

## OTOİMMUN PANKREATİT

Meral SÖZEN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kronik pankreatitlerin nadir nedenlerinden biri otoimmün pankreatittir (OİP). Otoimmün pankreatit, serum IgG4 düzeyinde artış, pankreasta şişme, ana pankreatik kanalda düzensiz daralma, histolojik olarak lenfoplazmositik inflamasyon ve streoide dramatik yanıt ile karakterizedir.

Hastalık genel olarak ileri yaş hastalığı olup, erkeklerde daha sık görülmektedir. Klinikte en sık ağrısız tıkaçıcı sarılık görülmekle birlikte kilo kaybı, bulantı, kusma, halsizlik, iştahsızlık, yeni gelişen diyabet görülebilir.

Hastalığın iki alt tipi vardır. Tip 1 OİP; immunglobulin G4 (IgG4) ilişkili hastalıkların pankreas tutulumunu anlatırken, tip 2 OİP ise sadece pankreas tutulumu ile seyretmektedir. Tip 2 OİP, IgG4 ile ilişkili olmayıp inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile birlikte görülmektedir.

Otoimmün pankreatit tanısında görüntüleme yöntemlerinin önemi büyüktür. Tanıda ultrasonografi, endoskopik ultrasonografi (EUS), bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans kolanjiyografi (MRCP) ve endoskopik retrograd kolanjiyografi (ERCP) kullanılmaktadır.

Otoimmün pankreatit ayırıcı tanısında pankreas adenokanseri, diffuz lenfoma ve intrapapiller müsinöz neoplazm yer almaktadır.

Glukokortikoid tedavisi ile hastalığın klinik ve radyolojik bulgularında dramatik düzelme sağlanmaktadır.

### TARİHÇE

Sarles ve arkadaşları tarafından 1961 yılında tıkanma sarılığı ve hipergamaglobunemi ile seyreden idiyopatik kronik pankreatitinin otoimmünite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1-5). Üç yıl sonra Kawaguchi ve arkadaşları lenfoplazmositik infiltrasyon, storiform fibrozis ve obliteratif flebit tespit ederek lenfoplazmositik sklerozan pankreatit (LPSP) tanımını kullanmıştır. Bu hastalık günümüzde tip 1 OİP olarak bilinmektedir (1,2). 1995 yılında ise Yoshida ve arkadaşları tarafından OİP terimi kullanarak kronik pankreatitin farklı bir formu olduğu kabul edilmiştir (1-4). 2001 yılında serum IgG4 seviyelerinin yüksekliğinin OİP tanısı için yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. 2003 yılında Kamisawa ve arkadaşları OİP'nin diğer organlarda IgG4 pozitif plazma hücre infiltrasyonu ve fibrozis ile seyreden IgG4 ilişkili sistemik bir hastalık olduğunu öne sürmüşlerdir. Ardından IgG4 ilişkili multiorgan tutulumlu hastalıklar ve IgG4 ilişkili lenfoproliferatif sendrom tanımlanmıştır. Bu sayede hastalığın multisistemik bir hastalık olduğu ve tutulan

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Meral SÖZEN, Gastroenteroloji Özel Muaynehane, İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Bölümü, drmeralsozen@hotmail.com

## PANKREAS VE DİĞER ORGAN KANSERLERİ

Kronik pankreatitin pankreas kanseri gelişmesinde bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda kronik pankreatitli hastaların normal popülasyona göre daha kısa yaşam beklentisi olduğu ve hastaların pankreas ve biliyer kaynaklı malignitelerden kaybedildiği gösterilmiştir. Ancak OİP'li hastalarda gelişen maligniteler değerlendirildiğinde kronik pankreatitten daha erken pankreas kanseri geliştiği tespit edilmiştir. Bu nedenle OİP'li hastalarda kanser oluşumunda kronik inflamasyon ve steroid tedavisine bağlı immunsupresyonun rolü olduğu düşünülmektedir (28). Çalışmaların bir kısmında OİP tanısı sonrası kanser gelişiminin ilk bir yıl içinde değişen oranlarda (2-17 kat ) arttığı gösterilirken Hirano ve arkadaşlarının 95'i OİP'li 113 IgG4 ilişkili hastalığı olan vakaların 14'ünde kanser tespit edilmişken bu oranın normal popülasyondan farklı olmadığı gösterilmiştir.

