

Autoimmun pancreatitis

A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport bizonyítékon alapuló kezelési irányelvei – 2014

Dubravcsik Zsolt dr.¹ ■ Farkas Gyula dr.² ■ Hegyi Péter dr.³
 Hritz István dr.^{1,3} ■ Kelemen Dezső dr.⁶ ■ Lásztity Natália dr.⁷
 Morvay Zita dr.⁴ ■ Oláh Attila dr.⁸ ■ Pap Ákos dr.⁹
 Párniczky Andrea dr.⁷ ■ Sahin-Tóth Miklós dr.¹⁰ ■ Szentkereszti Zsolt dr.¹¹
 Szmola Richárd dr.¹² ■ Takács Tamás dr.³ ■ Tiszlavicz László dr.⁵
 Szűcs Ákos dr.¹³ ■ Czakó László dr.³

¹Bács-Kiskun Megyei Kórház, Gasztroenterológia, Kecskemét

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,

²Sebészeti Klinika, ³Belgyógyászati Klinika, ⁴Radiológiai Klinika, ⁵Patológiai Intézet, Szeged

⁶Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Sebészeti Klinika, Pécs

⁷Heim Pál Gyermekkorház-Rendelőintézet, Budapest

⁸Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Sebészeti Osztály, Győr

⁹Péterfy Sándor utcai Kórház-Rendelőintézet, Budapest

¹⁰Department of Molecular and Cell Biology, Boston University Henry M. Goldman School of Dental Medicine, Boston, Massachusetts 02118, USA

¹¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Sebészeti Klinika, Debrecen

¹²Országos Onkológiai Intézet, Intervenció Gasztroenterológiai Részleg, Budapest Patológiai Intézet, Szeged

¹³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sebészeti Klinika, Budapest

Az autoimmun pancreatitis ritka megbetegedés, amely megjelenésében akár hasnyálmirigy-daganatot utánozhat, azonban ez utóbbival ellentétben nem műtéti, hanem gyógyszeres kezelést igényel. A betegség korrekt diagnózisa, differenciáldiagnosztikája és a betegek megfelelő kezelése korszerű és bizonyítékokon alapuló kezelési útmutatót igényel. A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport célul tűzte ki, hogy a jelenleg elérhető nemzetközi irányvonalakat, illetve evidenciákat alapul véve az autoimmun pancreatitis kezelésének kulcskérdései vonatkozásában bizonyítékalapú irányelveket fogalmazzon meg. A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport által kijelölt előkészítő és konzulens munkacsoport lefordította, és ahol szükségesnek találta, kiegészítette és/vagy módosította a nemzetközi irányelveket. Összesen 4 témakörben (Alapok, Diagnózis, Differenciáldiagnosztika, Terápia) 29 releváns kérdést állítottak össze. Az evidencia osztályozását az UpToDate® rendszere alapján határozták meg. Az összeállított irányelvek a 2014. szeptember 12-ei konszenzustalálkozón kerültek bemutatásra és megvitatásra. A résztvevők minden kérdést csaknem teljes egyetértéssel (95% feletti) fogadtak el. A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport kezelési irányelvei az első, bizonyíték alapján készült autoimmun pancreatitis kezelési útmutató hazánkban. Az irányelv komoly segítséget nyújthat az autoimmun pancreatitis oktatásához, a mindennapi betegellátáshoz és a megfelelő finanszírozás kialakításához. Ezért a szerzők bíznak abban, hogy ezen irányelvek minél szélesebb körben alappreferenciaként fognak szolgálni Magyarországon. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(8), 291–306.

Kulcsszavak: bizonyítékon alapuló orvoslás, kezelési irányelvek, autoimmun pancreatitis

Autimmune pancreatitis

Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group 2014

Autoimmune pancreatitis is a rare disease which can even mimic pancreatic tumor, however, unlike the latter, it requires not surgical but conservative management. Correct diagnosis and differential diagnosis of autoimmune pancreatitis and treatment of these patients requires up-to-date and evidence based management guidelines. The Hun-

garian Pancreatic Study Group proposed to prepare an evidence based guideline based on the available international guidelines and evidence. The preparatory and consultation task force appointed by the Hungarian Pancreatic Study Group translated and complemented and/or modified the international guidelines if it was necessary. 29 relevant clinical questions in 4 topics were defined (Basics; Diagnosis; Differential diagnostics; Therapy). Evidence was classified according to the UpToDate® grading system. The draft of the guidelines was presented and discussed at the consensus meeting in September 12, 2014. All clinical questions were accepted with almost total (more than 95%) agreement. The present guideline is the first evidence based autoimmune pancreatitis guideline in Hungary. The guideline may provide very important and helpful data for tuition of autoimmune pancreatitis, for everyday practice and for establishing proper finance. Therefore, the authors believe that these guidelines will widely become a basic reference in Hungary.

Keywords: evidence based medicine, guideline, autoimmune pancreatitis

Dubravcsik, Zs., Farkas, Gy., Hegyi, P., Hritz, I., Kelemen, D., Lásztity, N., Morvay, Z., Oláh, A., Pap, Á., Párniczky, A., Sabin-Tóth, M., Szentkereszti, Zs., Szmola, R., Takács, T., Tiszlavicz, L., Szűcs, Á., Czako, L. [Autoimmune pancreatitis. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group 2014]. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(78), 291–306.

(Bérelkezett: 2014. október 16.; elfogadva: 2014. december 28.)

Rövidítések

AIP = autoimmun pancreatitis; ANA = antinukleáris antitest; CFTR = cysticus fibrosis transzmembrán regulátor; CP = krónikus pancreatitis; CT = komputertomográfia; EBM = bizonyítékokon alapuló orvoslás; EBMI = bizonyítékon alapú irányelvek; ERCP = endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia; EUH = endoszkópos ultrahang; EUH-FNA = endoszkópos ultrahangvezérelt finomtű-aspiráció; GEL = granulocita epithelialis laesio; HPSG = Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport; IAP = (International Association of Pancreatology) Nemzetközi Hasnyálmirigy Társaság; IBD = gyulladásos bélbetegség; ICDC = International Consensus Diagnostic Criteria; IDCP = idiopathiás ductuscentrikus krónikus pancreatitis; JPS = (Japan Pancreas Society) Japán Pancreas Társaság; LPSP = lymphoplasmacytás szklerotizáló pancreatitis; MGT = Magyar Gasztroenterológiai Társaság; MRCP = mágneses rezonanciás cholangiopancreatographia; MRI = mágneses rezonancia; OPR = Országos Pancreas Regiszter; PDCA = pancreascarcinoma; PSC = primer szklerotizáló cholangitis; RF = reumafaktor; SC = szklerotizáló cholangitis; UH = ultrahang

1961-ben *Sarles és munkatársai* 98 pancreatitiszes beteg adatainak elemzésekor a krónikus pancreatitis egy speciális formáját azonosították, amely elzáródásos sárgasággal és hypergammaglobulinaemiával járt. Ezt „elsődleges gyulladásos pancreassclerosis”-nak nevezték el és autoimmun mechanizmust feltételeztek a hátterében [1]. Ennek ellenére az *autoimmun pancreatitis (AIP)* koncepcióját és magát a kifejezést csak 1995-ben *Yoshida és mtsai* publikálták először [2]. Koncepciójukat a szakirodalom elfogadta, és azóta jelentős előrelépések történtek a betegség hátterének, formáinak, diagnosztikájának és kezelésének terén.

A kórkép diagnózisa nem mindig könnyű, ami több okra vezethető vissza. Egyrészt maga a története is mindössze alig 20 éves, másrészt a kórkép ritka (prevalenciája mindösszesen 0,82/100000 lakos), harmadrészt föld-

részenként és országonként is eltérő diagnosztikus kritériumok léteznek, negyedrészt a kórképnek két altípusa létezik, amelyeknek klinikai és diagnosztikai jellegzetességei, valamint a geográfiai megoszlása eltérőek [3].

Mindezen tényeket felismerve 2011-ben a Nemzetközi Pancreas Társaság (International Association of Pancreatology – IAP) megpróbálta egységesíteni a földrészenként eltérő gyakorlatot, és korszerű, *bizonyítékokon alapuló (EBM) kezelési útmutatót* készített [4]. A Japán Pancreas Társaság (Japan Pancreas Society – JPS) legfrissebb, 2014-es irányelvébe is belefoglalták a nyugati országokra jellemző elveket és részletes, EBM szakmai irányelvüket ők is publikálták [5, 6, 7].

2011-ben Szegeden megalakult a *Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport (HPSG)*, amely célul tűzte ki a magyarországi pancreasbetegek ellátásának javítását és nemzetközi színvonalú kutatási vizsgálatok elindítását. A HPSG-hez jelenleg már 17 betegellátó centrum csatlakozott és várható, hogy ezen intézmények száma növekedni fog az elkövetkezendő időben. A HPSG a célok megvalósítása érdekében létrehozta az *Országos Pancreas Regisztert (OPR)* és retrospektív módon felmérte a pancreasbetegek ellátásának országos helyzetét. Az OPR-be két év alatt több mint 1100 hasnyálmirigybeteg adatait rögzítettük, közöttük 4 AIP-beteg is van. Az elmúlt években a magyarországi AIP-betegekkel kapcsolatos tapasztalatok publikálásra kerültek [8, 9, 10].

Célkitűzés

A HPSG célul tűzte ki, hogy a jelenleg elérhető evidenciákat alapul véve *az AIP diagnosztikájának és kezelésének kulcskérdései vonatkozásában EBM-alapú irányelveket (EBMI)* fogalmazzon meg. Munkánk alapvető célja az AIP-ben szenvedő betegek felismerésének és ellátásának javítása. Bízunk benne, hogy a HPSG által kiadott AIP-

EBMI referenciaként fog szolgálni az aktuális betegellátásban Magyarországon. Az AIP-EBMI fő célja, hogy segítse az orvosokat a jó döntés meghozatalában, a finanszírozásért felelős hatóságokat pedig az EBM típusú betegellátáshoz szükséges finanszírozási lehetőségek megteremtésében.

Módszerek

Alkalmazási terület és szándék

Az AIP-EBMI (amely az *IAP- és a JPS-irányelvek módosított feldolgozása*) az AIP diagnosztikájának és kezelésének korszerű, bizonyítékokon alapuló irányelveit fogalmazza meg tisztán specifikus és klinikailag releváns kérdések segítségével. Magyar útmutató hiányában törekvésünk a nemzetközi irányelvek alapos áttekintése és megbeszélése, valamint kiegészítése és megegyezés esetén ezek átültetése és elfogadtatása Magyarországon.

Az irányelv elkészítésének menete

- 1) Az *előkészítők* lefordították, és ahol szükségesnek látták, kiegészítették vagy módosították a nemzetközi irányelveket és összeállították az AIP-EBMI-t.
- 2) A *konzulensek* (a különböző diszciplínák szakértői, beleértve a gasztroenterológus, sebész, genetikus, radiológus és patológus szakértőket is) áttekintették a kérdéseket és válaszokat, majd javaslatokat tettek, amely módosítások bekerültek az AIP-EBMI-be.
- 3) Az elkészült irányelv a www.pancreas.hu weboldalra felkerült.
- 4) A Magyar Gasztroenterológiai Társaság (MGT) és a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport (HPSG) minden tagja meghívót kapott a konszenzustalálkozóra és megkapta a weboldal elérhetőségét.
- 5) A konszenzustalálkozóra 2014. szeptember 12-én, Herceghalmon, a Pancreas Update 2014 rendezvényen került sor, ahol 157 jelen lévő (*konszenzuspanel-tag*) meghívott titkos szavazással döntött a konszenzus erősségéről. Az eseményről dokumentáció céljából videórögzítés készült, amely a HPSG-nél megtekinthető.

