

Otoimmün pankreatit: 9 hastanın irdelenmesi

Autoimmune pancreatitis: evaluation of 9 patients

Fatih TEKİN¹, Nevin ORUÇ¹, Deniz NART², Funda YILMAZ², Murat ZEYTUNLU³, Ahmet ÇOKER³, Ömer ÖZÜTEMİZ¹, Galip ERSÖZ¹, Oktay TEKEŞİN¹

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, Patoloji Anabilim Dalı², Genel Cerrahi Anabilim Dalı³, İzmir

Giriş ve Amaç: Ülkemizde otoimmün pankreatit hastaları ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Bu çalışmanın amacı otoimmün pankreatit tanısı alan hastalarımızın retrospektif olarak değerlendirilmesidir. **Gereç ve Yöntem:** Haziran 2001-Eylül 2007 tarihleri arasında histopatolojik olarak otoimmün pankreatit tanısı alan hastaların dosyaları değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Toplam 9 hasta (6 erkek, 3 kadın, yaş ortalaması: 53.5 (30-71) yıl) irdelenmiştir. Hastaların 7'si sarılık, 1'i karaciğer enzim yüksekliği, 1'i de karın ağrısı ile başvurmuştur. Hastaların tamamında radyolojik olarak pankreasta kitle saptanmış ve pankreas kanseri düşünülmüştür. Sekiz hastaya Whipple ameliyatı uygulanmış, 1 hasta ise intraoperatif biyopsi ile tanı almıştır. **Sonuç:** Pankreatik kitlelerin ayırıcı tanısında otoimmün pankreatit akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Otoimmün pankreatit, pankreas kanseri, ayırıcı tanı

Background and Aims: Little is known in our country about patients with autoimmune pancreatitis. The aim of this study was to retrospectively evaluate our patients with autoimmune pancreatitis. **Materials and Methods:** Medical records of the patients who were histopathologically diagnosed as autoimmune pancreatitis between June 2001 and September 2007 were evaluated. **Results:** A total of 9 patients (6 male, 3 female; mean age: 30-71 years) were analyzed. Patients were admitted with jaundice (n=7), elevated liver enzymes (n=1), and abdominal pain (n=1). Radiological investigations revealed pancreatic mass suggesting pancreatic cancer in all patients. Eight patients underwent Whipple operation, one patient was diagnosed by intraoperative biopsy. **Conclusions:** Autoimmune pancreatitis has to be kept in mind in the differential diagnosis of pancreatic masses.

Key words: Autoimmune pancreatitis, pancreatic cancer, differential diagnosis

GİRİŞ ve AMAÇ

Başta pankreas olmak üzere birçok organı da tutabilen ve multisistemik bir hastalık olan otoimmün pankreatit son yıllarda giderek daha fazla tanımlanmaya başlanmıştır. Ancak ülkemizde otoimmün pankreatit ile ilgili henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı kliniğimizde otoimmün pankreatit tanısı alan olguların retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivi taranmış ve histopatolojik olarak otoimmün pankreatit tanısı alan olgular belirlenmiştir. Belirlenen hastaların Gastroenteroloji Bilim Dalı'ndaki ve Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki dosyalarına ulaşılmış ve dosyadaki veriler değerlendirilmiştir.

Histopatolojik olarak otoimmün pankreatit tanısı şu bulgulara dayanarak konulmuştur: Mikroskopik olarak orta-büyük boy pankreatik kanallar

çevresinde yoğun lenfoplazmositer yangısal hücre infiltrasyonunun oldukça belirgin olması, yangısal hücreler arasında eozinofiller ve polimorf nüveli lökositlerin de görülmesi, kanalları döşeyen epitelde lenfosit infiltrasyonu, epitelin destrüksiyonu ve periduktal fibrozisin varlığı ve inflamasyonun kanallar çevresinde ağırlıklı olarak görülmesiyle birlikte asiner yapılarda da atrofi izlenmesi.

