

©Borgis

Katarzyna Gwoździewicz¹, Tomasz Gorycki¹, Joanna Pieńkowska², Katarzyna Skrobisz¹, Stanisław Hać³, Michał Szymański³, Monika Czarnowska-Cubała¹, *Michał Studniarek¹

Znaczenie diagnostyki obrazowej w wykrywaniu autoimmunologicznego zapalenia trzustki

The role of diagnostic imaging in autoimmune pancreatitis

¹Zakład Radiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Michał Studniarek

²II Zakład Radiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Kierownik Zakładu: dr hab. med. Edyta Szurowska

³Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Zbigniew Śledziński

Słowa kluczowe

zapalenie trzustki, choroba autoimmunologiczna, biopsja gruboigłowa

Keywords

pancreatitis, autoimmune disease, core biopsy

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Michał Studniarek
Zakład Radiologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. M. Curie-Skłodowskiej 3a
80-211 Gdańsk
tel./fax: +48 (58) 349-36-80
mstud@gumed.edu.pl

WSTĘP

Autoimmunologiczne zapalenie trzustki (AZT, ang. *autoimmune pancreatitis* – AIP) jest rzadkim typem przewlekłego zapalenia trzustki z towarzyszącym zapalnym procesem autoimmunologicznym, gdzie obfite nacieki limfocytarne i towarzyszące włóknienie mięszu trzustki powodują dysfunkcję narządu.

Pierwotnie opisywane jako schorzenie dotyczące trzustki z możliwością współwystępowania innych chorób o charakterze autoimmunologicznym (jak PSC – pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, PBC – pierwotna marskość żółciowa, włóknienie zatrzewnowe, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół

Streszczenie

Autoimmunologiczne zapalenie trzustki to rzadki typ przewlekłego zapalenia trzustki z towarzyszącym zapalnym procesem autoimmunologicznym, obecnie uważany za część uogólnionej choroby autoimmunologicznej. Etiologia nie jest dobrze poznana, występuje częściej w wieku powyżej 7. dekadzie z predylekcją do płci męskiej. Ze względu na zróżnicowany obraz kliniczny do postawienia rozpoznania wymagany jest szereg czynników, takich jak: diagnostyczny wynik badań laboratoryjnych i biopsji, charakterystyczny obraz radiologiczny z oceną zajęcia innych narządów i oceną odpowiedzi na leczenie sterydami. Ponieważ rokowania w AZT są bardzo dobre, istotne jest postawienie prawidłowego rozpoznania, celem uniknięcia niepotrzebnego leczenia – w rozpoznaniu różnicowym pod uwagę bierzemy chłoniaka i raka trzustki.

Summary

Autoimmune pancreatitis is a rare type of autoimmune inflammatory process, nowadays considered as a part of generalised autoimmune disease. Etiology is not well known, the process occurs more often in elderly men. Due to various clinical appearance to complete the diagnosis we need some specific information – diagnostic results of laboratory tests and core biopsy, characteristic radiological image, assessment of other organs involvement and positive response to steroids. The prognosis in autoimmune pancreatitis is good, so it is important to set proper diagnosis – in differentials we consider lymphoma and pancreatic adenocarcinoma.

Sjögrena), obecnie uważane jest za część uogólnionej choroby autoimmunologicznej.

ETIOLOGIA I EPIDEMIOLOGIA

Etiologia choroby nie jest dobrze poznana. W literaturze podaje się, że AZT stanowi 5-11% rozpoznanych PZT (1). Różny jest wiek, w którym choroba występuje, ale obserwujemy wzrost zachorowań w 7. dekadzie życia, z przewagą chorych płci męskiej (2:1) (2).

OBRAZ KLINICZNY I HISTOPATOLOGICZNY

Wyróżniamy dwa typy AIP, gdzie czynnikiem różniącym jest stężenie IgG:

- typ 1 – IgG+ (podwyższone stężenie IgG),
- typ 2 – IgG- (prawidłowe stężenie IgG).

