

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Autoimmunpankreatitis

Tribl B

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2004; 2 (4), 16-18

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pacherneegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Autoimmunpankreatitis

B. Tribl

Die Bezeichnung „Autoimmunpankreatitis“ (AIP) definiert ein relativ neues Syndrom klinischer und histologischer Befunde. Ultraschall, Computertomographie (CT), Magnetresonananz (MRI) zeigen das Pankreas diffus oder umschrieben vergrößert. Der umschriebene Befall des Pankreaskopfes mit Stenose des Pankreas- und Gallengangs erfordert eine differentialdiagnostische Abgrenzung zum Pankreaskarzinom. Hypergammaglobulinämie, Erhöhung von Serum-IgG4, IgG4-hältige Immunkomplexe und positive Antikörper wie ANA, Anti-Laktoferrin-AK, Anti-Carboanhydrase-II-AK und positiver Rheumafaktor werden oft beobachtet. Histologisch bestehen fibrotische Veränderungen mit entzündlicher Infiltration der interlobulären Gänge durch Lymphozyten und Plasmazellen. Die infiltrierenden Lymphozyten sind v.a. CD8⁺- und CD4⁺-T-Lymphozyten, geringer B-Lymphozyten. Die Diagnosestellung erfolgt durch eine Kombination von Symptomen, Laboraten und Befunden bildgebender Verfahren. Symptome, Laborbefunde und morphologische Befunde sprechen bei den meisten Patienten auf Kortikosteroidtherapie an.

The term „autoimmune pancreatitis“ (AIP) has been used to define a relatively new syndrome of clinical and histologic findings. Ultrasound, computed tomography (CT) and MRI show a focal or diffuse enlargement of the pancreas. Focal AIP of the head that involves the pancreatic and distal common bile duct needs differentiation from pancreatic carcinoma. Hypergammaglobulinemia, elevation of serum IgG4, IgG4-containing immune complexes and a number of antibodies as antinuclear antibodies, antibodies against lactoferrin, carbonic anhydrase type II, and rheumatoid factors can be found. Histologic features are fibrosis with lymphoplasmacytic infiltration of interlobular ducts. The majority of lymphocytes are CD8⁺ and CD4⁺-T-lymphocytes, B-lymphocytes are less frequent. Diagnosis of AIP is made by a combination of symptoms, laboratory and morphological findings. Symptoms, laboratory and morphological findings in most patients appear to respond to steroid treatment. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2004; 2 (4): 16–18.**

In Analogie zu Autoimmunerkrankungen von Organen wie Leber und Schilddrüse wurde seit langem auch eine autoimmunbedingte Pankreatitis postuliert [1, 2]. Eine Reihe von Fallberichten und kleinen Patientenserien wurden unter verschiedenen Begriffen wie „lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis“, „nonalcoholic duct-destructive chronic pancreatitis“ und „chronic sclerosing pancreatitis“ veröffentlicht. In den letzten Jahren hat sich der 1995 von Yoshida geprägte Begriff „Autoimmunpankreatitis“ etabliert [3]. Diese kurze Übersicht behandelt die klinischen, morphologischen und pathologischen Charakteristika dieses neuen Krankheitsbildes, dessen Pathogenese noch ungeklärt ist.

Klinische Symptomatik

AIP ist eine seltene Erkrankung, deren Inzidenz, Prävalenz und ethnische Verteilung unbekannt ist. Die Mehrzahl der berichteten Fälle stammt aus Japan: in Serien mit chronischer Pankreatitis wurde die AIP zwischen 0,2% und 6,3% der Fälle als Ursache berichtet [4, 5]. Die Datenlage im Westen ist noch spärlicher. 10% einer kleinen Serie von 20 Patienten mit idiopathischer Pankreatitis wurden als AIP identifiziert [6]. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (Ratio 2:1). Das Manifestationsalter liegt meist im mittleren bis höheren Lebensalter, es wurden aber auch Fälle im Alter unter 20 Jahren beschrieben.