BULGULAR

Haziran 2001-Eylül 2007 tarihleri arasında otoimmün pankreatit tanısı alan 6'sı erkek, 3'ü kadın, yaşları 30-71 arasında değişen 9 olgu değerlendirilmiş olup hastaların verileri Tablo 1, 2 ve 3'de özetlenmiştir. Hastaların yaş ortalaması 53.5 yıldır. Hastaların 7'si (%77.8) ikter, 1'i (%11.1) kolestatik tipte karaciğer enzim yüksekliği (3 no'lu hasta, ikter yok), 1'i (%11.1) ise karın ağrısı nedeniyle (1 no'lu hasta, ikter yok) kliniğimize refere edilmiştir. Tanı anında 4 olguda tip 2 diyabetes

Tablo 1. Otoimmün pankreatit tanılı 9 hastanın genel özellikleri

Hasta no	Cinsiyet	Yaş	DM-2	Öntanı	Operasyon tarihi	Ameliyat tipi
1	Erkek	67	var	PK	Haziran 2001	Whipple
2	Kadın	64	yok	PK	Haziran 2003	Whipple
3	Erkek	50	yok	PK	Ekim 2004	Whipple
4	Kadın	71	yok	PK	Nisan 2005	Whipple
5	Erkek	35	var	PK	Eylül 2005	Whipple
6	Kadın	30	yok	PK	Mayıs 2006	Whipple
7	Erkek	34	var	PK	Temmuz 2006	İOB(Frozen)
8	Erkek	55	yok	PK	Aralık 2006	Whipple
9	Erkek	63	var	PK	Eylül 2007	Whipple

DM-2: Diyabetes mellitus- tip 2, PK: Pankreas kanseri, İOB: İntraoperatif biyopsi

mellitus saptanmış ancak bu 4 olguda diyabetes mellitusun süresi ile ilgili veriye ulaşılamamıştır. Hastaların tamamında albumin/globulin oranı 1'in üzerinde bulunmuştur. Hiçbir olguda IgG₄ veya otoantikör çalışılmamıştır.

Ultrasonografide 9 hastanın 6 (%66.6)'sında pankreas başında kitle tanımlanmış, 3 (%33.4)'ünde ise pankreas başında kuşku lu lezyon rapor edilmiştir. Dokuz hastanın tamamında bilgisayarlı tomografide pankreasta kitle (çapları 20-50 mm) rapor edilmiş ve radyolojik olarak pankreas tümörü düşünülmüştür. Ek olarak 7 (%77.8) olguda koledok dilatasyonu rapor edilmiş, 2 (%22.2) olguda ise koledok normal bulunmuştur. Hiçbir olgunun bilgisayarlı tomografisinde retroperitoneal fibrozis tanımlanmamıştır. Yedi olguda CA 19-9 bakılmış, 5 (%71) (215 ± 309)'ünde yüksek bulunmuştur. İkteri olan 7 hastadan 4'üne endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) yapılmış, pankreas başı tümörü ile uyumlu ERCP bulguları saptanmış ve plastik stent takılmıştır. Bu 4 olguda pankreas kanüle edilmemiştir. İkteri olan 1 hastada duodenuma dış bası nedeniyle duodenum ikinci kısma geçilememiş ve perkutan biliyer drenaj yapılmıştır. İkteri olan diğer 2 hastada ERCP yapıp yapılmadığına dair bilgiye ulaşıla-

mamıştır. İkteri olmayan kalan 2 olguda ise ERCP gerekli görülmemiştir.

Olguların tamamı pankreas başı tümörü öntanısıyla cerrahi kliniğine sevk edilmiş; 8 olguya Whipple ameliyatı uygulanmış, 1 olguya ise eksploratif pankreas biyopsisi (frozen) uygulanmıştır. Histopatolojik incelemede lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu 4 (%44.5) hastada sadece pankreasta, 4 (%44.5) hastada pankreas ve papillada ve 1 (%11) hastada da pankreas, papilla ve koledokta saptanmıştır. Hastaların 5 (%55.5)'inde lenfoplazmositer hücre infiltrasyonuna ek olarak fibrozis de görülmüştür. Eksize edilen ve incelenen lenf nodlarında herhangi bir malignite bulgusu saptanmamış olup reaktif lenf nodları olarak rapor edilmiştir. En büyük lenf nodunun çapının 25 mm olduğu belirtilmiştir. Hastaların hiçbirisinde alkol öyküsü saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Ülkemizde kronik pankreatitin en sık nedenlerinin safra taşları ve alkol olduğu ve önemli bir kısmında da etiyolojisinin bulunamadığı bilinmektedir (1, 2). Lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu ve fibrozis ile karakterize bir kronik pankreatit

