

Erdoğan DENİZ¹ - Sabite KACAR²

DOI: 10.37609/akya.3785.c425

GİRİŞ, TARİHÇE

Otoimmün pankreatit (OİP) 1961 yılında Sarles tarafından hipergamaglobülinemili bir vaka temelinde orijinal olarak pankreasın IgG4 ilişkili hastalığı olarak tanımlanmıştır (1). 1995'te Yoshida OİP kavramını önermiştir (2). 2001'de Hamano OİP'li hastalarda serum IgG4 düzeyindeki artışın tanısız belirteç olduğunu bildirmişlerdir. 2003'te Kamisawa OİP'li bir hastada multipl ekstrapankreatik lezyonları tanımlayarak OİP'in sistemik bir hastalık olduğunu ifade etmiştir (3). 1993'te OİP ile ilgili çalışmaları başlayan Chari 2007 yılında HISORT kriterlerini tanımlamıştır (4).

2010 Uluslararası Otoimmün Pankreatit Konsensus toplantısı Fukuoka, Japonya'da OİP'in tanısız kriterlerini geliştirme amacı ile toplanmış, 2011 Boston Uluslararası IgG4-İlişkili Hastalıklar (IgG4-İH) sempozyumunda da IgG4-IH patoloji konsensus toplantı sonuçları yayınlanmıştır (5). OİP 2003 yılından beri ayrı bir hastalık grubu olarak tanımlanan, çoklu organları etkileyen immün aracılıklı fibroinflamatuvar hastalık grubunu oluşturan IgG4-İH yelpazesi içerisinde (5-9). Hastalık tanısı, tedavi, takibinde mevcut kılavuz, uluslararası çalışma gruplarının toplantı sonuçları yol göstericidir.

PATOGENEZ

OİP pankreasın histolojik olarak lenfoplazmositik infiltrasyonu, fibrozisi ile karakterize, glukokortikoid tedavisine yanıtı, kronik inflamatuvar, otoimmün etiyojili nadir görülen bir hastalıktır. Patogenezinde genetik, çevresel, immünolojik faktörler rol oynar. Doğuştan ve edinilmiş immün sistemler IgG4-İH'nin gelişiminde rol oynar. Tip 1 OİP için; Toll-like reseptörlerde aşırı uyarılma, nükleer sitokin olan interlökin (IL) 33'deki artışın sebep olduğu fibrojenik sitokinler olan IL-4 ve IL-13'te artış, fibroblast ve fibrozis gelişimi söz konusudur. Plasmositoid dentritik hücreler de patogenezde rol oynar. Anti-inflamatuvar antikor (Ab) olan IgG4'ün OİP tip 1 gelişimindeki rolü halen net değildir. Süregelen antijenik uyarının ne olduğu konusunda bağırsak mikrobiomu da çalışılmıştır. Otoimmünite teorisi vücut sıvıları ve pankreas sıvısında bulunan karbonik anhidraz (Cas), laktoferrin (LF), demir bağlayan proteine karşı Ab'ların OİP'li hastalarda saptanması nedeni ile gündemdedir (5-10).

Tip 2 OİP patogenezinde ise Th-17 nin rolü, multipl endokrin neoplazi (MEN1), polistik böbrek ve karaciğer genlerinde mutasyonlar, angiogenez ve nötrofil kemotaksisinden sorumlu IL-8 de artış, granülosit epiteloit lezyon (GEL) oluşumu ileri sürülmüştür.

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Gastroenteroloji Yandal Asistanı, erdogandeniz13@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0564-0536

² Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, sabkacar@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-3257-3546

mab, elotuzumab) immün patogenezdaki hedef noktalara yönelik olarak çalışılmaktadır.

Tedavi pankreastaki fibrotik değişikliklerin ilerlemesini, biliyer darlıkları, relaps riski ile artan egzokrin ve endokrin yetmezliği önleyebilir (19).

Hastalar pankreas ekzokrin yetmezliği, diyabetes mellitus, vitamin eksikliği yönünden takip edilmelidir. OİP’li %5-40 hastada pankreas kanal taşı bildirilmiştir (5).