Az elkészült AIP-EBMI-t a konszenzuspaneltagok ismételt megkapták ellenőrzésre. Azoknak a személyeknek, akik előre jelezték, hogy nem tudnak részt venni a konszenzustalálkózón, de betekintést szeretnének a dokumentációba, szintén megküldtük az anyagot, és amennyiben egyetértett a dokumentációval, akkor az illetőt konszenzuspaneltagként tüntettük fel.

Az evidencia osztályozása

Az evidencia osztályozása az *UpToDate*[®] nemzetközileg elfogadott rendszere alapján került megnevezésre (<http://www.uptodate.com/home/grading-tutorial#>), amely irányelveket az *1. táblázat* ismerteti.

Az ajánlás foka és megjegyzések

Javaslat: A „GRADE” javaslat erőssége (1 = erős, 2 = gyenge), az evidencia minősége (A = kiemelkedő, B = mérsékelt, C = alacsony) és a nemzetközi bíráló szakértői konszenzus erőssége (erős/gyenge) került feltüntetésre.

A konszenzus foka

A konszenzus meghatározásánál *kétfokozatú skála* (igen vagy nem) alkalmazásával került eldöntésre az egyetértés erőssége. A konszenzus fokai: *Teljes:* legalább 95% igen, *erős:* legalább 70% igen, *gyenge:* 50%+1 szavazat igen volt. A szavazás előzetes meghirdetés alapján témakörként történt, azzal a kitételrel, hogy ha a konszenzus foka nem éri el a 70%-ot, akkor kérdésenkénti részszavazás történik.

Szavazásra – azaz a konszenzustalálkozó megtartására – 2014. szeptember 12-én, Herceghalmon, a Pancreas Update 2014 című rendezvényen került sor.

Megjegyzés: A megjegyzésben az ajánlással kapcsolatos lényeges szempontok kerülnek megvitatásra (például fontos kivételek, ellenjavallatok, alkalmazhatóság, bizonyíték hiánya, kockázatok, költségek stb.).

Témakörök és kérdések

Összesen *4 témakörben* (Alapok, Diagnózis, Differenciáldiagnosztika, Terápia) *29 releváns kérdés* kerül megválaszolásra.

Az autoimmun pancreatitis kezelési javaslata

1. Alapok

1.1. Mi az autoimmun pancreatitis?

Az AIP a pancreatitis egy speciális formája, amelyet klinikailag leggyakrabban elzáródásos sárgaság jellemez, a hasnyálmirigyben tumorszerű massa jelenlétével vagy annak hiányával; szövettanilag lymphoplasmacytás infiltráció és fibrosis, a terápiát illetően pedig szteroidokra adott drámai javulás jellemzi.

(*GRADE: 1A, teljes egyetértés*)

Megjegyzés: Az AIP eredeti koncepciója Japánból származik, a pancreatitis egy olyan speciális formájára vonatkozott, amelynek a patogenezisében autoimmun mechanizmusokat feltételeztek [11]. Az autoimmunitás patogenetikai szerepét olyan megfigyelésekre alapozták, mint a hypergammaglobulinaemia, emelkedett szérum-IgG- vagy -IgG₄-szintek, különböző autoantitestek jelenléte és szteroidkezelésre adott kitűnő klinikai javulás.

1.2. Milyen altípusai vannak az AIP-nek?

A betegek szövettani és klinikai jellegzetességeit elemezve két altípus különböztethető meg. Az 1-es típusú AIP a betegség klasszikus formája, amely szövettanilag lymph-

1. táblázat | Az evidenciák osztályozásának rendszere (átvéve www.uptodate.com/home/grading-tutorial#)

Ajánlás foka (GRADE)	Kockázat/haszon aránya	Alátámasztó bizonyíték minősége	Következtetések
1/A Erős javaslat. Kiemelkedő minőségű evidencia.	A haszon egyértelműen meghaladja a kockázatot és terheket.	Következetes bizonyíték jól kivitelezett randomizált, kontrollált vizsgálatok alapján, vagy ellentmondást nem tűrő bizonyíték egyéb formája. További vizsgálat nem valószínű, hogy megváltoztatja meggyőződésünket a haszon és kockázat megbecslésében.	Erős javaslat, a betegek többségében alkalmazható a legtöbb körülmény mellett, fenntartások nélkül.
1/B Erős javaslat. Mérsékelt minőségű evidencia.	A haszon egyértelműen meghaladja a kockázatot és terheket.	Bizonyíték randomizált, kontrollált vizsgálatok alapján fontos megszorításokkal (ellentmondó eredmények, módszertani hiányosságok – indirekt vagy pontatlan), vagy nagyon erős bizonyíték egyéb formája. További vizsgálat (ha végeznek) valószínűleg hatással lesz a meggyőződésünkre a haszon és kockázat megbecslésében és megváltoztathatja a becslést.	Erős javaslat, valószínűleg alkalmazható a betegek többségében.
1/C Erős javaslat. Alacsony minőségű evidencia.	A haszon valószínűleg meghaladja a kockázatot és terheket.	Bizonyíték megfigyeléses vizsgálatok, nem szisztematikus klinikai tapasztalat vagy komoly hiányosságokkal bíró randomizált, kontrollált vizsgálatok alapján. A hatás megbecslése bizonytalan.	Relatív módon erős javaslat; megváltozhat, ha magasabb minőségű evidencia lesz elérhető.
2/A Gyenge javaslat. Kiemelkedő minőségű evidencia.	A haszon közel egyensúlyban van a kockázattal és terhekkel.	Következetes bizonyíték jól kivitelezett randomizált, kontrollált vizsgálatok alapján, vagy ellentmondást nem tűrő bizonyíték egyéb formája. További vizsgálat nem valószínű, hogy megváltoztatja meggyőződésünket a haszon és kockázat megbecslésében.	Gyenge javaslat, a legjobb intézkedés különbözhet a körülmények, betegek vagy társadalmi értékek függvényében.
2/B Gyenge javaslat. Mérsékelt minőségű evidencia.	A haszon közel egyensúlyban van a kockázattal és terhekkel; némi bizonytalanság a haszon, kockázat és terhek megbecslésében.	Bizonyíték randomizált, kontrollált vizsgálatok alapján fontos megszorításokkal (ellentmondó eredmények, módszertani hiányosságok – indirekt vagy pontatlan), vagy nagyon erős bizonyíték egyéb formája. További vizsgálat (ha végeznek) valószínűleg hatással lesz a meggyőződésünkre a haszon és kockázat megbecslésében és megváltoztathatja a becslést.	Gyenge javaslat, az alternatív megközelítés valószínűleg hasznosabb néhány beteg esetében, bizonyos körülmények között.
2/C Gyenge javaslat. Alacsony minőségű evidencia.	Bizonytalanság a haszon, kockázat és terhek megbecslésében; a haszon közel egyensúlyban lehet a kockázattal és terhekkel.	Bizonyíték megfigyeléses vizsgálatok, nem szisztematikus klinikai tapasztalat vagy komoly hiányosságokkal bíró randomizált, kontrollált vizsgálatok alapján. A hatás megbecslése bizonytalan.	Nagyon gyenge javaslat; egyéb alternatívák egyaránt elfogadhatóak lehetnek.

hoplasmacytás szklerotizáló pancreatitis (LPSP), a szisztémás IgG₄-asszociált betegség pancreaticus manifestációja. A 2-es típusú AIP az újabban leírt altípus, amely szövettanilag idiopathiás ductuscentrikus krónikus pancreatitis (IDCP), ami granulocytá epithelialis laesióval (GEL) jár.

(GRADE 2C, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Az AIP fogalom 1995-ös bevezetését követően a kórképről egyre több közlés jelent meg, pontosabban megfogalmazhatóvá váltak a klinikai és szövettani jellegzetességek. A Mayo Klinika munkacsoportja 2003-ban lymphoplasmacytás infiltrációval járó idiopathiás krónikus pancreatitis (CP) betegek jellemzőit vizsgálva két szövettanilag elkülöníthető formát azonosított, amelyek közül az LPSP a japán szakirodalomban leírt AIP-nek volt megfeleltethető, míg az IDCP inkább az európai irodalomban szereplő AIP jellegzetességeit mutatta [12]. 2009 novemberében Honoluluban nemzetközi szakértői találkozóra került sor, amelynek célja az AIP

klinikai és szövettani definíciójának a meghatározása, továbbá annak eldöntése, hogy a világ különböző részeiről származó eltérő eseteleírások ugyanazon betegség altípusai-e, illetve diagnosztikus kritériumok kidolgozása volt [13]. Megállapítást nyert 40 beteg szövettani jellemzőit elemezve, hogy az AIP az egyéb CP-formáktól a szövettani jellegzetességek alapján elkülöníthető. Konszenzus született a két szövettani altípus jellemzőit illetően is, továbbá a szakértők többsége egyetértett abban, hogy az LPSP-t 1-es típusú, az IDCP-t 2-es típusú AIP-nek nevezzék. A két altípus között klinikai viselkedést illetően is különbség van.

1.3. Melyek az 1-es típusú AIP jellemzői?

Klinikailag főként idősebb férfiak érintettek; obstrukciós icterus, diabetes mellitus tünetei, társuló extrapancreaticus laesiók jellemzők, és a hasi fájdalom enyhe vagy hiányzik. Szövettanilag lymphoplasmacytás szklerotizáló pancreatitis (LPSP).

(GRADE 1B, teljes egyetértés)

Megjegyzés: A betegek 33–59%-a obstrukciós icterusszal, 32%-uk enyhe hasi fájdalommal, 15%-uk háti fájdalommal vagy fogyással jelentkezik [5, 14, 15]. A hasi fájdalom vagy teljesen hiányzik, vagy enyhe. A betegek több mint felében egyéb szervek érintettsége is megfigyelhető (úgy mint szklerotizáló cholangitis, szklerotizáló sialadenitis, retroperitonealis fibrosis, ritkábban a truncus coeliacus menti és a hilaris nyirokcsomók megnagyobbodása, krónikus thyreoiditis vagy interstitialis nephritis) [5]. Főként idősebbek (átlagéletkor 63 év) és férfiak érintettek. Ez a forma a szisztémás IgG₄-betegség pancreaticus manifesztációja, jellemző a szérum-IgG₄-szint a betegek 88%-ában megfigyelhető emelkedése [4, 14]. Japánban az AIP-esetek szinte kizárólag ebbe az altípusba tartoznak.

Az LPSP-nek 4 karakterisztikus szövettani jellemzője van: 1. főként periductalis masszív lymphocytás és plazmasejtes infiltráció; 2. örvénylő fibrosis; 3. venulitis, ahol a lymphocyták és plazmasejtek gyakran az érintett venu-lák elzáródását okozzák; 4. >10 darab IgG₄-pozitív plazmasejt jelenléte nagy nagyítású látóterenként.

1.4. Melyek a 2-es típusú AIP jellemzői?

Klinikailag inkább a fiatalabb életkor, hasi fájdalom és gyakran gyulladáshoz vezető bélbetegséggel (IBD) való társulás jellemző. Szövettanilag idiopathiás ductuscentrikus krónikus pancreatitis (IDCP) vagy AIP GEL-lel.