Tablo 2. Otoimmün pankreatit tanılı 9 hastanın biyokimyasal tetkikleri ve tümör göstergeleri

Hasta no	ALP (100-320) (IU/L)	GGT (11-50) (IU/L)	AST (5-35) (IU/L)	ALT (5-40) (IU/L)	T. bilirubin (0.1-1) (mg/dL)	D. bilirubin (0-0.25) (mg/dL)	Albumin (3.5-5) (gr/dL)	Globulin (2.5-3.5) (gr/dL)	CEA (0-5) (ng/mL)	CA 19-9 (<27) (U/mL)
1	159	41	44	45	0.8	0.4	3.8	3.0	BY	BY
2	915	237	96	128	4.8	3.0	4.3	3.8	3.2	154
3	1252	554	68	127	1.5	0.5	4.4	3.7	2.6	57
4	534	196	99	112	4.1	1.9	3.8	3.6	BY	BY
5	1112	359	66	60	17.0	8.7	3.9	3.8	3.5	772
6	428	247	23	28	6.3	4.2	4.1	3.6	1.7	392
7	301	60	80	109	6.1	3.4	3.9	3.0	4.2	14.9
8	302	123	47	72	22.3	17.3	4.3	4.1	3.1	13.9
9	349	107	43	44	27.6	19.1	3.7	3.0	BY	39.3
Ort	595	214	63	81	10.1	6.0	4.0	3.5	3.1	215

BY: Bilgi yok, Ort: Ortalama

Tablo 3. Otoimmün pankreatit tanılı 9 hastanın histopatoloji, ERCP ve radyolojik bulguları

Hasta no	Lph infiltrasyonu	Eksize edilen LN (n)	ERCP	Batın tomografisi
1	pankreas	22	Yapılmadı	Pankreas başında 30 mm çapında kitle
2	pankreas+papilla+koledok	30	BY	Pankreas başında 40 mm çapında kitle
3	pankreas	çok	Yapılmadı	Pankreas başında 40 mm çapında kitle
4	pankreas	1	Pankreas başı ca, PSU	Pankreas başında 30 mm çapında kitle
5	pankreas+papilla	çok	Duodenum 2. kısma geçilemedi, PTK uygulandı	Pankreas başında 40 mm çapında kitle
6	pankreas+papilla	13	Pankreas başı ca, PSU	Pankreas başında 30 mm çapında kitle
7	pankreas	BY	BY	Pankreas başında 50 mm çapında kitle
8	pankreas+papilla	çok	Pankreas başı ca, PSU	Pankreas başında 20 mm çapında kitle
9	pankreas+papilla	3	Pankreas başı ca, PSU	Pankreas başında 36 mm çapında kitle

BY: Bilgi yok, Lph: Lenfoplasmositer hücre, LN: Lenf nodu, ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi, PTK: Perkutan transhepatik kolanjiografi, PSU: plastik stent uygulaması

