

GERİATRİ VE OTOİMMÜN PANKREATİT

Mustafa ÖZEL¹

Yavuz ÖZDEN²

GİRİŞ

Otoimmün pankreatit (OİP), klinik olarak genelde obstrüktif ikter ile karakterize, lenfoplazmositik infiltrasyonla birlikte belirgin storiform pankreatik parankimal fibrozisin olduğu, kortikosteroid rejimine cevaplı kronik pankreatitin nadir bir formudur (1). Kronik pankreatitte ilk otoimmün abnormalitelerin tanımlanması 1995 yılında Yoshida ve ark. (2) tarafından yapılmıştır. Yoshida ve ark. aynı zamanda bu kronik pankreatitin otoimmün abnormalite ile seyreden formunun kortikosteroid tedavisine yanıtı olduğunu tespit etmişlerdir. 2001 yılında Hamano ve ark. (3) ilk kez serum immunoglobulin G4 (IgG4) düzeyinin kronik otoimmün pankreatitli hastaların bir kısmında yüksek seviyede seyrettiğini bulmuşlar ve bu durum IgG4 ilişkili hastalıklar (IgG4-İH) için temel oluşturmuştur. İki yıl sonra Kamisawa ve ark. (4) IgG4 pozitif plazma hücre infiltrasyonunun sadece pankreasta değil başka organlarda da olabileceğini göstermiş ve OİP, IgG4-İH'nin bir komponenti, prototipi olarak kabul edilmiştir.

SINIFLANDIRMA

2012 yılında OİP, iki gruba ayrılmıştır. Tip 1 OİP lenfoplazmositik sklerozan pankreatit (LPSP) olarak adlandırılmıştır. OİP tip 1 tek başına izole veya IgG4-İH ile birlikte olabilir. Artık IgG4 ilişkili hastalığın bir parçası olarak kabul edilmektedir. IgG4 ilişkili pankreatit (IgG4-İP) olarak da adlandırılmaktadır. Tip 2 IgG4-İH ile ilişkili değildir ve 'idiopatik duct-centric pankreatit' (IDCP) olarak adlandırılır (5). Daha çok inflamatuvar barsak hastalıkları ile ilişkilidir. Tablo 1'de geriatrik popülasyonda daha çok görülen Tip 1 OİP'nin özellikleri özetlenmiştir. Her iki tip OİP'ye uymayan sınıflandırılmamış tip '*non otherwise specifeid* (NOS)' adlı yeni tür grup tanımlaması da bulunmaktadır (50).

EPİDEMİYOLOJİ

Birçok vakanın henüz tanı alamaması nedeniyle OİP prevalansı ile ilgili yeterli data bulunmamaktadır. En fazla bildiri Japonya'dan gelmektedir. İnsidans 1/100,000 olduğu ve kronik pankreatitli hastaların yaklaşık olarak %5 - %6'sının OİP olduğu bildirilmiştir (6). Amerika Birleşik Dev-

¹ Uzm. Dr., Bursa Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, mustafaozell@gmail.com, ORCID iD: 0000 0003 2934 2664

² Uzm. Dr., Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, yavuzozden@gmail.com, ORCID iD: 0000 0002 5760 3529

yulamamış birçok vaka vardır. Tanısal yaklaşım güncellenmeye devam etmektedir. Tanı anında pankreas kanseri ile ayırıcı tanısı önemlidir. Görüntüleme yöntemleri ile ve kortikosteroid tedavi yanıtı ile ayırıcı tanı yapılabilir. EUS-FNA ile biyopsi tanı açısından gerekli olmasa da pankreas kanseri ayırıcı tanısında kullanılabilir. Tip 1 OİP tedavisinin temelini kortikosteroidler oluşturur. Genel olarak uzun dönem kortikosteroid kullanmak gerekmektedir. Avrupa ve ABD’de kortikosteroid idame kullanımı 3-6 ay önerilse de Asya ülkelerinde steroid kullanımı 6 ay – 3 yıl olarak önerilmektedir. 1 yıldan daha erken dönemde kesilen kortikosteroid nüks oranını artırmakla birlikte yaşlı popülasyonda kortikosteroidin uzun süreli kullanımında da yan etkiler daha belirgin görülebilmektedir. İlk yılda kortikosteroid dozu azaltılırken nüks açısından dikkatli olunmalıdır. Bu durumda yaşlı popülasyonda AZA iyi bir alternatif olabilir.

