

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2018

Žaneta Nesvadbová

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

IgG4 asociovaná autoimunitní pankreatitida

Žaneta Nesvadbová

Bakalářská práce

2018

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2017/2018

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Žaneta Nesvadbová**
Osobní číslo: **C17365**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Název tématu: **IgG4 asociovaná autoimunitní pankreatitida**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Zpracovat teoretickou rešerši zabývající se daným onemocněním, příčinami jeho vzniku, příznaky, výskytem v populaci. V další části se zaměřit na možnosti jeho léčby, prognózu onemocnění, komplikace či spojení s dalšími doprovodnými onemocněními. Pro rešerši využít informací dostupných v odborných vědeckých zdrojích.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Původní vědecké práce zařazené v databázích WOS, SCOPUS apod.

Vedoucí bakalářské práce: **RNDr. Lucie Korecká, Ph.D.**

Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **27. listopadu 2017**

Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2018**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Alexander Čegan, CSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2018

Prohlášení autora

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 04. 07. 2018

Žaneta Nesvadbová

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala vedoucí své práce RNDr. Lucii Korecké, Ph D. za cenné rady a připomínky, ochotu a věnovaný čas.

ANOTACE

Práce je zaměřena na autoimunitní pankreatitidu v souvislosti se zvýšenými hladinami protilátek IgG4, na příčiny vzniku tohoto onemocnění, výskyt v populaci, léčbu a prognózu. Asociovaná autoimunitní pankreatitida je systémové zánětlivé onemocnění, které postihuje mnoho orgánů. Imunoglobulin G4 je jedno z diagnostických kritérií pro potvrzení tzv. autoimunitní IgG4-asociované pankreatitidy. Postihuje zejména muže středního věku. Při léčbě se v první řadě uplatňují glukokortikoidy další možností je terapie imunomodulárorů. Onemocnění má tendenci zvyšující se incidence.

KLÍČOVÁ SLOVA

Pankreatitida, IgG4, autoimunitní onemocnění, glukokortikoidy, chronická pankreatitida, akutní pankreatitida

TITLE

IgG4 asociated autoimmune pancreatitis

ANNOTATION

This thesis is focused on autoimmune pancreatitis in relationship with elevated levels of IgG4 antibodies related with causes of this disease, population incidence, treatment and prognosis. Associated autoimmune pancreatitis is a systemic inflammatory disease that affects many organs. One of the diagnostic criteria for confirming so called autoimmune associated pancreatitis is Immunoglobulin G4. It affects especially middle-aged men. The first step in the treatment are glucocorticoids, another option is immunomodulating therapy. Disease tends to increase incidence.

KEYWORDS

Pancreatitis, IgG4, autoimmune diseases, glucocorticoids, chronic pancreatitis, acute pancreatitis

OBSAH

ÚVOD.....	16
1 Imunoglobuliny.....	17
1.1 Imunoglobulin G	18
1.1.1 Imunoglobulin G4.....	19
2 IgG4-asociovaná onemocnění.....	20
2.1 Historie.....	24
2.2 Rozdělení pankreatitid	24
2.2.1 Akutní pankreatitida	24
2.2.2 Chronická pankreatitida.....	25
2.2.3 IgG4 asociovaná autoimunitní pankreatitida	26
3 Akutní pankreatitida	27
3.1 Příčiny	27
3.2 Příznaky.....	27
3.3 Epidemiologie	27
3.4 Diagnostika	28
3.5 Léčba.....	29
4 Chronická pankreatitida.....	31
4.1 Příčiny	31
4.2 Příznaky.....	32
4.3 Epidemiologie	32
4.4 Diagnostika	33
4.5 Léčba.....	34
5 IgG4 – asociovaná autoimunitní pankreatitida	36
5.1 Autoimunitní pankreatitida I. typu.....	37
5.2 Autoimunitní pankreatitida II. typu.....	38

5.3	Patogeneze.....	38
5.4	Příznaky.....	39
5.5	Epidemiologie	40
5.6	Diagnostika	40
5.7	Dětská asociovaná autoimutní pankreatitida.....	42
5.8	Léčba.....	43
5.8.1	Glukokortikoidy.....	43
5.8.2	Deplece B-buněk.....	44
5.8.3	Imunitní modulátory	44
5.8.4	Chirurgický zákrok	44
5.8.5	Prognóza	45
	ZÁVĚR.....	46

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Struktura molekuly protilátky	18
Obrázek 2: Rozložení disulfidických můstků jednotlivých imunoglobulinů třídy IgG.....	19
Obrázek 3: Distribuce postižených orgánů u pacientů s IgG4-RD.....	21
Obrázek 4: Histopatologické nálezy u IgG4 asociovaných onemocnění	23
Obrázek 5: Akutní pankreatitida.....	29
Obrázek 6: Histologický obraz CP adenokarcinomu.....	34
Obrázek 7: Histopatologické vzorky pankreatu od pacientů s AIP	37

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Orgánový výskyt autoimunitního asociovaného onemocnění.....	22
Tabulka 2: Systém klasifikace TIGAR-O.....	31
Tabulka 3: Kritéria HISORT	41

SEZNAM ZKRATEK

A-AIP	asociovaná autoimunitní pankreatitida dospělých (z angl. adult-autoimmune pancreatitis)
AIP	asociovaná autoimunitní pankreatitida (z angl. autoimmune pancreatitis)
AP	akutní pankreatitida (z angl. acute pancreatitis)
APC	buňka předkládající antigen (z angl. antigen presenting cell)
ASCA	anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> protilátky
BUN	dusík močoviny v krvi (z angl. blood urea nitrogen)
CA	karbonická anhydráza
CP	chronická pankreatitida (z angl. chronic pancreatitis)
CT	počítačová tomografie (z angl. computer tomography)
CECT	počítačová tomografie s kontrastní látkou (z angl. contrast-enhanced computed tomography)
EPI	exokrinní pankreatická insuficience
ERCP	endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie (z angl. endoscopic retrograde cholangiopancreatography)
ESWL	extrakorporální litotrypse rázovou vlnou (z angl. extracorporeal shock wave lithotripsy)
EUS	endoskopická ultrasonografie
HISORt	kritéria pro diagnózu AIP (z angl. Histology of bile duct, Imaging of bile duct, Serology, Other organ involvement, Response to corticosteroid therapy)
ICDC	konsenz diagnostických kritérií AIP (The international consensus diagnostic criteria)

IDCP	idiopatická duktocentrická pankreatitida (z angl. idiopathic duct-centric pancreatic pancreatitis)
Ig	imunoglobulin, protilátka
IgG4-RD	onemocnění související s imunoglobulinem G4 (z angl. IgG4-related diseases)
IL-4	interleukin 4
INSPPIRE	skupina lékařů zabývajících se pediatrikou pankreatidou u dětí (z angl. International Study group of Pediatric Pancreatitis: In search for a cure)
LF	lactoferin (z angl. lactoferrin)
JPS	diagnostická kritéria (z angl. Japanese pancreas society)
LPSP	lymfoplazmatická sklerotizující pankreatitida (z angl. lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis)
M-ANNHEIM	klasifikační model rizikových faktorů chronické pankreatitidy (z angl. Multiple risk factor - Alcohol, Nicotine, Nutritional, Hereditary, Efferent pancreatic duct, Immunological and Metabolic)
MR	magnetická rezonance
MRCP	magnetická rezonanční cholangiopankreatografie
MST	udržovací steroidní léčba (z angl. maintenance steroid treatment)
P-AIP	dětská asociovaná autoimunitní pankreatitida (z angl. pediatric-autoimmune pancreatitis)
PDS	kameny pankreatu (z angl. pancreatic duct stones)
RF	revmatoidní faktor
RTX	rituximab
Th	pomocný lymfocyt (z angl. T-helper)

TGFβ1	transformující růstový faktor (z angl. transforming growth factor)
TIGAR-O	model rizikových faktorů chronické pankreatitidy (z angl. Toxic-metabolic, Idiopathic, Genetic, Autoimmune, Recurrent and severe acute pancreatitis, Obstructive)
UZ	ultrazvuk

ÚVOD

Imunoglobuliny jsou základní složkou imunitního systému. IgG jsou nejvýznamnější třídou protilátek. IgG4 asociovaná onemocnění představují skupinu chorob, pro které je charakteristická zvýšená koncentrace IgG4 v séru. Způsobují zánětlivé a fibrotické změny mohou postihovat téměř každý orgán. Dělí se na akutní a chronickou. Nejčastěji se vyskytující nemocí z této skupiny je asociovaná autoimunitní pankreatitida.

Autoimunitní pankreatitida je vzácnou formou chronické pankreatitidy. Mechanismus vzniku této nedávno klasifikované choroby zůstává nejasný, ale předpokládá se autoimunitní původ. Autoimunitní onemocnění postihují asi 4–7 % populace. Vznikají jako důsledek imunitní odpovědi organismu vůči vlastním tkáním. Příčina vzniku je pronikání IgG4-pozitivních plazmatických buněk do tkání, kde se spustí akutní zánět a k následnému rozvoji fibrózy tkání.