W typie 1 obserwujemy zmiany tkankowe, jak około-przewodowe zmiany zapalne, postępujące włóknienie z następczym zanikiem mięszu trzustki, zakrzepicę drobnych i średnich żył (co przekłada się na charakterystyczny obraz radiologiczny, późne wzmocnienie po podaniu kontrastu, tzw. *late enhancement*) – zmiany określane jako LPSP (ang. *lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis*). Proces zapalny jest wieloukładowy, czasami z towarzyszącymi objawami pozatrzustkowymi – tzw. kompleks chorób IgG-zależnych (tab. 1).

Tab. 1. Niektóre choroby IgG-zależne (12)

Narząd	Choroba
przysadka	niedoczynność przysadki
opona twarda	zapalenie
gruczoł łzowy	choroba Mikulicza (idiopatyczne, bezbolesne, obustronne powiększenie gruczołów łzowych)
ślinianka	guz Kuttnera, zespół Sjögrena
węzły chłonne	limfadenopatia
tarczycza	zapalenie tarczycy, niedoczynność tarczycy
skóra	limfocytoma, tzw. pseudochłoniak
gruczoł piersiowy	pseudoguz zapalny, rozlane zapalenie
płuca	pseudoguz zapalny, ogniskowe/rozlane śródmiąższowe zmiany zapalne
opłucna	guzkowe zmiany zapalne
żołądek	przewlekły stan zapalny błony śluzowej żołądka, wrzód
brodawka Vatera	pseudoguzowate powiększenie
przewody żółciowe	stwardniające zapalenie dróg żółciowych
pęcherzyk żółciowy	limfoplazmatyczne stwardniające zapalenie pęcherzyka żółciowego
wątroba	pseudoguz zapalny, autoimmunologiczne zapalenie wątroby
przestrzeń zaotrzewnowa	włóknienie zaotrzewnowe
aorta/tętnice	zapalenie wokół naczyń, tętniak na podłożu zmian zapalnych
nerka	śródmiąższowe zapalenie nerek
nerwy obwodowe	nacieki wokół nerwów
jelito	choroby zapalne, głównie <i>colitis ulcerosa</i>

W badaniu histopatologicznym obserwujemy nacieki limfocytarne z włóknieniem, ze skupiskami komórek zapalnych w ścianach – nacieki szerzą się śródściennie, co może powodować zapalenie małych żył i nerwów. Mięsz trzustki jest atroficzny, wyspy trzustkowe obejmują włóknienie śródżakowe, a przewody trzustkowe mogą mieć kształt gwiazdzisty lub szczelinowaty, ale bez zwapnień i bez zamknięcia światła.

Pomimo charakterystycznych cech patomorfologicznych rozpoznanie tylko na podstawie biopsji może być problematyczne ze względu na niejednorodność zajęcie trzustki przez proces chorobowy.

W typie 2 (tzw. idiopatycznym około-przewodowym zapaleniu trzustki – IDCP) widoczny jest granulocytar-

ny nacieki nabłonka przewodów trzustkowych z niewielką liczną komórek plazmatycznych IgG+ w śródmiąższu gruczołu.

Tab. 2. Rozpoznanie autoimmunologicznego zapalenia trzustki w oparciu o kryteria HISORT (14)

A. diagnostyczny obraz histologiczny (<i>histology</i> – H1)	
	w materiale resekcyjnym
	w biopsji trzustki u pacjentów z masą guzową i/lub żółtaczką zaporową spowodowaną zamknięciem dystalnego odcinka przewodu żółciowego wspólnego, z negatywną diagnostyką w kierunku raka trzustki
B. typowe cechy w badaniach obrazowych (<i>imaging</i> – I1)	
+ jedna z następujących cech:	
	podwyższone stężenie IgG4 (<i>serology</i> – S1/S2)
	zajęcie innych narządów (<i>organ involvement</i> – O1/O2)
	zgodny (prawdopodobny) obraz histologiczny (H2)
C. odpowiedź na leczenie sterydami (<i>response to steroids</i> – Rt)	
wyzdrowienie/znaczną poprawę objawów trzustkowych i pozatrzustkowych u chorych spełniających kryteria włączenia steroidów:	
	pacjenci z grup A i B
	pacjenci bez typowych zmian w badaniach obrazowych (I2/I3), u których wykluczono raka trzustki
	mający jedną z cech silnie sugerujących AZP
	stężenie IgG4 podwyższone przynajmniej dwukrotnie (S1)
	zajęcie innego narządu (O1)
	mający 2 z 3 cech niejednoznacznie wskazujących na AZP
	stężenie IgG4 podwyższone, ale mniej niż dwukrotnie (S2)
	kliniczne/radiologiczne przesłanki co do zajęcia innego narządu (O2)
	prawdopodobny obraz histologiczny (H2)
	przy nieobecności głównych objawów lub objawów sugerujących AIP włączenie sterydów musi być ostrożne