Tip 1 OİP'in kanser gelişiminde etkisini inceleyen araştırmalarda pankreas kanseri için en önemli risk faktörünün kronik pankreatit gelişimi olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda OİP'li hastalarda ekstrapankreatik kanserlerin pankreas kanserinden daha sık tespit edildiği gözlenmiştir. Bu hastalarda en sık mide, akciğer ve prostat kanseri tespit edilmektedir. Bu hasta grubunda IgG4 cevabına bağlı κRas mutasyonu geliştiği bu durumun kanser riskini artırdığı gösterilmiştir.

Tip 1 OİP ile yakın zamanlı kanser tespit edilmesi bu hastalığın dermatomyozit, polimiyozit gibi otoimmün paraneoplastik sendrom olabileceği fikrini akla getirmiştir (4,28,31).

Sonuç olarak tip 1 OİP'li hastalarda incelemeler ve takipler sırasında malignite gelişimi açısından dikkatli olunmalı ve kanser surveyans çalışmalarına uygun şekilde hastalar test edilmelidir.

### Sonuç

Otoimmün pankreatit; Sıklık olarak toplumda az görülmesinin yanı sıra ilerlemesi sonucunda kalıcı hasara neden olabileceği ve yaşam kalitesini bozabileceği için yakından takip edilmelidir. Otoimmün pankreatit alt tipine göre eşlik eden organ tutulumları gözden kaçırılmamalıdır. Bunun yanı sıra uzun dönem steroid ve immün supresif tedavi kullanımı gerektiğinden dolayı ilaç yan et-

kileri ve ilaç kullanımının getireceği ek riskler de yakından takip edilmelidir. Hastaların tedavilerini ne zaman bırakması gerektiği ile ilgili görüş ayrılıkları olsa da ataksız en az iki yıl geçmesi ve ilaç kesilmesinden sonraki ilk bir yıl hastanın yakın takibi nüks gelişmesi halinde erken müdahale şansını artıracaktır.

## KAYNAKLAR

1. Uchida K, Okazaki K. Clinical and pathophysiological aspects of type 1 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2018;4:475-483. doi: 10.1007/s00535-018-1440-8.
2. Uchida K, Okazaki K. Current perspectives on autoimmune pancreatitis and IGG4-related disease. *Proc. Jpn. Acad. Ser* 2018;94:412-427. doi: 10.2183/pjab.94.027.
3. Mari A, Kadah A, Mahamid M, et al. IGG4 related autoimmune pancreatitis: An overview and the emerging role of serum eotaxin as a potential treatment target. *IMAJ.* 2019;21:620-623
4. O'Reilly DA, Malde DJ, Duncan T. Review of the diagnosis, classification and management of autoimmune pancreatitis *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014 May 15;5(2):71-81. doi:10.4291/wjgp.v5.i2.71
5. Sarles H, Sarles JC, Muratore R, et al. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas—an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis.* 1961;6:688-98. doi: 10.1007/BF02232341.
6. Feldman M, Friedman LS, Brandt L. (2010) Slesinger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. *Chronic pancreatitis* 990-992
7. Kanno A, Nishimori I, Masamune A, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan. *Pancreas.* 2012;41(6):835-839. doi:10.1097/MPA.0b013e3182480c99
8. Van Heerde MJ, Biermann K, Zondervan PE, et al. : Prevalence of auto - immune pancreatitis and other benign disorders in pancreatoduodenectomy for presumed malignancy of the pancreatic head. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2458-65. Doi: 10.1007/s10620-012-2191-7
9. Schneider A. , Michaely H. · Weiss C. Autoimmune Pancreatitis in the Population Living in the Southwest of Germany. *Digestion* 2017;96:187-198. Doi: 10.1007/s10620-012-2191-7.
10. Tip 2 autoimmune pancreatitis (2013). Erişim tarihi:01.05.2020, <https://www.pancreapedia.org/reviews/type-2-autoimmune-pancreatitis>. Doi: 10.3998/panc.2013.22
11. Yanagawa M, Uchida K, Ando Y, et al. Basophils activated via TLR signaling may contribute to pathophysiology of type 1 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2017. (e-pub)
12. Mitsuyama T, Uchida K, Sumimoto K, et al. Comparison of neutrophil infiltration between type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *Pancreatol.* 2015;15:271-280.
13. Arai Y, Yamashita K, Kuriyama K, et al. Plasmacytoid dendritic cell activation and IFN-α production are prominent features of murine autoimmune pancreatitis and human IgG4-related autoimmune pancreatitis. *J*