Die klinische Symptomatik ist variabel. Viele Patienten leiden unter abdominellen Beschwerden und Schmerzen über Wochen bis Monate, sie können aber auch schmerzfrei sein. Heftige Attacken wie bei akuter Pankreatitis sind selten. Ein Drittel der Patienten verliert Gewicht. Diabetes mellitus, meist Typ II, besteht bei ca. 50% der Patienten. Bei AIP-Patienten mit Typ I-Diabetes konnten Antikörper gegen Inselzellen nachgewiesen werden [7]. Ein Ikterus infolge extrahepatischer Cholestase ist ein Hauptsymptom der AIP und bei 70–80% der Patienten zu finden. Da-

durch entsteht häufig der klinische Verdacht auf ein Pankreaskarzinom, der oft auch noch durch die Ergebnisse bildgebender Verfahren (siehe dort) weiter gestützt wird. Die postoperative Analyse von 1.287 Patienten, die wegen der Diagnose eines Pankreaskarzinoms eine Pankreasresektion hatten, ergab in 2,4% der Fälle eine AIP [8].

Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen

AIP tritt in 2/3 der Fälle isoliert auf (primäre AIP), bei einem Drittel der Patienten besteht eine Assoziation mit einer anderen autoimmunbedingten Erkrankung wie Sjögren-Syndrom, primär biliäre Zirrhose, primär sklerosierende Cholangitis, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa, systemischem Lupus erythematoses, Retroperitonealfibrose, Thyreoiditis-Hashimoto und auch in Kombinationen dieser Erkrankungen [9–11] (sekundäre AIP). Bei manchen Patienten können die Symptome dieser Erkrankungen gegenüber der AIP im Vordergrund stehen [12].

Das Sjögren-Syndrom ist die häufigste assoziierte Autoimmunerkrankung. Diese auch als systemische Exokrinopathie bezeichnete Kombination tritt am häufigsten bei Frauen auf, im Gegensatz zur AIP ohne Sjögren-Syndrom, bei der eine Prädominanz der Männer besteht [3].

Entzündliche und sklerosierende Veränderungen des distalen Ductus choledochus und z. T. auch der Gallenblase bestehen häufig. Wegen der bestehenden Ähnlichkeit zu extrahepatischen Veränderungen der PSC wurde eine Beziehung zwischen PSC und AIP diskutiert. Im Gegensatz zur PSC finden sich jedoch keine Veränderungen der intrahepatischen Gallenwege. Darüber hinaus sprechen die mit AIP assoziierten Gallenwegsveränderungen auf Steroide an [13, 14].

Pathologie der AIP

Die AIP kann auf einen Abschnitt des Pankreas limitiert sein, am häufigsten im Kopf oder seltener im Corpus und der Cauda, oder aber auch das ganze Organ diffus betreffen. Das Pankreas ist dann umschrieben induziert („mass-forming“) oder diffus aufgetrieben („sausage-like“).

Eingelangt am 26.01.2004, angenommen nach Revision am: 26.03.2004

Korrespondenzadresse: Dr. med. Barbara Tribl, Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Abt. f. Gastroenterologie und Hepatologie, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: Barbara.Tribl@akh-wien.ac.at

Histologisch kann zwischen charakteristischen, d. h. die Diagnose sichernden, und fakultativen Veränderungen unterschieden werden [15]. Charakteristisch ist eine entzündliche Infiltration der interlobulären Gänge mit Lymphozyten und Plasmazellen. Das zelluläre Infiltrat kann subepithelial, im Stroma der Wand oder aber auch diffus in allen Schichten und im angrenzenden Bindegewebe sein. Das Lumen der infiltrierten Gänge wird durch Narben- und Ödembildung eingeengt. Immunzytochemische Typisierung des Infiltrats zeigt vor allem CD8+- und CD4+-T-Lymphozyten, geringer B-Lymphozyten. Fakultativ enthält das Infiltrat auch eosinophile und neutrophile Granulozyten, die Schädigung des Gangepithels und die Inflammation der Gänge ist variabel. Fakultativ findet sich eine Vaskulitis. Das Ausmaß der Atrophie von Azinuszellen, der Narbenbildung und der entzündlichen Infiltration der Läppchen ist variabel. Das Epithel der Gänge kann bei manchen Patienten intakt bleiben, bei anderen wiederum findet man eine Infiltration des Epithels bis ins Lumen. Die Fibrose kann perilobulär bleiben, aber erstreckt sich meist auch in die Läppchen und führt zu Azinuszellatrophie.

