

e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicosciences.com">www.medicosciences.com</a>	
--	--	---

## Autoimmune pancreatitis classification, diagnosis, treatment and factors associated with disease recurrence

Austėja Malinauskaitė<sup>1</sup>, Liucija Mažonaitė<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

<sup>2</sup>Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Hospital, Department of Internal medicine, Kaunas, Lithuania

### Abstract

**Background.** Autoimmune pancreatitis (AIP) is a rare chronic disease characterized by histological features of chronic pancreatic inflammation and clinical features associated with pancreatic pathology. The pathogenesis is related to immunological, genetic and environmental factors.

**Aim.** To review the classification, diagnosis, and treatment of autoimmune pancreatitis and factors associated with disease relapse.

**Methods.** The literature used for this review was selected using “Google Scholar”, “Pubmed”, “UpToDate” databases. The search was performed using the following keywords and their combinations: „autoimmune pancreatitis”, “classification”, “extrapancreatic lesions”, “relapse”, “radiological diagnostics”, “immunoglobulin G4” and “pharmacotherapy”.

**Results.** More often, 80 percent, of AIP cases are diagnosed as type 1 AIP. Upper abdominal ultrasound is the first-choice investigation method for suspecting AIP and evaluating other organ lesions, while endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is the most sensitive investigation method for differentiating AIP from pancreatic tumors. Histological examination allows to accurately determine the type of AIP. A serum immunoglobulin G4 (IgG4) concentration  $\geq 2$  times above the normal range ( $>280$  mg/dl) is a diagnostic criterion for AIP. The most commonly, 88 percent, affected organ is the bile duct. In all cases, the treatment method of first choice is corticosteroid therapy in different regimens. Disease relapse is detected in 60 percent of patients with type 1 and only 5 percent with type 2 AIP and the most common factor is the damage of extrapancreatic organs.

**Conclusions.** AIP is divided into two types depending on the cells infiltrating the pancreatic tissue and ducts: type 1 AIP, which is classified as an IgG4-related disease, and type 2 AIP. AIP is diagnosed based the results of radiological serological and histological tests, the involvement of other organs and the response to corticosteroid therapy. The first-choice treatment method is corticosteroid therapy. AIP relapses are associated with damage to other organs, at least 2 times higher than the normal limit ( $>280$  mg/dl) IgG4, diffuse enlargement of the pancreas, pancreatic duct stones.

**Keywords:** autoimmune pancreatitis, classification, extrapancreatic lesions, relapse, radiological diagnostics, immunoglobulin G4, pharmacotherapy.

# Autoimuninio pankreatito klasifikacija, diagnostika, gydymas ir su ligos atkryčiu susiję veiksniai

Austėja Malinauskaitė<sup>1</sup>, Liucija Mažonaitė<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

<sup>2</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas Kauno Klinikos, Vidaus ligų klinika, Kaunas, Lietuva

## Santrauka

**Įvadas.** Autoimuninis pankreatitas (AIP) yra reta lėtinė liga, kuriai histologiškai būdingi lėtinio kasos uždegimo požymiai ir klinikiniai požymiai, susiję kasos patologija. Ligos patogenezė yra susijusi su imunologiniais, genetiniais ir aplinkos veiksniais.

**Tikslas.** Apžvelgti autoimuninio pankreatito klasifikaciją, diagnostiką, gydymą ir su ligos atkryčiu susijusius veiksnius.

**Metodika.** Atlikta sisteminė literatūros apžvalga, remiantis duomenų bazėse Medline (PubMed), UpToDate, Google Scholar atrinkta literatūra. Naudoti raktiniai žodžiai ir jų kombinacijos: „autoimuninis pankreatitas“, „klasifikacija“, „ekstrapankreatiniai pažeidimai“, „atkrytis“, „radiologinė diagnostika“, „imunoglobulinas G4“ ir „farmakoterapija“.