(GRADE 2C, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Fiatalabb korban jellemző (40 év körül), és nincs nemi dominancia. Gyakran társul colitis ulcerosával (az esetek mintegy 30%-ában). Ez a forma akut pancreatitis-ként manifesztálódhat, azonban szteroidra kitűnően reagál, és ritkábbak a relapsusok. Főként Európában és az Amerikai Egyesült Államokban fordul elő. Mivel a szérum-IgG₄-szint nem emelkedett, nincs szerológiai markere, így szövettani vizsgálat szükséges a diagnózishoz. Ez sokszor nem elérhető, miáltal a diagnózis nem könnyű. Valószínűleg ez is magyarázza a világszerte észlelt alacsonyabb esetszámot [4].

Szövettanilag a gyulladás főként az exokrin pancreas érinti. A periductalis masszív lymphocytás és plazmasejtes infiltráció és örvénylő fibrosis kívül jellemző az úgynevezett GEL. A közepes és kisméretű ductusok és acinusok lumenét és epitheliumát neutrophil sejtek infiltrálják (néha microabscessus-szerűen). A ductusok obliterálódhatnak, viszont obliteratív phlebitis és IgG₄-pozitív sejtek jelenléte nem jellemző (<10 darab IgG₄-pozitív plazmasejt nagy nagyítású látóterenként).

1.5. Az AIP együtt jár-e exokrin és endokrin hasnyálmirigy-elégtelenséggel?

Az AIP gyakran jár együtt exokrin és endokrin pancreas-elégtelenséggel. Exokrin diszfunkció körülbelül 80%-ban, endokrin diszfunkció mintegy 70%-ban fordul elő.

(GRADE 1B, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Japánban 2007-ben végzett országos epidemiológiai felmérésben 546 beteg klinikai adatai álltak rendelkezésre az elemzéshez. A betegek 80,6%-ában exokrin, 70%-ukban endokrin diszfunkció volt kimutatható, 77%-ukban a betegség diabetes mellitusszal szövődött [5, 14].

Az exokrin diszfunkció patogenezisével kapcsolatban a következő faktorokat tartják lényegesnek: plazmasejt-infiltráció, illetve a fibrosis miatt az acinaris sejtek összeesnek, így csökken az enzimtermelés, továbbá a gyulladáshoz vezető ductusokat is infiltrálják, szűkítve azokat, ami a pancreasnedv kifolyását is gátolja [5]. Másrészt a cysticus fibrosis transzmembránregulátor (CFTR) miszlokálációja és ezáltal a károsodott ductalis HCO₃⁻-szekréció is szerepet játszhat az AIP kialakulásában. A szteroidkezelés csökkenti a gyulladást, és helyreállítja az enzim- és HCO₃⁻-szekréciót azáltal, hogy regenerálja az acinaris sejteket és a CFTR-lokalizációt a ductalis sejtekben, ahogy azt 21 betegben japán szerzők demonstráltak [15]. Ezzel szemben a diabetes mellitus patogenezisében a Langerhans-szigetek vérellátásának elégtelensége, amely a fibrosis okozta kapilláris-kompresszió következménye, illetve maguknak az endokrin sejteknek a gyulladás okozta károsodása szerepel [16].

1.6. Milyen az AIP prognózisa?

Az AIP prognózisa rövid távon szteroidkezeléssel jónak tűnik.

(GRADE 1B, teljes egyetértés)

A hosszú távú prognózis azonban kevésbé tisztázott, sok ismeretlen tényező van a relapsusokkal, az exokrin és endokrin diszfunkcióval és a társuló malignitással kapcsolatosan.

(GRADE 2C)

Megjegyzés: 2013-ban publikálták azt a nemzetközi, multicentrikus vizsgálatot, amely 10 ország 23 centrumában 1064 AIP-beteg (1-es típusú AIP n=978, 2-es típusú AIP n=86) kezelésének hosszú távú eredményeit foglalta össze. Szteroidkezeléssel az 1-es típusú AIP-ben 99,6%, 2-es típusú AIP-ben 92,3% remissziós arányt közöltek [17].

Számos japán prospektív, kis esetszámú tanulmány végezték a szteroiddal kezelt AIP-betegek relapsusarányának meghatározására ≥40 hónapos átlagos megfigyelési idővel [18, 19, 20]. Ezekben a relapsus arányát 5,6–33,3%-nak találták [18, 20]. Ezenfelül kis esetszámú prospektív obszervációs tanulmányukban kimutatták, hogy orális szteroidkezeléssel mellett 23 hónapos átlagos obszervációs idő alatt 32%-ban fordult elő (6/19 beteg) adverz esemény (beleértve a relapsust is), míg szteroidkezelés nélkül 25 hónapos átlagos megfigyelési idő alatt 70%-ban (16/23 beteg) [19]. Japánban, 17 centrumban folytatott retrospektív klinikai tanulmányban 563 AIP-beteg adatainak elemzésekor 24,4%-os (110/451 beteg) relapsust találtak a szteroiddal kezelt és 41,6%-ot (32/77 beteg) a szteroidkezelésben nem részesülők között [21].

A fentiek is alátámasztják, hogy az AIP jól reagál szteroidkezelésre, a rövid távú prognózis jó, azonban hosszabb távon a még szteroidkezelésben részesülők között is 20–30%-os relapsusarány figyelhető meg. Ezentúl egyre több publikáció szól a hosszú távú következményként megfigyelhető pancreasatrophiáról, kalcifikációról, vezetőképzőszövet-tágulatról [7].

1.7. Milyen fázisok különíthetők el az AIP lefolyása során?

Az AIP lefolyása során 2 fázis különíthető el. Az első, úgynevezett akut fázisra vonatkoznak a publikált irányelvek. A második, úgynevezett késői fázisról az ismeretek korlátozottabbak, a felismerése nehezebb, az ajánlások nem tartalmazzák.

(GRADE 1C, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Az első, akut fázist jellemzi az obstrukciós icterus és a pancreas kiszélesedése 1-es típus, hasi fájdalom és akut pancreatitis 2-es típus esetén. Az irodalmi adatok nagy része és az ajánlások is erre a fázisra vonatkoznak. A második, késői fázisra a pancreas atrophiaja, kalcifikáció, pancreasvezeték-tágulat és egyéb, előrehaladott fájdalommentes CP-s jelek jellemzők. Ezek a betegek fájdalomra vagy recidiváló akut pancreatitisre nem panaszkodnak. Ebben a stádiumban a diagnózis nehéz és általában meghaladja a rendelkezésre álló irányelvek kereteit [4].

2. Diagnózis

2.1. Hogyan kerül felfedezésre az AIP?

Gyakran a megjelenő klinikai tünetek (enyhe hasi fájdalom, rossz közérzet, sárgaság vagy szájszárazság), laboratóriumi eltérések (emelkedett májenzimek, obstrukciós icterus vagy friss diabetes mellitus), vagy kóros képalkotó vizsgálati eredmények (például hasi ultrahangon [UH] megnagyobbodott, kiszélesedett pancreas) miatti kivizsgálás, vagy felmerülő pancreastumor-gyanú differenciáldiagnosztikai vizsgálata során derül ki.

(GRADE 1B, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Az AIP-esetek több mint felében a betegek enyhe hasi fájdalom, rossz közérzet, sárgaság vagy szájszárazság miatt fordulnak orvoshoz. A laboratóriumi vizsgálatok emelkedett szérumszintű vagy vizeletamiláz-értéket, kóros májenzimértékeket mutatnak. A CA19-9-szint is lehet emelkedett. A képalkotó vizsgálatok (hasi UH, komputertomográfia [CT] vagy mágneses rezonancia [MRI]) kiszélesedett pancreas vagy tumorszerű masszát mutatnak. Az esetek jelentős részében pancreascarcinoma (PDCA) gyanúja miatt végzett differenciáldiagnosztikai kivizsgálás során derül ki. Előfordulhat, hogy a társuló extrapancreaticus érintettség kivizsgálása során diagnosztizálják az AIP-et [5].

2.2. Melyek a jellemző biokémiai és immunológiai leletek AIP-ben?

Nincs betegség-specifikus biokémiai marker, de gyakran emelkedettek a szérumszintű amiláz és lipáz, illetve az obstrukciós májenzimek. Az emelkedett szérumszintű IgG₄, habár nem betegség-specifikus, de a legjellemzőbb (az 1-es típusú AIP-ben).

(GRADE 1B, teljes egyetértés)

Hypergammaglobulinaemia, emelkedett nem specifikus autoantitestek (antinukleáris antitest – ANA, reumafaktor – RF) jellemezhetik.

(GRADE 2C, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Kóros májenzimértékek az esetek 60–82%-ában, emelkedett szérumbilirubin-szint 39–62%-ban jellemző. Az akut pancreatitisszel vagy a CP heveny fellángolásával összehasonlítva a pancreasenzimek emelkedett szérumszintje ritkább, az esetek 36–64%-ában figyelhető meg [22, 23].

Hypergammaglobulinaemia (43%), emelkedett szérumszintű-össz-IgG- (62–80%) és IgG₄-szint (68–92%), magas ANA (40–64%), RF-szint (25%) is előfordul. Ugyanakkor az anti-SSA/B antitestek vagy az antimitochondriális antitestek szintje csak ritkán emelkedett [22, 23].

Az összes szerológiai marker közül az 1-es típusú AIP-ben az emelkedett szérumszintű-IgG₄-szintnek (a normáltartomány felső értékét több mint kétszeresen meghaladó eredmény) van a legjelentősebb diagnosztikus értéke, mivel egyedüli tesztként ennek van a legnagyobb szenzitivitása (86%) és specificitása (96%) az AIP elkülönítésében a PDCA-tól, habár nem betegség-specifikus markerrel van szó. A szerológiai markerek kombinálásával az érzékenység növelhető, ugyanakkor a specificitás csökken (2. táblázat) [5, 6].

2.3. Melyek az AIP jellemző ultrahangos jelei?

Hasi UH során lokálisan vagy diffúzan megnagyobbodott, echoszegény pancreas észlelhető. A diffúzan meg-

2. táblázat | Szerológiai markerek összehasonlítása az AIP és a pancreasrák elkülönítésében

	Szenzitivitás (%)	Specificitás (%)	Pontosság (%)
IgG ₄	86	96	91
IgG	69	75	72
ANA	58	79	67
RF	23	94	54
IgG ₄ + ANA	95	76	87
IgG + ANA	85	63	75
IgG ₄ + IgG + ANA	95	63	81
IgG ₄ + RF	90	90	90
IgG + RF	78	73	76
IgG ₄ + IgG + RF	91	71	82
ANA + RF	69	60	78
IgG ₄ + ANA + RF	97	73	86
IgG + ANA + RF	91	61	78
IgG ₄ + IgG + ANA + RF	97	61	81

ANA = antinukleáris antitest; RF = reumafaktor

nagyobbodott pancreast „kolbászszerű” pancreasnak hívják.

(GRADE 1B, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Általában az elsőként végzett képalkotó vizsgálat a hasi UH. Ennek során diffúzan megnagyobbodott, echószegény pancreas látható, a Wirsung-vezeték nem tágabb. Az echószegény pancreason belül kifejezetten echódús pontozottság figyelhető meg az esetek egy részében [5, 24]. Előfordul, hogy nem az egész pancreas van kiszélesedve, hanem csak egy része, tumorszerű masszát alkotva. Ilyen esetekben a PDCA-tól való elkülönítés nagy gondosságot igényel. Ilyenkor is jellemző, hogy AIP-ben a pancreasvezeték nem vagy csak enyhén tágabb. Amennyiben a pancreasvezeték látható és az keresztülhalad a tumorszerű masszán, ez az úgynevezett „penetrációs jel”, ami hasznos lehet a PDCA-tól való differenciálásban [5, 25].