formu olan otoimmün pankreatit ise son yıllarda giderek artan oranlarda bildirilmeye başlanmıştır. Öncelikle Japonya'dan bildirilen vakalara Avrupa'dan (3-5) ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nden (6) gelen bildiriler eklenmiştir. Bu bildirilerde sunulan otoimmün pankreatitli hastaların özelliklerinin coğrafyaya göre oldukça farklılıklar gösterdiği ortaya çıkmıştır (7). Örneğin Japon otoimmün pankreatit hastalarında diğer otoimmün hastalıklarla beraberlik %35-56 olarak bildirilirken, Avrupalı olgularda bu oran %8-16 olarak bildirilmektedir (7). Japon hastalarda artmış IgG₄'ün bu hastalık için oldukça özgül ve duyarlı olduğu bildirilmekte (8), diğer yandan İtalyan pankreas kanseri ve diğer nedenli kronik pankreatitli hastalarda da IgG₄'ün yüksek bulunması nedeniyle IgG₄'ün önemine kuşkuyla yaklaşılmaktadır (4). İngiliz otoimmün pankreatit hastalarında artmış IgG₄ %64 oranında (5), ABD'nde ise %71 oranında bulunmuştur (6). Bu farklılıklardan dolayı da ülkelere göre otoimmün pankreatit tanı kriterleri değişmiş, İtalyan (4), Japon (8, 9), Kore (10), ABD (6) tanı kriterleri ortaya çıkmıştır. Ancak genel olarak bakıldığında otoimmün pankreatit tanısında histolojik kriterlerin (lenfoplasmositer hücre infiltrasyonu ve fibrozis), artmış gamaglobulin ve IgG₄'ün varlığının, otoantikör pozitifliğinin, radyolojik kriterlerin (şiş ve ödemli pankreas, daralmış ve düzensiz ana pankreas kanalı, pankreasta kitle görünümü) ve steroid tedavisine dramatik yanıtın olmasının yer aldığı görülmektedir (4, 6, 8-10).

Çalışmamız retrospektif bir değerlendirme olup hastalara ait birçok bilginin eksik olduğu açıktır. Olguların tamamında pankreas kanseri düşünüldüğü için örneğin IgG₄ ve otoantikörler hiçbir olguda çalışılmamıştır. Diğer otoimmün hastalıkların olası varlığı araştırılmamıştır. Hastalar takipten çıktıkları için hastaların sonları hakkında bil-

gi de verilememektedir. Batın tomografilerinde belirgin olarak şiş ve ödemli pankreas veya daralmış ve düzensiz ana pankreas kanalının tanımlanmamış olması ilgi çekicidir. Olguların tamamında pankreasta kitle tespit edilmiş ve olgular Genel Cerrahi bölümüne sevk edilmiştir.

Ülkemizde otoimmün pankreatit ile ilgili henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Ankara Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji kliniği daha önce 8 olguluk bir otoimmün pankreatit serisi sunmuş ve olguların hiçbirinde IgG₄ yüksekliğinin saptanmadığını vurgulamışlardır (11). Çalışmamızdaki hastaların da 4 (%50)'ü pankreas kanseri tanısı ile refere edilmiş, hastaların 2 (%25)'ine pankreas başı tümörü öntanısı ile Whipple ameliyatı uygulanmıştır. Bizim hastalarımızın da tamamının otoimmün pankreatit tanısını pankreasta kitle nedeniyle almış olmaları ve pankreas kanseri öntanısı ile Whipple ameliyatına yönlendirilmeleri şu soruyu akla getirmektedir: Ülkemizdeki otoimmün pankreatit olguları genellikle pankreasta kitle şeklinde mi karşımıza çıkmaktadır? Elimizdeki verilerle bu sonuca varmak olanaklı değil gibi görünmektedir. Zira pankreatik kitleye yol açmamış olan birçok otoimmün pankreatit olgusuna tanı konamamış olabilir.

Pankreasta kitle ile ortaya çıkan otoimmün pankreatit ile pankreas kanserini ayırt etmek bazı olgularda oldukça zor olabilir (12-15). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda birbirinden ayrılması zor olabilen bu iki hastalığın ayırıcı tanısında IgG₄ pozitif boyanan plazma hücrelerinin oldukça yararlı olduğu gösterilmiştir (16-20). Kamisawa ve ark. major papilladan alınan biyopsi parçasında IgG₄ pozitif boyanan plazma hücrelerinin her büyütme alanında ≥10 bulunmasının pankreas kanseri ile pankreasta kitleye yol açan otoimmün pankreatit ayırıcı tanısında kullanıl-

masını önermişlerdir (21). Diğer taraftan steroid tedavisine alınan yanıtın da ayırıcı tanıda kullanılabilceği bildirilmiştir. Ancak hangi olgulara steroid tedavisi başlanacağı net değildir. Kuşkulanan olgularda cerrahi biyopsi alınması da önerilen yöntemler arasındadır (22). Bizim serimizde CA 19-9 çalışılan 7 olgudan 5'inde CA 19-9'un yüksek bulunması da dikkat çekicidir. Bu konuyla ilgili ileri çalışmalara gereksinim olduğu açıktır.