Charakteristickými rysy onemocnění jsou žloutenka, rozvoj Diabetes mellitus a zánět pankreatu. Autoimunitní pankreatitida může postihnout téměř každý orgán, pro které je typické: zvětšení postiženého orgánu, zvýšené hladiny sérového IgG4, masivní infiltrace orgánů lymfocyty a plazmatickými buňkami s pozitivitou IgG4 a tkáňová fibróza.

Rozlišujeme dva typy autoimunitní pankreatitidy (AIP), které se liší histologicky, epidemiologicky a klinicky. AIP I. typu je tzv. lymfoplazmacytická sklerotizující pankreatitida (LPSP), pro kterou je typické zvýšení sérového imunoglobulinu G4. Autoimunitní pankreatitida typu II neboli idiopatická duktocentrická pankreatitida (IDCP) se pak vyznačuje střevním zánětem bez jasné příčiny, ale jeho koncentrace IgG4 v séru je v normě.

Nejběžnější diagnostickou metodou autoimunitní pankreatitidu je histologie. Dalšími používanými metodami jsou magnetická rezonance, počítačová tomografie a ultrazvuk.

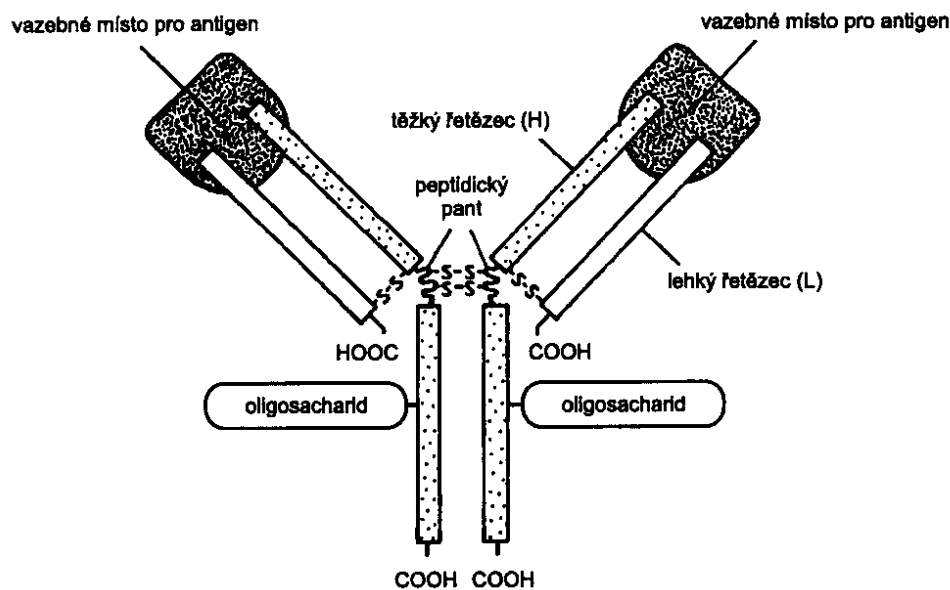
Autoimunitní pankreatitida reaguje dobře na terapii pomocí steroidů. Alternativní léčbou může deplece B buněk nebo imunomodulátory.

1 IMUNOGLOBULINY

Jednou ze základních složek imunitního systému vyšších obratlovců jsou protilátky, nazývané imunoglobuliny (Ig), sloužící v organismu především k rozpoznání cizorodých látek, které nazýváme antigeny. Ig se specificky naváže na antigen a vyvolá imunitní odpověď. Protilátky jsou glykoproteiny a jsou vylučovány plazmatickými buňkami, jež vznikají proliferací a diferenciací B-lymfocytů [1]. Jejich celková koncentrace v krevním séru se pohybuje v rozmezí 15-20 g/l a tvoří asi 20 % všech proteinů krevního séra [2].

Jejich molekuly se skládají ze dvou identických lehkých a dvou identických těžkých polypeptidových řetězců vzájemně spojených disulfidickými vazbami (viz. obrázek 1). Řetězce jsou prostorově uspořádané do domén. První doména (od N-konce polypeptidového řetězce) lehkého i těžkého řetězce je variabilní, ostatní jsou konstantní. Na variabilních doménách se u jednotlivých molekul protilátek s různou specifitou mění sekvence aminokyselin polypeptidového řetězce, zatímco na konstantních doménách se nemění. Úseky na variabilních doménách, kde se aminokyseliny na jednotlivých pozicích mění obzvlášť intenzivně, se nazývají hypervariabilní úseky. Tyto úseky lehkého a těžkého řetězce se v kompletní molekule imunoglobulinu umístí vedle sebe a vytvoří vazebné místo protilátky, které je odpovědné za protilátkovou specifitu. Podle druhu lehkého řetězce se imunoglobuliny řadí do dvou typů (K a L) a podle druhu těžkého řetězce do pěti podtříd – IgG, IgA, IgM, IgD a IgE [3, 4].

Variabilní a konstantní domény těžkých řetězců spolu asociují a vytvářejí globulární struktury do tvaru písmene Y. Tato struktura nejlepším způsobem zajišťuje funkční aktivitu protilátek, tj. schopnost vázat se na odpovídající antigenní struktury [5, 6].

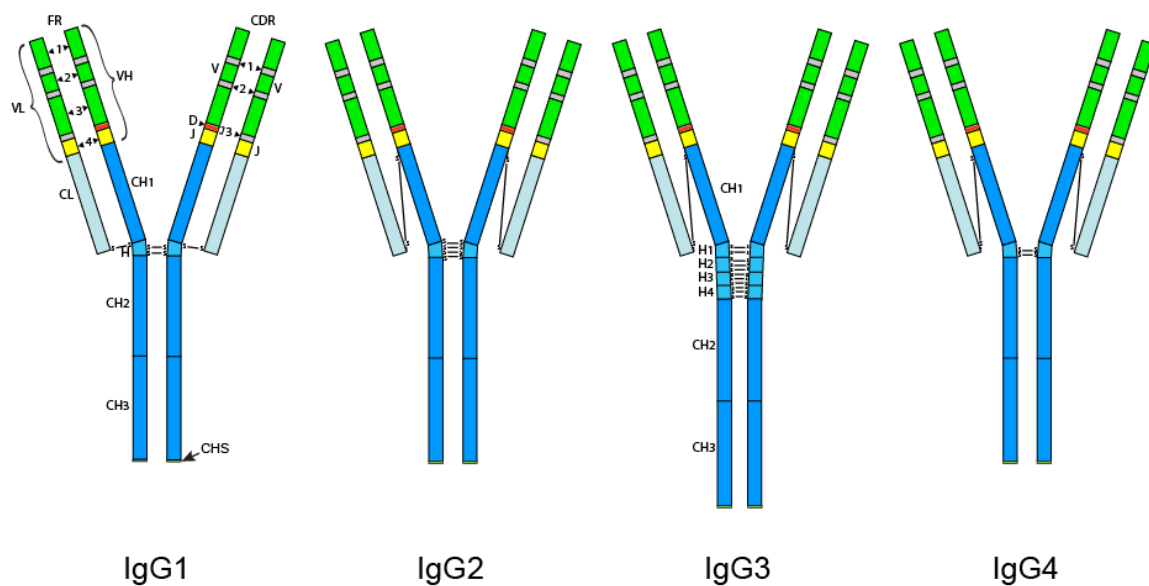


Obrázek 1: Struktura molekuly protilátky
(převzato a upraveno z: [4])

1.1 Imunoglobulin G

U zdravých dospělých osob představuje imunoglobulin G (IgG) asi 75 % z celkových imunoglobulinů [7], které jsou produkovány převážně během sekundární imunitní odpovědi a jejich molekulová hmotnost je kolem 150 kDa. Molekuly IgG jsou v tzv. pantové oblasti značně flexibilní, takže v dané vzdálenosti mezi vazebnými místy se může měnit počet disulfidických můstků (viz. obrázek 2) v závislosti na dostupnosti antigenu [2]. Na základě rozdílů ve struktuře těžkého řetězce jsou protilátky IgG rozlišovány na čtyři podtřídy [3].

Strukturní rozdíly mezi podtřídami jsou v počtu disulfidických můstků mezi H řetězci [3]. Od toho se také odvíjí rozdílné imunologické vlastnosti jednotlivých tříd a podtříd Ig. Protilátky třídy IgG jsou, v porovnání s protilátkami třídy IgM (900 kDa), podstatně menší. Mohou tedy snadno pronikat z krve do tkání, mohou prostupovat i placentou. Protilátky třídy IgG jsou vždy monomerními strukturami. Účinně opsonizují patogenní mikroorganismy. Podílejí se i na aktivaci komplementového systému. Působí prozánětlivě mají schopnost zablokovat povrchové virové struktury, kterými se virus váže na buněčné receptory. Prostřednictvím receptoru se IgG zapojují do procesů, jakými je fagocytóza, endocytóza, cytotoxicita a uvolnění prozánětlivých mediátorů [2, 3].