OİP, tanısal yaklaşımı ve tedavisi sürekli gelişen, güncellenen bir hastalıktır. Özellikle geriatric popülasyon için uzun dönem yeni tedavi yaklaşımlarını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011;40(3):352–8.
2. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S-I, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. *Dig Dis Sci* 1995;40(7):1561–8.
3. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344(10):732–8.
4. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003;38(10):982–4.
5. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JKC, Heathcote JG, Aalberse R, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012;64(10):3061–7.
6. Kanno A, Masamune A, Okazaki K, Kamisawa T, Kawa S, Nishimori I, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas* 2015;44(4):535–9.
7. Khandelwal A, Shanbhogue AK, Takahashi N, et al. Recent advances in the diagnosis and management of autoimmune pancreatitis. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202(5):1007–21.
8. Omiyale AO. Autoimmune pancreatitis. *Gland Surg*. 2016; 5(3): 318–26.
9. Meng Q, Xin L, Liu W et al. Diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis in China: A systematic review. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0130466
10. Kim E, Voaklander R, Kasmin FE et al. Autoimmune pancreatitis: a multiorgan disease presenting a conundrum for clinicians in the West. *Gastroenterol. Hepatol. (NY)*. 2015; 11(9): 606–11.
11. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006;41(7):626.
12. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(8):1010–6.
13. Khandelwal A, Inoue D, Takahashi N. Autoimmune pancreatitis: an update. *Abdom. Radiol. (NY)*. 2020; 45(5): 1359–70. 14. Zamboni G, Lüttges J, Capelli P et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch*. 2004; 445(6): 552–63.
15. Chari ST, Takahashi N, Levy MJ et al. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7(10): 1097–103.
16. Raina A, Krasinskas AM, Greer JB et al. Serum immunoglobulin G fraction 4 levels in pancreatic cancer: elevations not associated with autoimmune pancreatitis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008; 132(1): 48–53.
17. Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102(8): 1646–53.
18. Rock B, Martins CR, Theofilopoulos AN et al. The pathogenic effect of IgG4 autoantibodies in endemic pemphigus foliaceus (Fogo selvagem). *N. Engl. J. Med.* 1989; 320(22): 1463–9.
19. Bhol K, Mohimen A, Ahmed AR. Correlation of subclasses of IgG with disease activity in pemphigus vulgaris. *Dermatology*. 1994; 189(Suppl 1): 85–9.
20. Aalberse RC, Van Milligen F, Tan KY et al. Allergen-specific IgG4 in atopic disease. *Allergy*. 1993; 48(8): 559–69.
21. Irie H, Honda H, Baba S, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Tajima T, et al. Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristics. *AJR Am J Roentgenol*. 1998; 170:1323–7.
22. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, et al. Comparison of radiological and histological findings in autoimmune pancreatitis. *Hepatogastroenterol*. 2006; 53:953–6.
23. Muraki T, Ozaki Y, Hamano H, et al. Ultrasonographic diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Biliary Tract Pancreas*. 2005; 26:711–6.