Cerrahi: Tip 1 OİP’te cerrahi genellikle endike değildir. Pankreasda malign kitle ön tanısı ile opere edilen %5-13 vakada benign patoloji, bunların da %30-43 ünde OİP tanısı konulmaktadır. Malignite ön tanısı ile opere edilen, patoloji OİP gelen vakalarda cerrahi sonrası relaps %41.2, uzun dönem relaps riski %17 olarak bildirilmiştir. Yaşam boyu takip önerilir (5).

SONUÇ

OİP nadir görülen, kronik inflamatuvar, kompleks bir hastalık olmakla birlikte artan farkındalık ve ilerleyen tanısal yöntemler ile daha fazla tanınır olmuştur. Hastalığın yönetiminde pankreas kanserini dışlamak, histoloji, görüntüleme, seroloji, diğer organ tutulumları, tedaviye cevap kriterleri ile tanı, tedavi ve takip gereklidir. Rekürren atakları, kronikleşmeyi, ekzokrin ve endokrin komplikasyonları önlemek amaçtır. Tedavide ilk seçenek steroid olmakla birlikte diğer immünsüpresif/immünmodülatör/biyolojik ajanlar da kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Sarles H, Sarles JC, Muratore R et al. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas-an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis*. 1961 Jul;6:688-98. [PubMed]
2. 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 Jul;40(7):1561-8. doi: 10.1007/BF02285209.PMID: 7628283
3. Sudheer Nambiar; Tony I. Oliver. NIH Statpearls IgG4-Related Disease Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499825/>)
4. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ et al. Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis: The Mayo Clinic Experience *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 Aug;4(8):1010-6; quiz 934. doi: 10.1016/j.cgh.2006.05.017. Epub 2006 Jul 14.
5. Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M et al. UEG guideline working group. European Guideline on IgG4-related digestive disease -UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J*. 2020 Jul;8(6):637-666. doi: 10.1177/2050640620934911. Epub 2020 Jun 18.PMID: 32552502
6. Wallace ZS, Naden RP, Chari S et al. The 2019 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4 -related disease. *Ann Rheum Dis* 2019;0:1-11. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216561
7. Clarke J. Fibroinflammatory disorders: International classification criteria created for IgG4-related disease. *Nat Rev Rheumatol* 2020 Mar;16(3):126. PMID: 31908354 doi: 10.1038/s41584-019-0367-7.
8. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L et al. International Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011 Apr;40(3):352-8. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2. PMID: 21412117
9. On W, Huggett MT. Pancreatobiliary Guideline review. European Guideline on IgG4-related digestive disease: UEG and SGF evidence-based recommendations. *Frontline Gastroenterol*. 2021 Jul 8;13(2):171-174. doi: 10.1136/flgastro-2021-101884. eCollection 2022.PMID: 35300469
10. Gallo C, Dispinzieri G, Zucchini N et al. Autoimmune pancreatitis: Cornerstones and future perspectives *World J Gastroenterol* 2024 Feb 28;30(8):817- 832. doi: 10.3748/wjg.v30.i8.817. PMID: 38516247 PMC10950636 DOI: 10.3748/wjg.v30.i8.817
11. Della-Torre E, Lanzillotta M, Doglioni C. Immunology of IgG4-related disease, *Clinical and Experimental Immunology*, Volume 181, Issue 2, August 2015, Pages 191-206, <https://doi.org/10.1111/cei.12641>
12. de Pretis, N, Frulloni L. Autoimmune pancreatitis type 2. *Current Opinion in Gastroenterology* 36(5):p 417-420, September 2020. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000655
13. Sayed AA, Abreo M, Thomas A et al. Type 3 autoimmune pancreatitis (immune checkpoint inhibitor-induced pancreatitis). *Curr Opin Gastroenterol*. 2022 Sep 1;38(5):516-520. doi: 10.1097/MOG.0000000000000873. Epub 2022 Jul 15. PMID: 35881977.
14. Thomas AS, Abreo M, Sayed SA et al. Autoimmune Pancreatitis Secondary to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy (Type 3 AIP): Insights Into a New Disease From Serial Pancreatic Imaging. *Gastroenterology*. 2023 Jan;164(1):154-155. doi: 10.1053/j.gastro.2022.09.042. Epub 2022 Oct 8. PMID: 36220459.
15. Ciccocioppo R, De Marchi G, Zuliani V et al. Circulating IgG4D Plasmablast Count as a Diagnostic Tool in Autoimmune Pancreatitis *Gastro Hep Advances* 2022;1:437-444
16. 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. doi: 10.1016/j.hbpd.2019.05.010. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31248720.
17. Masamune A, Kikuta K, Hamada S et al. Collaborators. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. *J Gastroenterol*. 2020