Obrázek 2: Rozložení disulfidických můstků jednotlivých imunoglobulinů třídy IgG

(převzato a upraveno z:

[/http://www.imgt.org/IMGTeducation/Tutorials/index.php?article=IGandBcells&chapter=Properties&lang=UK&nbr=3](http://www.imgt.org/IMGTeducation/Tutorials/index.php?article=IGandBcells&chapter=Properties&lang=UK&nbr=3) [online: 20.6.2018])

1.1.1 Imunoglobulin G4

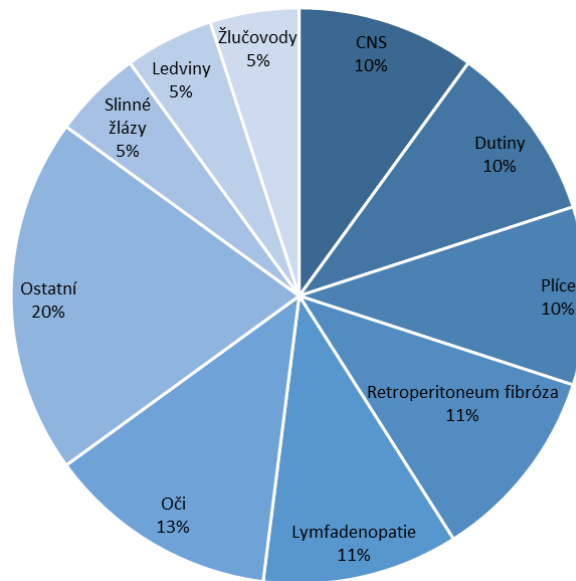
IgG4 představuje pouze asi 5 % celkového množství IgG. Fyziologická hodnota IgG4 v séru je méně než 70 mg/dl [5]. Na rozdíl od ostatních IgG je jeho schopnost aktivovat komplementový systém omezená. Vytváří nestabilní disulfidové můstky mezi těžkými řetězci a má schopnost vyměnit "polovinu" protilátky (fenomén známý jako výměna Fab), což nakonec vede k tvorbě bispecifických protilátek se sníženou vazbou antigenu [8]. Tvorba IgG4 je fyziologicky pouze při dlouhodobé expozici antigeny z potravy a životního prostředí [9]. Produkce IgG4 je regulována stejně jako produkce IgE pomocnými T buňkami typu 2 (Th2). Antigen prezentující buňky (APC) a T buňky produkují cytokiny jako jsou IL-4, IL-10 a IL-13 k indukci sekrece IgG4 aktivovanými B lymfocyty a plazmatickými buňkami [6, 10]. Zvýšené hladiny IgG4 se mohou vyskytovat u onemocnění, která označujeme jako IgG4 asociovaná onemocnění [11].

2 IgG4-ASOCIOVANÁ ONEMOCNĚNÍ

IgG4-asociované onemocnění (IgG4-RD, z angl. IgG4-related disease) je zánětlivé a fibrotické onemocnění neznámé etiologie, které může postihnout téměř jakýkoli orgán a je charakterizováno vysokou infiltrací IgG4-pozitivních plazmatických buněk a často, ale ne vždy, zvýšenými koncentracemi IgG4 v krevní plazmě nebo tkáních [12]. Tento multiorgánový (viz. obrázek 3) imunitní stav zahrnuje řadu poruch, které byly dříve považovány za izolovaná onemocnění postihující jeden orgán bez jakýchkoliv známých základních systémových stavů [13]. Postiženými orgány mohou být slinivka břišní neboli pankreas, ledviny, žlučový strom, játra, slinná žláza, nervový systém, prsa, perikard, aorta, kůže, plíce, prostata, meningy, lymfatické uzliny, močový trakt, retroperitoneum či hypofýza [8, 14, 15]. Hlavní histologické znaky (viz. obrázek 4) onemocnění jsou lymfoplazmacytická infiltrace, storiformní fibróza a obliterativní flebitida [8]. Tyto morfologické změny vedou k nevratnému poškození jak exokrinní, tak endokrinní funkcím postižených orgánů [16].

Pacienti s IgG4-RD vykazují řadu příznaků spojených s pankreatitidou, cholangitidou, sialoadenitidou, nefritidou, retroperitoneální fibrózou a zánětlivými pseudotumory [10]. Typickými zástupci onemocnění s vyšší hodnotou IgG4 jsou Mikuliczův syndrom a autoimunitní forma pankreatitidy [11].

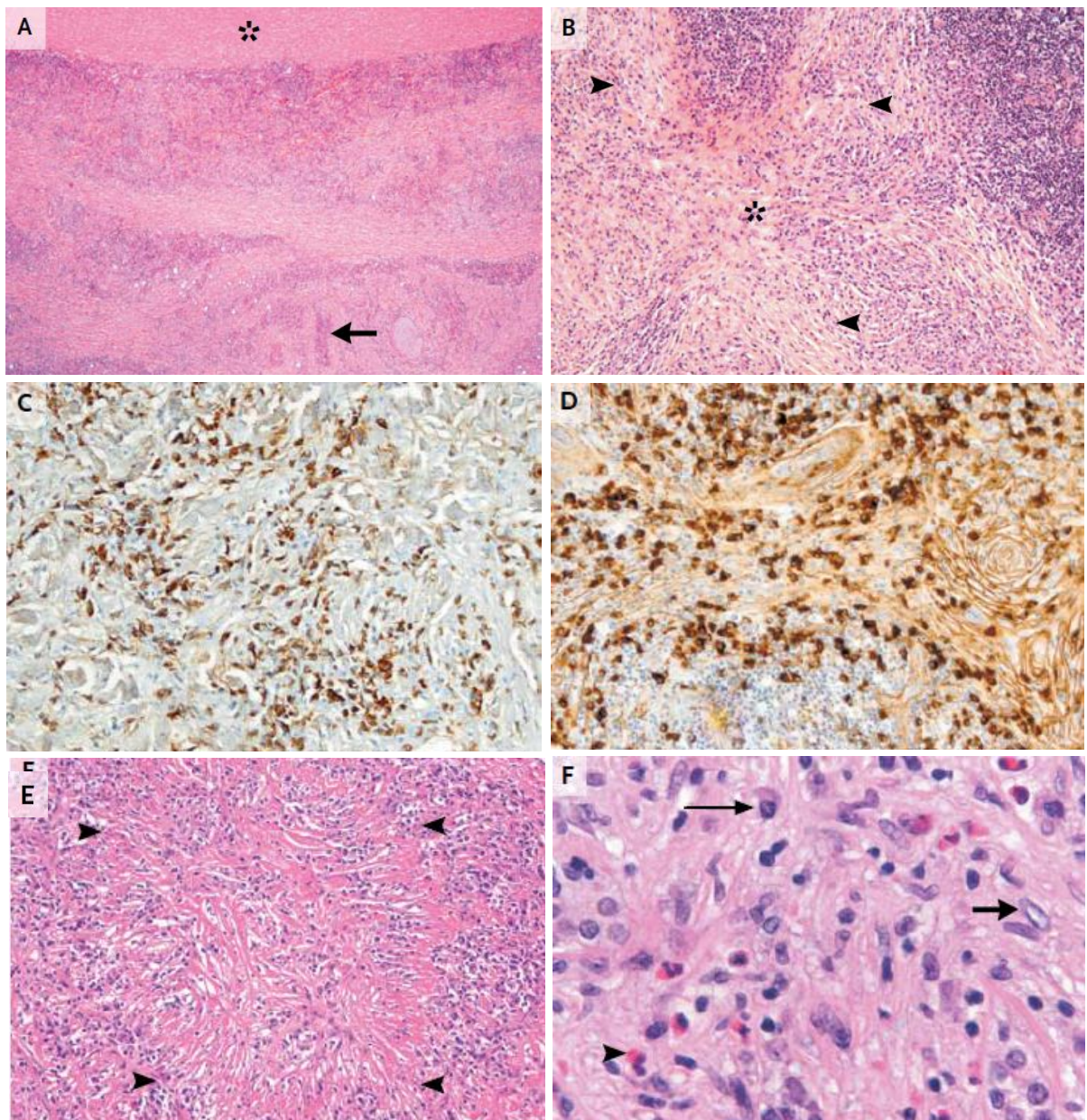
Prozatím je tento nedostatečně prozkoumaný syndrom kategorizován jako autoimunitní onemocnění, vzhledem k průkazům autoprotilátek při tomto onemocnění. Navíc, odpověď na imunopresivní terapii také podporuje autoimunitní nebo jinou chronickou zánětlivou etiologii. Neexistuje však žádný důkaz, že doposud popsané autoprotilátky v IgG4-RD přispívají přímo k patogenezi [8]. Autoimunitní choroby jsou závažná onemocnění imunitního systému. Vznikají jako důsledek imunitní odpovědi organismu vůči vlastním tkáním [17].