**Rezultatai.** 80 procentų ligos atvejų diagnozuojamas 1 tipo AIP. Viršutinio pilvo aukšto organų echoskopija (VPAE) yra pirmo pasirinkimo tyrimo metodas įtariant AIP ir įvertinant kitų organų pažeidimus, o endoskopinė retrogradinė cholangiopankreatografija (ERCP) yra jautriausias tyrimo metodas, leidžiantis atskirti AIP nuo kasos navikų. Histologinis tyrimas tiksliai nustatyto AIP tipą.  $\geq 2$  kartus virš normos ribos padidėjusi imunoglobulino G4 (IgG4) koncentracija ( $>280$  mg/dl) yra AIP diagnostikos kriterijus. Dažniausiai, 88 proc., pažeidžiamas organas yra tulžies latakas. Visais atvejais pirmasis gydymo metodas yra kortikosteroidų terapija įvairiomis schemomis. Ligos atkrytis nustatomas 60 proc. sergančiųjų 1 tipo, ir tik 5 procentams sergančiųjų 2 tipo AIP. Dažniausias susijęs veiksnys yra ekstrapankreatinių organų pažeidimas.

**Išvados.** AIP, priklausomai nuo kasos audinį ir latakus infiltruojančių ląstelių, yra skiriamas į du tipus: 1 tipo AIP, kuris yra priskiriamas su IgG4 susijusių ligų grupei, ir 2 tipo AIP. AIP diagnozuojamas vertinant radiologinių serologinių ir histologinių tyrimų rezultatus, kitų organų įtraukimą ir atsaką į kortikosteroidų terapiją. Pirmo pasirinkimo gydymo metodas yra kortikosteroidų terapija. AIP atkryčiai susiję su kitų organų pažeidimu,  $\geq 2$  kartus virš normos ribos padidėjusia ( $>280$  mg/dl) IgG4 koncentracija, difuziniu kasos padidėjimu, kasos latakų akmenlige.

**Raktažodžiai:** autoimuninis pankreatitas, klasifikacija, ekstrapankreatiniai pažeidimai, atkrytis, radiologinė diagnostika, imunoglobulinas G4 ir farmakoterapija.



## 1. Įvadas

Autoimuninis pankreatitas (AIP) – tai yra reta lėtinė liga, sukelianti fibrozinę kasos uždegimą ir kasos latako susiaurėjimą [1]. 1 AIP tipas yra priskiriamas didelei su imunoglobulinu G4 (IgG4) susijusių ligų grupei, kuriai būdinga bendri klinikiniai patologiniai požymiai ir daugelio organų sistemų pažeidimai, dažniausiai pasireiškiantys fibroze. Padidėjęs IgG4 titras kraujo serume leidžia diferencijuoti AIP nuo kitų lėtinio pankreatito tipų [2]. Ligos paplitimas vakarų šalyse nėra tiksliai žinomas, kadangi daug ligos atvejų nėra diagnozuojama. Tačiau Japonijoje ir Vokietijoje atliktų tyrimų duomenimis, AIP ženkliai labiau paplitęs rytų nei vakarų šalyse - atitinkamai 4,6 ir 0,29 ligos atvejai 100,000 gyventojų per metus [3,4]. Kliniškai liga pasireiškia priklausomai nuo AIP tipo ir gali būti besimptomė, bet dažniausiai, 60-70 proc. ligos atvejų, būdinga be skausmo pasireiškiančios obstrukcinės geltos klinikiniai požymiai, pilvo diskomfortas, skausmas bei ekstrapankreatiniai simptomai, dėl neretai kartu nustatomų kitų, su IgG4 susijusių ligų [5]. Negydant AIP gali komplikuotis kasos atrofija, pasireiškiančia 25 proc. ligos atvejų, kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumu, pankreatogenu cukriniu diabetu (3c tipo) [1].

## 2. Metodika

Literatūros apžvalga buvo atlikta naudojant „Google Scholar“, „PubMed“ ir UpToDate“ duomenų bazes. Publikacijos rinktos naudojant pasirinktus raktažodžius ir jų derinius: „autoimuninis pankreatitas“, „klasifikacija“, „ekstrapankreatiniai pažeidimai“, „atkrytis“, „radiologinė diagnostika“, „imunoglobulinas G4“ ir „farmakoterapija“. Literatūros atranka atlikta remiantis straipsnių pavadinimais bei santraukomis. Atrinkti anglų kalba parašyti

straipsniai, kuriuose analizuojama autoimuninio pankreatito klasifikacija, diagnostikos ir gydymo metodai bei su ligos atkryčiu susiję rizikos veiksniai. Atlikta 26 atrinktų publikacijų apžvalga.

