A KRÓNIKUS PANCREATITIS IMMUNOLÓGIAI ÉS DIABETOLÓGIAI VONATKOZÁSAI

Ph. D. értekezés tézisei

Dr. Terzin Viktória

Témavezető:

Dr. habil. Czakó László

SZTE I. Sz. Belgyógyászati Klinika

Szeged

2012

1. BEVEZETÉS

Az autoimmun pancreatitis (AIP) a krónikus pancreatitis (KP) egy speciális, egyre gyakrabban felismerésre kerülő formája. Klinikai, morfológiai, szerológiai, radiológiai és szövettani jellegzetességei terén jelentősen különbözik az egyéb etiológiájú KP-től. A kórkép ritka, a KP-k 5-10%-át teszi ki. A betegség prevalenciája japán felmérés alapján 0,8 eset/100000 lakos, de ennél valószínűleg gyakoribb, mivel a betegség ismerete és a diagnózis ismérvei még hiányosak. Az AIP leggyakrabban az 50 év feletti férfiak betegsége.

Immunológialag a betegek 43%-ában a szérum gamma-globulin-, 62-80%-ában a szérum immunglobulin G (IgG)-, 68-92%-ában pedig a szérum IgG4-szint emelkedett. Ezen kívül az esetek 40-64%-ában antinukleáris antitestek vannak jelen, míg 25%-ban reumafaktor-pozitivitás figyelhető meg.

A szövettani kép alapján az AIP-nek két típusát különböztetjük meg: az 1-es és 2-es típusú AIP-t. Az 1-es típusú, vagy más néven lymphoplasmocytás sclerotizáló pancreatitis (LPSP) jellemzője a periductalis lymphoplasmocytás beszűrődés, örvénylő fibrosis, obliteratív phlebitis, valamint az IgG4-pozitív plazmasejtek jelenléte. Az LPSP gyakran egy IgG4-asszociált betegség hasnyálmirigy-manifesztációja, az esetek 40-50%-ában ilyenkor más szervi (például nyálmirigy, epeút, vastagbél, retroperitoneum, nyirokcsomó, vese) érintettség is előfordul. A 2-es típusú AIP-t más néven idiopathias ductuscentrikus pancreatitisnek (IDCP-nek) vagy granulocytás epithelsejt laesioval (GEL-lel) társuló pancreatitisnek nevezzük, szövettani jellemzője, hogy a közepes és kisméretű ductusok epithelsejtjeit neutrophil granulocyták árasztják el, ezáltal károsítva a hámsejteket és eltömeszelve a vezeték lumenét.

Az AIP-re jellemző immunológiai és szövettani eltérések valamint a szteroidra adott kielégítő válasz a betegség kialakulásának autoimmun mechanizmusát sejteti.

Az exokrin és endokrin hasnyálmirigy anatómiailag és funkcionálisan is szorosan kapcsolódik egymással, így a KP-hez társuló exokrin állománykárosodás következtében endokrin funkcióvesztés is kialakul, ezáltal okozva pancreatogen diabetes mellitust (DM). A DM 30 és 83% közötti gyakorisággal fordul elő KP-ben, és általánosságban elmondható, hogy az exokrin pancreas betegségei a DM kialakulásának kb. 8%-áért tehetők felelőssé. A boncolási adatok alapján azonban a KP prevalenciája magasabb, mint ahogyan azt korábban gondoltuk, így a KP talaján kialakuló DM is gyakoribb kórkép lehet. Ez a feltételezés megmagyarázza, hogy a cukorbetegség mért társul olyan gyakran az exokrin hasnyálmirigy elégtelenségével.

Mivel a pancreatogen DM mind patomechanizmusában, mind klinikai jellemzőit tekintve eltér az 1-es és 2-es típusú DM-től, a betegség kezeléséhez különböző szempontokat kell figyelembe vennünk. A kórkép terápiájával kapcsolatban azonban még nincs konszenzus.