*Obrázek 3: Distribuce postižených orgánů u pacientů s IgG4-RD
(převzato a upraveno z [14])*

Tabulka 1: *Orgánový výskyt autoimunitního asociovaného onemocnění*
(převzato a upraveno z [13, 18])

Orgánový systém/tkáň	Preferovaný název	Příznaky
Pankreas	Autoimunitní pankreatitida typu I (pankreatitida související s IgG4)	Rakovina pankreatu Obstrukční žloutenka
Oči	Oční onemocnění související s IgG4 je obecný termín pro peri-oční projevy této nemoci.	Lymfom Otevřená proptóza
Slzné žlázy	IgG4-příbuzná dakryoadenitida	Lymfom
Slinné žlázy (příušnice a submandibulární žlázy)	IgG4-příbuzná sialadenitida nebo konkrétněji IgG4-příbuzná parotitis nebo IgG4-příbuzná choroba submandibulárních žláz	Lymfom Sarkoidóza Sjögrenův syndrom
Hypofýza	IgG4-příbuzná hypofyzitida	Histiocytóza Primární hypofyzitida
Štítná žláza	Onemocnění štítné žlázy související s IgG4 (Riedelova tyreoiditida)	Lymfom Diferenciovaný karcinom
Aorta	IgG4-příbuzná aortitida / perioritida	Primární vaskulitida Lymfom Histiocytóza
Retroperitoneum	Retroperitoneální fibróza související s IgG4	Lymfom Sarkom Idiopatická retroperitoneální fibróza
Kůže	Kožní onemocnění související s IgG4	Lymfom
Lymfatická uzlina	IgG4-příbuzná lymfadenopatie	Lymfom systémový Lupus erythematodes
Žlučovody	IgG4-příbuzná sklerotizující cholangitida	
Žlučník	IgG4-příbuzná cholecystitida	
Játra	IgG4-příbuzná hepatopatie (odkazuje se na postižení jater, které je odlišné z postižení žlučových cest)	Cholangiokarcinom Benigní hypertrofie prostaty
Plíce	Onemocnění plic související s IgG4	Malignita Castlemanova choroba Sarkoidóza
Ledviny	Onemocnění ledvin související s IgG4. Specifický renální vzorek by měl být nazýván tubulointerstiální nefritidou související s IgG4.	Tubulointerstiální nefritida Renální dysfunkce Proteinurie



Obrázek 4: Histopatologické nálezy u IgG4 asociovaných onemocnění

A) Pacient s IgG4-asociovanou artritidou. Vnitřní vrstva aorty, (hvězdička) je relativně nedotčena, hustý lymfoplazmatický infiltrát je přítomen v adventicii (zevní vrstva cévní) aorty a žíla zničená zánětem je známkou obliterativní flebitidy (šipka).

B) Pacient s IgG4-asociovanou dakryodentitida. Vzorek slinné žlázy je často přirovnáván k vějíři, přičemž pásy fibrózy (šipkové hroty) pocházejí ze středu (hvězdička) představující paprsky (A i B barvení hematoxylitol a eosin).

C) Plazmatické buňky ve vzorcích od pacienta s aortitidou související s IgG4 a pacienta s dakryoadenitidou související s IgG4 (D) jsou pro IgG4 silně pozitivní, zatímco malé lymfocyty jsou negativní (barvení imunoperoxidázou). (převzato a upraveno z [6])

2.1 Historie

První popis onemocnění pankreatitidou je pravděpodobně od chirurga Johann Freiherr von Mikulicz-Radecki a kol., kteří popsali pacienta se symetrickým otokem slzných žláz a průšních a submandibulárních žláz. Stav byl chybně označován jako Mikuliczova nemoc. V roce 1991 Kawaguchi a kol. popsali sklerotizující pankreatitidu [23]. Autoimunitní pankreatitidu (AIP) nejprve navrhl sir Henry Sarles v roce 1961. V roce 1995 popsali Yoshida a kol. pacienta s obstrukční žloutenkou s difúzně zvětšeným pankreatem, s nepravidelným pankreatickým kanálem a hypergamaglobulinémií. U tohoto pacienta byl poprvé použit termín "autoimunitní pankreatitida" [4, 38, 41]. Pankreatická biopsie pak odhalila fibrózu pankreatu [2].

V roce 2001 byl publikován systém klasifikace TIGAR-O (**T**oxic-metabolic, **I**diopathic, **G**enetic, **A**utoimmune, **R**eccurent and severe acute pancreatitis, **O**bstructive). Tento systém dělí pankreatitidu na základě mechanismů poškození pankreatické tkáně a zabývá se rizikem vzniku, příčinami a komplikacemi onemocnění [16, 19]. V roce 2001 byly u pacientů s AIP nálezy vysokého množství IgG4-pozitivních plazmatických buněk. IgG4-RD nebylo považováno za systémové až do roku 2003, kdy byly zjištěny extrapancreatické projevy u pacientů s autoimunní pankreatitidou [6].

Nomenklatura této nemoci se v posledním desetiletí dále vyvíjela. V roce 2010 skupina japonských lékařů zvolila shodný název "IgG4-related disease" (IgG4-RD) [8, 20], který byl přijat prvním mezinárodním sympoziem v Bostonu (2011). IgG4-RD zahrnuje AIP typu I a další systémová onemocnění. Typ II AIP zde nebyl zahrnut, ale byl popsán samostatně [16]. Typ I a typ II jsou charakterizovány rozdíly ve věku nástupu onemocnění, pohlaví, histologickými nálezy, sérových hladinách IgG4 a postižení dalších orgánů [6, 21].

2.2 Rozdělení pankreatitid

2.2.1 Akutní pankreatitida

Akutní pankreatitida je akutní zánětlivé onemocnění pankreatu. Zánětlivý proces může být omezen pouze na pankreas, nebo může být rozšířen do okolních tkání nebo dokonce vzdálených orgánů, což vede k multiorgánovému selhání a může vést až k smrti. Pro onemocnění je charakteristické samonatravení pankreatického parenchymu, intersticiální nekróza a

nekrotizující vaskulitidy, a to důsledkem nekontrolovatelné intracelulární aktivace proteolytických pankreatických enzymů [22]. Akutní pankreatitida může být rozdělena do dvou typů: intersticiální edematózní pankreatitida (nahromadění peripankreatických tekutin a pankreatikální pseudocysty) a nekrotizující pankreatitida [23].

Klinická závažnost akutní pankreatitidy je rozdělena do tří kategorií: mírná, středně závažná a závažná. Pacienti s mírnou akutní pankreatitidou (selhání orgánů a systémové nebo lokální komplikace) jsou často propuštěni z nemocnice do 3-7 dnů od nástupu onemocnění. Mírně závažná akutní pankreatitida je charakterizována jedním nebo více přechodnými poruchami orgánů (definovanými jako selhání orgánu trvající více jak 48 hodin), systémovými komplikacemi nebo lokálními komplikacemi. Systémové komplikace jsou definovány jako nové vzplanutí již existující poruchy, včetně např. městnavého srdečního selhání, chronického onemocnění jater a chronického onemocnění plic. Lokální komplikace zahrnují intersticiální pankreatitidu (hromadění peripankreatických tekutin a pankreatikální pseudocysty) a nekrotizující pankreatitidu. Pacienti, kteří mají středně závažnou akutní pankreatitidu, potřebují obvykle delší hospitalizaci a mají vyšší riziko možného úmrtí než pacienti s mírnou akutní pankreatitidou. Závažná akutní pankreatitida je typická přítomností dlouhotrvajícího selhání pankreatu nebo více orgánů (definované poruchou orgánu, která je přítomna po dobu delší než 48 hodin) [24, 25, 26].

2.2.2 Chronická pankreatitida

Chronická pankreatitida (CP) je zánětlivé onemocnění charakterizované nevratnou destrukcí slinivky břišní, progresivní ztrátou funkčního parenchymu, která nakonec vede ke ztrátě endokrinní i exokrinní funkce, což obvykle způsobuje podvýživu, diabetes a významnou bolest břicha, které mohou být epizodní nebo kontinuální [19]. Když exokrinní kapacita pankreatu klesne pod 10 % normálu, může se v důsledku těžkého deficitu enzymu (trypsinu) vyskytnout průjem, přesněji stearrhea (objemná, volná, zápáchající, plovoucí stolice) [17]. V počátečních stádiích chronické pankreatitidy se vyskytuje klinicky zjevná akutní pankreatitida. V průběhu onemocnění, dochází k vývoji intraduktálních kamenů (v hlavním pankreatickém kanálu nebo jeho bočních větvích), deformaci pankreatu, zúžení a zmenšení pankreatu. Rozsáhlá destrukce parenchymu pankreatu vede k steatorhee (přebytečný tuk ve stolici) a rozvoji Diabetes mellitus [17, 19, 27].

Chronická pankreatitida zahrnuje řadu onemocnění, které se dělí do tří forem: chronická kalcifikační pankreatitida, chronická obstrukční pankreatitida a pankreatitida reagující na steroidy. Chronická obstrukční pankreatitida vzniká důsledkem primárního poškození kanálu nebo je způsobena částečnou nebo úplnou duktální obstrukcí. Pankreatitida reagující na steroidy, je jedinou formou chronické pankreatitidy, při níž zánět reaguje rychle na kortikosteroidy [17].

Klinický výskyt chronické pankreatitidy vykazuje značné geografické rozdíly, přičemž alkoholická etiologie je více rozšířená v průmyslovém světě, naopak tropické a idiopatické formy převládají v rozvojovém světě [19].

2.2.3 IgG4 asociovaná autoimunitní pankreatitida

Autoimunitní pankreatitida je forma chronické pankreatitidy předpokládané autoimunitní etiologie [28]. Nedávné znalosti podporují koncept autoimunitní pankreatitidy (AIP) jako jedinečného onemocnění v rámci všech systémových IgG4 asociovaných onemocněních. Patogenetické mechanismy zůstávají nejasné, ale předpokládá se autoimunitní původ onemocnění [16].

