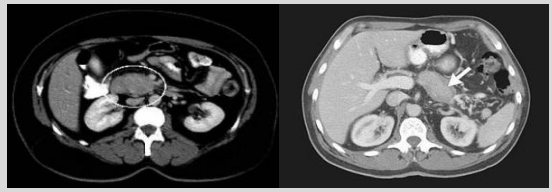
III. Histopatoloji
(1) Fibrozis ve lenfoplazmositik infiltrasyon

IV. Steroid tedavisine cevap

Tanı için I.kriter bulunmalı, II-IV kriterden herhangi biri buna eşlik etmeli

Kim Kriterleri (Korea)

I. Pankreatik görüntüleme (mutlak gerekli)
(1) Pankreas baş kısmında diffüz büyüme ve
(2) Ana pankreatik kanalda diffüz veya segmental düzensiz daralmalar



Tanı için I.kriter bulunmalı, II-IV kriterden herhangi biri buna eşlik etmeli

Otoimmun Pankreatit	Pankreas Kanseri
Pankreasın diffüz büyümesi	Parankimal atrofi (striktürün üzerinde)
Pankreatik mass için gecikmiş enhancement	Zayıf enhancement
Ana pankreas kanalında diffüz daralma	Tek lokalize striktür
Pankreas kanalı proksimalinde hafif dilatasyon	Pankreas kanalı proksimalinde belirgin dilatasyon
Diğer organlarda tutulum (börekler, retroperitoneal fibrozis)	Başka organ tutulumu yoktur

Kim Kriterleri (Korea)

II. Laboratuvar bulguları
(1) IgG veya IgG4 düzeyinde artış
(2) Otoantikor pozitifliği

IgG4 **>135mg/dl**
- *Doğruluk %97, Duyarlılık %95, Özgüllük %97*

Tanı için I.kriter bulunmalı, II-IV kriterden herhangi biri buna eşlik etmeli

OİP ve IgG4

- OİP düşük olasılıklı bir hastada yüksek bulunan IgG4 düzeyi = **yalancı pozitiflik**
- Böylesi hastalarda diğer HISORt kriterlerine bakılır, bunlarda pozitiflik saptanırsa IgG4 artışı **gerçek pozitiflik** nedeniyledir

Kim Kriterleri (Korea)

III. Histopatoloji
(1) Fibrozis ve lenfoplazmositik infiltrasyon

Tanı için I.kriter bulunmalı, II-IV kriterden herhangi biri buna eşlik etmeli

EUS guide biyopsi

- Duyarlılık ve doğruluğu >%80
- Lenfoplazmositik infiltrasyon
- İmmun boyama – IgG4 pozitif plazma hücreleri
- Malign hücre bulunmaması
- Gereksiz cerrahiden kaçın

Kim Kriterleri (Korea)

IV. Steroid tedavisine cevap

Tanı için I.kriter bulunmalı, II-IV kriterden herhangi biri buna eşlik etmeli

Tanısal Yaklaşım

- OİP görüntüleme yöntemlerinde hastalıktan ciddi oranda şüphelenildiğinde düşünülür
- Bu bulgular alkole bağlı kronik pankreatitte ve pankreas kanserinde de görülebilir
- Kesitsel görüntülemede glandda diffüz genişleme ve ERCP'de uzun bir segmentte daralma → OİP'i telkin eder

Tanısal Yaklaşım

- Laboratuvar testleri…
- Serum IgG ↑ ve otoantikorlar
- Serum IgG4 ↑
- Görüntüleme bulguları + Laboratuvar sonuçları → Steroid tedavisi endikasyonu