## 3. Rezultatai

### 3.1 Klasifikacija

Priklausomai nuo imuninių ląstelių, infiltruojančių kasos audinį, yra skiriami du AIP tipai. 1 tipo AIP, dar kitaip vadinamas limfoplazmocitiniu sklerozuojančiu pankreatitu, susijęs su IgG4 produkujančiomis plazmos ląstelėmis ir B limfocitų antigenu CD20. Tai yra labiausiai pasaulyje paplitęs AIP tipas, sudarantis 80 proc. AIP atvejų [6]. Dažniausiai kliniškai pasireiškia obstrukcinės geltos be skausminio sindromo klinikiniais požymiais, lengvu ir vidutinio stiprumo pilvo skausmu. Trečdaliui pacientų ligos eiga gali būti besimptomė. Atliktuose tyrimuose nustatyta, kad 12 proc. 1 tipo AIP atvejų būdingi ekstrapankreatiniai dauginiai, su IgG4 susiję organų, tokių kaip akių (pseudolinfoma), tulžies latako (sklerozuojantis cholangitas), limfmazgių, seilių liaukų (sklerozuojantis seilių liaukų uždegimas), skydliaukės (Riedelio tiroiditas), inkstų ir plaučių pažeidimai [2,7]. 2 tipo AIP, dar kitaip žinomas kaip idiopatinis centrinio latako pankreatitas, pasireiškia be ekstrapankreatinių susijusių ligos išraiškų ir nėra ryšio su IgG4. 30 proc. ligos atvejų yra nustatoma sergantiesiems uždegimine žarnyno liga, dažniausiai opinio kolitu [8]. Kliniškai 2 tipo AIP pasireiškia taip pat kaip ir 1 tipo AIP, tačiau atliktuose tyrimuose nustatyta, kad net 68 proc. 2 tipo AIP atvejų liga prasideda ūmiam pankreatitui būdingais simptomais, ypatingai stipriu skausmu [9]. Lyginant abiejų tipų AIP būdingus demografinius veiksniai išsiaiškinta,

kad 1 tipas pasireiškia vyresniame nei 50-ies metų amžiuje ir yra 3 kartus dažnesnis vyrų populiacijoje, o 2 tipo AIP pasireiškia jaunesniame amžiuje, apie 30 - 50 gyvenimo metus, vyrams ir moterims nustatomas vienodai dažnai [2].

### 3.2 Diagnostika

Atsižvelgus į Japonijos kasos draugijos (2002-2006 m.) [10], Chari ir kolegų Mayo klinikoje (HISORt, 2006 m.) [11], Korėjos (2007 m.), Italijos (2003 m., 2009 m.) pateiktomis AIP diagnostikos rekomendacijomis, 2011 metais buvo parengtos Tarptautinio konsensuso (ICDC) AIP diagnostikos gairės, naudojamos šiandien. Taigi, AIP diagnozuojamas remiantis histologinių, radiologinių, serologinių tyrimų rezultatais, kitų organų įtraukimu bei atsaku į gydymą gliukokortikosteroidų kortikosteroidų terapija [9].

#### 3.2.1 Radiologiniai tyrimai

Radiologiniai tyrimo metodai, tokie kaip viršutinio pilvo aukšto organų ultragarsinis (VPAE), kompiuterinės tomografijos (KT), magnetinio rezonanso (MRT) tyrimai, magnetinio rezonanso cholangiopankreatografija (MRCP), endoskopinė retrogradinė cholangiopankreatografija (ERCP), endoskopinis ultragarso tyrimas (EUS) yra svarbūs nustatant būdingus AIP pakitimus ir diferencijuojant su kitomis kasos ir latakų ligomis, ypatingai navikais [4]. Siekiant nustatyti ekstrapankreatinius pakitimus, svarbu, kad būtų atliekami galvos, kaklo, krūtinės, pilvo bei dubens sričių radiologiniai tyrimai, ypatingai jei įtariamas 1 tipo AIP [2].