Celkově jsou IgG4-RD vzácná, ale vyskytují se stále častěji [9]. Sérové hladiny IgG4 vyšší než 1,35 g/l, patří mezi kritéria diagnózy autoimunitní pankreatitidy. V posledních letech se však objevila řada stavů se zvýšenou hladinou IgG4, která dříve nebyla spojena s IgG4-RD. Taková onemocnění také zahrnují rakovinu pankreatu, proto diferenciální diagnostika je důležitá pro vyloučení nebo potvrzení rakoviny [11, 29]. Jsou známy dva podtypy autoimunitní pankreatitidy, z nichž pouze jeden (typ I) je IgG4-RD [30].

Může být spojena také s Diabetes mellitus a exokrinní dysfunkcí pankreatu. Chronická pankreatitida je zánětlivý proces, který vede k progresivní a nevratné destrukci pankreatické tkáně a její substituci fibrotickou tkání. Jako výsledek může být zjištěna řada morfologických a funkčních změn, které jsou zodpovědné za charakteristické symptomy této nemoci [29].

3 AKUTNÍ PANKREATITIDA

3.1 Příčiny

Nejčastější příčiny vzniku akutní pankreatitidy jsou žlučové kameny a nadměrná konzumace alkoholu [24, 25]. Mezi méně časté příčiny patří hypertriacylglycerolémie, hyperkalcémie, virové infekce, biliární parazité, léky (azathioprin), nádory, traumata a vrozené abnormality [22]. Morbidní obezita je také rizikovým faktorem akutní pankreatitidy, stejně tak Diabetes mellitus 2. typu. Obezita i diabetes jsou rizikovými faktory i pro chronickou pankreatitidu a rakovinu pankreatu. Kouření může být také rizikovým faktorem [24, 25].

3.2 Příznaky

Hlavním příznakem akutní pankreatitidy je bolest břicha, lokalizovaná ve většině případů do epigastria a pronikající až do zad v polovině případů. Výše uvedené příznaky obraz je často doprovázen nevolností, zvracením, horečkou a tachykardií. Typickým laboratorním nálezem jsou zvýšené hladiny amylázy a lipázy v séru a / nebo v moči [24, 31].

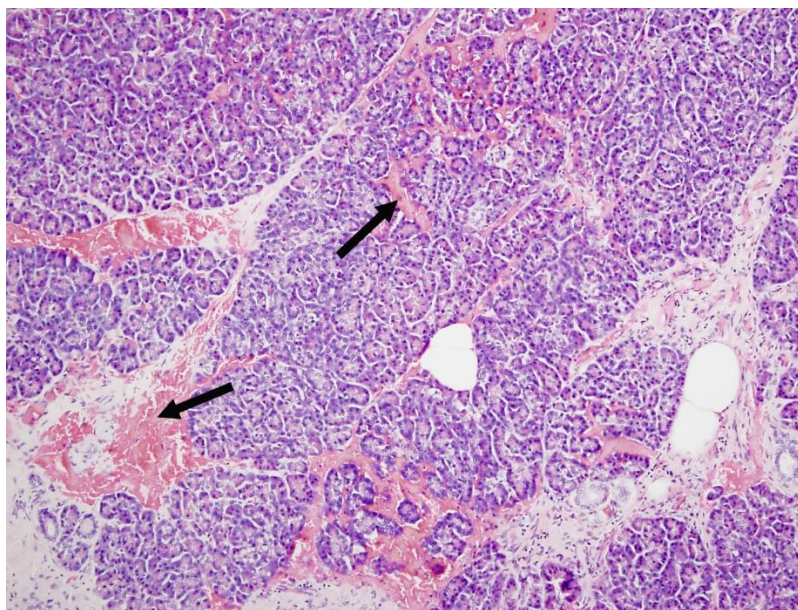
3.3 Epidemiologie

Studie světa ukázaly vzestupný, ale variabilní výskyt akutní pankreatitidy včetně zvýšeného výskytu u dětské populace v posledních letech. Přibližně 80 % pacientů přijatých s akutní pankreatitidou má mírnou formu a je propouštěno z nemocnice do několika dnů. Úmrtnost spojená s akutní pankreatitidou se časem snížila, a celková mortalita je nyní přibližně 2 %. Smrt je pravděpodobnější u některých podskupin pacientů, včetně starších osob, u pacientů se závažnými doprovodnými onemocněními (zejména obezitou). Dále u těch, u kterých se objevují infekce, u pacientů s těžkými atakami akutní pankreatitidy přetrvávající selhání jednoho nebo více orgánů [24].

3.4 Diagnostika

Akutní pankreatitida je diagnostikována při přítomnosti alespoň dvou z následujících příznaků: závažná bolest v horní části břicha, trojnásobně zvýšené hladiny sérové lipázy (normální hodnoty do 1 $\mu\text{kat/l}$) nebo sérové amylázy (normální celková hodnota 0,30–1,67 $\mu\text{kat/l}$). Uplatňují se zde zobrazovací techniky jako jsou ultrazvuk (UZ), magnetická rezonance (MRI) nebo počítačová tomografie (CT). Kromě toho diagnóza akutní pankreatitidy předpokládala první výskyt zánětu pankreatu a vyžaduje řešení onemocnění pankreatu do 6 měsíců (dostatečný příjem tekutin, podání analgetika a umělá výživa) [24, 33, 36].

Ultrazvuk je první volbou ze zobrazovacích metod pro potvrzení diagnózy akutní pankreatitidy a vyloučení jiných akutních příčin bolesti břicha, ale má svá omezení v klinické praxi. Počítačová tomografie s kontrastní látkou (CECT) nejen potvrzuje diagnózu akutní pankreatitidy, ale také umožňuje posoudit závažnost onemocnění. MRI nabývá na důležitosti a měla by být v některých případech upřednostňována před CT (děti, mladí pacienti, těhotné ženy a pacienti s rekurentní akutní pankreatitidou) z důvodu nepříznivých účinků ionizujícího záření. A v případech alergie na kontrastní látky nebo v případech renálního selhání, při kterém je podávání jodovaných kontrastních látek kontraindikováno. Opakované CT vyšetření zvyšuje výskyt pacientů s komplikovanou akutní pankreatitidou. Obecně se doporučuje zobrazování k potvrzení klinické diagnózy, vyšetření etiologie a stanovení rozsahu a závažnosti akutní pankreatitidy [31, 33].



Obrázek 5: Akutní pankreatitida

Pankreatická tkáň má lobulární architekturu. Lalok je tvořen acinární tkání ve Langerhansonových ostrůvcích (šípová hlava) a ve větvích pankreatu (šipka) jsou také přítomny.

(převzato a upraveno z [http://forensicmd.blogspot.com/2011/02/whats-diagnosis_22.html [online: 2018-06-20])

3.5 Léčba

Léčba zahrnuje včasné podání tekutin, potlačení bolesti a nutriční podporu. Pacienti podstupující objemovou hydrataci by měli podstoupit kontinuální pulzní oximetrii a získat doplňkový kyslík. Nedostatek kyslíku byl prokázán u více než poloviny úmrtí pacientů starších 60 let. Studie ukázaly, že včasný vyšší příjem tekutin je spojen se sníženým výskytem syndromu systémové zánětlivé odpovědi a selhání orgánů po 72 hodinách, ale příliš mnoho tekutin je také škodlivé. Studie naznačují nadřazenost Ringerova laktátu při počáteční hydrataci, ve srovnání s normálním fyziologickým roztokem. Rozhodující veličinou je BUN (močovinový dusík), že zvýšená koncentrace dusíku močoviny v krvi při vstupu a během prvních 24 hodin jsou rizikové faktory úmrtnosti při akutní pankreatidě. Léčba bolesti má absolutní přednost při přijetí [24, 25].

U mírné akutní pankreatitidy je indikována dieta, pokud není nevolnost a zvracení a bolest břicha byla vyřešena. Další možná léčba je pomocí enterálního nebo parenterálního stravování, které snižují riziko úmrtí. Načasování je však rozhodující, s dietou se musí zahájit do 48 hodin

od přijetí, ale ne později, enterální výživa ve srovnání s parenterální výživou významně snižuje riziko selhání více orgánů, infekčních komplikací pankreatu a úmrtnost. Doplnění glutaminu bylo doporučeno u pacientů s kritickou akutní pankreatitidou vedoucí k jejímu odbourání [24, 25].

Endoskopická retrográdní cholangiopancreatografie (ERCP) významně ovlivňuje úmrtnost a používá a je indikováno u těch, kteří mají důkazy o cholangitidě překrývající se s pankreatitidou žlučníku. Tento postup je také vhodnou léčbou u pacientů s choledocholitiázou, která silně naznačuje trvalý kámen žlučovodů [24, 25].