Makroskopowo trzustka zajęta procesem jest stwardniała, spoista, u niektórych pacjentów wydziela się zmiana ogniskowa (proces ograniczony jest do części narządu).

Obraz kliniczny jest zróżnicowany, a objawy niecharakterystyczne, mogące występować na podłożu wielu innych schorzeń. Najczęściej obserwujemy (1, 3):

- żółtaczkę,
- utratę masy ciała,
- świeżo rozpoznaną cukrzycę,
- ból brzucha i OZT, czasem podwyższoną aktywność amylazy, lipazy i fosfatazy alkalicznej (FALK).

Dodatkowo występują objawy z innych narządów (jelito grube, płuca, nerki, ślinianki, drogi żółciowe) z naciekami limfocytarnymi, podwyższonym stężeniem IgG i przeciwciał przeciwdrożdżowych (u ok. 50% przypadków).

Rozpoznanie AZT należy zawsze brać pod uwagę przy obecności wyżej opisanych objawów, złasz-

cza przy współobecności innych schorzeń autoimmunologicznych. Ustalono kryteria rozpoznania, uwzględniając: obecność typowych zmian histologicznych (H – *histology*), typowy wygląd trzustki w badaniach obrazowych (I – *imaging*), zmiany w badaniach serologicznych (S – *serology*), zajęcie chorobą innych narządów (O – *organ involvement*) oraz pozytywną odpowiedź na leczenie kortykosteroidami (R – *response*) – są to tzw. kryteria HISORT (tab. 2). Na ich podstawie zaproponowano kryteria Mayo, gdzie AIP rozpoznajemy przy wystąpieniu przynajmniej jednego z trzech czynników:

- diagnostyczne badanie histologiczne,
- charakterystyczny obraz radiologiczny,
- pozytywna odpowiedź na leczenie kortykosteroidami.

Czasami objawy AIP mogą imitować objawy raka głowy trzustki, szczególnie jeśli proces przebiega pod postacią masy patologicznej, dlatego należy je uwzględnić w diagnostyce różnicowej (tab. 3), aby uniknąć niepotrzebnej operacji i jej ewentualnych powikłań. Uważa się, że ok. 2-6% pacjentów poddanych resekcji fragmentu trzustki z powodu podejrzenia raka to w rzeczywistości przypadki AZT (8, 10).

Tab. 3. Różnicowanie autoimmunologicznego zapalenia trzustki i raka trzustki w obrazie radiologicznym

	AIP	Rak trzustki
trzustka	rozlane powiększenie/zmiana ogniskowa	zmiana ogniskowa
zanik obwodowej części trzustki	–	+
amputacja przewodu trzustkowego głównego (MPD)	–	+
długoodcinkowe zwężenie MPD	+	–
obrączkowate halo wokół trzustki	+	–
limfadenopatia	-/+ (rzadko)	++/- (często)
naciek naczyń	-/+ (rzadko)	++/- (często)
wart. ADC	< 1,07 × 10 ⁻³ mm ² /s	< 1,21 × 10 ⁻³ mm ² /s
wzmocnienie w f. żyłnej	słabe	słabe
wzmocnienie w f. wrotnej	~prawidłowe	słabe

OBRAZ RADIOLOGICZNY AUTOIMMUNOLOGICZNEGO ZAPALENIA TRZUSTKI

TK

- Rozlane lub ogniskowe powiększenie trzustki z zatarciem jej zarysów.
- Zanik struktury zrazikowej.
- Niewielkie, ograniczone przymglenie okołotrzustkowej tkanki tłuszczowej, bez przechodzenia na kreskę ani na powięzi przednerkowe.
- Obrączkowate słabe wzmocnienie zarysów trzustki („halo”).
- W przypadku zmian o charakterze ogniskowym – zazwyczaj głowa trzustki i wyrostek haczykowaty

ty – są izo-/hipodensyjne w stosunku do pozostałego mięszu trzustki.