Pirmo pasirinkimo radiologinis tyrimo metodas įtariant AIP yra VPAE, o kontrastinis KT ir MRT yra svarbūs detalesniam pakitimų

nustatymui ir diferencinei diagnostikai su kitomis kasos ligomis. Vienas reikšmingiausių radiologinių AIP požymių yra difuzinis kasos padidėjimas, vadinamas „*sausage pancreas*“ – dešrelės formos kasa, ir dėl uždegimo bei patinimo neryškūs ar visai išnykę kasos audinio kraštai. Taip pat labai specifiskas, tačiau nustatomas rečiau, tik 30-40 proc. sergančiųjų, radiologinis požymis yra į kapsulę panašaus audinio apie kasą susiformavimas, atsirandantis dėl uždegiminių ląstelių infiltracijos ir fibrozės [2,5].

Remiantis atliktų tyrimų duomenimis, MRCP yra didesnio jautrumo tyrimo metodas nei KT ir MRT diferencijuojant pankreatitą nuo kasos latakų adenokarcinomos [12], tačiau, lyginant su ERCP, MRCP yra mažiau tikslus atskiriant židininį AIP nuo kasos naviko [13]. Išskiriami pagrindiniai MRCP ir ERCP tyrimais nustatomi būdingi AIP radiologiniai požymiai: ilga, atitinkanti 1/3 kasos ilgio, kasos latakų striktūra be latakų dilatacijos prieš stenozę, daugybinės kasos latakų striktūros ir šoninės šakos iš latakų segmento su striktūra. Difuzinis arba segmentinis netaisyklingas pagrindinio kasos latakų susiaurėjimas taip pat yra būdingas radiologinis AIP požymis. Nustačius tulžies latakų striktūras, svarbu įtarti ne tik galimą pirminį sklerozuojantį cholangitą, cholangiokarcinomą, bet ir su IgG4 susijusį cholangitą [2,4].

#### 3.2.2 Histologiniai tyrimai

Biopsinė medžiaga histopatologiniam ištyrimui dažniausia yra paimama EUS kontroliuojamos smulkiaadatinės biopsijos metu [15]. Tai yra pagrindinis tyrimo metodas, leidžiantis diferencijuoti 1 ir 2 tipo AIP bei AIP su kitomis kasos ligomis. 1 tipo AIP histologiškai yra būdinga kasos parenchimos infiltracija

limfoplazmocitinėmis ląstelėmis arba nustatoma daugiau nei 10 IgG4 teigiamų ląstelių, turinčių bent 2 iš šių požymių: periduktalinį limfoplazmocitinį infiltratą, obliteracinį flebitą ir/arba kolageno skaidulų sukeltą fibrozę [5]. Kasos latako granulocitinis epitelio pažeidimas su neutrofile infiltracija bei mažas IgG4 teigiamų ląstelių kiekis kasos parechimoje yra 2 tipo AIP histologiniai požymiai [16].

### 3.2.3 Serologiniai tyrimai

Serologinis diagnostinis AIP kriterijus yra IgG4 koncentracija kraujo serume. Visuotinai priimta, kad daugiau nei du kartus virš viršutinės normos ribos (viršutinė normos riba 135-140 mg/dl) padidėjęs IgG4 titras yra reikšmingas diagnostinis AIP žymuo, nustatomas dviems trečdaliams sergančiųjų 1 tipo AIP ir ketvirtadaliui sergančiųjų 2 tipo AIP [4], tačiau normali imunoglobulino koncentracija kraujo serume negali paneigti AIP diagnozės [1]. Mažiau nei du kartus virš viršutinės normos ribos padidėjusi IgG4 koncentracija (<280 mg/dl) taip gali būti randama 10 proc. kasos karcinomos atvejų, sergantiems pirminiu sklerozuojančiu cholangitu, pirmine biliarine ciroze, Sjogreno sindromu, parazitinėmis infekcijomis, pūslinėmis odos ligomis bei alerginių reakcijų metu [2,4]. Atliktų tyrimų duomenys rodo, kad tik 1 proc. sergančiųjų kasos karcinoma IgG4 koncentracija kraujo serume yra >280 mg/dl, todėl daugiau nei du kartus virš normos ribos padidėjusi IgG4 koncentracija kraujo serume dažniausiai yra siejama su AIP [6,9].