2.4. Melyek az AIP jellemző CT-jelei?

AIP esetén a hasi CT lokálisan vagy diffúzan megnagyobbodott pancreast mutat. A dinamikus CT elhúzódozó kontrasztanyag-halmozást igazol (bár ez a betegség aktivitásától is függ). Tokszerű gyűrű jelenléte esetén az AIP diagnózisa igen valószínű.

(GRADE 1B, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Típusos AIP esetén a pancreas diffúz kiszélesedése látható. A pancreasparenchyma helyét fibroticus szövet foglalja el, ami a kontrasztos hasi CT parenchymalis fázisában csökkent kontrasztanyag-halmozást eredményez a normális pancreashoz képest. Mivel a fibroticus szövet lassan veszi fel a kontrasztanyagot, kistokó halmozás a portális fázisban már látható, amely a késő fázisban tovább fokozódik, ahol már a normális pancreas denzitását is meghaladja. Tehát a dinamikus CT során az AIP-re a lassú, elhúzódozó, késői kontrasztanyag-halmozás jellemző. Ha csak enyhe fibrosis van jelen, az a normális pancreashoz hasonló kontrasztanyag-halmozást eredményez, így a késői halmozás hiánya nem zárja ki AIP jelenlétét [5].

A „tokszerű gyűrű” jelenléte az AIP jellegzetes CT-jele. Ez egy keskeny sávyszerű képlet, ami a laesiót teljesen körbeveszi. A parenchymalis fázisban a pancreashoz képest is csökkentebb mértékben halmozza a kontrasztanyagot és késői intenzív halmozás jellemzi [5, 26]. Ez a képlet az AIP-re jellemző, más betegségben nem fordul elő, bár AIP-ben való megjelenési arányát illetően változóak az adatok. Egy közelmúltban publikált, retrospektív, 50 beteg anyagát feldolgozó cikk szerint az AIP-betegek 48%-ában látható [27].

2.5. Melyek az AIP MR-jelei és ábrázolhatók-e mágneses rezonanciás cholangiopancreatographiával (MRCP) a pancreasvezeték szűkületei?

Diffúzan megnagyobbodott pancreas, ami T1-súlyozott felvételeken alacsony jelintenzitású, a dinamikus kontrasztanyag MR-képeken pedig késői, elhúzódozó halmo-

zás jellemzi. Tokszerű gyűrű jelenléte igen jellemző az AIP-re.

(GRADE 1B, teljes egyetértés)

Jelenleg az MRCP nem javasolt a pancreasvezeték szűkületeinek kimutatására.

(GRADE 2C, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Mint a többi képalkotó módszer, az MRI is lokálisan vagy diffúzan megnagyobbodott pancreast mutat AIP esetén. A pancreas vizsgálata során a T2-, natív és dinamikus kontrasztanyag T1-súlyozott MR-képeket értékeljük. A normális pancreas a natív T1-súlyozott képeken a májnál magasabb jelintenzitást mutat. Az alacsony jelintenzitású pancreas kóros. AIP-re az alacsony jelintenzitású képeket produkál, ez a lelet nem specifikus AIP-re [5, 22, 23]. Mivel az AIP-esetek 36%-ában MRI-vel is megfigyelhető a tokszerű gyűrű jelenléte, kiegészítő, a betegséget támogató jelként értékelhető [5, 28]. Ez a gyűrű a T2-súlyozott képeken alacsony jelintenzitású, amely erős fibrosist jelez. A dinamikus kontrasztanyag MR-képek késői halmozást mutatnak [5].

Jelenleg az MRCP az AIP diagnózisára nehezen használható, a technológia fejlődésével azonban elképzelhető, hogy a jövőben ez változni fog [5].

2.6. Melyek az AIP jellemző endoszkópos retrográd cholangiopancreatographiás (ERCP) jelei?

Az ERCP a pancreasvezeték jellegzetes szűkületét mutatja AIP-ben. Gyakran társul az epevezeték szűkületével.

(GRADE 1B, teljes egyetértés)

Megjegyzés: AIP-ben ERCP során a pancreasvezetéken a betegségre jellemző szűkület mutatható ki, amely a diagnózis alapját is adhatja. Típusos esetben a szűkület a teljes Wirsung-vezeték legalább egyharmadát érinti. A szűkület lehet multiplex is. Rövid, lokalizált szűkület AIP-re nem, inkább PDCA-ra jellemző. Ellentétben a PDCA-val, még azokra az AIP-esetekre is jellemző, hogy nincs „prestenoticus” tágulat, ahol a szűkület hossza a vezeték egharmadát nem éri el. Egyéb hasznos jel lehet, ha az oldalág a szűk szakaszból ered [29, 30, 31, 32, 33].

Körülbelül az AIP-betegek 80%-ában figyelhető meg az epevezeték szűkülete is. Az esetek többségében a szűkület a distalis szakaszon látható, néha a proximálisabb extrahepaticus vagy az intrahepaticus epeutak is érintettek [5, 34, 35, 36, 37].

2.7. Melyek az AIP jellemző szövettani jelei?

Az 1-es típusú AIP szövettani jellemzői nagyon karakterisztikusak, típusos esetben a klinikum ismerete nélkül is diagnosztizálható. Szövettanilag masszív lymphocytás és plazmasejtes infiltráció, örvénylő fibrosis és obliteratív phlebitis jellemzi. Jelentős az IgG₄-pozitív sejtek aránya. A 2-es típusú AIP-et szövettanilag az interlobularis ductusok lumenét és epitheliumát érintő masszív (néha microabscessusszerű) neutrophil sejtes infiltráció jellemzi. A

ductusok obliterálódhatnak, viszont obliteratív phlebitis és IgG₄-pozitív sejtek jelenléte nem jellemző.

(GRADE 1B, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Az 1-es típusú AIP szövettani képe nagyon jellegzetes, LPSP-nek nevezzük és a karakterisztikus jellemzőit az 1.3. pont alatt felsoroltuk [10]. A szövettani diagnózis resecatumból egyszerű, azonban bioptátumból nehéz. Endoszkópos UH-vezérelt finomtű-aspiráció (EUH-FNA) során nyert citológiai mintákból nehéz az AIP diagnózisa, trucut-biopszia során azonban lehetséges kisebb szövetminta nyerése is, emelve a diagnosztikus pontosságot. Egy közelmúltban megjelent retrospektív, egyközpontú tanulmányban azonban 25 AIP-betegnél 22 G-s tűvel elvégzett EUH-FNA-ból is 80%-os pontossággal igazolták a megbetegedést [38].

A 2-es típusú AIP szövettanilag IDCP, vagy AIP GEL-lel, amelynek jellemzőit az 1.4. pont alatt soroltuk fel. Mivel ennek a formának nincs típusos szerológiai markere és a képalkotó vizsgálatok eredményei is gyakran nem specifikusak, a diagnózis gold standardja a szövettan [4, 5]

2.8. Hogyan diagnosztizálhatjuk az AIP-et?

A diagnózist részletes és átfogó képalkotó diagnosztika, szerológiai markerek, szövettani jelek, az egyéb szervek érintettsége és a szteroidra adott válasz alapján lehet felállítani. Lényeges a pancreastumor kizárása.

(GRADE 1B, teljes egyetértés)

Az International Consensus Diagnostic Criteria (ICDC) ajánlásait javasoljuk figyelembe venni (3–7. táblázat).

Megjegyzés: Részletes és átfogó diagnosztika szükséges a diagnózis felállításához, amelynek során az IAP által publikált ICDC ajánlásait javasoljuk figyelembe venni, mivel az európai viszonyokra jobban alkalmazható, mint a japán ajánlás [4]. AIP-re rendkívül jellemző, biztosan diagnosztikus képalkotó leletek birtokában a diagnózis felállítása könnyebb, azonban ilyen leletek hiányában vagy bizonytalansága esetén PDCA irányában történő kivizsgálás feltétlenül szükséges, és csak a tumor biztos kizárása, illetve erős AIP-et támogató kritériumok megléte esetén lehet ez utóbbi kórkepet diagnosztizálni [4].

2.9. Van-e diagnosztikus algoritmus az AIP diagnosztikájában?

Az IAP a távol-keleti, a nyugat-európai és amerikai szakemberek bevonásával és konszenzusával az egész világra érvényesíthető diagnosztikus algoritmusokat készített, amelyben figyelembe vették a két AIP-altípus jellemzőit is.

(GRADE 1/B, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Az IAP az ICDC-ben publikálta a jelenlegi ismereteink alapján, a világ különböző részein tapasztalt esetek jellemzőit figyelembe vevő, világszerte érvényes diagnosztikus algoritmusait (1–3. ábra). Ez alapján mind

3. táblázat | 1-es típusú AIP esetén az 1-es és 2-es szintű kritériumok

	Kritérium	1-es szint	2-es szint
P	Parenchymajelek	Típusos: diffúz megnagyobbodás késői kontraszthalmazással	Bizonytalan: szegmentális/fokális megnagyobbodás késői kontraszthalmazással
D	Ductalis jelek (ERP)	Hosszú (a Wirsung hosszának >1/3-a) vagy multiplex stricturák praestenoticus tágulat nélkül	Szegmentális/fokális szűkület praestenoticus tágulat nélkül (ductus <5 mm)
S	Szerológia	Szérum IgG ₄ -szint >2x a normális felső határa	Szérum IgG ₄ -szint 1–2x a normális felső határa
OOI	Egyéb szervek érintettsége	a) vagy b) a) Szövettan az extrapancreaticus szervből. Bármelyik 3 az alábbiakból: 1. Kifejezett lymphoplasmacytás infiltráció fibrosissal (GEL nincs). 2. Örvénylő fibrosis. 3. Obliteratív phlebitis. 4: Sok IgG ₄ -pozitív sejt (>10 sejt/látótér). b) Típusos radiológiai jelek Legalább 1 az alábbiakból: 1: Szegmentális/multiplex proximális vagy proximális és distális epeúti strictura. 2. Retroperitonealis fibrosis.	a) vagy b) a) Szövettan az extrapancreaticus szervből (endoszkópos biopszia is). Mindkettő az alábbiakból: 1. Kifejezett lymphoplasmacytás infiltráció fibrosissal (GEL nincs). 2. Sok IgG ₄ -pozitív sejt (>10 sejt/látótér) b) Fizikális vagy radiológiai jelek. Legalább 1 az alábbiakból: 1. Szimmetrikusan megnagyobbodott nyál/könny mirigyek 2. Veseérintettség radiológiai jelei.
H	Pancreashisztológia	LPSP (core-biopszia/reszekció) Legalább 3 az alábbiak közül: 1. Periductalis lymphoplasmacytás infiltráció granulocytainfiltráció nélkül. 2. Obliteratív phlebitis. 3. Örvénylő fibrosis. 4. >10 IgG ₄ -pozitív sejt/nagy nagyítású látótér.	LPSP (core-biopszia) Bármelyik 2 az alábbiakból: 1. Periductalis lymphoplasmacytás infiltráció granulocytainfiltráció nélkül 2. Obliteratív phlebitis 3. Örvénylő fibrosis 4. >10 IgG ₄ -pozitív sejt/nagy nagyítású látótér.
Rt	Szteroidra adott válasz	Diagnosztikus próba szteroiddal A pancreaticus/extrapancreaticus manifesztációk rapid (≤2 hét) radiológiailag igazolt gyógyulása vagy jelentős javulása.	