2. CÉLKITŰZÉSEK

1. A Magyarországon diagnosztizált AIP-esetek klinikai jellegzetességeinek, laboratóriumi és morfológiai jellemzőinek, extrapancreaticus manifesztációjának összegyűjtése, a terápiára adott válasz megfigyelése, a betegség magyar populációban észlelt előfordulási gyakoriságának leírása.
2. Az AIP autoimmun betegségekben (AIB) való előfordulási gyakoriságának meghatározása.
3. Az inzulinkezelés hatékonyságának tanulmányozása a glykaemiás kontroll, a testsúly és a hypoglykaemia kockázatának vonatkozásában pancreatogen diabéteszben.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Az értekezés a célkitűzéseknek megfelelően három klinikai vizsgálatra épül.

I. Autoimmun pancreatitis Magyarországon

Prospektív multicentrikus tanulmányunkba azon AIP-betegeket vontuk be, akik 2008. május 1. és 2010. október 30. között valamely magyarországi gasztroenterológiai centrumban kerültek diagnosztizálásra. Az orvosi dokumentáció alapján gyűjtöttük össze a klinikai, morfológiai, szerológiai, radiológiai és szövettani jellemzőket, valamint a szteroid terápiára adott választ, majd prospektív módon követtük a betegeket. Eredményeinket európai, japán és amerikai tanulmányokkal hasonlítottuk össze.

II. Az autoimmun pancreatitis és szisztémás autoimmun betegségek közötti összefüggés

A 2010-ben végzett vizsgálathoz 61, különböző autoimmun betegségben szenvedő beteget vontunk be. Az ő, valamint 7 egészséges és 6 AIP-beteg szérumának IgG4-szintjét mértük meg radiális immundiffúzió módszerével, a cut-off értéket a kezelési útmutató alapján 400 mg/L-nél határoztuk meg. Azon betegeket, akik IgG4-szintje meghaladta ezt az értéket, gasztroenterológiai szakvizsgálatnak vetettük alá. A klinikum, a laboratóriumi eredmények összevetése mellett hasi ultrahang (UH) vizsgálat és/vagy hasi computer tomográf (CT) vizsgálat történt. Ezt követően a három csoport eredményeit hasonlítottuk össze.

III. Inzulinkezelés pancreatogen diabetes mellitusban

2007. január 1. és 2010. december 31. között azon pancreatogen diabéteszes betegeket vontuk be, akik orális antidiabetikus (OAD) vagy premix inzulinkezelés (PMI) alatt álltak és HbA1c értékük elérte vagy meghaladta a 7,0%-os célértéket. A kiinduló antidiabetikus kezelést alapul véve a betegeket három csoportra osztottuk. Az A és B csoportban ez orális antidiabetikum, míg a C csoportban PMI volt. A nem megfelelő glykaemiás kontroll miatt az A csoportban az OAD-terápiát intenzifikált konzervatív inzulinkezelésre (ICT), míg a B csoportban – együttműködés hiányában és/vagy gyengénlátás következtében – napi kétszeri PMI-re változtattuk. A C csoportban a PMI helyett ICT beállítása történt. A HbA1c, az éhomi vércukor és a testsúly változását, valamint a hypoglykaemia gyakoriságát vizsgáltuk a terápiamódosítást követő első két évben.

4. EREDMÉNYEK

I. Autoimmun pancreatitis Magyarországon

A vizsgált periódusban 17 AIP-beteg került diagnosztizálásra. Átlagéletkoruk 42,7 év, a legfiatalabb 16, míg a legidősebb beteg 74 éves volt, 47%-uk volt nőbeteg. A leggyakoribb tünetek közé az új keletű enyhe hasi fájdalom (76%), a mérséklet testsúly csökkenés (41%) és az elzáródásos sárgaság (41%) tartozott. Öt esetben gyulladásos bélbetegség szerepelt a kórelőzményben, míg két betegnél 1-es típusú DM, egynél pedig sialadenitis társult a kórképhez. Képalkotó vizsgálatok segítségével az esetek 41%-ában a pancreas diffúz, kolbász-szerű kiszélesedését, míg 47%-ban körülírt megnagyobbodását láthattuk, két esetben morfológiailag kóros eltérés nem igazolódott. A Wirsung-vezeték egyenetlenségét minden esetben sikerült ERCP vizsgálat során igazolni. Nyolc betegnél mértünk szérum IgG4-et, amely az esetek 62%-ában volt emelkedett. Antinukleáris antitest a