### 3.2.4 Kitų organų įtraukimas

55–60 proc. sergančiųjų AIP yra nustatomas ekstrapankreatinių organų pažeidimas, susijęs su padidėjusia IgG4 koncentracija kraujo serume

ir/arba audiniuose. Ši ligos išraiška dažniausiai nustatoma sergantiesiems 1 tipo AIP [17]. Dažniausiai, 88 proc. atvejų, nustatomas tulžies latako, ypač distalinės latako dalies, pažeidimas, tačiau taip pat gali būti pažeidžiami proksimaliniai ekstrahepatiniai ir intrahepatiniai latakai. Pirminis sklerozuojantis cholangitas, susijęs su AIP, yra rizikos veiksnys biliarinei cirozei [18]. Antras pagal dažnį, 47,5 proc. ligos atvejų pažeidžiamas organas yra ašarų ir seilių liaukos, pasireiškiantis jų padidėjimu [16]. 54 proc. AIP atvejų nustatoma fibrozuojantys plaučių audinio ir 20 proc. atvejų retroperitoninio tarpo pažeidimai [18]. Rečiausiai nustatomi su IgG4 susiję inkstų ir prostatos pažeidimai [19].

### 3.3 Gydyimas

Medikamentinis AIP gydymas yra skirstomas į 3 fazes: remisijos indukcija, atkryčio gydymas ir remisijos palaikymas [1]. Skirtingai nei kitos kasos ligos, AIP pasižymi ypatingai geru atsaku į gydymą sisteminiais gliukokortikoidais. Pirmo pasirinkimo gydymo schema remisijos indukcijai yra didelės kortikosteroidų, prednizolono 0,6 mg/kg/d arba prednizono 40 mg vieną kartą per dieną 4 savaites, toliau tęsiant gydymą priklausomai nuo gydymo efektyvumo - jei pasiekama remisija arba stebimas teigiamas gydymo efektas, toliau gydymas tęsiamas palaipsniui mažinant, po 5 mg/sav., kortikosteroidų dozėmis [11]. Paprastai gydymo efektyvumas vertinamas remiantis klinikinių simptomų progresavimu, objektyviai vertinant serumo IgG4 koncentracijos kitimą ir radiologinius pokyčius dinamikoje, paprastai po 4–6 gydymo savaičių [20]. Nesant klinikinio gydymo efekto ar atsako į steroidų terapiją, reiktų ieškoti alternatyvios diagnozės, dažniausiai piktybinio kasos naviko. Kai

remisija pasiekama nepakankamai arba netoleruojama steroidų terapija, rekomenduotina toliau gydymą tęsti rituksimabu pagal dvi schemas: 375 mg/m<sup>2</sup> vieną kartą per savaitę 4 savaites arba 1000 mg 2 dozės per 2 savaites [1]. Remisijos palaikymui taikomo medikamentinio gydymo svarba iki šiol diskutuotina. Manoma, kad palaikomas gydymas turėtų būti skiriamas vertinant individualias indikacijas, tokias kaip ligos atkryčio rizika, nepageidaujamas palaikomojo gydymo poveikis [2]. Japonijoje atlikto tyrimo metu nustatyta, kad pacientams, kuriems buvo taikomas palaikomas remisijos gydymas kortikosteroidų terapija, ligos atkrytis pasireiškė statistiškai reikšmingai rečiau nei tiems, kuriems toliau gydymas nebuvo tęsiamas – atitinkamai 23 proc. ir 34 proc. ( $p=0,048$ ) [21]. Masamune su bendraautorais atliktame daugiacentriame atsitiktinių imčių tyrime palygino AIP atkryčio dažnį tarp pacientų, tęsusių palaikomąjį gydymą mažomis kortikosteroidų, prednizolono 5,75–7 mg/d, dozėmis 3 metus ir nutraukusių gydymą kortikosteroidų terapija po pasiektos remisijos indukcijos. Ligos atkrytis statistiškai reikšmingai ( $p=0,019$ ) rečiau pasireiškė palaikomąjį gydymą tęsusių grupėje nei toliau nesigirdžiusių grupėje [22]. Dėl dažnai pasireiškiančių su ilgalaikę kortikosteroidų terapija susijusių nepageidaujamų reiškinių, alternatyvus remisijos palaikomas gydymas yra taikomas imunomodulatoriais, tokiais kaip 6 – merkaptopurinu, mikofenolato mofetiliu, dažniausiai azatioprinu. Geresnis gydymo efektas stebėtas uždegiminės žarnyno ligos gydymui skiriamomis azatioprino dozėmis, 2–2,5 mg/kg, nei mažesnėmis, 1 mg/kg, ar autoimuninio hepatito gydymui skiriamomis fiksuotomis, 50 mg, dozėmis [2]. Prancūzijoje atlikto tyrimo metu nustatyta, kad palaikomas