4. táblázat | 1-es típusú AIP definitív vagy valószínű diagnózisa

Diagnózis	Min alapul a diagnózis?	Képkötők	Társuló adatok
Definitív 1-es típusú AIP	Szövetten	Típusos/bizonytalan	Szövettenilag igazolt LPSP (1-es szint H)
	Képkötő	Típusos/bizonytalan	– Bármelyik 1-es/2-es szint, de nem-D – 1-es szintből ≥ 2
	Szteroidra adott válasz	Bizonytalan	1-es szint S/OOI + Rt, vagy 1-es szint D + 2-es szint S/OOI/H + Rt
Valószínű 1-es típusú AIP		Bizonytalan	2-es szint S/OOI/H + Rt

5. táblázat | 2-es típusú AIP esetén az 1-es és 2-es szintű kritériumok

Kritérium	1-es szint	2-es szint	
P	Parenchymajelek	Típusos: diffúz megnagyobbodás késői kontraszthalmazással	Bizonytalan: szegmentális/fokális megnagyobbodás késői kontraszthalmazással
D	Ductalis jelek (ERP)	Hosszú (a Wirsung hosszának $>1/3$ -a) vagy multiplex stricturák praestenoticus tágulat nélkül	Szegmentális/fokális szűkület praestenoticus tágulat nélkül (ductus <5 mm)
OOI	Egyéb szervek érintettsége		Klinikailag diagnosztizált gyulladós bélbetegség (IBD)
H	Pancreashisztológia (core-biopszia/reszekció)	IDCP Mindkettő az alábbiak közül: 1. A ductusfal granulocytainfiltrációja (GEL) acinaris gyulladással vagy a nélkül. 2. Hiányzó vagy kevés IgG ₄ -pozitív sejt (<10 sejt/látótér)	Mindkettő az alábbiak közül: 1. Granulocytás vagy lymphoplasmacytás acinaris infiltráció 2. Hiányzó vagy kevés IgG ₄ -pozitív sejt (<10 sejt/látótér)
Rt	Szteroidra adott válasz	Diagnosztikus próba szteroiddal A manifesztációk rapid (≤ 2 hét) radiológiailag igazolt gyógyulása vagy jelentős javulása	

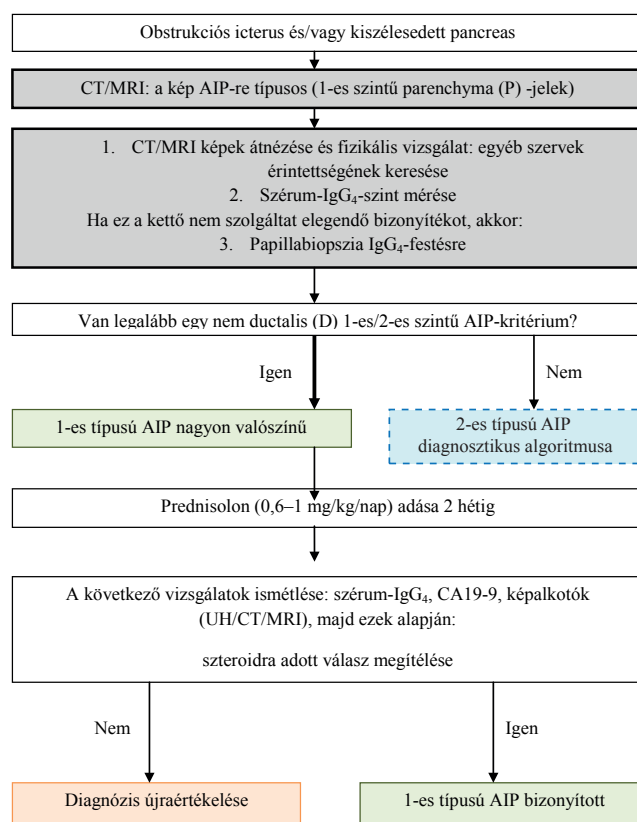
6. táblázat | 2-es típusú AIP definitív vagy valószínű diagnózisa

Diagnózis	Képkötők	Társuló adatok
Definitív 2-es típusú AIP	Típusos/bizonytalan	Szövettenilag igazolt IDCP (1-es szint H), vagy klinikai IBD + 2-es szint H + Rt
Valószínű 2-es típusú AIP	Típusos/bizonytalan	2-es szint H/klinikai IBD + Rt

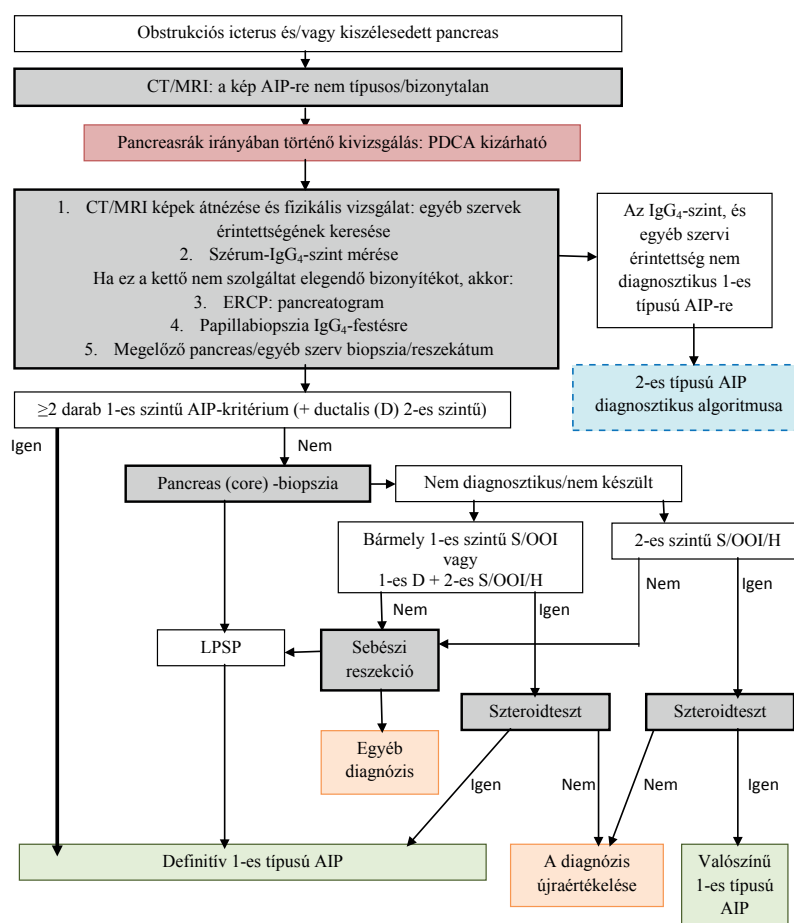
7. táblázat | Nem besorolható típusú AIP diagnózisa

Diagnózis	Képkötők	Társuló adatok
AIP – nem besorolható	Típusos/bizonytalan	D1/2 + Rt

az 1-es, mind a 2-es típusú AIP különböző erősségű diagnózisa felállítható. A betegek többnyire panaszai miatt végzett rutinlaborok és képkötő vizsgálatok (első lépésben hasi UH) eredményével érkeznek, amely felveti pancreasbetegség gyanúját. Ezt általában hasi CT követi. Ezen leletek ismeretében AIP gyanúja már felmerülhet, így a szérumszint meghatározását kérjük. (Sajnos egyelőre Magyarországon ez utóbbi csak pályázati úton, tudományos érdeklődés céljából beszerzett reagenssel lehetséges.) Kihangsúlyozandó, hogy AIP-re nem tipikus képkötő leletek birtokában PDCA gyanúját kell felvetni és csak ennek részletes és alapos kivizsgálást követő biztos kizárása után lehetséges az AIP diagnózisát felállítani [4].



1. ábra | 1-es típusú AIP diagnosztikus algoritmus, ahol a CT/MRI típusos képet mutat



2. ábra | 1-es típusú AIP diagnosztikus algoritmus, ahol a CT/MRI nem típusos képet mutat

2.10. Hasznos-e a szteroidkezelés a PDCA-tól való differenciáldiagnosztikában?

A szteroidkezelésre adott kedvező válaszreakció felveti AIP lehetőségét, azonban teljes egészében nem zárja ki a pancreastumort. Fokális AIP esetén a szteroidkezelés megkezdése előtt a PDCA kizárása szükséges (akár EUH-FNA/FNB-t is el kell végezni).

(GRADE 2C, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Bár a japán és az európai/amerikai ajánlás a szteroidkezelést mint diagnosztikus módszert eltérően kezeli, abban minden szerző egyetért, hogy a szteroidkezelés elengedhetetlen előfeltétele a pancreastumor kizárására alapos, körültekintő kivizsgálással. Mindkét ajánlás felhívja a figyelmet arra, hogy a szteroidkezelés nem helyettesítheti a részletes kivizsgálást, ezért csak megalapozott esetekben, kellő körültekintéssel, a témában járatos szakember által alkalmazható [4, 5].

3. Differenciáldiagnosztika

3.1. Milyen klinikai tünetek segítenek az AIP és a PDCA elkülönítésében?

Hasznos klinikai tünetek és jelek a következők: hasi fájdalom, fogyás, obstrukciós icterus és extrapancreaticus laesiók.

(GRADE 2C, teljes egyetértés)

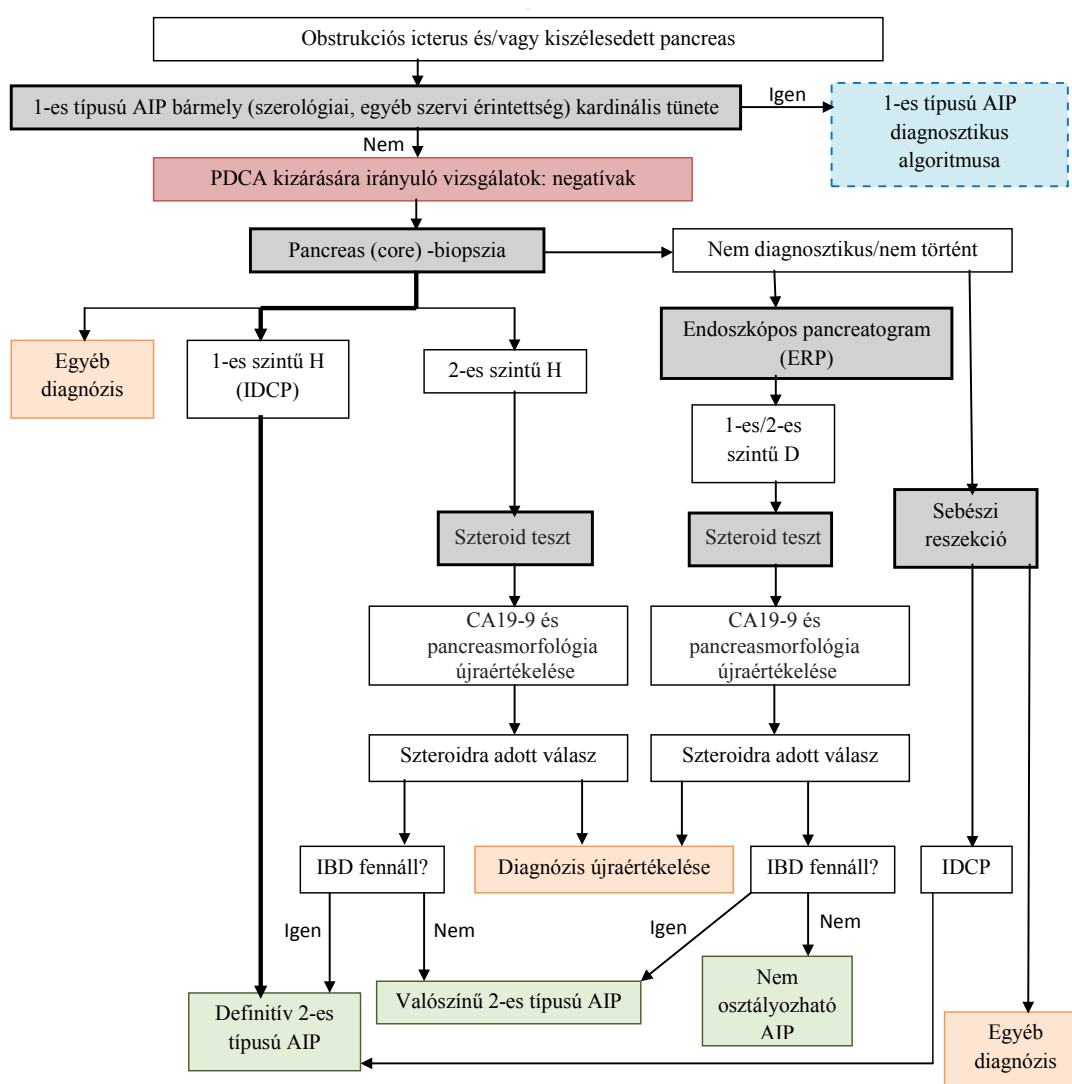
Megjegyzés: PDCA esetén a hasi fájdalom súlyos, állandó és progresszív, ami nagyon gyakran major analgetikumot igényel. Ezzel szemben AIP-ben a fájdalom többnyire enyhe, gyakran csak felhasi diszkomfortként jelentkezik. A fogyás AIP-ben ritka, viszont PDCA esetén jellemző tünet. Az icterus PDCA esetén progrediáló, AIP-ben viszont gyakran fluktuáló és szteroidra jól reagál [6].