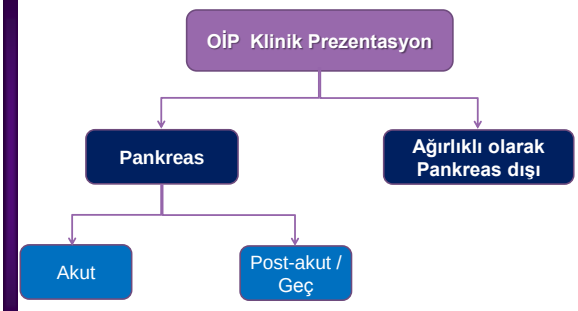
Tanısal Yaklaşım

- Görüntülemede birbirinden ayrı kütle lezyonları → pankreas kanseri?
- OİP'te pankreas adenokarsinomunu taklit eden pankreasın baş kısmında kütle bulunabilir
- Bu hastalarda lab.bulguları ve otoimmun hastalıklara ait öykü
- İnce iğne aspirasyonu ve patolojik değerlendirme

Tanısal Yaklaşım

- Tanıda steroid tedavisi (OİP'in patolojik olarak teyidi zorluk arz edebileceğinden kuvvetle OİP düşünülen olgularda başvurulabilir)
- Bu tedavi ile OİP'e ait kütle tamamen ortadan kalkmalıdır

Otoimmun Pankreatitten Ne Zaman Şüphelenelim?



OİP- Pankreas İle Prezentasyon

- **Akut**
  - Obstruktif sarılık/pankreatik mass (%75)
  - Pankreatit (%25 enzim yüksekliği + hafif ağrı, %80 sarılık KCFT ↑)
- **Post Akut:**
  - Asemptomatik pankreatik mass
  - Pankreatik atrofi ile birlikte steatore
  - Ağrısız kalsifiye pankreatit

Pankreas Dışı Prezentasyonda En Sık Görülenler

- Bilier striktürle seyreden;
  - Pankreas kanseri
  - Kolanjiokarsinom
  - PSK
- İnterstisyel nefrit
- Retroperitoneal fibrozis
- Diffüz LAP
- Sjögren sendromu
- Daha nadir olarak;
  - PBS, OİH, ÜK, CH, interstisyel pnömoni, SLE, Reidel tiroiditi, Sialoadenit

OİP'ten Şüphelen…

- Açıklanamayan pankreas hastalığına ait radyolojik bulgu var veya öyküsü varsa
- Obstruktif sarılık / pankreasta mass varsa
- OİP ile birliktelik gösteren pankreas dışı hastalık varsa

OİP'ten ŞüphelenME…

- **Kansere ait özellikler var:**
  - Narkotik gerektirecek ağrı
  - Belirgin iştahsızlık/kaşeksi
  - Dilate pankreas kanalı/pankreas atrofisi
- **Safra yolu tutulmaksızın rekürren pankreatit**
  - OİP'te çok nadir
- Hafif pankreas enzim yüksekliği ile birlikte dispepsi olması

OİP Tanısını Nasıl Koyalım?

OİP Tanısında Zorluklar

- Bilinen diğer hastalıkları taklit edebilir
- Bazen taklit ettiği hastalıklar ile karışabilir
  - OİP şüphelenilen hastaların %2-3'ü pankreas kanseri
- Tek bir tanısal test yoktur
  - Histoloji tanısaldır, fakat nadiren yapılabilir (pankreas ve safra yolları için)
- Yanlış tanının maliyeti ağırdır
  - OİP'li hastaya yanlışlıkla pankreas kanseri tanısı konulması major cerrahi ile sonuçlanabilir
  - Tersine kanseri olan hastaya yanlışlıkla OİP tanısı konulması ise tanıyı geciktirir

OİP Tanısı Konulabilir…

1. Tanısal Histoloji → Lenfoplazmositik sklerozan pankreatit (LPSP)
   - Post-rezeksiyon veya core biyopsi
2. Tipik görüntüleme + seroloji, pankreas dışı organ tutulumu veya histoloji ile uyumluluk
3. Atipik görüntüleme + seroloji / pankreas dışı organ tutulumu / histoloji ile uyumluluk + steroide cevaplılık
   - OİP'e ait ciddi şüphe yoksa steroid kullanma

OİP: Steroid Tedavisi YAPMA…

- Etiyolojiyi ortaya koymak için kullanma!
- Steroid yanıtını tanımlayabilecek objektif bir bulgu yoksa kullanma!