remisijos gydymas rituksimabu yra veiksmingesnis už gydymą imunomodulatoriais, todėl autoriaus teigimu, jei remisijos indukcijai pasiekti naudojamas rituksimabas, palaikomąjį gydymą tęsti mažomis, 375 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus plotui, rituksimabo dozėmis kas 2–3 mėn. 2 metus [23]. Taigi, didelę ligos atkryčio riziką turintiems pacientams rekomenduojamas tęstinis remisijos palaikomas gydymas mažomis, 2,5–10 mg/d, prednizolono dozėmis 1–3 metus arba visą gyvenimą, arba imunomodulatoriais (azatioprinu 2 mg/kg/d), arba rituksimabu [22]. AIP atkryčio atveju taikomi minėti remisijos indukcijai naudojami gydymo metodai didelėmis kortikosteroidų dozėmis, kombinuota kortikosteroido ir imunomodulatoriaus terapija, rituksimabas [23].

#### a. Veiksniai, susiję su AIP atkryčiu

Remiantis atliktų tyrimų duomenimis nustatyta, kad sergantieji 1 tipo AIP turi ženkliai didesnę ligos atkryčio riziką lyginant su sergančiais 2 tipo AIP – atitinkamai 60 proc. ir 5 proc. [5]. 2013 metais Hart su kolegomis atlikto multicentrinį tyrimą ir nustatė 1 tipo AIP atkryčio dažnį. Viso tyrime dalyvavo 978 pacientai. Nustatyta, kad didžioji dalis ligos atkryčių pasireiškė pacientams, kuriems, pasiekus ligos remisiją, toliau nebuvo tęsiamas palaikomas gydymas, lyginant su ligos atkryčiu, pasireiškusių remisijos palaikomojo gydymo kortikosteroidais metu – atitinkamai 65 proc. ir 18 proc. Statistiškai reikšmingai dažniau ( $p<0,0001$ ) ligos atkrytis stebėtas tarp pacientų, sergančių su IgG4 susijusiu sklerozuojančiu cholangitu, lyginant su ligos atkryčio dažniu tarp pacientų, kuriems sklerozuojančio cholangito nėra – atitinkamai 56,1 proc. ir 25,7 proc. Taip pat ligos atkrytis statistiškai reikšmingai

dažnesnis pacientams, kuriems nustatyta kasos lataukų akmenligė nei tiems, kuriems akmenligės nėra – atitinkamai 14,4 proc. ir 4 proc. ( $p < 0,001$ ) [23].

2016 metais Jungtinėje Karalystėje atliktame tyrime buvo vertintas ryšys tarp IgG4 koncentracijos kraujo serume ir su IgG4 susijusių ligų atkryčio dažniu. Viso tyrime dalyvavo 243 pacientai, kuriems padidėjusi IgG4 koncentracija kraujo serume. Nustatyta, kad IgG4 titras  $\geq 280$  mg/dl yra reikšmingas kriterijus diferencijuojant su IgG4 susijusias ir nesusijusias ligas bei yra stiprus predikcinis dauginio organų įtraukimo ir didesnės su IgG4 susijusių ligų atkryčio veiksnys [24].