vizsgált esetek 50%-ában volt jelen. Tizenkét esetben történt szövettani vizsgálat: egy esetben az UH-vezérelt vékonytű aspiráció a diagnózis felállítására nem volt alkalmas; mind az öt betegnél, akinél UH-vezérelt percutan biopszia történt, periductalis lymphoplasmocytás beszűrődés, örvénylő fibrosis és obliteratív phlebitis igazolódott; két esetben műtéti szövettani mintavétel igazolta a kórképet; négy alkalommal pedig Vater-papilla biopsziára került sor, amelyből kettőnek a vizsgálata volt AIP-re diagnosztikus. Immunhisztokémiai festéssel IgG4-pozitív plazmasejteket 8-ból 5 betegnél láttunk. GEL 3 betegnél igazolódott. Szteroid terápia mellett klinikai, laboratóriumi és morfológiai remisszió következett be, egy esetben jelentkezett relapszus, itt a remissziót azathioprinnal sikerült elérni. Tumor gyanú miatt két alkalommal pancreasfej reszekcióra került sor.

II. Az autoimmun pancreatitis és szisztémás autoimmun betegségek közötti összefüggés

A vizsgált 61 AIB közül 17 esetben (28%) találtunk emelkedett szérum IgG4-szintet (919±996 mg/L). Tíz beteg Sjögren-szindrómás volt (SS) (IgG4: 590±232 mg/L), közülük kettő Hashimoto-thyreoiditisben is szenvedett. A másik 7 beteget szisztémás lupus erythematosusszal (SLE) diagnosztizálták (IgG4: 1388±985,5 mg/L). Az SLE-s és az SS-es betegek IgG4-szérumszintje nem különbözött szignifikánsan az AIP-betegekétől (IgG4: 783±522 mg/L). Sem hasi UH, sem hasi CT vizsgálattal nem sikerült az AIP-re jellemző morfológiai jegyeket igazolni emelkedett IgG4 esetén.

III. Inzulinkezelés pancreatogen diabetes mellitusban

Az A es B csoport betegei a terápiamódosítás előtt 55±68 hónapon keresztül álltak orális antidiabetikus kezelés alatt. Ezen időszakban a HbA1c értéke

8,3±1,5%-ról 9,8±1,7%-ra emelkedett. A 12 hetes ICT-t követően az átlagos HbA1c szint 22%-kal, 9,7±1,8%-ról 7,6±1,4%-ra (p<0,001) csökkent az A csoportban. Öt beteg érte el a kívánt 7,0%-nál alacsonyabb HbA1c-értéket. A PMI bevezetését követően 12 héttel a B csoportban a HbA1c szint 10±1,4%-ról 9,0±0,6%-ra (p=0,291) változott, vagyis 10%-kal, de nem szignifikáns mértékben csökkent. A betegek közül senki sem érte el a 7,0% alatti HbA1c-értéket. A C csoportban az ICT 12 hete alatt a HbA1c 13%-kal, 8,8±1,7%-ról 7,7±1,2%-ra (p<0,04) csökkent. Két beteg érte el a 7,0%-nál alacsonyabb célértéket. Az utánkövetés teljes időtartama alatt mind az A, mind pedig a C csoportban további szignifikáns javulást észleltünk a HbA1c érték tekintetében (rendre7,4±1,4%-ra, p<0,003 valamint 7,6±1,2%-ra, p<0,04). A két év folyamán két súlyos hypoglykaemiás epizód zajlott le a vizsgált betegek között; egyiket az A csoportban a rendszeres, túlzott alkoholfogyasztás eredményezte, míg a másik eset a C csoportban fordult elő: a szénhidrát anyagcserét egy társuló vírusinfekció billentette ki egyensúlyából. A testsúlyváltozás egyik csoportban sem volt szignifikáns a második év végére.

5. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK, KÖVETKEZTETÉSEK

I. Autoimmun pancreatitis Magyarországon

1. Az autoimmun pancreatitis a magyar populációban is létező, egyre gyakrabban felismerésre kerülő kórkép.
2. A már korábban leírt klinikai sajátosságok saját beteganyagunkra is jellemzőek és a javasolt terápia a magyar populációban is kuratív.
3. A GEL-lel társuló AIP viszonylag magasabb arányban fordul elő a mi betegeink között; ők a fiatalabb korcsoportba tartoznak, a nő betegek nagyobb számban fordulnak elő és gyakran társul a kórkép colitis

ulcerosával. A 2-es típusú AIP diagnosztikájában az UH vezérelt percutan biopszia elvégzése ajánlott.