- Przewężenia wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych i przewodu żółciowego wspólnego, rozlane zwężenie przewodu trzustkowego.
- W niektórych przypadkach obraz trzustki jest prawidłowy.

Pomocna jest ocena wzmocnienia pokontrastowego – widoczne jest słabsze wzmocnienie w fazie trzustkowej (~ 40 s), natomiast w fazie wrotnej (wątrobowej) po 70 s miąższ wzmacnia się prawidłowo (5) – tzw. *late enhancement* – objaw patognomiczny (ryc. 1a-d).

W zakresie innych narządów często obserwujemy:

- powiększenie okołotrzustkowych węzłów chłonnych > 1 cm,
- pseudoguzę zapalną w nerkach (hipodensyjne, nie ulegają wzmocnieniu – *hypoattenuating*),
- włóknienie zaotrzewnowe z objęciem tkanek miękkich wokół aorty,
- wysięki opłucnowe.

MRI

- Rozlane powiększenie narządu, z obniżeniem sygnału w obrazach T1 (ryc. 2) i niewielkim podwyższeniem sygnału w obrazach T2; w sekwencji dynamicznej (T1 C+) widoczne opóźnienie wzmocnienia miąższu (*late enhancement*) – analogicznie do badania TK.
- Brzeżne wzmocnienie głowy trzustki – objaw typowy dla AIP.
- W DWI/ADC cechy restrykcji dyfuzji – wysoki sygnał w DWI, niski w ADC, przy czym wartości ADC w AZT mogą być niższe niż w przypadku raka trzustki (6) – większa restrykcja dyfuzji (punkt odcięcia 1,075 × 10⁻³ mm²/s (ryc. 3); ocena sygnału w DWI może być pomocna w określeniu wskazań do sterydoterapii (7).

W obrazach T2-zależnych i MRCP – przewężenia wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych i przewodu żółciowego wspólnego, rozlane zwężenie przewodu trzustkowego bez proksymalnego poszerzenia (ryc. 4).