4 CHRONICKÁ PANKREATITIDA

4.1 Příčiny

TIGAR-O systém dělí pankreatitidu na základě mechanismu poškození pankreatické tkáně a zabývá se rizikem, příčinami a složitostí onemocnění. Chronická pankreatitida je komplexní porucha, která může zahrnovat interakci dvou nebo více environmentálních nebo genetických faktorů. Model TIGAR-O (viz. tabulka 2) se zabývá touto potenciální synergickou úlohou více rizikových faktorů u jediného jedince s chronickou pankreatitidou a umožňuje posouzení úrovně příspěvků každého z interakčních rizikových faktorů. Ačkoli informace o různých formách chronické pankreatitidy nejsou plně k dispozici, systém TIGAR-O rozlišuje hlavní kategorie: toxicko-metabolické (T), idiopatické (I), genetické (G), autoimunitní (A), rekurentní těžké akutní pankreatitidy (R), a obstrukční (O) mechanismy [19].

Tabulka 2: Systém klasifikace TIGAR-O

(převzato a upraveno z [19])

Toxicko-metabolické	Alkohol Kouření tabáku Hyperkalcémie (hyperparatyreóza) Hyperlipidemie Chronické selhání ledvin Léčba (phenacetinem) Toxiny (DBCT)
Idiopatická	Předčasný nástup Pozdní nástup Tropické Jiný
Genetický	Autozomálně dominantní (kationtový trypsinogen) Autosomálně recesivní / modifikující geny (CFTR, SPINK1)
Autoimunitní	Izolovaná autoimunní chronická pankreatitida (Sjögrenův syndrom, zánětlivé onemocnění střev a primární biliární cirhóza spojená s chronickou pankreatitidou)
Rekurentní a těžká akutní pankreatitida	Post-nekrotická (těžká akutní pankreatitida) Opakující se akutní pankreatitida Cévní onemocnění / ischemická choroba Po ozáření
Obstrukční	Rozdělení pankreatu Obstrukce kanálu (například nádor) Pre-ampulární duodenální stěnové cysty Posttraumatické jizvy pankreatu

4.2 Příznaky

Pacienti obvykle nemají známky klasické chronické pankreatitidy. Častěji se se pacienti projevují rekurentní akutní pankreatitida. Nejčastějšími projevy: bolest břicha, exokrinní insuficience pankreatu a Diabetes mellitus [17]. Exokrinní nedostatečnost se projevuje jako steatorrhoea a v závažných případech ztrátou hmotnosti, podvýživou a sekundárně nedostatkem vitamínů rozpustných v tucích. Pankreas má obrovskou funkční rezervu a pankreatická steatorea se obvykle neobjeví, dokud nedostatek pankreatické lipázy neklesne pod 10-15 % normálních hladin [27]. Takže poruchy trávení a steatorea jsou znaky pokročilých stadií chronické pankreatitidy. Endokrinní nedostatečnost má za následek rozvoj diabetu, poruchu, která se označuje jako diabetes mellitus typu 3C, aby se odlišovala od diabetu typu I a typu II. Většině pacientů s chronickou pankreatitidou se vyvine diabetes typu 3C kvůli progresivní ztrátě beta buněk. Chronická pankreatitida se však může objevit u pacientů s diabetem typu 1 a typu 2. Pacienti mají vyšší riziko hypoglykémie v důsledku ztráty protiregulačních hormonů, jako je glukagon a pankreatický polypeptid. Mezi běžné komplikace u pacientů s dlouhodobou chronickou pankreatitidou patří pseudocysty, zúžení žlučovýchodů, kalcifikace pankreatu a duodenální stenóza [17, 34]

Kameny pankreatu (PDS, pancreatic duct stones) se mohou vytvořit v průběhu chronické pankreatitidy a jsou pozorovány až u 90 % pacientů [34].

4.3 Epidemiologie

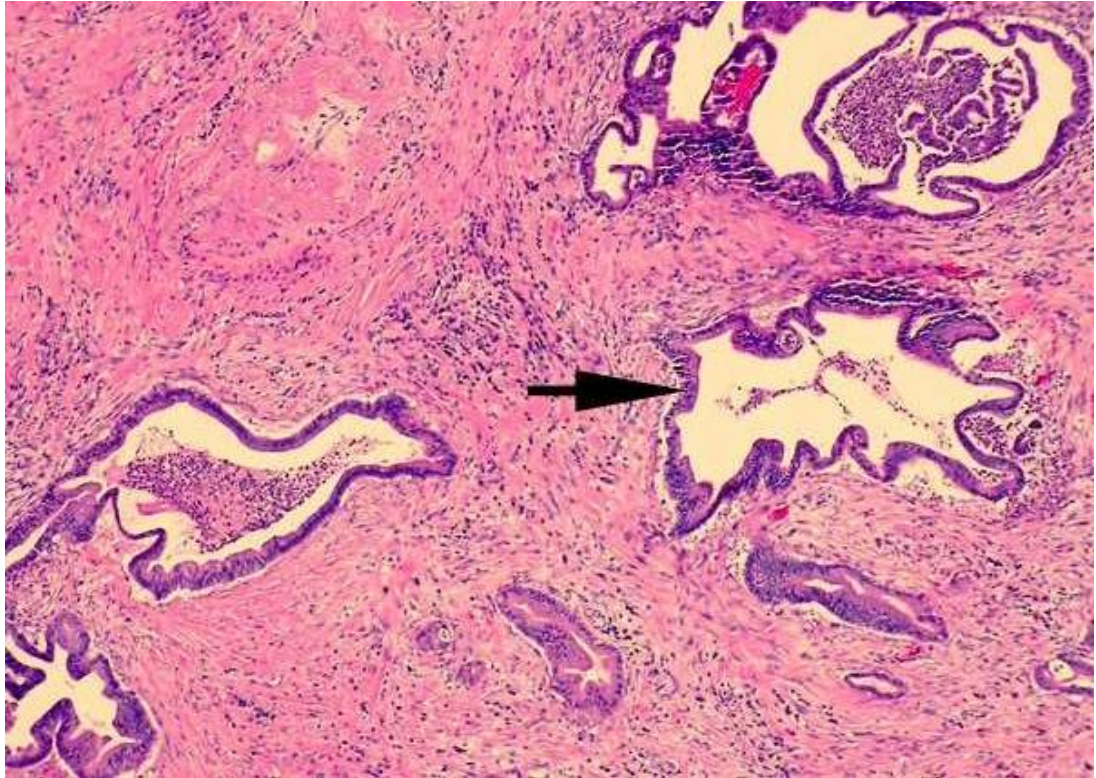
Epidemiologie je špatně definována, ale incidence ve světě se zdá být na vzestupu. Výskyt CP v evropských zemích se pohybuje od 4 případů na 100 000 lidí. Existuje výrazný rozdíl mezi pohlavími u chronické pankreatitidy, která se vyskytuje více u mužů, a to 73 % až 91 % všech pacientů. Tento rozdíl výskytu ve všech zemích poskytujících údaje je shodný, s výjimkou Spojených států, ve kterých je téměř rovnoměrný výskyt mezi muži a ženami. Zdá se, že lidé tmavé pleti mají vyšší riziko chronické pankreatitidy než se světlou pletí. Důvod je nejasný, i když byly zmiňovány rozdíly ve stravě, druhu nebo množství konzumovaného alkoholu, kouření nebo genetické predispozice odbourávání alkoholu. Některé dřívější studie odhalily průměrný věk okolo 40 let, zatímco novější studie v Evropě a Severní Americe ukazují průměrný věk nástupu onemocnění 50 až 60 let [17, 19].

4.4 Diagnostika

Klasifikační systém M-ANNHEIM umožňuje kategorizovat pacienty podle etiologie, klinické fáze a závažnosti onemocnění. Tento systém je založen na předpokladu, že chronická pankreatitida je důsledkem interakce více rizikových faktorů (M), jako je alkohol (A), nikotin (N), výživa (N), dědičnost (H), faktory odvodňovacího faktoru (např. pancreas divisum) (E), imunologické faktory (I) a různé metabolické faktory (M) [19, 36].

Diagnóza chronické pankreatitidy je často zřejmá v pokročilých stádiích. Při absenci diagnostických kritérií zůstává časná chronická pankreatitida neodhalena. Během různého časového intervalu (v rozmezí let až desetiletí) se v pankreatu objevují progresivní změny. Zpočátku jsou tyto změny viditelné pouze na endoskopickém ultrazvuku. Kromě fibrózy a následné ztráty funkčního parenchymu jsou lobulární záněty a duktální změny klíčovými diagnostickými histopatologickými znaky (viz. obrázek 6). Existuje také vyšší riziko vzniku pankreatitidy při endoskopické ultrazvukové aspiraci (obstrukční pankreatitida) [17]. Endoskopická ultrasonografie (EUS) je v současnosti považována za nejcitlivější metodu pro diagnostiku chronické pankreatitidy v klinické praxi. Umožňuje vyhodnotit přítomnost a závažnost změn pankreatického parenchymu s vysokou přesností [35]. CT a magnetická rezonanční cholangiopancreatografie (MRCP) jsou dostatečně citlivé pro detekci pokročilé chronické pankreatitidy. Intravenózní podávání sekretinu během MRCP zvyšuje citlivost k detekci duktálních změn u chronické pankreatitidy [17, 35].

