

Autoimmun pankreatitis

Eva Fjordside, Srdan Novovic, Palle Nordblad Schmidt, Ida Vind & Erik Feldager Hansen

STATUSARTIKEL

Gastroenheden,
Medicinsk Sektion,
Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger
2016;178:V04150349

Autoimmun pankreatitis (AIP) er en forholdsvis ny sygdomsform. Histologisk er sygdommen præget af lymfoplasmacellulær inflammation og fibrose. Patogenesen er ukendt, men immunologiske mekanismer menes at spille en vigtig rolle. AIP blev første gang beskrevet kasuistisk i 1961 [1]. Viden om sygdommen accelererede i 1995, da *Yoshida et al* gennemgik ti tilfælde af kronisk pankreatitis publiceret siden 1961. De havde alle formodet autoimmun genese, og efterfølgende blev sygdommen kaldt for AIP [2]. Sidenhen er der kommet stadig mere viden om sygdommen. Der er på verdensplan udformet flere forskellige rekommandationer angående udredning og behandling. Med det formål at ensrette udredningen af AIP udarbejdede et internationalt ekspertpanel i 2010 »International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis« (ICDC for AIP) [3]. I et nyligt publiceret dansk studie har man fundet en incidens på fire tilfælde pr. år i Region Syddanmark (1,2 mio. indbyggere) og en prævalens på 2,5 pr. 100.000 indbyggere [4].

Formålet med denne artikel er at udbrede kendskabet til AIP, der er en sjælden sygdom, som præoperativt kan være svær at skelne fra pancreascancer.

TO UNDERTYPER AF AUTOIMMUN PANKREATITIS

AIP kendetegnes ved karakteristiske inflammatoriske og fibrotiske forandringer i enten hele pancreas eller som fokale eller multifokale forandringer. Derved kan evt. forsnavring af pancreas- og galdegangene opstå [5]. Resultater af studier tyder på, at der med tiden kan udvikles forkalkninger i pancreasgangene og funktions-tab i pancreas [6, 7].

Der findes to typer af AIP. Type 1-AIP er en manifestation af den systemiske sygdom immunoglobulin G4-relateret sygdom (IgG4-RS) med karakteristiske forandringer i flere forskellige organer. Type 2-AIP er en

lokal sygdom, hvor forandringerne kun opstår i pancreas. Flere mænd end kvinder får type 1-AIP, og patienterne er ældre end patienterne med type 2-AIP. Patienter med type 1-AIP får hyppigere recidiv og har til tider manifestationer i andre organer. Endelig findes der forskelle i histologi og serologi [8-10] (Tabel 1).

HISTOPATOLOGISKE FUND

Ved AIP opstår der flere histopatologiske forandringer:

- 1) periduktale lymfoplasmacellulære infiltrater – infiltration af lymfocytter og plasmaceller især periduktalt,
- 2) diffus lymfoplasmacellulær inflammation – en kraftig infiltration af lymfocytter og plasmaceller i vævet,
- 3) obliterativ flebitis – inflammation af lymfocytter og plasmaceller i venoler og veneforgreninger, hvilket medfører stenosering og senere fibrøs obliterering af karrene,
- 4) storiform fibrose – cellerig fibrose, der indeholder myofibroblaster, lymfocytter og plasmaceller arrangeret i en møllehjulagtig konfiguration,
- 5) IgG4-positive plasmaceller – øget antal IgG4-positive plasmaceller og
- 6) granulocytære epiteliale læsioner (GEL) – infiltration af neutrofile granulocytter ind i lumen af inter- og intralobulære dukter samt infiltration af neutrofile granulocytter imellem cellerne i acini [3, 11, 12].

Type 1- og type 2-AIP deler flere af de ovenfor beskrevne karakteristika. Dog har patienterne med type 1-AIP ikke GEL, og patienterne med type 2-AIP har sjældent mange IgG4-positive plasmaceller [8, 10] (Tabel 1). Histopatologien er den eneste modalitet, som diagnostisk kan stå alene, og her kræves det for type 1-AIP tilstedeværelse af mindst ti IgG4-positive plasmaceller pr. *high power field* og tre af de ovennævnte karakteristika. For type 2-AIP skal tilstedeværelse af GEL påvises [3]. Materiale til histopatologisk undersøgelse opnås under operation eller ved præoperativt grov nålsbiopsi [4].