EUS

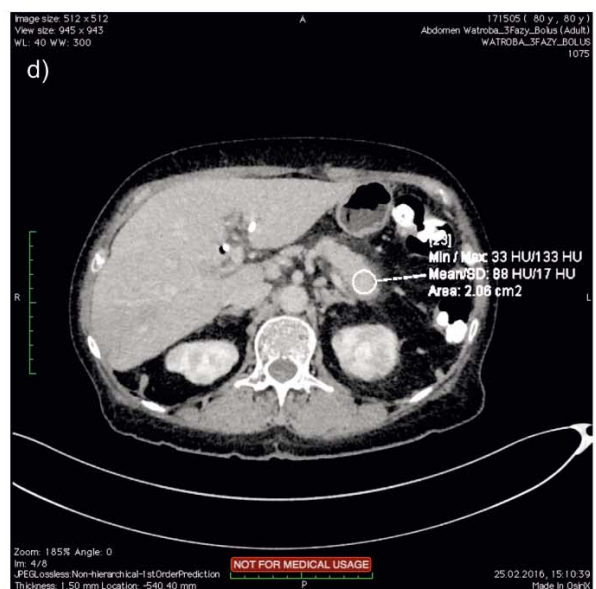
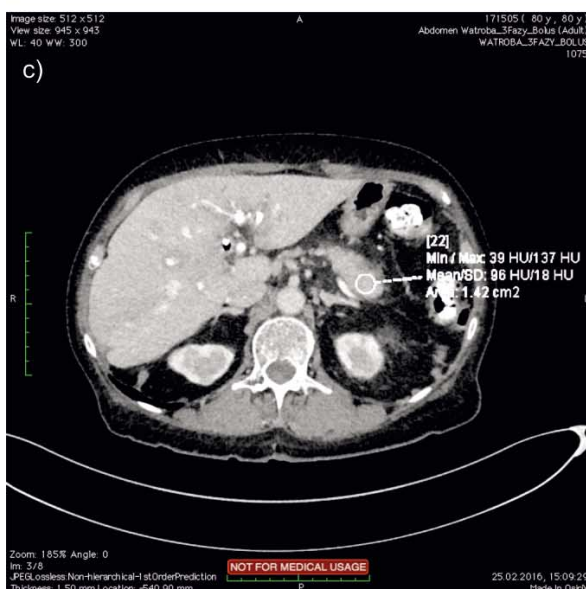
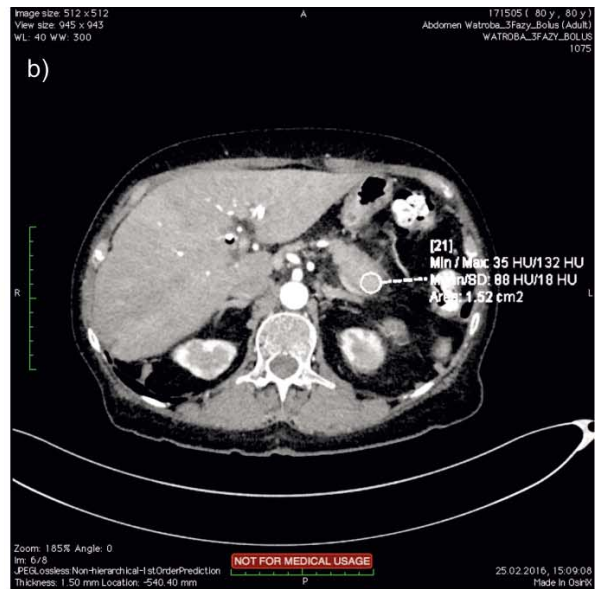
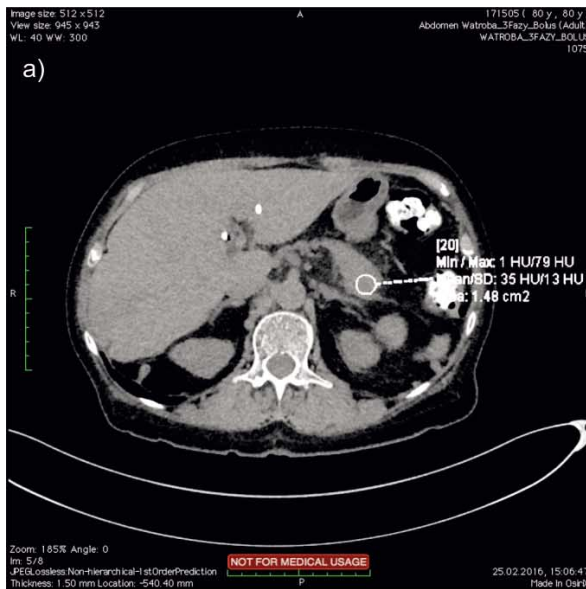
Rozlane powiększenie trzustki z obecnością nieregularnych ogniskowych zmian hipoechogenicznych.

ERCP

- Obraz może być prawidłowy.
- Może być widoczne odcinkowe przewężenie przewodu żółciowego wspólnego i wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, jak również rozlane nieregularne zwężenie przewodu trzustkowego głównego (jako różnicujące z rakiem trzustki, gdzie przewód zwężony/zamknięty jest odcinkowo z poszerzeniem przed zwężeniem/zamknięciem).