Charakteristisch ist das Fehlen von Pseudozysten, von Verkalkungen in den Gängen und von Fettnekrosen [15].

Laborchemische Befunde

AIP-Patienten haben meist erhöhte Serumwerte für Amylase und Lipase. Bei AIP im Kopfbereich mit distaler Stenose des Ductus choledochus finden sich Erhöhungen der Cholestaseparameter und der Transaminasen. CA 19-9 kann auch erhöht sein [9].

Die Assoziation mit Autoimmunerkrankungen legt einen gemeinsamen Pathomechanismus bzw. ein gemeinsames Autoantigen nahe. Unter den bei AIP nachgewiesenen Autoantikörpern finden sich am häufigsten antinukleäre Antikörper (ANA), gefolgt von Antikörpern gegen Laktoferrin (LF), Carboanhydrase II (CA-II) und Rheumafaktor (RF) [16]. Laktoferrin und Carboanhydrase II werden auf spezialisierten sekretorischen Epithelien von Speicheldrüsen, Gallengängen, Nierentubuli und Pankreas exprimiert. Der Nachweis dieser Antikörper kann zur Differentialdiagnose gegenüber Pankreaskarzinom beitragen, ist aber nicht pathognomonisch für AIP.

Weiters charakteristisch für die AIP ist eine Erhöhung der Serumspiegel von γ -Globulin und/oder IgG. Zur Differenzierung der AIP gegenüber anderen Pankreaserkrankungen hat sich bislang die Bestimmung von IgG4 im Serum als der aussagekräftigste Parameter erwiesen. Diese Subklasse von IgG- und IgG4-hältigen Immunkomplexen sind bei AIP deutlich erhöht und weisen eine Korrelation zur Krankheitsaktivität auf [12]. Erhöhungen von IgG4 werden auch bei atopischer Dermatitis, Asthma und einigen parasitären Erkrankungen beobachtet, stellen aber kein differentialdiagnostisches Problem dar. IgG4-Erhöhungen wurden bei Patienten mit Pankreaskarzinom, chronischer Pankreatitis, primär biliärer Zirrhose und primär sklerosierender Cholangitis nicht gefunden [12].

Bildgebende Verfahren

Im Ultraschall stellt sich eine segmentale AIP ähnlich wie ein Pankreaskarzinom als echoarme Raumforderung dar. Zusätzlich können diese v. a. im Pankreaskopf gelegenen

Läsionen einen unscharfen Rand haben. Parallel dazu zeigt das CT eine umschriebene oder diffuse Vergrößerung des Pankreas mit verminderter Dichte [17]. Nach Kontrastmittelgabe findet sich um diese Areale mit niedriger Dichte eine Kontrastmittelverstärkung, die den Eindruck einer Kapsel entstehen läßt. Ein ähnliches Phänomen findet sich in der MRI: ein hypointenser Rand in T1 gewichteten Sequenzen und ein verzögertes Enhancement während der dynamischen MRI [17].

AIP kann im PET-Scan mit Applikation von F18-2-Deoxyglukose eine intensive Aufnahme des Tracers zeigen. Daher ist der PET-Scan zur Differenzierung gegenüber dem Pankreaskarzinom nicht aussagekräftig [18]. In der ERCP findet sich eine diffuse oder umschriebene Verengung des Pankreasganges und fakultativ eine Stenosierung des Gallenganges im Kopfbereich, die auf Kortikosteroidtherapie reversibel sind [5, 19]. Eine konzentrische Verdickung des Gallenganges wurde als AIP-spezifisches Merkmal im endoskopischen Ultraschall (EUS) beschrieben [20]. Zur Aussagekraft einer mit EUS-gezielter Feinnadelaspiration gewonnenen Zytologie liegt noch keine systematische Untersuchung vor.

Therapie

Patienten mit Gallengangsstenose und Cholangitis benötigen in der Akutphase eine endoskopische oder perkutane transhepatische Gallengangsdrainage. Steroidtherapie ist in der Regel effektiv zur Therapie der Pankreasgang- und Gallengangsstenose [21]. Empfohlen ist eine orale Prednisolontherapie mit einer Anfangsdosis von 50–75 mg/d und wöchentlicher stufenweiser Reduktion der Dosis. Patienten sprechen klinisch mit Abnahme der Schmerzsymptomatik und des Ikterus an. Kortikosteroide können auch die Insulinsekretion und den Glukosestoffwechsel verbessern [4].