OİP Tedavisi

Tedavi Yaklaşımları

- OIP tip 1 kortikosteroid tedavisine cevap verir
  - 3.aydaki remisyon %87-98
    - **Nüks**: 3 yıllık relaps oranı %6-59
    - **Nüks prediktörleri;**
      IgG4 ile ilişkili kolanjit/proksimal kanal tutulumu
  - Whipple operasyonu
    - Relaps riskini azaltır (%2.7-28), tamamen ortadan kaldırmaz
- OIP tip 2
  - KS ile düzelebilir
  - Spontan rezolüsyon olabilir
  - **Nüks göstermez**

Steroid Tedavisi İle Neyi Başarırız?

- Steroidler enflamasyonu düzeltir
  - OİP bir fibro-inflamatuvar hastalıktır, fibrozis sekel bırakabilir, nadiren atrofi meydana gelebilir
- Enflamasyondaki hızlı azalma tanısal olarak da kullanılabilir
- Diğer organlardaki tutulum üzerine de benzer etkileri olur
- Bununla beraber pankreas fonksiyonunu koruduğu kesin değildir

OİP: Steroid Tedavi Rejimi

- En sık uygulanan rejim;
  - Prednisone 40 mg/gün, 4 hafta
  - Daha sonra haftada 5mg azaltarak kes
- Hızlı bırakma hem tanı ve hem de tedavide faydalı değil

Steroid tedavisi mutlaka gerekmeyebilir!
(pankreatik kütle, striktür ve sarılık spontan olarak ta gerileyebileceği için)

OİP: Steroid Tedavi Takibi

- 4-6 hafta sonra görüntüleme (CT) kontrolü iste
- Serum IgG4, CA 19-9, KCFT takibi yap
- Cevap,
  - 4-6 hafta sonra büyük kısmında stent çıkarılabilir
  - CA 19-9 azalır
  - IgG4 azalır, fakat bazen yalancı pozitif kalabilir

OİP: Steroide Tedavisini Takiben Relaps

- Hastaların ≈%60'ında relaps steroidlerin azaltılması veya bırakılması sonrası olur
- Sıklıkla prezentasyonunun ilk 3 yılında görülür
- Pankreas veya diğer organlarda görülebilir (sıklıkla safra kanalında)
- Proksimal ekstra-hepatik veya intrahepatik striktürler relapsı predikte ederler
- Streoidlerin kesilmesinden sonra IgG4 normalliği düşük relaps oranını gösterir (predikte eder)

OİP: İdame Tedavi

- Kimlere idame tedavi verilmeli?
  - **Herkese ver / Vermek için 1 relaps bekle**
- Hangi ilaç(lar) remisyonun idamesini sağlar?
  - Düşük doz steroidler (10 mg/gün)
  - Azathioprine (2mg/kg)
  - Mycophenalate mofetil (750 mgx2)
- Ne kadar süre?
  - 18-24 ay

OİP: İdame Tedavi

- Nasıl takip?
  - Üç ayda bir CBC, KCFT
- Relapslar
  - İdame altında %25 oranında görülebilir
  - Steroidlere cevap verir
  - Tedavide değişiklik yapılabilir (süre, doz, ilaç?)

ÖZET

- OİP; multisistemik, değişken semptomlar gösterebilen bir hastalıktır
- **HISORt kriterleri** tanıda yardımcı olabilir
- Pankreas Ca'ni taklit edebileceğinden tanısı önem arz eder
- Şüpheli olgularda pankreas biyopsisi yapılarak tanısal yaklaşım desteklenir
- Manifestasyonlar steroid tedavisine hızla cevap verir
- Relaps sıktır, uzun süreli idame tedavisi gerektirebilir