ROZPOZNIANIE RÓŻNICOWE

- W przypadku procesu rozlanego – chłoniak, szpiczak, przerzuty do trzustki, rozlany naciekający

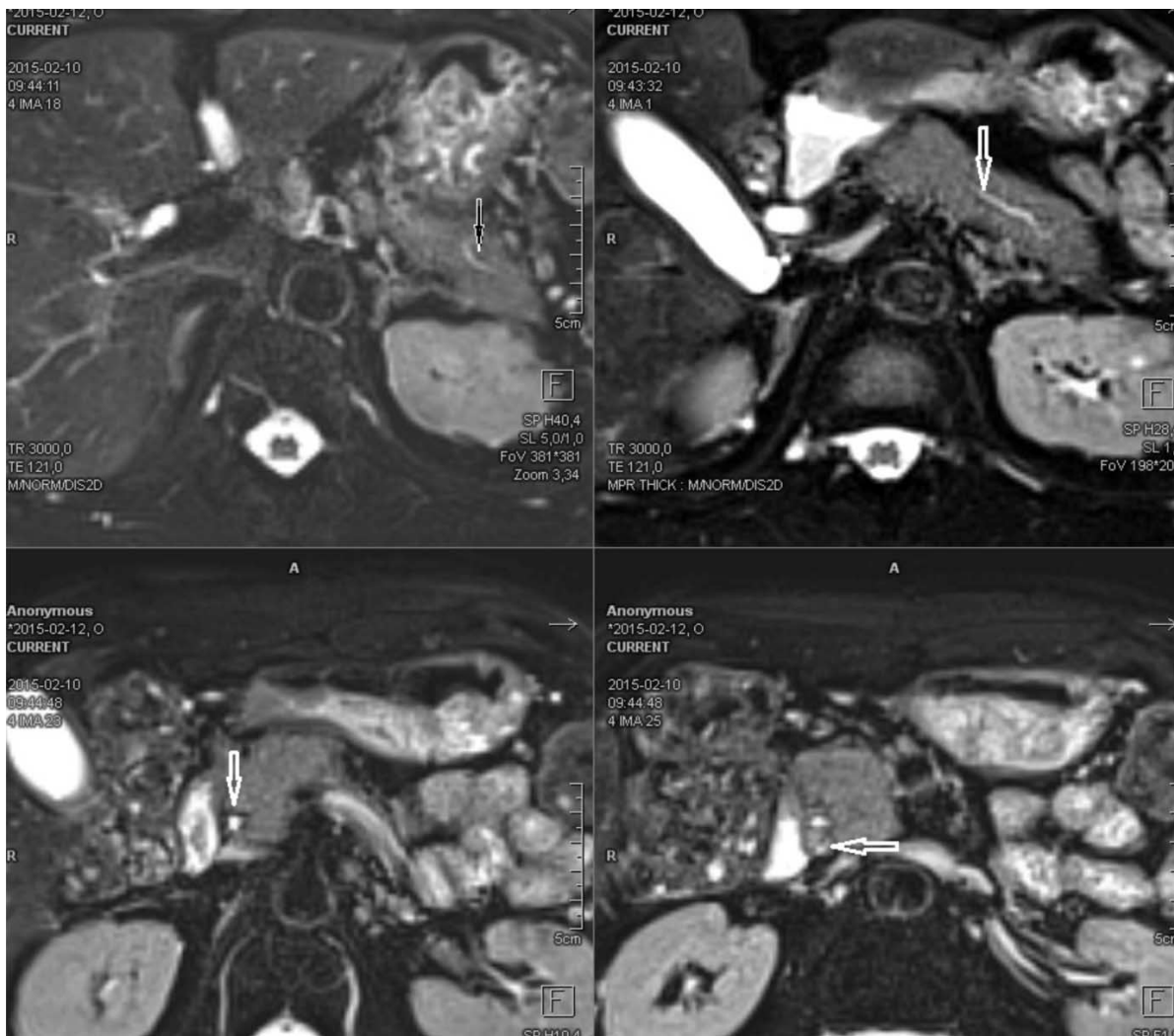


Ryc. 1a-d. Badanie TK: a) przed podaniem środka kontrastującego, b) w fazie tętniczej po podaniu środka kontrastującego, c) w fazie żylniej po podaniu środka kontrastującego, d) w fazie opóźnionej po podaniu środka kontrastującego. Widoczne jest opóźnione pokontrastowe wzmocnienie mięszu trzustki (odpowiednio 35, 88, 96 i 88 HU)