3.2. A magas szérumszint-IgG₄ alapján ki lehet-e zárni a PDCA-t?

Habár a szenzitivitás, specificitás és pontosság tekintetében ez a legjobb marker az AIP és a PDCA elkülönítésében, a magas szérumszint-IgG₄ szint nem zárja ki teljesen a tumor lehetőségét, mivel néhány PDCA-beteg esetében is mértek magas szérumszint-IgG₄-szintet.

(GRADE 2C, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Magas szérumszint-IgG₄ szint gyakran észlelhető AIP-ben. Normális esetben az IgG₄ az össz-IgG 4–6%-át teszi ki. Magas szérumszint néhány speciális esetben figyelhető meg, úgymint allergiás megbetegedésekben, parazita fertőzésekben és pemphigus vulgarisban. Mivel egyéb pancreasbetegségben ritka az emelkedett IgG₄-szint, ezért eléggé specifikus markere az AIP-nek; 86%-os szenzitivitással, 96%-os specificitással és



3. ábra | AIP diagnosztikus algoritmus
 AIP = autoimmun pancreatitis; CT = komputertomográfia; MRI = mágneses rezonancia; PDCA = pancreascarcinoma; UH = ultrahang

91%-os pontossággal bír (2. táblázat). Néhány PDCA-betegnél azonban emelkedett szérum-IgG₄-szintet vagy IgG₄-pozitív plazmasejtes infiltrációt találtak [39].

3.3. Milyen CT- és MR-jelek hasznosak az AIP és a PDCA elkülönítésében?

AIP-re típusos CT- és MR-jel az éles szélű pancreas és a tokszerű gyűrű. T2-súlyozott MR-felvételeken AIP esetén néha látható, hogy a Wirsung-vezeték a tumorszerű masszán keresztül halad, de PDCA esetén ez a jel hiányzik.

(GRADE 2B, teljes egyetértés)

Kontrasztos felvételeken mindkét vizsgálómódszernél késői kontrasztanyag-halmozás figyelhető meg, ugyanakkor AIP-ben a homogén, viszont PDCA esetén a heterogén halmozás jellemző, ami segíthet a differenciálásban.

(GRADE 2/C, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Az AIP néha körülírt massa formájában látható a CT- vagy MR-képeken. Ilyen esetekben a PDCA-tól való elkülönítés nagyon fontos, mivel ez inkább a rákra jellemző eltérés. Tokszerű gyűrű jelenléte AIP-re jellemző, amely mind a CT-, mind az MR-képeken látható lehet, a test és fark területén kifejezettebb és kifejezett fibrosist jelez. Dinamikus kontrasztos CT-vizsgálat során a korai, pancreaticus fázisban a kontrasztanyag a normális pancreas festi meg, a késői fázisban equilibrium alakul ki az intra- és extravascularis folyadékterekben. AIP esetében a fibrosis és a parenchymavesztés miatt késői kontraszthalmozás figyelhető meg. PDCA is késői halmozást mutat, azonban a kontraszteloszlás ebben az esetben heterogén, mivel a tumorban vérzés és nekrosis is előfordul [6]. Az MR-vizsgálatnál látható jellegzeteségeket a 2.5. pontnál említettük. A T2-súlyozott képe-

ken AIP esetén néha megfigyelhető, ahogy a pancreasvezeték a tumorszerű masszán áthalad. Ez a jel elkülöníti a PDCA-tól. A CT és az MRI AIP-ben néha az epehólyag és az epevezeték falának megvastagodását mutatja még egyértelmű stenosis hiányában is, viszont ezek a jelek ritkák PDCA esetén [6].

3.4. Milyen EUH-jelek hasznosak az AIP és a PDCA vagy a szokványos CP elkülönítésében?

AIP-ben a pancreas relatíve homogén, echószegény, benne vonalszerű vagy reticularis (kagylóhéjszerű) echódús fókuszokkal. Nem jellemzőek a CP-típusjelek, mint az inhomogén szerkezet, kalcifikáció, echódús ductusok. Körülírt massa esetén hasznos jelek az AIP PDCA-tól való elkülönítésében az echószegény szerkezet, vonalszerű vagy reticularis (kagylóhéjszerű) echódús fókuszok és a „vezetékpenetrációs jel”.

(GRADE 2B, teljes egyetértés)

Az EUH-FNA-nak diagnosztikus szerepe van a PDCA-tól való elkülönítésben.

(GRADE 1B, teljes egyetértés)

Megjegyzés: AIP-re jellemző típusos EUH-jel a homogén, echószegény szerkezet, amely gyulladással járó sejtes infiltráció következménye. CP-ben a pancreas szerkezete heterogén. Echódús területek mindkét kórképre jellemzőek, azonban AIP poszt-akut fázisában ezek az interlobularis fibrosis jeleként vonalszerűek vagy reticularisak/kagylóhéjszerűek. CP-ben lobulált a pancreas széle, a ductusok fala echódús, kalcifikáció és cysták is megfigyelhetők. Körülírt tumorszerű, echószegény képlet mind AIP, mind PDCA esetén előfordul, de a lienáris vagy reticularis echódús területek és a „vezetékpenetrációs jel” csak AIP-re jellemzők. Habár megnagyobbodott nyirokcsomók és vascularis invázió rákra jellemző, néha nehéz a két kórkép elkülönítése és EUH-FNA válik szükségesé. Az EUH-FNA a PDCA diagnosztikájában kitűnő módszer, azonban többnyire a kis mennyiségű minta miatt AIP igazolása ezzel a módszerrel nehéz [6, 40, 41, 42, 43, 44]. AIP szövettani diagnosztikájában viszonylag kis esetszámú (n = 14–44) retrospektív tanulmányok alapján trucutbiopsia vagy vastagabb FNA-tűk (22, 19 G) hasznosabbak [38, 45, 46, 47].

3.5. Milyen szövettani jelek hasznosak az AIP és a PDCA elkülönítésében?

A PDCA szövettani diagnózisának alapja a carcinomasejtek azonosítása. Azonban PDCA körül is gyakran észlelhető gyulladással járó reakció.

Neutrophil infiltráció, lymphocytapredomináns infiltráció kevés plazmasejttel és a kövér fibroblastok proliferációja sokkal gyakoribb PDCA-ban, de pusztán ezek alapján nem lehet differenciálni. Ritkán a PDCA körüli gyulladással járó reakció AIP-et utánozhat, illetve IgG₄-pozitív plazmasejtek is megfigyelhetők.

(GRADE 2C, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Carcinomasejtek szövettani kimutatása a PDCA diagnózisának alapja. Reszekátumból ez könnyű,

az EUH-FNA mintákból időnként nehezebb. Az EUH-FNA magas diagnosztikus pontossággal (88%), de alacsonyabb negatív prediktív értékkel (85%) bíró módszer, tehát negatív citológiai eredmény nem feltétlenül zárja ki rák jelenlétét [48]. A PDCA körül nagyon gyakori a gyulladással járó reakció, ami a biopsziák interpretálásánál óvatosságra int. A neutrophil infiltráció és oedema a lobulusokban, a fibroblastok proliferációja, lymphocytadomináns infiltráció plazmasejtek hiányával inkább jellemző a rákra, míg a plazmasejtes infiltráció inkább az AIP-re. A periductalis lymphoplasmacytás infiltráció és az obstruktív phlebitis ugyan típusos jelek AIP-ben, ezek azonban ritkán láthatók biopsziás mintákban [6].

3.6. Hogyan különíthető el az AIP-hez társuló szklerotizáló cholangitis (SC) a primer szklerotizáló cholangitistól (PSC) vagy epeúti tumoroktól?

Az AIP-hez társuló szklerotizáló cholangitis és a PSC, illetve epeúti tumorok közötti differenciáldiagnosztika magában foglalja a klinikai kép, a patológiai leletek és a képalkotó vizsgálatok (például UH, CT, MRI, ERCP, EUH) eredményeinek gondos elemzését.

(GRADE 2B, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Az AIP-hez gyakran társul epeúti szűkület. Ezt AIP-hez társuló szklerotizáló cholangitisként vagy IgG₄-asszociált szklerotizáló cholangitisként ismeri az irodalom. Ez típusosan a distalis (intrapancreaticus) choledochusra lokalizálódik, bár néha az epeútrendszer egyéb részei (is) érintettek. Megjelenhet hilaris stenosisként vagy többszörös intrahepaticus szűkületként is. A Nakazawa és munkatársai által javasolt felosztásban a cholangiographiás megjelenés alapján 4 típust különböztetünk meg, amelyet 36 beteg adatai alapján írtak le. Az 1-es típusban a stenosis kizárólag a choledochus distalis szakaszát érinti, ez a leggyakoribb (20/36 beteg). A 2-es típusban (8/36 beteg) az intra- és extrahepaticus epeutak is érintettek. A 2a altípusban (6/36) az intrahepaticus szűkületek kiterjedtek és praestenoticus tágulatok kísérik, míg a 2b altípusban (2/36) szintén kiterjedt intrahepaticus szűkületek láthatók, viszont dilatatio nélkül. Ez utóbbira a „hervadó fa” kifejezést is használják. A 3-as típusban (4/36) a stenosis a hilaris részt és a distalis choledochust, míg a 4-es típusban (4/36) kizárólag a hilaris részt érinti. Az 1-es típust elsősorban PDCA-tól és CP-től vagy distalis choledochustumortól, a 2-es típust elsősorban PSC-től, a 3-as és 4-es típust Klatskin-tumortól kell elkülöníteni [49, 50].