SEROLOGISKE FUND

I de diagnostiske kriterier for type 1-AIP indgår forhøjet niveau af plasma IgG4. IgG4 er en af de fire IgG-subklasser. Hos normalbefolkningen udgør det 3-6% af det totale IgG og er oftest mindre end 1,4 g/l [13].

Det er påvist, at den bedste specificitet og positive prædiktive værdi opnås ved IgG4-niveauer $> 2 \times$ normalværdien, da IgG4-forhøjelse også kan ses hos patienter uden AIP, bl.a. patienter med pancreascancer [13]. I et dansk studie fra Region Syddanmark fandt

FAKTABOKS

- ▶ Autoimmun pankreatitis (AIP) er en sjælden, inflammatorisk sygdom.
- ▶ Diagnosen stilles på baggrund af følgende modaliteter: histologi, serologi, billeddiagnostik, involvering af andre organer og behandlingsrespons.
- ▶ Den vigtigste differentialdiagnose er pancreascancer.
- ▶ Type 1-AIP er en del af en systemisk sygdom med manifestationer i flere organsystemer.
- ▶ Type 2-AIP er lokaliseret til pancreas.
- ▶ Begge typer responderer godt på steroidbehandling.

man, at 44% af patienterne med type 1-AIP havde signifikant forhøjede IgG4-værdier, mens ingen af patienterne med type 2-AIP havde forhøjet S-IgG4-niveau [4] (Tabel 1).

Få andre sygdomme manifesterer sig med forhøjet S-IgG4-niveau, nemlig pemfigo vulgaris, visse parasitære infektioner og IgG4-RS uden forandringer i pancreas [14, 15].

Andre serologiske markører, såsom antiplasminogenbindende peptidantistof, har tidligere været brugt for at understøtte diagnosen AIP [16], men har ingen plads i diagnosticeringen på nuværende tidspunkt [17, 18].

BILLEDDIAGNOSTISKE FUND

Ved billeddiagnostik ses der hos 40-60% af patienterne typiske forandringer, som karakteriseres af diffus forstørrelse af hele pancreas og forsinket opladning. Dette kaldes også en pølseformet pancreas (Figur 1). Hos 12-40% ses der endvidere en kapsellignende afgrænsning mod det omkringliggende væv – en halo. Atypiske forandringer ses hos 30-40% og kan være enten fokale eller multifokale. Ofte er disse forandringer lokaliseret til caput pancreatis og kan til tider være svære at differentiere fra pancreascancer. Endelig vil der være karakteristisk opladning i de forskellige faser. Ovenstående kan visualiseres ved CT, MR-skanning og PET [5, 19, 20]. UL-skanning af abdomen er mindre specifik, men kan dog bruges til påvisning af en hypoekkoisk diffus forstørret pancreas [5].

Ved AIP ses karakteristiske forandringer ved pankreatografi. Dette kan vises enten ved MR-kolangiopankreatografi eller endoskopi, se senere. Karakteristisk er en stenose, der er længere end en tredjedel af ductus pancreaticus, eller multiple stenoser uden eller med minimal dilatation proksimalt herfor [3, 5, 19].

Det er ikke muligt billeddiagnostisk at differentiere mellem type 1- og type 2-AIP [5].

ENDOSKOPI OG BIOPSI

Endoskopisk retrograd pankreatografi (ERP) bruges især i tilfælde, hvor billeddiagnostik viser atypiske forandringer eller typiske forandringer hos seronegative patienter uden tegn til sygdom i andre organer [3, 21]. ERP kan være forbundet med en risiko for post-ERP akut pankreatitis [22], om end den kliniske betydning heraf hos denne patientgruppe synes at være marginal [4]. Hvis der er behov for aflastning af galdegangene, kan endoskopisk retrograd kolangiografi (ERC) med anlæggelse af aflastende stent være indiceret. Ved ERC visualiserer man endvidere forandringer, der i de øvre galdegange kan tyde på IgG4-RS [18, 4].