Ryc. 2. Badanie MR – sekwencja T1-zależna po kontraście. Widoczne jest zatarcie struktury trzustki i lekkie rozmycie jej zarysów

Ryc. 3. Badanie MR – mapa ADC (wartość średnia $0,962 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, wartość minimalna $0,768 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Restrykcja dyfuzji jest silniejsza niż widywana w raku trzustki



Ryc. 4. Badanie MR – sekwencja T2-zależna z saturacją tkanki tłuszczowej. Kolejne warstwy ukazują zwężenie MPD bez dystalnego poszerzenia

przewodowy rak trzustki (w tych procesach trzustka ma nierówny zarys i niejednorodnie się wzmacnia).

- W przypadku zmiany ogniskowej – gruczolakorak przewodowy trzustki; gruczolakoraki ulegają słabemu wzmocnieniu zarówno w fazie trzustkowej (tzw. późna tętnicza, ok. 40 s), jak i wątrobowej (wrotnej, ok. 70 s), podczas gdy AZT prezentuje wzmocnienie zbliżone do prawidłowego w fazie wrotnej (5).

DIAGNOSTYKA

- Oznaczenie stężenia IgG (> 135 mg/100 ml).
- Ocena morfologii mięszu i charakterystyki wzmocnienia pokontrastowego w TK/MRI, pomiar wartości ADC (poniżej $1,075 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$).
- Ocena zajęcia innych narządów.
- Obraz histopatologiczny (biopsja gruboigłowa – skrawkowa).

- Ocena reakcji na kortykosteroidy.

LECZENIE I ROKOWANIE

Zazwyczaj skuteczne jest leczenie sterydami (GKS) – zmiany morfologiczne cofają się i u 98% pacjentów powraca prawidłowa czynność trzustki (3). Proces może się również samoograniczać, u 74% następuje spontaniczna remisja. Nawroty są częste, również wśród chorych poddanych sterydoterapii – ok 24%. Rzadko występującymi powikłaniami długotrwałej choroby są złogi w przewodach trzustkowych i nowotwory złośliwe.

W przypadku nawrotów stosuje się ponowny kurs GKS, czasem w połączeniu z lekiem immunomodulującym (LIM – azatiopryna, merkaptopuryna, mykofenolan mofetylu). U pacjentów, u których występuje nietolerancja lub oporność na GKS lub LIM, stosowany jest rytuksymab (13).

PIŚMIENNICTWO

1. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V et al.: Autoimmune pancreatitis. N Engl J Med 2006; 355(25): 2670-2676.

2. Pozzi-Mucelli R: Pancreatic manifestations. IgG4-related disease: what is it and what do I need to know? ECR 2016.

3. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K et al.: Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009; 58(11): 1504-1507.
4. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D et al.: Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(8): 1119-1127.
5. Takahashi N, Fletcher JG, Hough DM et al.: Autoimmune pancreatitis: differentiation from pancreatic carcinoma and normal pancreas on the basis of enhancement characteristics at dual-phase CT. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193(2): 479-484.
6. Kamisawa T, Takuma K, Anjiki H et al.: Differentiation of autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer by diffusion-weighted MRI. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(8): 1870-1875.
7. Oki H, Hayashida Y, Oki H et al.: DWI findings of autoimmune pancreatitis: comparison between symptomatic and asymptomatic patients. *J Magn Reson Imaging* 2015; 41(1): 125-131.
8. Irie H, Honda H, Baba S et al.: Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170(5): 1323-1327.
9. Greenberger N, Blumberg R, Burakoff R: *Gastroenterologia, hepatologia i endoskopia*. Czelej, Lublin 2013.
10. Manfredi R: Pancreatic cancer or pancreatitis. *ECR* 2016.
11. Weerakkody Y, Yang N: Autoimmune pancreatitis. *Radiopaedia.org*.
12. Zen Y, Bogdanos DP, Kawa S: Type 1 autoimmune pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 82.
13. 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.
14. Chari ST, Takahashi N, Levy MJ et al.: A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(10): 1097-1103.

otrzymano/received: 9.04.2018
zaakceptowano/accepted: 30.04.2018