Van néhány jellegzetesség, ami eltérő PSC-ben és az IgG₄-asszociált SC-ben. Az utóbbira jellemző, hogy klinikailag a betegek idősebb férfiak és obstrukciós icterussal jár, a cholangiographiás képen a stenosis főként a choledochus distalis részén látható, vagy ha a proximálisabb epeutak érintettek (hilaris és intrahepaticus szakasz), akkor a szűkületek hosszúak egyszerű praestenoticus dilatációkkal. A szövettan az epeutakban az AIP-hez hasonló jeleket mutat, még a májbiopsziás mintákban is láthatók

IgG₄-pozitív plazmasejtek. Gyakran kíséri az epehólyag falának a megvastagodása.

Ezzel szemben a PSC-s betegek inkább fiatalok és gyakran IBD-vel társul. A cholangiographia rövid (1–2 mm-es) szűkületeket mutat, amelyek normális szakaszokkal váltakoznak, a kép gyöngyfűzérszerű, de úgynevezett „megmetszett fa” kinézettel is találkozhatunk és diverticulumszerű telődéstöbblet is ábrázolódhat. A szövettan az epeutakban a belső rétegek gyulladásos érintettségét mutatja, és IgG₄-pozitív sejtek jelenléte nem jellemző [7, 50].

Cholangiocarcinoma esetén egyszeri körülírt szűkület látható jelentős praestenotikus tágulattal, míg SC esetén multifokális szűkületek váltakoznak közel normális tágasságú területekkel. EUH-val cholangiocarcinoma esetén csak a stenotikus területen látható körülírt, egyenetlen kontúrú falmegvastagodás. Ezzel szemben SC-ben szimmetrikus, körkörös, homogén, éles kontúrú falmegvastagodás a jellegzetes.

4. Terápia

4.1. Melyek a szteroidkezelés indikációi AIP-ben?

AIP-ben a szteroidkezelés indikációi a betegség okozta tünetek, úgymint obstrukciós icterus, hasi fájdalom, hátfájdalom és az extrapancreaticus laesiók.

(GRADE 1B, teljes egyetértés)

Megjegyzés: A korábban említett nemzetközi multicentrikus vizsgálatban (l. 1.6. pont!) a sárgaság volt a leggyakoribb indikáció (63%) 1-es típus esetén, míg hasi fájdalom (64%) és IBD (48%) a 2-es típusban [17].

Megemlítendő, hogy szteroidkezelés nélkül is gyógyult az AIP-betegek egy része, de kisebb arányban, mint kezeléssel. Kis esetszámú japán retro- és prospektív obszervációs tanulmányokban 10–24%-os spontán remissziós arányról számoltak be [51, 52].

4.2. Hogyan alkalmazzuk a szteroidkezelést AIP-ben?

Mielőtt a szteroidkezelést megkezdենek, javasolt az obstrukciós icterust epeúti drenázs formájában, a diabetes mellitust a cukoranyagcsere kontrolljával kezelni. Remisszióindukcióra javasolt kezdő prednisolonadag 0,6 mg/kg/nap 2–4 hétig, majd ezt követően lehet leépíteni.

(GRADE 2B, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Mielőtt a szteroidkezelést megkezdենek, nagyon lényeges a PDCA vagy epeúti rák kizárása részletes kivizsgálással. Obstrukciós icterusszal járó esetekben endoszkópos vagy transhepaticus drenázs javasolt. Ismételt citológiai vizsgálat végzése, majd plasztikstentek implantációja javasolt. Az előbb említett nemzetközi, multicentrikus vizsgálatban icterusos 1-es típusú AIP-betegek 71%-ában történt epeúti stentelés. Enyhe icterus esetén nem szükséges epeúti drenázs. Diabetes mellitusos betegeknél a vércukorszintek rendezése javasolt a szteroid elindítása előtt. Japán és európai tanulmányokban a leggyakrabban alkalmazott szteroiddózis a 0,6

mg/kg/nap prednisolon volt, amivel 2–3 hónap alatt a megfelelő remisszió elérhető volt [7].

4.3. Hogyan építjük le a szteroidot?

A kezdő szteroidadag 2–4 hetes adását követően szteroidleépítést végzünk úgy, hogy 1–2 hetente 5 mg-mal csökkentjük a napi prednisolonadagot a klinikai tünetek, laboreredmények (májenzimek, IgG- vagy IgG₄-szintek) és ismételt képalkotó vizsgálatok (UH, CT, MRCP, ERCP stb.) eredményei alapján. A szteroidadagot 2–3 hónap alatt építjük le a fenntartó adagig.

(GRADE 2B, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Remisszió indukciójára a kezdő prednisolon dózis 2–4 hetes adása után a napi adagot csökkenteni kell 1–2 hetente 5 mg-mal a klinikai tünetek, laboreredmények és képalkotó vizsgálatok eredményeit figyelve egy fenntartó adagig, amely általában 2,5–5 mg/nap. Radiológiai javulás általában 1–2 hetes kezelés után észlelhető, így a terápia hatásosságát a kezelés megkezdése után 1–2 héttel célszerű ellenőrizni. Gyenge terápiás klinikai válasz minden esetben felveti PDCA lehetőségét és a diagnózist újraértékelése szükséges [7].

4.4. Szükséges-e fenntartó szteroidkezelés?

A relapsus megelőzésére fenntartó szteroidkezelés adása javasolt (2,5–5 mg/nap prednisolon 6–12 hónapon át).

(GRADE B, teljes egyetértés)

Megjegyzés: A korábban már említett, Japán 17 centrumának 459 AIP-betegét felölelő multicentrikus, retrospektív tanulmányban a betegek 82%-a (n=377) kapott fenntartó kezelést. Relapsus szignifikánsan ritkábban fordult elő a fenntartó kezelés alatt (23%, 63/273), mint a kezelés leállítása után (34%, 35/104; p<0,05) [21].

4.5. Mikor lehet a szteroidot leállítani?

A szteroidleállítás minden esetben a betegség aktivitásától függ. A fenntartó kezelés leállítását 3 éven belül végezzük, ha radiológiai és szerológiai javulást észlelünk.

(GRADE 2C, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Nincs konszenzus a szteroidkezelés hosszát illetően. Japán felmérés alapján a betegek döntő többsége 3 éven belül relabál. A visszaesés gyakoribb azon esetekben, ahol a kezelést 3 év után felfüggesztik, mint a fenntartó kezelés alatt. Ugyanakkor az AIP-betegek többnyire idősebbek, akik fokozottabban vannak kitéve a szteroid okozta mellékhatásoknak, mint az osteoporosisnak és a diabetes mellitusnak, így a szteroidkezelés leállítását 3 éven belül javasolt megkíséríteni azon esetekben, ahol radiológiai és szerológiai javulás van. A kezelés leállítása után a betegség aktivitásának felmérése és a betegek követése szükséges [7].

4.6. Hogyan kezeljük az AIP-relapsusokat?

A szteroid újakezdése vagy a dózisemelés hatékony az AIP-relapsusok kezelésében.

(GRADE 2B, teljes egyetértés)

Relapsus esetén a kezdeti szteroiddózisokkal ismét el lehet érni a remissziót, habár a leépítést lassabban kell végezni. Immunmoduláns szerek adását kell megfontolni szteroidrezisztencia esetén.

(GRADE 2C, teljes egyetértés)

Megjegyzés: A korábban említett japán multicentrikus tanulmányban a relabáló betegek 97%-ában (91/94 beteg) ismételt remissziót lehetett elérni a szteroiddózis emelésével [21]. A nemzetközi tanulmányban a relabáló 1-es típusú AIP-betegek 95%-ában (201/210) lehetett elérni szteroiddal a remissziót [17].

A Mayo Klinikáról származó tanulmányban szteroidkezelés mellett relabáló IgG₄-asszociált szklerotizáló cholangitises és AIP-betegek esetében számoltak be kedvező eredményekről az immunmoduláns szerek alkalmazásáról (2–2,5 mg/kg/nap azathioprin, vagy 1500 mg/nap mycophenolát-mofetil) kevés betegen (n=7) [53]. Randomizált, kontrollált tanulmányok szükségesek az immunmoduláns szerek alkalmazásával kapcsolatban.

Összefoglalás

Jelen tanulmányban a nemzetközi eredményeket és ajánlásokat figyelembe véve a HPSG EBM-alapú diagnosztikus és kezelési irányelvet fogalmazott meg magyar nyelven.

A szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy az irányelvek akkor hatékonyak, ha azok széles körben ismertek és a mindennapi klinikai munkában segítségül szolgálnak, azaz alkalmazzák őket. A HPSG tagjai készen állnak arra, hogy felkérés esetén konferenciákon, referálásokon, szimpóziumokon előadják a fent összeállított anyagot.

Ezen irányelvek támpontként azt a célt is szolgálják, hogy a napi gyakorlatban alkalmazott AIP kezelésében centrumonként és orvosonként ne legyenek nagy különbségek, és a betegség diagnosztikája és kezelése vonatkozásában javulást lehessen elérni ebben a ritka körképben is.

A konszenzuspaneltagjai ábécésorrendben: Altorjay István, Andorka Csilla, Bajor Judit, Bakos Ildikó, Balázs Anita, Balla Edit, Balla Zsolt, Banai János, Bene László, Bérces Julianna, Beró Mariann, Bocskay Bertalan, Bod Barnabás, Bodnár Zoltán, Czako László, Czelecz Judit, Czimmer József, Csekeő Ákos, Csiki Zoltán, Csintalan Zsófia, Csiszko Adrienn, Csozászki Noémi, Dán Katalin, Dékány Katalin, Demeter Pál, Dömötör András, Dubravcsik Zsolt, Erdei Ottilia, Fábíán György, Farkas Eszter, Farkas Gyula, Farkas Gyula Jr., Farkas Klaudia, Farkas Kornélia, Fazekas Ilona, Figler Mária, Gasztonyi Beáta, Gecse Krisztina, Gelley András, Gervain Judit, Gódi Szilárd, Góg Csaba, Golovics Petra Anna, Gurzó Zoltán, Guthy Ildikó, Gyökeres Tibor, Hágendorn Roland, Halász Adrienn, Hamvas József, Hardy Vajk, Hegyi Péter, Hersényi László, Hettmann Dóra, Horváth Miklós, Hritz István, Illés Anita, Izbéki Ferenc, Juhász Márk, Kahán Zsuzsanna, Kaszás Bálint, Katona Máté,