- Immunol. 2015;195:3033–3044. Doi:10.4049/jimmunol.1500971
14. Evolution of the concept of autoimmune pancreatitis and its subtypes (2013). Erişim tarihi 02.05.2020 <https://www.pancreapedia.org/reviews/evolution-of-concept-of-autoimmune-pancreatitis-and-its-subtypes>. Doi:10.3998/panc.2013.11
  15. Serologic Abnormalities in Autoimmune Pancreatitis. Erişim tarihi 02.05.2020. <https://www.pancreapedia.org/reviews/serologic-abnormalities-in-autoimmune-pancreatitis>. Doi:10.3998/panc.2013.13
  16. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med.* 2001;344:732–738. Doi:10.1056/NEJM200107123450215
  17. Matsubayashi H, Ishiwatari H, Imai K, et al. Steroid Therapy and Steroid Response in Autoimmune Pancreatitis. *Int J Mol Sci*, 21 (1). (e-pub) Doi:10.3390/ijms21010257
  18. Chang, M.C., Liang, P.C., Jan, I.S. et al. Comparison and validation of International Consensus Diagnostic Criteria for diagnosis of autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer in a Taiwanese cohort. *BMJ Open.* 2014;4:e005900. doi:10.1136/bmjopen-2014-005900
  19. Akshintala, V.S., Singh, V.K. Management of autoimmune pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:1937–1939. doi: 10.1016/j.cgh.2019.04.052
  20. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas.* 2011;40(3):352-358. doi:10.1097/MPA.0b013e3182142fd2
  21. Diagnosis Autoimmune Pancreatitis. Erişim tarihi:02.05.2020. <https://www.pancreapedia.org/reviews/diagnosis-autoimmune-pancreatitis> doi:10.3998/panc.2013.14
  22. Steroid therapy in the management of Autoimmune Pankreatitis. Erişim tarihi 02.05.2020. <https://www.pancreapedia.org/reviews/steroid-therapy-in-management-of-autoimmune-pancreatitis>. Doi:10.3998/panc.2013.18
  23. Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N, et al. Treating patients with autoimmune pancreatitis: results from a long-term follow-up study. *Pancreatology* 5:234-238, 2005. Doi:10.1159/000085277.
  24. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, et al. Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J. Gastroenterol.* 2010;45:471–477. doi: 10.1007/s00535-009-0184-x
  25. Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, et al. Presentation and management of post-treatment relapse in autoimmune pancreatitis/immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* , 2009;7:1089-1096. Doi:10.1016/j.cgh.2009.03.021
  26. Masamune A. Recent advances in pancreatology. *Front Physiol.* 2014;5:300. Published 2014 Aug 11. doi:10.3389/fphys.2014.00300.
  27. Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, et al. Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: A long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients. *J. Gastroenterol.* 2017;52:955–964. doi: 10.1007/s00535-016-1302-1
  28. Prognosis and long term outcomes of autoimmune pancreatitis. Erişim tarihi:02.05.2020. <https://www.pancreapedia.org/reviews/prognosis-and-long-term-outcomes-of-autoimmune-pancreatitis> doi: 10.3998/panc.2013.21
  29. İmmün modulatorları ve rituximab in the management of autoimmune pancreatitis. Erişim tarihi:02.05.2020. <https://www.pancreapedia.org/reviews/immunomodulators-and-rituximab-in-management-of-autoimmune-pancreatitis> doi: : 10.3998/panc.2013.20
  30. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut.* 2013;62:1607–1615. Doi:10.1136/gutjnl-2012-302886
  31. Okamoto A, Watanabe T, Kamata K, et al. Recent updates on the relationship between cancer and autoimmune pancreatitis. *Intern Med.* 2019;58:1533-1539. doi:10.2169/internalmedicine.2210-18