S příchodem endoskopického ultrazvuku, se endoskopický retrográdní pankreatogram pro diagnózu již nepoužívá. Test sekretinové funkce kombinován s endoskopickým ultrazvukem, ve kterém se po sekretinové stimulaci hromadí endoskopicky tekutina pankreatu, což umožňuje strukturální zhodnocení pankreatu. Nepřímé testy funkce pankreatu zahrnují měření koncentrace fekální elastázy a hladiny tuku ve stolici. V současné době neexistuje žádný izolovaný test na diagnostiku časně chronické pankreatitidy [17].



Obrázek 6: Histologický obraz CP adenokarcinomu

Převzato a upraveno z [<https://www.pathpedia.com/>]

4.5 Léčba

Vzhledem k tomu, že chronická pankreatitida je zánětlivé onemocnění s progresivními a nevratnými strukturálními změnami pankreatu, neexistuje účinná léčba k úplnému vyléčení pacientů s pokročilou chronickou pankreatitidou. Nicméně, řada nových poznatků zlepšila léčbu a poskytla důkazy o tom, kterou terapii vybrat [27, 34]. Léčba chronické pankreatitidy spočívá v léčbě bolesti, exokrinní a endokrinní nedostatečnosti a dalších komplikací (biliární obstrukce, krvácení nebo malignity). Výživa a změna životního stylu jsou klíčovým prvkem úspěšné minimalizace bolesti [17, 27].

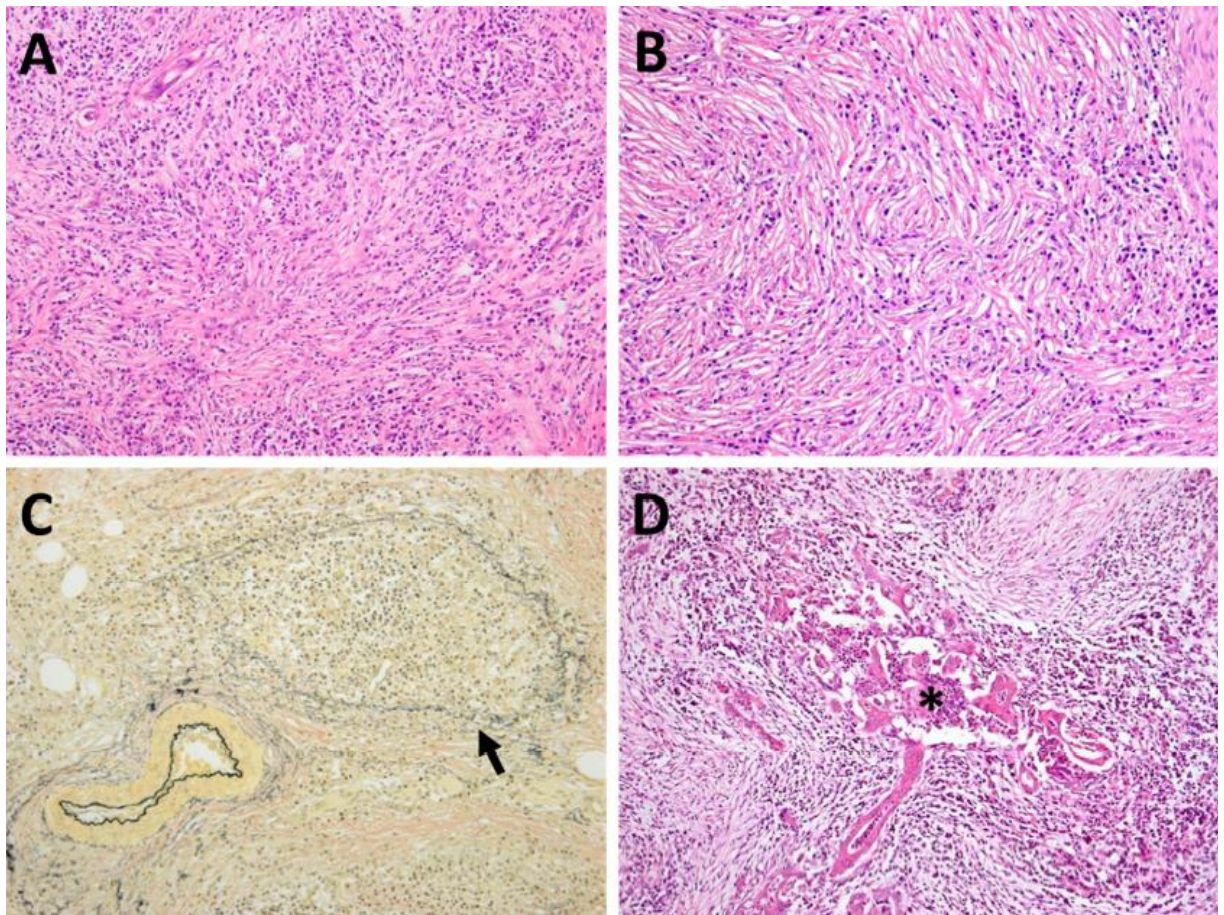
Dlouhodobé užívání opiátů je vyloučeno, protože vede k toleranci a vznik závislosti [27]. Doplnková léčba bolesti, jako jsou tricyklická antidepresiva (pregabalin), analgetika (gabapentin, tramadol) a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu jsou použity buď samostatně nebo v kombinaci s opiáty. Studie ukázala, že pregabalin je účinnější pro kontrolu bolesti než placebo. Kvůli neškodné povaze pankreatické enzymové substituční terapie a antioxidantů se běžně používají při léčbě bolesti [38].

U pacientů, kteří nereagují na léčbu, možnosti zahrnují endoskopickou terapii, nervový blok nebo neurolyzu (blokáda nervů v místě bolesti) a chirurgické řešení. Endoskopická terapie má za cíl odstranit překážky (zúžení nebo kameny) v hlavním pankreatickém kanálu. Tento přístup vyžaduje pečlivý výběr pacienta a podrobné hodnocení anatomie pankreatu. Jedna čtyřletá studie potvrdila, že klinická úspěšnost byla mnohem vyšší u pacientů po chirurgickém zákroku než po endoskopické terapii. Chirurgický zákrok pankreatu ale přináší vysoké riziko úmrtí [27, 34].

Velké kameny obvykle vyžadují extrakorporální litotrypsi rázovou vlnou (ESWL) nebo intraduktální litotrypsi, tyto techniky vyvolávají šokové vlny k rozlomení kamenů. Podle studií v posledních letech se zdá, že léčba ESWL nezmění funkci pankreatu [17, 34].

5 IgG4 – ASOCIOVANÁ AUTOIMUNITNÍ PANKREATITIDA

Diagnostická kritéria pro autoimunní pankreatitidu jsou stanovena na základě konsenzu (ICDC, The International Consensus Diagnostic Criteria) publikovaného v roce 2011 skupinou odborníků [21, 23]. V současné době existují dvě klinicky významné formy autoimunní pankreatitidy, které kromě některých běžných příznaků mají charakteristiky typické pro jejich diferenciální diagnózu [11]. Typ II AIP není charakterizován zvýšeným sérovým nebo tkáňovým IgG4 a není součástí spektra IgG4-RD [15]. Spojení mezi AIP a zvýšeným sérovým IgG4 pak pozorovalo Hamano a kol. (2001), před Kamisawa a kol. navrhl pojem AIP jako součást systémového IgG4-RD v roce 2003 [36, 37]. Autoimunní pankreatitida byla rozdělena do dvou podtypů: typu I a typu II, které se jeví jako dvě odlišné onemocnění. Termín autoimunitní pankreatitida je obecně spojen s klinickými projevy autoimunní pankreatitidy I. typu, a proto se používá pouze k popisu AIP I a autoimunní pankreatitida typu II by měla být označena jako idiopatická chronická pankreatitida [38].



Obrázek 7: Histopatologické vzorky pankreatu od pacientů s AIP

(A-C) idiopatická duktální pankreatitida (D), A) lymfoplasmacytický zánět, B) storiformní fibróza, C) obliterující flebitida (označená šipkou,) a D) granulocytární epiteliální léze (GEL) (označené hvězdičkou). (převzato a upraveno z [39])

5.1 Autoimunitní pankreatitida I. typu

AIP I. typu je nejčastěji se vyskytující abdominální poruchou při zahájení IgG4-RD [40], známá také jako lymfoplasmacytická sklerotizující pankreatitida (LPSP). Obvykle postihuje muže ve věku 50 až 60 let [15, 41]. Je histologicky odlišná od obvyklé chronické pankreatitidy a obstrukční pankreatitidy způsobené rakovinou [8, 20]. Typickým histologickým nálezem jsou: hustý lymfoplasmacytický infiltrát, storiformní fibróza a obliterující flebitida (viz. obrázek 7) [42]. Nejčastějším klinickým příznakem v AIP I. typu je obstrukční žloutenka [20]. Typické je zvýšení sérového imunoglobulinu IgG4 [16] a tato skutečnost může odlišit AIP od alkoholové pankreatitidy a zánětlivé infiltrace v okolí pankreatu postiženého rakovinou [20]. Její průběh se zpočátku projeví obstrukční žloutenka a pouze mírnou bolestí břicha. Více než polovina všech případů autoimunní pankreatitidy typu I je doprovázena zjištěním lézí

extrapancreatických orgánů [11] (např. sklerotizující cholangitida, retroperitoneální fibróza, IgG4 pozitivní tubulointestinální nefritida, chronická sklerotizující sialadenitida, a syndrom sicca) a další extrapancreatické léze [15, 21, 41]. Postižení pankreatických tkání v LPSP odhaluje hojně se vyskytující IgG4 pozitivní plazmatické buňky a tato skutečnost může také odlišit AIP od alkoholové pankreatitidy a rakoviny pankreatu [15].