2017 metais Korėjoje atliktoje studijoje buvo tirtas 1 tipo AIP sergančiųjų ligos atkryčio dažnis ir susiję veiksniai. Viso tyrime dalyvavo 138 pacientai, kuriems taikant gydymą kortikosteroidų terapija buvo pasiekta ligos remisija, tačiau 66 iš jų (47,8 proc.) pasireiškė ligos atkrytis vidutiniškai per 60 mėnesių, daugeliui jų, 74 proc., per 3 metus. Nustatyta, kad didesniu dažniu ligos atkrytis pasireiškė pacientams, kuriems nustatytas kitų organų, ypač proksimalinio tulžies latako (37,8 proc.), retroperitoninio tarpo (25,8 proc.), inkstų (18,5 proc.) ir seilių ir/arba ašarų liaukų (9,1 proc.) įtraukimas. Statistiškai reikšmingas ryšys nustatytas tarp kitų organų įtraukimo ir ligos atkryčio, ypač kartu esant proksimalinio tulžies latako pažeidimui ( $p = 0,002$ ) [13].

2017 metais Japonijoje atlikto tyrimo metu nustatyti veiksniai, susiję su didesne 1 tipo AIP atkryčio rizika. Viso tyrime dalyvavo 510 sergančiųjų, iš kurių 158 (30,9 proc.) nustatytas bent vienas ligos atkryčio epizodas tiriamuoju laikotarpiu. Daugeliu atvejų, atkrytis nustatytas remisijos palaikomojo gydymo metu arba jį

nutraukus, lyginant su ligos atkryčio dažniu remisijos indukcijos metu – atitinkamai 58 proc., 31 proc. ir 11,4 proc. Taip pat nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys tarp dažnesnio ligos atkryčio ir difuzinio kasos padidėjimo ( $p = 0,014$ ) [25].

2018 metais Japonijoje atliktoje studijoje buvo tirtas 1 tipo AIP sergančiųjų, kuriems buvo taikytas palaikomasis remisijos gydymas kortikosteroidų terapija, ligos atkryčio dažnis. Viso tyrime dalyvavo 38 asmenys. Statistiškai reikšmingas ryšys nustatytas tarp didesnės IgG4 koncentracijos kraujo serume ir ligos atkryčio ( $p = 0,005$ ). Taip pat nustatyta, kad statistiškai reikšmingai dažniau liga pasikartoja pacientams, kuriems pažeista 4 ar daugiau kitų organų ( $p = 0,005$ ) [26].

#### 4. Išvados

1. AIP, priklausomai nuo kasos audinį ir lataukų infiltruojančių ląstelių yra skiriamas į du tipus: 1 tipo AIP, kuris yra priskiriamas su IgG4 susijusių ligų grupei, ir 2 tipo AIP.
2. AIP diagnozuojamas vertinant radiologinių serologinių ir histologinių tyrimų rezultatus, kitų organų įtraukimą ir atsaką į kortikosteroidų terapiją.
3. Pirmo pasirinkimo gydymo yra kortikosteroidų terapija.
4. AIP atkryčiai susiję su kitų organų pažeidimu, bent 2 kartus virš normos ribos padidėjusia ( $> 280$  mg/dl) IgG4 koncentracija, difuziniu kasos padidėjimu, kasos lataukų akmenlige.

#### Literatūros šaltiniai

1. Majumder S, Takahashi N, Chari ST. Autoimmune Pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2017 Apr 1;62(7):1762–9.