4. Beteganyagunkban a szteroid terápiára adott válasz különösen kedvező volt.

II. Az autoimmun pancreatitis és szisztémás autoimmun betegségek közötti összefüggés

1. A szérum IgG4 szisztémás AIB-ben emelkedett lehet, ez azonban AIP-re nem diagnosztikus
2. Szérum IgG4-meghatározás nem alkalmas az IgG4-asszociált betegség és más szisztémás autoimmun betegség egymástól való elkülönítésére.

III. Inzulinkezelés pancreatogen diabetes mellitusban

1. Az OAD kezelés pancreatogen DM-ben korán elégtelenné válik.
2. Hosszú távon a legmegfelelőbb cukoranyagcsere kontroll ICT segítségével, illetve indokolt esetben PMI-vel érhető el a súlyosabb hypoglykaemia veszélye nélkül.

Eredményeink arra engednek következtetni, hogy az AIP a magyar lakosság körében is létező kórkép, azonban a magyar betegek epidemiológiai adatai különböznek az irodalomban publikáltakétól. A már korábban leírt, AIP-ben észlelt szérum IgG4-szintre vonatkozó magas szenzitivitási (95%) és specificitási (97%) indexek ellenére az mondható el, hogy az antitest szérum szintje más autoimmun betegségben is emelkedett lehet, így ezen betegcsoportban az IgG4 szérumból történő kimutatása az AIP diagnosztikáját nem segíti. Az orális antidiabetikus kezelés korai elégtelensége és az intenzív inzulinterápia hatásossága került bebizonyításra a pancreatogen DM terápiájára vonatkozóan.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK

I. Czakó L, Gyökeres T, Topa L, Sahin P, Takács T, Vincze Á, Dubravcsik Zs, Szepes A, Pap Á, Földesi I, **Terzin V**, Tiszlavicz L, Wittmann T. Autoimmune pancreatitis in Hungary. A Multicenter Nationwide Study. *Pancreatology* 2011; 11:261-267. **IF: 1,987**

II. **Terzin V**, Földesi I, Kovács L, Pokorny Gy, Wittmann T, Czakó L. Association between autoimmune pancreatitis and systemic autoimmune diseases. *World Journal of Gastroenterology* 2012; 18: 2649-2653. **IF: 2,471**

III. **Terzin V**, Takács R, Lengyel Cs, Várkonyi T, Wittmann T, Pálinkás A, Czakó L. Improved glycemic control in pancreatic diabetes through intensive conservative insulin therapy. *Pancreatology* 2012; 12:100-103. **IF: 1,987**

IV. **Terzin V**, Takács R, Lengyel Cs, Várkonyi T, Wittmann T, Pálinkás A, Czakó L. Inzulinkezelés pancreatogen diabetes mellitusban. *Diabetologia Hungarica* 2012 (nyomtatás alatt).

Összesített impakt faktor: *6,445*

AZ ÉRTEKEZÉSHEZ KAPCSOLÓDÓ EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

I. **Terzin V**, Várkonyi T, Szabolcs A, Lengyel Cs, Takács T, Palkó A, Wittmann T, Pálinkás A, Czakó L. An exocrine pancreatic dysfunction is associated with poor glycemic control in type 2 diabetes. *Hepato-Gastroenterol* 2012 (elbírálás alatt)

II. Szepes Z, Dobra M, Góg Cs, Zábrák E, Makula É, Tiszlavicz L, Kiss T, Molnár T, Nagy F, Czakó L, **Terzin V**, Wittmann T. Pancreas tumor vagy autoimmun pancreatitis (?), avagy az endoszonográf mint diagnosztikus revizor *Orvosi Hetilap* 2012 (elfogadva)

A JELÖLT IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEINEK TELJES LISTÁJA

I. Baranyai T, **Terzin V**, Vajda Á, Wittmann T, Czakó L. Hypertrigliceridaemia okozta akut pancreatitis sajátosságai beteganyagunkban. *Orvosi Hetilap* 2010; 151:1869-1874.