Med endoskopisk ultralydskanning (EUS) kan man differentiere mellem AIP og pancreascancer via et specifikt udviklet scoringssystem [23]. Systemet har også

TABEL 1

De væsentligste karakteristika for de to typer af autoimmun pankreatitis.

	Type 1	Type 2
Demografi	Overvejende ældre patienter Overvejende mænd	Overvejende yngre patienter Samme hyppighed blandt mænd og kvinder
Histologi	Lymfoplasmacellulær inflammation, storform fibrose, IgG4-positive plasmaceller, GEL-negativ	Lymfoplasmacellulær inflammation, storform fibrose, GEL-positiv
Serologi	IgG4-positiv	IgG4-negativ
Recidiv	Hyppig	Sjælden
Systemisk sygdom	Ja	Nej
Association til colitis ulcerosa	Nej	Ja

GEL = granulocytære epitelielle læsioner; Ig = immunglobulin.

vist sig at være anvendeligt under danske forhold [4]. Derudover kan EUS, afhængigt af forandringens placering, anvendes til finnålsaspiration (FNA) eller grovnålsbiopsi [11, 19, 22].

FNA og cytologi er ikke anvendelige, da diagnosen bygger på histologien. Enkelte har undersøgt brugen af FNA til histologiske undersøgelser, men sensitiviteten opgives at være så lav som 43% [24]. Ved grovnålsbiopsi kan sensitiviteten øges til 76%, hvilket er påvist i et dansk studie med 44 patienter, hvoraf 34 fik foretaget biopsien perkutant [11].

KLINISKE FUND OG SYMPTOMER

AIP har ikke et specifikt symptombillede. For type 1-AIP ser det ud som om, at der findes en akut og en kronisk fase [9]. Begge typer kan debutere med ikterus, mavesmerter, forhøjet amylase- og levergaldetal, steatorré og forhøjet blodsukker [8, 9]. Type 1-AIP debuterer oftest med ikterus. Type 2-AIP debuterer med såvel ikterus som tegn til akut pankreatitis [9].

FIGUR 1



CT-billede af karakteristisk voluminøs pancreas (pølseformet pancreas).

DIAGNOSE

I henhold til ICDC bygger diagnosen på fem modaliteter: histologi, serologi, billeddiagnostik evt. ERP samt involvering af andre organer og respons på steroidbehandling. Diagnosen opnås ved en kombination af flere modaliteter med karakteristiske forandringer eller forandringer, der tyder på AIP [3]. I et dansk studie har man fundet, at 44% af patienterne med type 1-AIP kunne diagnosticeres uden biopsi [4]. Derimod krævede type 2-AIP histologisk verificering [17]. I enkelte tilfælde kan der fortsat være mistanke om AIP, selvom der ikke er overbevisende positive fund. Da kan man forsøge med steroidbehandling. Pancreascancer skal dog forinden være udelukket med biopsi [9].

DIFFERENTIALDIAGNOSER OG ASSOCIATION TIL ANDRE AUTOIMMUNE SYGDOMME

Den vigtigste differentialdiagnose er pancreascancer. Især den atypiske form for AIP med fokale forandringer kan være svær at skelne fra pancreascancer [17]. I et stort amerikansk, retrospektivt studie fandt man 37 tilfælde af AIP postoperativt hos 1.648 patienter. Den præoperative diagnose var i 53% af tilfældene pancreascancer, i 38% periampullær cancer og i 9% kolangiocarcinom. På baggrund af præoperative fund havde man ikke hos nogen af patienterne mistanke om AIP [25]. Det er anslået, at 5% af alle pancreasresektioner skyldes AIP [25, 26].

Ved hjælp af ICDC-kriterierne kan man i langt de fleste tilfælde skelne AIP fra pancreascancer. Da AIP er meget sjælden, bør patienten, hvis kriterierne ikke er opfyldt, eller man af anden årsag er i tvivl om diagnosen, anses for at have pancreascancer [3, 4, 18].