2. Masood M. Autoimmune pancreatitis: What we know so far. *JGH Open*. 2021 Dec 10;6(1):3–10.
3. Schneider A, Michaely H, Weiss C, Hirth M, Rückert F, Wilhelm TJ, et al. Prevalence and Incidence of Autoimmune Pancreatitis in the Population Living in the Southwest of Germany. *Digestion*. S. Karger AG; 2017;96:187–98.
4. Blaho M, Dítě P, Kunovský L, Kianička B. Autoimmune pancreatitis – An ongoing challenge. *Advances in Medical Sciences* [Internet]. 2020 Sep 1;65(2):403–8.
5. Khandelwal A, Inoue D, Takahashi N. Autoimmune pancreatitis: an update. *Abdominal Radiology (New York)* [Internet]. 2020 May 1;45(5):1359–70.
6. Omiyale AO. Autoimmune pancreatitis. *Gland Surgery*. 2016 Jun;5(3):318–26.
7. Pezzilli R. Pathophysiology of autoimmune pancreatitis. *World J Gastrointest Pathophysiol*. Baishideng Publishing Group Inc.; 2014;5:11.
8. de Pretis N, Frulloni L. Autoimmune pancreatitis type 2. *Current Opinion in Gastroenterology* [Internet]. 2020 Sep 1;36(5):417–20.
9. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis. *Pancreas*. 2011 Apr;40(3):352–8.
10. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, et al. Japanese Clinical Guidelines for Autoimmune Pancreatitis. *Pancreas*. 2009 Nov;38(8):849–66.
11. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, et al. Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis: The Mayo Clinic Experience. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006;4:1010–6.
12. Ha J, Choi SH, Byun JH, Kim KW, Kim SY, Kim JH, et al. Meta-analysis of CT and MRI for differentiation of autoimmune pancreatitis from pancreatic adenocarcinoma. *Eur Radiol*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021;31:3427–38.
13. Lee LK. Autoimmune pancreatitis in the context of IgG4-related disease: Review of imaging findings. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(41):15177.
14. Cho MK, Moon SH, Song TJ, Kim RE, Oh DW, Park DH, et al. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound for differentially diagnosing autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. *Gut Liver*. Editorial Office of Gut and Liver; 2018;12:591–6.
15. Chow CW, Haider SA, Ragnauth K, Aithal GP, James MW, Ortiz-Fernandez-Sordo J, et al. Comparison of the reverse bevel versus Franseen type endoscopic ultrasound needle. *World J Gastrointest Endosc*. Baishideng Publishing Group Inc.; 2020;12:266–75.
16. Notohara K, Kamisawa T, Fukushima N, Furukawa T, Tajiri T, Yamaguchi H, et al. Guidance for diagnosing autoimmune pancreatitis with biopsy tissues. *Pathology International* [Internet]. 2020 Oct 1;70(10):699–711.
17. Lee HW, Moon SH, Kim MH, Cho DH, Jun JH, Nam K, et al. Relapse rate and predictors of relapse in a large single center cohort of type 1 autoimmune pancreatitis: long-term follow-up results after steroid therapy with short-duration maintenance treatment. *J Gastroenterol*. Springer Tokyo; 2018;53:967–77.
18. Kozoriz MG, Chandler TM, Patel R, Zwirewich C V., Harris AC. Pancreatic and Extrapancreatic Features in Autoimmune Pancreatitis. *Canadian Association of*

Radiologists Journal. Canadian Medical Association; 2015;66:252–8.

19. Immunoglobulin G4-related Disease: A New Systemic Disease Emerging in Japan. JMA J. Japan Medical Association; 2022;5:23–35.

20. Sandrasegaran K, Menias CO. Imaging in Autoimmune Pancreatitis and Immunoglobulin G4-Related Disease of the Abdomen. Gastroenterology Clinics of North America. 2018 Sep;47(3):603–19.

21. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. Gut. 2009;58:1504–7.

22. Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, Tsuji I, Mizuno N, Iiyama T, et al. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. Gut [Internet]. 2017 Mar 1;66(3):487–94.

23. 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. 2012 Aug 30;62(11):1607–15.

24. Culver EL, Sadler R, Simpson D, Cargill T, Makuch M, Bateman AC, et al. Elevated serum IgG4 levels in diagnosis, treatment response, organ involvement, and relapse in a prospective IgG4-related disease UK cohort. American Journal of Gastroenterology. Nature Publishing Group; 2016;111:733–43.

25. Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Hirano K, Hirooka Y, 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. Springer Tokyo; 2017;52:955–64.

26. Nakamura A, Ozawa M, Watanabe T, Ito T, Muraki T, Hamano H, et al. Predictive factors for autoimmune pancreatitis relapse after 3 years of maintenance therapy. Pancreas. Lippincott Williams and Wilkins; 2018;47:1337–4