Wegen der oft bestehenden Differentialdiagnose eines Pankreaskarzinoms ist eine Kontroll-ERCP zur Evaluierung des Therapieerfolgs 4–6 Wochen nach Therapiebeginn empfohlen (Abb. 1). Nur wenige Patienten benötigen eine niedrige Prednisolonerhaltungsdosis. Systematische Langzeituntersuchungen liegen nicht vor; einzelne Patienten wurden über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 5 Jahren verfolgt – Pankreaskarzinome wurden nicht beobachtet [21].

Zusammenfassung

Die AIP stellt ein seltenes Krankheitsbild mit gutem Ansprechen auf Kortikosteroidtherapie dar. Untersuchungen der letzten Jahre haben zur klinischen, morphologischen

Tabelle 1: Charakteristische Befunde bei Autoimmunpankreatitis (nach [21])

- Erhöhte Serumspiegel von γ -Globulin, IgG oder IgG4
- Positiver Nachweis von Autoantikörpern
- Diffuse Vergrößerung des Pankreas
- In der ERCP: diffuse irreguläre Einengung des Ductus pancreaticus und fallweise Stenosierung des distalen Ductus choledochus in der ERCP
- Fibrotische Veränderungen mit lymphozytärer Infiltration
- Asymptomatischer oder nur mild symptomatischer Verlauf, meist ohne akute Pankreatitis-Attacken
- Selten Verkalkungen oder Pseudozystenbildung
- Gelegentlich Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen
- Gutes Ansprechen auf Steroidtherapie

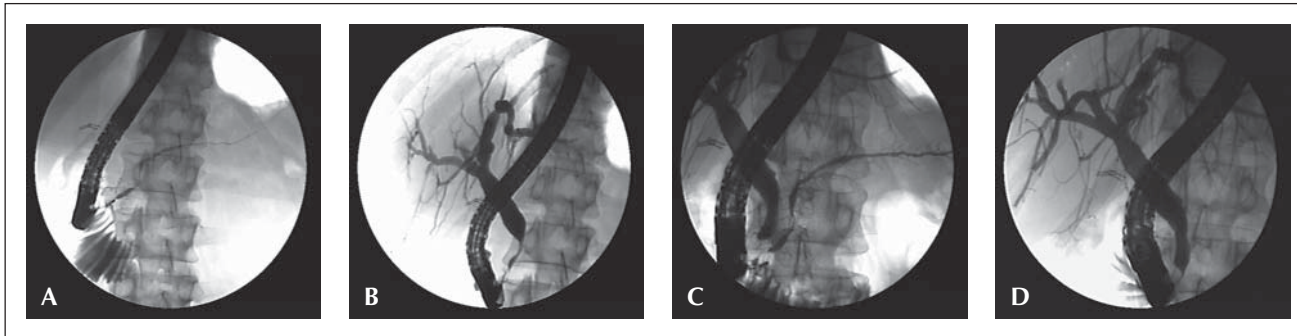


Abbildung 1: Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP) vor (A, B) und nach 6 Wochen Kortikoidtherapie bei Autoimmunpankreatitis (C, D). Der Pankreasgang ist diffus verengt (A), der Gallengang zeigt eine Stenosierung im Bereich des Pankreas Kopfes (B). Nach 6-wöchiger Therapie finden sich keine Veränderungen am Pankreasgang (C), die Stenosierung des distalen Gallengangs ist rückgebildet (D).

und laborchemischen Charakterisierung beigetragen. Zunehmendes Wissen über dieses Krankheitsbild wird die Zahl klinisch diagnostizierter Patienten ansteigen lassen und die Zahl der Resektionen verringern.