Type 1-AIP er en del af IgG4-RS, som kan identificeres i mange ekstrapankreatiske organer; hyppigst i galdegangene, men også i gl. submandibularis, gll. lacrimales, gl. thyroidea, retroperitoneum, pleura, lunger, hilære lymfeknuder, mammae, nyrer og uretere [27]. I et japansk studie undersøgte man 64 patienter med type 1-AIP for IgG4-RS i fem andre organer. Studiet viste, at 31,3% havde én ekstrapankreatisk manifestation, og 9,4% havde fire ekstrapankreatiske manifestationer [28]. Det er endvidere påvist, at op mod 25% af patienterne med type 2-AIP har inflammatorisk tarm sygdom, oftest colitis ulcerosa [8].

BEHANDLING

Førstevalg til behandling er steroid. Baggrunden herfor er bl.a. et internationalt multicenterstudie fra 2012, hvori der indgik 1.068 patienter med AIP (978 med type 1-AIP og 86 med type 2-AIP). 99% af patienterne med type 1-AIP og 92% af patienterne med type 2-AIP var i remission efter endt behandling. Man fandt recidiv hos 31% af patienterne med type 1-AIP og 9% af patienterne med type 2-AIP [29].

Der findes mange forskellige holdninger til den initiale dosis, nedtrapning og evt. vedligeholdelsesbehandling. Fra international side er man dog enige om en startdosis på 0,6-1 mg/kg/dag [9]. Bedring af symptomerne samt de serologiske og radiologiske forandringer kan forventes i løbet af 2-3 uger [5, 13].

Ved recidiv kan man vælge at gentage steroidbehandlingen evt. med lav vedligeholdelsesdosis eller ved at supplere steroid med immunmodulerende behandling f.eks. azathioprin [9, 30]. Behandlingseffekten bedres formentlig ikke ved tillæg af azathioprin, men en steroidbesparende effekt kan opnås [30]. Der findes ingen større studier, hvor man har undladt brug af steroid og kun benyttet immunmodulerende behandling.

I små studier har rituximab også vist god effekt og få bivirkninger. Det vil dog ikke være førstevalg [30].

FORLØB

Man har tidligere antaget, at AIP ikke var en progressiv sygdom, men nyere studier har vist, at en mindre andel af patienterne med AIP debuterer med kronisk pankreatitis, og at en lille andel af patienterne med kronisk pankreatitis har AIP [6, 7]. Flere har fundet, at patienter med AIP med årene kan få forkalkninger samt endokrin og eksokrin pancreasinsufficiens [6]. Alle studier er dog retrospektive, og yderligere undersøgelser er ønskværdige.

Der er ikke påvist øget risiko for cancer hos patienter med AIP, og også her er yderligere forskning nødvendig [30].

KONKLUSION

AIP er en sjælden, formentlig immunologisk betinget, inflammatorisk sygdom. Type 1-AIP er en del af en systemisk sygdom, hvor IgG4 er positiv i serum og/eller pancreasvæv, hvorimod IgG4 er negativ i serum og kun lokaliseret i pancreas ved type 2-AIP. AIP diagnosticeres derudover ud fra karakteristiske histologiske forandringer, specifikke radiologiske forandringer i pancreas, evt. sygdom i andre organer og steroidrespons. Pancreascancer er den vigtigste differentialdiagnose, og fejldiagnosticering kan derfor have fatale konsekvenser for den enkelte patient.

SUMMARY

Eva Fjordside, Srdan Novovic, Palle Nordblad Schmidt, Ida Vind & Erik Feldager Hansen:

Autoimmune pancreatitis

Ugeskr Læger 2016;178:Vo4150349

Autoimmune pancreatitis (AIP) is a rare inflammatory disease. AIP has characteristic histology, serology and imaging findings. Two types of AIP exist, type 1, which is a part of the systemic immunoglobulin G4-related disease, and type 2, which is only localized to the pancreas. Patients with type 1 are predominantly older men, have involvement

of other organs and more often experience relapse than patients with type 2. Both types respond well to steroid treatment. The most important differential diagnose is pancreatic cancer.