Kelemen Dezső, Ken Zsuzsanna, Kernács Zsuzsa, Kertész Péter, Kiss József, Koltai Éva, Kormányos Eszter, Kovács Ágota, Kovács-Megyesi András, Kui Balázs, Laczkó Dorottya, Ladányi Ágnes, Lakatos László, Lakatos Péter, Lásztity Natália, Lippai Gizella, Lovász Barbara Dorottya, Lőrincz Margit, Lövei Lajos, M. Tóth Melinda, Madácsy László, Madácsy Tamara, Makai Gábor, Maléth József, Marjai Tamás, Mármárosi István, Marosi Csilla, Mester Gábor, Miheller Pál, Móga Mónika, Molnár Béla, Molnár Csaba, Molnár Tamás, Nagy Ferenc, Németh Anna Mária, Németh Balázs, Novák János, Nyikos Orsolya, Oláh Attila, Palatka Károly, Pap Ákos, Papp János, Papp Róbert, Pár Gabriella, Párniczky Andrea, Patai Árpád, Rác Ferenc, Rakonczay Zoltán, Réthy Ildikó, Rubint Eszter, Sahin Péter, Sahin-Tóth Miklós, Salamon Ágnes, Santa Judit, Santa Tamás, Sarlós Patrícia, Schafer Eszter, Schnabel Róbert, Sebesi Judit, Sike Róbert, Sümegi János, Szabó Ella, Szabó Gábor, Szabó Imre, Szabó Krisztina, Szabóné Tamás Beatrice, Szalai Milán, Szalóki Tibor, Székely Anett, Székely György, Szentkereszty Zsolt, Szepes Attila, Szepes Zoltán, Szigeti Nóra, Szijártó Attila, Sziptner Bettina, Szita István, Szmola Richárd, Szolyka Tímea, Szócsné Fábíán Edina, Szőnyi Mihály, Szűcs Ákos, Takács Alajos Tamás, Takács Tamás, Takács Alajos, Topa Lajos, Tóth Csaba, Tóth G. Tamás, Tóth Lajos, Tóth Melinda, Varga Márta, Venglovecz Viktória, Veres Gábor, Vincze Áron, Wacha Judit, Wittmann Tibor.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: D. Zs., C. L.: Releváns irodalmi adatok beszerzése, áttekintése, lefordítása, az irányelvek megfogalmazása, korrekciója, konszenzustalálkozóra előkészítése, prezentációja, kézirat megszövegezése és javítása. M. Z., T. L.: A vonatkozó radiológiai és patológia rész konzultációja, korrekciója. H. P.: Az irányelvek és a kézirat áttekintése, korrekciója, kiegészítése, a konszenzustalálkozó megszervezése, lebonyolítása. F. Gy., H. I., K. D., L. N., O. A., P. Á., P. A., S. T. M., Sz. A., Sz. Zs., Sz. R., T. T.: Az irányelvek és a kézirat áttekintése, korrekciós javaslatok megfogalmazása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Sarles, H., Sarles, J. C., Muratore, R., et al.: Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas – an autonomous pancreatic disease? *Am. J. Dig. Dis.*, 1961, 6, 688–698.
- [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, 40(7), 1561–1568.

- [3] Nishimori, I., Tamakoshi, A., Otsuki, M.: Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J. Gastroenterol.*, 2007, 42(Suppl 18), 6–8.
- [4] Shimosegawa, T., Chari, S. T., Frulloni, L., et al.: International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*, 2011, 40(3), 352–358.
- [5] Okazaki, K., Kawa, S., Kamisawa, T., et al.: Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013. I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J. Gastroenterol.*, 2014, 49(4), 567–588.
- [6] Kawa, S., Okazaki, K., Kamisawa, T., et al.: Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013. II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *J. Gastroenterol.*, 2014, 49(5), 765–784.
- [7] Kamisawa, T., Okazaki, K., Kawa, S., et al.: Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013. III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J. Gastroenterol.*, 2014, 49(6), 961–970.
- [8] Czakó, L., Gyökeres, T., Tópa, L., et al.: Autoimmune pancreatitis in Hungary: a multicenter nationwide study. *Pancreatology*, 2011, 11(2), 261–267.
- [9] Czakó, L.: Autoimmune pancreatitis: an underdiagnosed disorder in Hungary? [Autoimmun pancreatitis: Magyarországon aluldiagnosztizált kórkép?] *Lege Artis Med.*, 2006, 16(6), 505–510. [Hungarian]
- [10] Czakó, L., Hegyközi, É., Pálincás, A., et al.: Autoimmune pancreatitis: functional and morphological recovery after steroid therapy. *World J. Gastroenterol.*, 2006, 12(11), 1810–1812.
- [11] O'Reilly, D. A., Malde, D. J., Duncan, T., et al.: Review of the diagnosis, classification and management of autoimmune pancreatitis. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.*, 2014, 5(2), 71–78.
- [12] Notohara, K., Burgart, L. J., 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.
- [13] Chari, S. T., Kloppel, G., Zhang, L., et al.: *Autoimmune Pancreatitis International Cooperative Study Group (APICS)*: Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas*, 2010, 39(5), 549–554.
- [14] Kanno, A., Nishimori, I., Masamune, A., et al.: Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan. *Pancreas*, 2012, 41(6), 835–839.
- [15] Ko, S. B., Mizuno, N., Yatabe, Y., et al.: Corticosteroids correct aberrant CFTR localization in the duct and regenerate acinar cells in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*, 2010, 138(5), 1988–1996.
- [16] Tanaka, S., Kobayashi, T., Nakanishi, K., et al.: Corticosteroid-responsive diabetes mellitus associated with autoimmune pancreatitis. *Lancet*, 2000, 356(9233), 910–911.
- [17] Hart, P. A., Kamisawa, T., Brugge, W. R., et al.: Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut*, 2013, 62(12), 1771–1776.
- [18] Nishino, T., Toki, F., Oyama, H., et al.: Long-term outcome of autoimmune pancreatitis after oral prednisolone therapy. *Intern. Med.*, 2006, 45(8), 497–501.
- [19] Hirano, K., Tada, M., Isayama, H., et al.: Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut*, 2007, 56(12), 1719–1724.
- [20] Kamisawa, T., Okamoto, A.: Prognosis of autoimmune pancreatitis. *J. Gastroenterol.*, 2007, 42(Suppl 18), 59–62.
- [21] Kamisawa, T., Shimosegawa, T., Okazaki, K., et al.: Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*, 2009, 58(11), 1504–1507.
- [22] Okazaki, K.: Autoimmune pancreatitis: etiology, pathogenesis, clinical findings and treatment. The Japanese experience. *JOP*, 2005, 6(Suppl. 1), 89–96.
- [23] Okazaki, K., Uchida, K., Ohana, M., et al.: Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology*, 2000, 118(3), 573–581.
- [24] Kamisawa, T., Egawa, N., Nakajima, H., et al.: Comparison of radiological and histological findings in autoimmune pancreatitis. *Hepatogastroenterology*, 2006, 53(72), 953–956.
- [25] Muraki, T., Ozaki, Y., Hamano, H., et al.: Ultrasonographic diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Biliary Tract Pancreas, Tan to Sui.*, 2005, 26, 711–716.
- [26] Irie, H., Honda, H., Baba, S., et al.: Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristics. *Am. J. Roentgenol.*, 1998, 170(5), 1323–1327.
- [27] Suzuki, K., Itoh, S., Nagasaka, T., et al.: CT findings in autoimmune pancreatitis: assessment using multiphase contrast-enhanced multisection CT. *Clin. Radiol.*, 2010, 65(9), 735–743.
- [28] Ishigami, K., Tajima, T., Nishie, A., et al.: MRI findings of pancreatic lymphoma and autoimmune pancreatitis: a comparative study. *Eur. J. Radiol.*, 2010, 74(3), e22–e28.
- [29] Toki, F., Kozu, T., Oi, I.: An usual type of chronic pancreatitis showing diffuse narrowing of the entire main pancreatic duct on ERCP. A report of four cases. *Endoscopy*, 1992, 24, 640.
- [30] Wakabayashi, T., Kawaura, Y., Satomura, Y., et al.: Clinical and imaging features of autoimmune pancreatitis with focal pancreatic swelling or mass formation; comparison with so-called tumor-forming pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Am. J. Gastroenterol.*, 2003, 98(12), 2679–2687.
- [31] Nakazawa, T., Ohara, H., Sano, H., et al.: Difficulty in diagnosing autoimmune pancreatitis. *Gastrointest. Endosc.*, 2007, 65(1), 99–108.
- [32] Nishino, T., Oyama, H., Toki, F., et al.: Differentiation between autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma based on endoscopic retrograde cholangiopancreatography findings. *J. Gastroenterol.*, 2010, 45(9), 988–996.
- [33] Kamisawa, T., Imai, M., Yui Chen, P., et al.: Strategy for differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Pancreas*, 2008, 37(3), e62–e67.
- [34] Horiuchi, A., Kawa, S., Hamano, H., et al.: ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest. Endosc.*, 2002, 55(4), 494–499.
- [35] Nishino, T., Toki, F., Oyama, H., et al.: Biliary tract involvement in autoimmune pancreatitis. *Pancreas*, 2005, 30(1), 76–82.
- [36] Nakazawa, T., Ohara, H., Sano, H., et al.: Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest. Endosc.*, 2004, 60(6), 937–944.
- [37] Hirano, K., Shiratori, Y., Komatsu, Y., et al.: Involvement of the biliary system in autoimmune pancreatitis: a follow-up study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2003, 1(6), 453–464.
- [38] Kanno, A., Ishida, K., Hamada, S., et al.: Diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS-FNA by using a 22-gauge needle based on the International Consensus Diagnostic Criteria. *Gastrointest. Endosc.*, 2012, 76(3), 594–602.
- [39] Ghazale, A., Chari, S. T., Smyrk, T. C., et al.: Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am. J. Gastroenterol.*, 2007, 102(8), 1646–1653.
- [40] Hoki, N., Mizuno, N., Sawaki, A., et al.: Diagnosis of autoimmune pancreatitis using endoscopic ultrasonography. *J. Gastroenterol.*, 2009, 44(2), 154–159.
- [41] Deshpande, V., Mino-Kenudson, M., Brugge, W. R., et al.: Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of autoimmune pancreatitis: diagnostic criteria and pitfalls. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2005, 29(11), 1464–1471.

- [42] Williams, D. B., Sahai, A. V., Aabakken, L., et al.: Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single centre experience. *Gut*, 1999, 44(5), 720–726.
- [43] Eloubeidi, M. A., Chen, V. K., Eltoun, I. A.: Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of patients with suspected pancreatic cancer: diagnostic accuracy and akute and 30-day complications. *Am. J. Gastroenterol.*, 2003, 98(12), 2663–2668.
- [44] Mizuno, N., Bhatia, V., Hosoda, W., et al.: Histological diagnosis of autoimmune pancreatitis using EUS-guided trucut biopsy: a comparison study with EUS-FNA. *J. Gastroenterol.*, 2009, 44(7), 742–750.
- [45] Ishikawa, T., Itoh, A., Kawashima, H., et al.: Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in the differentiation of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *World J. Gastroenterol.*, 2012, 18(29), 3883–3888.
- [46] Mizuno, N., Bhatia, V., Hosoda, W., et al.: Histological diagnosis of autoimmune pancreatitis using EUS-guided trucut biopsy: a comparison study with EUS-FNA. *J. Gastroenterol.*, 2009, 44(7), 742–750.
- [47] 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(3), 316–322.
- [48] Czakó, L., Dubravcsik, Z., Gasztanyi, B., et al.: The role of endoscopic ultrasound in the diagnosis and therapy of gastrointestinal disorders. [Az endoszkópos ultrahang alkalmazása a gastrointestinalis betegségek diagnosztikájában és terápiájában.] *Orv. Hetil.*, 2014, 155(14), 526–540. [Hungarian]
- [49] Nakazawa, T., Ohara, H., Sano, H., et al.: Schematic classification of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis by cholangiography. *Pancreas*, 2006, 32(2), 229.
- [50] Ohara, H., Okazaki, K., Tsubouchi, H., et al.: Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.*, 2012, 19(5), 536–542.
- [51] Wakabayashi, T., Kawaura, Y., Satomura, Y., et al.: Long-term prognosis of duct-narrowing chronic pancreatitis: strategy for steroid treatment. *Pancreas*, 2005, 30(1), 31–39.
- [52] 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), 234–238.
- [53] Ghazale, A., Chari, S. T., Zhang, L., et al.: Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology*, 2008, 134(3), 706–715.

(Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport,
 Szeged, Korányi fasor 8–10., 6720
 e-mail: hpsg.info@gmail.com)