Sonuç olarak otoimmün pankreatit tanısı alan tüm hastalarımızda radyolojik olarak pankreasta

kitle saptanmış ve pankreas tümörü öntanısı konmuştur. Otoimmün pankreatit için önemli radyolojik bulgulardan olan ve tanı kriteri olarak sayılan şiş ve ödemli pankreas (sosis pankreas) ve daralmış düzensiz ana pankreas kanalı ise hiçbir olguda rapor edilmemiştir. Olgu serimiz bu özellikleri ile yurtdışından bildirilen olgulardan belirgin olarak farklılık göstermektedir. Ülkemizde otoimmün pankreatit tanılı hastalarımız ile ilgili prospektif ve geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğu açıktır.

KAYNAKLAR

1. Palabıykoğlu M, Sipahi N, Dökmeci A, et al. Kronik pankreatit. *Gastroenteroloji* 1994;5:405-10.
2. Yılmaz M, Tekin F, Özütemiz Ö, et al. Kronik pankreatit: 53 olgunun irdelenmesi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2005;4:29-32.
3. Varadarajulu S, Cotton PB. Autoimmune pancreatitis: Is it relevant in the west? *Gastroenterology* 2003;125:1557.
4. Pearson R, Longnecker D, Chari S, et al. Controversies in clinical pancreatology: Autoimmune pancreatitis: Does it exist? *Pancreas* 2003;27:1-13.
5. 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;102:2417-25.
6. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: The Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1010-6.
7. Sahel J, Barthet M, Gasmi M. Autoimmune pancreatitis: Increasing evidence for a clinical entity with various patterns. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1265-8.
8. Members of the Criteria Committee for Autoimmune Pancreatitis of the Japan Pancreas Society. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *J Jpn Pan Soc* 2002;17:585-7.
9. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006;41:626-31.
10. Kim KP, Kim MH, Kim JC, et al. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited. *World J Gastroenterol* 2006;12:2487-96.
11. Oğuz D, Parlak E, Çiçek B, et al. Otoimmün pankreatit: Uzun dönem sonuçları ve tanı kriterleri. *Türk J Gastroenterol* 2007;18(Suppl 1):10.
12. Weber SM, Dimopulo O, Palesty JA, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: Inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2003;7:129-39.
13. Hardacre JM, Iacobuzio-Donahue CA, Sohn TA, et al. Results of pancreaticoduodenectomy for lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Ann Surg* 2003;237:853-9.
14. Abraham SC, Wilentz RE, Yeo CJ, et al. Pancreaticoduodenectomy (Whipple Resections) in patients without malignancy: Are they all 'chronic pancreatitis'? *Am J Surg Pathol* 2003;7:110-20.
15. Pezzilli R, Casadei R, Calculli, Santini D. Autoimmune pancreatitis. A case mimicking carcinoma. *J Pancreas* 2004;5:527-30.
16. Zen Y, Harada K, Sasaki M, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumour and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis, do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *Am J Surg Pathol* 2004;28:1193-203.
17. Hamano H, Kawa S, Uehara T, et al. Immunoglobulin G4-related lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis that mimics infiltrating hilar cholangiocarcinoma: Part of a spectrum of autoimmune pancreatitis? *Gastrointest Endosc* 2005;62:152-7.
18. Kamisawa T, Tu Y, Nakajima H, et al. Usefulness of biopsying the major duodenal papilla to diagnose autoimmune pancreatitis: A prospective study using IgG4-immunostaining. *World J Gastroenterol* 2006;12:2031-3.
19. Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N, et al. IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. *Pancreatology* 2006;6:132-7.
20. Aoki S, Nakazawa T, Ohara H, et al. Immunohistochemical study of autoimmune pancreatitis using anti-IgG4 antibody and patients' sera. *Histopathology* 2005;47:147-58.
21. Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A. A new diagnostic endoscopic tool for autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2008;68:358-61.
22. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2670-6.