KORRESPONDANCE: *Eva Fjordside*. E-mail: eva.lund.fjordside@regionh.dk

ANTAGET: 21. oktober 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 14. december 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Sarles H, Sarles J, Iurato R et al. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas – an autonomous pancreatic disease. *Am J Dig Dis* 1961;6:688-98.
- Yoshida K, Toki F, Takeuchi T. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995;7:1561-8.
- Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2011;40:352-8.
- Detlefsen S, Mortensen MB, Pless TK et al. Percutaneous core needle biopsy plays a central role for the diagnosis of autoimmune pancreatitis in a single-center study from Denmark. *Pancreas* 2015;44:845-58.
- Proctor RD, Rofe CJ, Bryant TJC et al. Autoimmune pancreatitis: an illustrated guide to diagnosis. *Clin Radiol* 2013;68:422-32.
- Maruyama M, Watanabe T, Kanai K et al. Autoimmune pancreatitis can develop into chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:77.
- Sah RP, Pannela R, Chari ST et al. Prevalence, diagnosis, and profile of autoimmune pancreatitis presenting with features of acute or chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:91-6.
- Detlefsen S, Zamboni G, Frulloni L et al. Clinical features and relapse rates after surgery in type 1 autoimmune pancreatitis differ from type 2: a study of 114 surgically treated European patients. *Pancreatol* 2012;12:276-83.
- Kamisawa T, Chari ST, Lerch MM et al. Recent advances in autoimmune pancreatitis: type 1 and type 2. *Gut* 2013;62:1373-80.
- Klöppel G, Detlefsen S, Chari ST et al. Autoimmune pancreatitis: the clinicopathological characteristics of the subtype with granulocytic epithelial lesions. *J Gastroenterol* 2010;45:787-93.
- Detlefsen S, Drewes AM, Vyberg M et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by core needle biopsy: application of six microscopic criteria. *Virchows Arch* 2009;454:531-9.
- 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 Archiv* 2004;6:552-63.
- 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;102:1646-53.
- Hussain R, Poindexter RW, Ottesen EA. Control of allergic reactivity in human filariasis. *J Immunol* 1992;148:2731-7.
- Bhol K, Mohimen A, Ahmed AR. Correlation of subclasses of IgG with disease activity in pemphigus vulgaris. *Dermatology* 1994;189(suppl 1):85-9.
- Frulloni L, Lunardi C, Simone R et al. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2009;361:2135-42.
- Chari ST, Takahashi N, Levy MJ et al. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;10:1097-103.
- Moon SH, Kim MH. The role of endoscopy in the diagnosis of autoimmune pancreatitis – technical review. *Gastrointest Endosc* 2012;76:645-56.
- Carbognin G, Girardi V, Biasutti C et al. Autoimmune pancreatitis: imaging findings on contrast-enhanced MR, MRCP and dynamic secretin-enhanced MRCP. *Radiol Med* 2009;114:1214-31.
- Ozaki Y, Oguchi K, Hamano H et al. Differentiation of autoimmune pancreatitis form suspected pancreatic cancer by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Gastroenterol* 2008;43:144-51.
- Iglesias-Garcia J, Lindkvist B, Lariño-Noia J et al. The role of endoscopic ultrasound (EUS) in relation to other imaging modalities in the differential diagnosis between mass forming chronic pancreatitis, autoimmune pancreatitis and ductal pancreatic adenocarcinoma. *Rev Esp Enferm Dig* 2012;104:315-21.
- Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointest Endosc* 2004;59:845-64.
- Hoki N, Mizuno N, Sawaki A et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using endoscopic ultrasonography. *J Gastroenterol* 2009;44:154-9.
- Iwashita T, Yasuda I, Doi S et al. Use of samples from endoscopic ultrasound-guided 19-gauge fine needle aspiration in diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:316.
- Hardacre JM, Iacobuzio-Donahue CA, Sohn TA et al. Results of pancreaticoduodenectomy for lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Ann Surg* 2003;237:853-8.
- Weber SM, Cucukcu-Dimopulo O, Palesty JA et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2003;7:129-37.
- Divatia M, Kim SA, Ro JY. IgG4-related sclerosing disease, an emerging entity: a review of a multi-system disease. *Yonsei Med J* 2012;53:15-34.
- Hamano H, Arakura N, Muraki T et al. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006;41:1197-205.
- Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut* 2013;62:1771-6.
- Hart PA, Topazian MD, Witzig TE et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo clinic experience. *Gut* 2013;62:1607-15.