- Apr;55(4):462-470. doi: 10.1007/s00535-019-01658-7. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31872350.
18. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T et al. Members of the Research Committee for IgG4-related Disease supported by the Ministry of Health, Labour, Welfare of Japan, Japan Pancreas Society Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis, 2020 *J Gastroenterol*. 2022 Apr;57(4):225-245. doi: 10.1007/s00535-022-01857-9. Epub 2022 Feb 22.
 19. Blaho M, Ditě P, Kunovský L et al. Autoimmune pancreatitis – An ongoing challenge. *Advances in Medical Sciences Volume 65*, Issue 2, September 2020, Pages 403-408 www.elsevier.com/locate/advms
 20. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H et al. Comparison of radiological and histological findings in autoimmune pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 2006 Nov-Dec;53(72):953-6. PMID: 17153461.
 21. Takahashi M, Fujinaga Y, Notohara K et al. Working Group Members of The Research Program on Intractable Diseases from the Ministry of Labor, Welfare of Japan. Diagnostic imaging guide for autoimmune pancreatitis. *Jpn J Radiol*. 2020 Jul;38(7):591-612. doi: 10.1007/s11604-020-00971-z. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32297064.
 22. Kamisawa T, Tu Y, Egawa N et al. Involvement of pancreatic and bile ducts in autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2006 Jan 28;12(4):612-4. doi: 10.3748/wjg.v12.i4.612. PMID: 16489677; PMCID: PMC4066096.
 23. Kamisawa T, Ohara H, Kim MH et al. Role of endoscopy in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis. *Dig Endosc*. 2014 Sep;26(5):627-35. doi: 10.1111/den.12289. Epub 2014 Apr 8. PMID: 24712522.
 24. Kamisawa T, Imai M, Yui Chen P et al. Strategy for differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Pancreas*. 2008 Oct;37(3):e62-7. doi: 10.1097/MPA.0b013e318175e3a0. PMID: 18815540.
 25. Kurita A, Yasukawa S, Zen Y et al. Comparison of a 22-gauge Franseen-tip needle with a 20-gauge forward-bevel needle for the diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis: a prospective, randomized, controlled, multicenter study (COMPAS study). *Gastrointest Endosc*. 2020 Feb;91(2):373-381.e2. doi: 10.1016/j.gie.2019.10.012. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31654634.
 26. Ghazale A, Chari ST, Zhang L et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: Clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706–715.
 27. Kawa S, Kamisawa T, Notohara K et al. Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2018: Revision of Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2011. *Pancreas*. 2020 Jan;49(1):e13-e14. doi: 10.1097/MPA.0000000000001443. PMID: 31856100; PMCID: PMC6946098.
 28. Zhang BB, Huo W, Yang ZH et al. Spontaneous remission of autoimmune pancreatitis: Four case reports. *World J Clin Cases*. 2022 Aug 16;10(23):8232-8241. doi: 10.12998/wjcc.v10.i23.8232.
 29. Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N et al. Treating patients with autoimmune pancreatitis: results from a long-term follow-up study. *Pancreatol*. 2005;5(2-3):234-8; discussion 238-40. doi: 10.1159/000085277. Epub 2005 Apr 22. PMID: 15855821.
 30. Okazaki K, Chari ST, Frulloni L et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatol*. 2017 Jan-Feb;17(1):1-6. doi: 10.1016/j.pan.2016.12.003. Epub 2016 Dec 12. PMID: 28027896.
 31. Nista EC, De Lucia SS, Manilla V et al. Autoimmune Pancreatitis: From Pathogenesis to Treatment Int. *J. Mol. Sci*. 2022, 23(20), 12667; <https://doi.org/10.3390/ijms232012667>
 32. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009 Nov;58(11):1504-7. doi: 10.1136/gut.2008.172908. Epub 2009 Apr 26. PMID: 19398440.
 33. 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 Aug;52(8):955-964. doi: 10.1007/s00535-016-1302-1. Epub 2017 Jan 6. PMID: 28062947.