24. Takahashi M, Fujinaga Y, Notohara K, et al. Diagnostic imaging guide for autoimmune pancreatitis. *Jpn J Radiol.* 2020; 38:591–612.
25. Toki F, Kozu T, Oi I. An usual type of chronic pancreatitis showing diffuse narrowing of the entire main pancreatic duct on ERCP. A report of four cases. *Endoscopy.* 1992; 24:640.
26. Saegusa H, Momose M, Kawa S, et al. Hilar and pancreatic gallium-67 accumulation is characteristic feature of autoimmune pancreatitis. *Pancreas.* 2003; 27:20–5.
27. Ozaki Y, Oguchi K, Hamano H, et al. Differentiation of autoimmune pancreatitis from suspected pancreatic cancer by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Gastroenterol.* 2008; 43:144–51.
28. Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, Kamisawa T, Kawa S, et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* 2017;17(1):1–6.
29. Hirano K, Tada M, Isayama H, Yagioka H, Sasaki T, Kogure H, et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut* 2007;56(12):1719–24.
30. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009;58(11):1504–7.
31. Cai O, Tan S. From pathogenesis, clinical manifestation, and diagnosis to treatment: an overview on autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology Research and Practice* 2017;1–11. 2017.
32. Tacelli M, Celsa C, Magro B, Barresi L, Guastella S, Capurso G, et al. Risk factors for rate of relapse and effects of steroid maintenance therapy in patients with autoimmune pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(6):1061–72
33. Pretis ND, Amodio A, Bernardoni L, Campagnola P, Capuano F, Chari ST, et al. Azathioprine maintenance therapy to prevent relapses in autoimmune pancreatitis. *Clin Transl Gastroenterol* 2017;8(4): e90.
34. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Ito T, Inui K, Irie H, et al. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2014;49(6):961–70.
35. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, Clain JE, Gleeson FC, Klebig RR, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut* 2013;62(11):1607–15.
36. Majumder S, Takahashi N, Chari ST. Autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2017; 62(7):1762–9.
37. Martinez-de-Alegria A, Baleato-Gonzalez S, Garcia-Figueiras R, et al. IgG4-related disease from head to toe. *Radiographics* 2015;35(7):2007–25.
38. Morse B, Centeno B, Vignesh S. Autoimmune pancreatitis: updated concepts of a challenging diagnosis. *Am J Med* 2014;127(10): 1010.e1-9.
39. Shin JU, Lee JK, Kim KM, et al. The differentiation of autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer using imaging findings. *Hepatogastroenterology* 2013; 60(125):1174–81.
40. Sugumar A, Takahashi N, Chari ST. Distinguishing pancreatic cancer from autoimmune pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2010;12(2):91–7.
41. Takahashi N, Fletcher JG, Fidler JL, et al. Dual-phase CT of autoimmune pancreatitis: a multireader study. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190(2):280–6.
42. Yurci A, Stevens T, Shah SN, Law RE, Walsh MR, Yerian L, Liu X. Evolution in the diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis: experience from a single tertiary care center. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013 Jun 15;6(7):1317-26.
43. Maire F, Le Baleur Y, Rebours V, et al. Outcome of patients with type 1 or 2 autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106:151–156.
44. Church NI, Pereira SP, Deheragoda MG, et al. Autoimmune pancreatitis: clinical and radiological features and objective response to steroid therapy in a UK series. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102:2417–2425.
45. Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, et al. Presentation and management of post-treatment relapse in autoimmune pancreatitis/immunoglobulinG4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7:1089–1096.
46. Matsushita M, Ikeura T, Fukui T, et al. Refractory autoimmune pancreatitis: azathioprine or steroid pulse therapy? *Am J Gastroenterol.* 2008; 103:1834.
47. Shimizu S, Naitoh I, Nakazawa T et al. Correlation between long-term outcome and steroid therapy in type 1 autoimmune pancreatitis: relapse, malignancy and side effect of steroid. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(11):1411-8
48. Farrell JJ, Garber J, Sahani D et al. EUS findings in patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest. Endosc.* 2004; 60(6): 927–36.
49. Fujii-Lau L, Levy MJ, Chari ST. Autoimmune pancreatitis. *Atlas Endosc. Ultrasonogr.* 2022: 113–6.
50. de Pretis N, Vieceli F, Brandolese A et al. Autoimmune pancreatitis not otherwise specified (NOS): Clinical features and outcomes of the forgotten type. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2019 Dec;18(6):576-579.