Literatur:

1. Ball WP, Baggenstoss AH, Barga JA. Pancreatic lesions associated with chronic ulcerative colitis. *Arch Pathol* 1950; 50: 347–58.
2. Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guieu C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas – an autoimmune pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961; 6: 688–98.
3. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality: proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561–8.
4. Tanaka S, Kobayashi T, Nakanishi K, Okubo M, Murase T, Hashimoto M, Takeuchi K. Corticosteroid-responsive diabetes mellitus associated with autoimmune pancreatitis. *Lancet* 2000; 356: 910–1.
5. Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Hayama M, Ota H, Kiyosawa K. ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 494–9.
6. Varadarajulu S, Cotton PB. Autoimmune pancreatitis: is it relevant in the west? *Gastroenterology* 2003; 125: 1557.
7. Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut* 2002; 51: 1–4.
8. Weber SM, Cubukcu-Dimopulo O, Palesty JA, Suriawinata A, Klimstra D, Brennan MF, Conlon K. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 129–37.
9. Hardacre JM, Iacobuzio-Donahue CA, Sohn TA, Abraham SC, Yeo CJ, Lillemoe KD, Choti MA, Campbell KA, Schulick RD, Hruban RH, Cameron JL, Leach SD. Results of pancreaticoduodenectomy for lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Ann Surg* 2003; 237: 853–89.
10. Taniguchi T, Tanio H, Seko S, Nishida O, Inoue F, Okamoto M, Ishigami S, Kobayashi H. Autoimmune pancreatitis detected as a

mass in the head of the pancreas without hypergammaglobulinemia, which relapsed after surgery: case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1465–71.

11. Uchida K, Okazaki K, Asada M, Yazumi S, Ohana M, Chiba T, Inoue T. Case of chronic pancreatitis involving an autoimmune mechanism that extended to retroperitoneal fibrosis. *Pancreas* 2003; 26: 92–4.
12. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaïdo T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732–8.
13. Kuroiwa T, Suda T, Takahashi T, Hirono H, Natsui M, Motoyama H, Nomoto M, Aoyagi Y. Bile duct involvement in a case of autoimmune pancreatitis successfully treated with an oral steroid. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1810–6.
14. Kojima E, Kimura K, Noda Y, Kobayashi G, Itoh K, Fujita N. Auto-immune pancreatitis and multiple bile duct strictures treated effectively with steroid. *J Gastroenterol* 2003; 38: 603–7.
15. Klöppel G, Luttges J, Lohr M, Zamboni G, Longnecker D. Auto-immune pancreatitis: pathological, clinical, and immunological features. *Pancreas* 2003; 27: 14–9.
16. Okazaki K. Clinical relevance of autoimmune-related pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 365–78.
17. Irie H, Honda H, Baba S, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Tajima T, Jimi M, Sumii T, Masuda K. Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristics. *Am J Roentgenol* 1998; 170: 1323–7.
18. Higashi T, Saga T, Nakamoto Y, Ishimori T, Fujimoto K, Doi R, Imamura M, Konishi J. Diagnosis of pancreatic cancer using fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET) – usefulness and limitations in „clinical reality“. *Ann Nucl Med* 2003; 17: 261–79.
19. Kojima E, Kimura K, Noda Y, Kobayashi G, Itoh K, Fujita N. Auto-immune pancreatitis and multiple bile duct strictures treated effectively with steroid. *J Gastroenterol* 2003; 38: 603–7.
20. Hyodo N, Hyodo T. Ultrasonographic evaluation in patients with autoimmune-related pancreatitis. *J Gastroenterol* 2003; 38: 1155–61.
21. Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, Smyrk TC, Okazaki K, Frulloni L, Cavallini G. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas* 2003; 27: 1–13.



Dr. med. Barbara Tribl

Geboren 1962 in Wien. Medizinstudium an der Universität Wien, 1987 Promotion zum Doktor der gesamten Heilkunde. Danach Tätigkeit an der Universitätskinderklinik und der I. Universitätsklinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Wien. 1988–1992 Turnusausbildung mit Erlangung des *Ius practicandi* und anschließend Notarztstätigkeit am Krankenhaus Scheibbs. 1992–1997 Fachausbildung Innere Medizin an der Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Wien. Seit 2000 Zusatzfacharzt für Gastroenterologie und Hepatologie. November 2000 bis April 2002: Charlotte Bühler-Stipendium des Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Thema: Dysfunktion des Pankreas in der Sepsis). Forschungsaufenthalt bei Professor William J. Sibbald am Sunnybrook and Womens College Health Sciences Centre der Universität Toronto, Kanada. Zusammenarbeit mit Professor Christopher G. Ellis am Lawson Health Research

Institute and Department of Medical Biophysics an der University of Western Ontario in London, Kanada. Derzeit tätig an der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Wien.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)