II. Czakó L, Gyökeres T, Topa L, Sahin P, Takács T, Vincze Á, Dubravcsik Zs, Szepes A, Pap Á, Földesi I, **Terzin V**, Tiszlavicz L, Wittmann T. Autoimmune pancreatitis in Hungary. A Multicenter Nationwide Study. *Pancreatology* 2011; 11:261-267. **IF: 1,987**

III. **Terzin V**, Takács R, Lengyel Cs, Várkonyi T, Wittmann T, Pálinkás A, Czakó L. Improved glycemic control in pancreatic diabetes through intensive conservative insulin therapy. *Pancreatology* 2012; 12:100-103. **IF: 1,987**

IV. Czakó L, **Terzin V**, Szalóki T. Shall we use endoscopic submucosal dissection for every gastric neoplasia? *J Gastroenterol* 2012; 47:347-348. **IF: 4,160**

V. **Terzin V**, Földesi I, Kovács L, Pokorny Gy, Wittmann T, Czakó L. Association between autoimmune pancreatitis and systemic autoimmune diseases. *World Journal of Gastroenterology* 2012; 18: 2649-2653. **IF: 2,471**

VI. Baranyai T, **Terzin V**, Vajda Á, Wittmann T, Czakó L. Hypertriglyceridemia causes more severe course of acute pancreatitis. *Clin Lipidol* 2012; 7 (nyomtatás alatt) **IF: 0,754**

VII. **Terzin V**, Takács R, Lengyel Cs, Várkonyi T, Wittmann T, Pálinkás A, Czakó L. Inzulinkezelés pancreatogen diabetes mellitusban. *Diabetologia Hungarica* 2012 (nyomtatás alatt)

VIII. Czakó L, Dobra M, **Terzin V**, Tiszlavicz L, Wittmann T. Sepsis and hepatitis together with herpes simplex esophagitis in an immunocompetent adult. *Digest Endosc* 2012 doi: 10.1111/j.1443-1661.2012.01345.x (nyomtatás alatt) **IF: 1,194**

IX. Szepes Z, Dobra M, Góg Cs, Zábrák E, Makula É, Tiszlavicz L, Kiss T, Molnár T, Nagy F, Czakó L, **Terzin V**, Wittmann T. Pancreas tumor vagy autoimmun pancreatitis (?), avagy az endoszonográf mint diagnosztikus revizor *Orvosi Hetilap* 2012 (elfogadva)

X. **Terzin V**, Várkonyi T, Szabolcs A, Lengyel Cs, Takács T, Palkó A, Wittmann T, Pálinkás A, Czakó L. An exocrine pancreatic dysfunction is associated with poor glycemic control in type 2 diabetes. *Hepato-Gastroenterol* 2012 (elbírálás alatt)

Összesített impakt faktor: 12,553

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálás köszönetemet fejezem ki **Dr. Wittmann Tibor Professzor Úrnak**, az SZTE I. Sz. Belgyógyászati Klinika intézetvezetőjének, aki az orvoslás mellett lehetőséget biztosított a tudományos kutatásra, és témavezetőmnek, **Dr. Czakó László Tanár Úrnak**, aki szakmai tapasztalatának átadása mellett vezette a munkám és segített a tézis elkészítésében.

Köszönettel tartozom **Dr. Hegyi Péter Professzor Úrnak és munkacsoportjának** támogatásukért.

Hálával tartozom **Dr. Kaszaki József Tanár Úrnak**, aki az SZTE Sebészeti Műtéttani Intézetében a kísérletes munka világába bevezetett, valamint munkatársainak, **Varga Gabriellának, Dr. Érces Dánielnek, Fekete Istvánnénak, Bús Andreának, Mester Csillának, Beretka Nikolettnek, László Ildikónak, Tóth Károlynak és Vas Kálmánnak,** hogy szakértelmükkel, pontos munkájukkal segítették a kísérletes munkát.

Szeretném megköszönni az **SZTE I. Sz. Belgyógyászati Klinika minden munkatársának** szakmai tanácsát, megértését és támogatását valamint a **társszerzőknek** a munkámban nyújtott segítséget.

Végezetül köszönöm **Férjemnek és Családom minden tagjának** a sok türelmet és támogatást, melyet tudományos munkámhoz biztosítottak.