5.2 Autoimunitní pankreatitida II. typu

Autoimunitní pankreatitida typu II neboli idiopatická duktocentrická pankreatitida (IDCP) [21] postihuje lidi o desetiletí mladší než typ I. Přibližně 40 % případů je současně diagnostikováno s idiopatickým střevním zánětem (což se netýká autoimunní pankreatitidy typu I) [40] a přibližně u jedné třetiny osob mohou klinické příznaky napodobovat akutní pankreatitidu [11]. U pacientů s AIP typu II mohou být občas znaky typické pro akutní nebo chronickou pankreatitidu [16].

Hladiny IgG4 pozitivní biopsie nebo zvýšené sérové hladiny IgG4 (diagnostika typu I) obvykle chybí v AIP typu II [21]. Kromě lymfoplasmacytických infiltrátů, typické histologické nálezy typu II zahrnují také destrukci žlučových kanálů zánětem s granulocytárními epiteliálními lézemi s částečnou nebo úplnou obstrukcí pankreatických kanálků. Přítomnost žloutenky je méně častá [41].

5.3 Patogeneze

Přesná patofyziologie IgG4-RD není přesně známa. Prozatím kategorizujeme tento syndrom jako autoimunitní onemocnění, vzhledem k důkazům pro autoprotilátky v IgG4-RD. Odpověď onemocnění na imunosupresivní terapii podporuje autoimunitní nebo jinou chronickou zánětlivou etiologii. Neexistuje však žádný důkaz, že doposud popsané autoprotilátky v IgG4-RD přispívají přímo k patogenезi. IgG4-RD postihuje starší muže, zatímco většina autoimunitních poruch se objevuje u žen, které jsou mladší než typický pacient IgG4-RD. Současná hypotéza je založena na takzvané molekulární mimikře, záměně mezi infekčními peptidovými sekvencemi. Tato zmíněná změna třídy protilátek vůči IgE nebo IgG4 je typická pro imunitní odpověď aktivovanou pomocí helper lymfocytu (Th2). Počáteční Th1 imunitní odpověď prostřednictvím sekrece prozánětlivých cytokinů vede k produkci plazmatických

buněk, a také eosinofilních granulocytů. To také vysvětluje častou eozinofilii a zvýšené hladiny IgE u postižených pacientů. Současně imunitní reakce řízená Th2 vede k expanzi a tvorbě IgG4- pozitivních plazmatických buněk a současně zhoršuje funkci regulačních T-buněk k opakované Th1 a Th2 odpovědi. Avšak hlavní poškození tkání u s IgG4-RD je způsobeno méně zánětlivým infiltrátem než progresivní fibrózou orgánů. Mohlo by to být způsobeno Th2-typickými cytokiny IL-4 a IL-13, stejně jako IL-10 uvolněnými z regulačních T buněk (Tregs), což zase vede k produkci dalších profibrotických cytokinů, jako je "transformující růstový faktor β 1" (TGF β 1) a "růstový faktor odvozený od trombocytů" (PDGF) prostřednictvím aktivace makrofágů [8, 9, 19].

5.4 Příznaky

Většina případů AIP jsou pacienti v pozdní dospělosti. Běžné příznaky AIP jsou bolest břicha, žloutenka a ztráta hmotnosti [20]. Intenzita bolesti je spíše mírná. Žloutenka je nejčastějším příznakem, který postihuje 70 až 80 % pacientů [15]. Biochemické hodnocení pacientů s AIP často odhaluje zvýšení imunoglobulinového IgG, zejména IgG4 a gammaglobuliny obecně [41]. U pacientů s autoimunitní chronickou pankreatitidou byla zjištěna mírná podvýživa a zhoršená endokrinní a exokrinní funkce pankreatu [29]. Je často pozorována sklerotizující cholangitida, sialadenitida, retroperitoneální fibróza, Sjögrenův syndrom a další extrapankretické léze [41].

Bylo zjištěno, že mnoho orgánů je ovlivněno IgG4-RD, které zahrnují lymfatické uzliny, hepatobiliární trakt, slinnou žlázu, plic, kůži, hypofýzu, močový trakt, retroperitoneum a nervový systém [14]. Autoimunitní forma se vyskytuje buď ve formě difúzního postižení žlázy nebo jako fokální nebo multifokální forma. Ohniskovou formu autoimunní pankreatitidy, zvláště pokud je současně přítomna obtížná obstrukční žloutenka, je často obtížné odlišit od rakoviny pankreatu [11].

IgG4-příbuzná sklerotizující cholangitida (IgG4-SC) je biliární projev onemocnění, který se často vyskytuje ve spojení s autoimunní pankreatitidou (AIP) [15].

5.5 Epidemiologie

Zprávy o epidemiologii, které zaměřují na AIP, jsou převážně z Asie, zejména z Japonska a Koreje [43]. Údaje o IgG4-RD asociovaném onemocnění byly publikovány v retrospektivní studii, ve které bylo zkoumáno 235 pacientů v 8 japonských nemocnicích v letech 2005 až 2013. Poměr muž a žena byl 4: 1. Průměrný věk nástupu první příznaků byl v 67 letech, mezi 50. a 70. rokem života bylo 90 % všech pacientů [36]. Při diagnóze bylo 70 % pacientů symptomatických, 18 % hlásilo pouze nespecifickou bolest břicha. Žloutenka (celková hladina bilirubin vyšší než 3 mg/dl) byla zaznamenána u 47,4 % pacientů. U 39 % pacientů byl diagnostikován Diabetes mellitus a 30 % buď alergické astma nebo rinitida nebo alergie na léky. Difuzní otok pankreatu byl přítomen u 60,9 % pacientů. U mužů je pankreas nejčastěji postižený orgán, následovaný slinnou žlázou, zatímco u žen je to obráceně [9, 44].

5.6 Diagnostika

Diagnostická kritéria pro AIP byla nejprve vyvinuta JPS (**J**apanese **P**ancreas **S**ociety) v roce 2002 a byly doplněny v roce 2006 (viz. Tab. 2) [16, 45]. Při použití histopatologie jako "zlatého standardu" byla definována nová diagnostická kritéria, která umožňují rozpoznat AIP, která nesplňuje kritéria JPS. Byla navržena kritéria HISORt z klinické kliniky Mayo (viz. Tab. 3) pro diagnózu AIP a zahrnují diagnostickou histologii, charakteristické zobrazování metodami CT, MR a US, zvýšené sérové hladiny IgG4, další postižení orgánů a odpověď na terapii kortikosteroidy [15, 20, 32, 45].

Sérologické abnormality, včetně zvýšených titrů γ -globulinů a IgG a řady protilátek včetně antinukleárních protilátek (ANA), revmatoidního faktoru (RF), protilátek proti karboanhydráze (CA) a antilaktoferrinové protilátky, jsou důležité pro diagnózu AIP [35].

Monitorování sérových koncentrací IgG4 se u některých pacientů jeví jako užitečné při hodnocení aktivity onemocnění, ale toto měření by nikdy nemělo být použito jako jediný rozhodující faktor při léčbě [13]. Sérové IgG4 se nejčastěji měří nefelometrií [8].

Zvýšené hladiny IgG4 jako jedno z kritérií pro diagnostiku autoimunní pankreatitidy byly zjištěny nejen u pacientů s autoimunitní pankreatitidou, ale také u osob s rakovinou pankreatu [4]. Histopatologie pomáhá při odlišení AIP od rakoviny pankreatu [8].

Některé studie naznačují, že poměr IgG4 k celkovému IgG v séru může být pro diagnózu užitečnější než samotná koncentrace IgG4. Někteří odborníci se domnívají, že koncentrace IgG4, která je větší než 8 % koncentrace celkové sérové koncentrace IgG, naznačuje IgG4-RD [8].

Nedostatečné povědomí o IgG4-RD, nedostatek zařízení k detekci hladin IgG4 v séru a nedostupnost imunohistochemických technik ve většině center jsou častými příčinami zpožděné nebo zmeškané diagnózy tohoto onemocnění [14]. Krevní diagnostika pomocí sérologie (hemaglutinace, ELISA, imunofluorescence) nebo průtoková cytometrie by byla krokem vpřed v případě identifikace [4].

*Tabulka 3: Kritéria HISORT
(převzato a upraveno z [15, 20])*

Vlastnosti	Charakteristika
Histologie (H istology of bile duct)	(a) Periduktální lymfoplazmatický infiltrát s obliterativní flebitidou (LPSP) v pankreatické tkáni (b) Vysoké (> 10 buněk / hpf) IgG4 pozitivní buňky v pankreatu (c) Lymfoplazmatický infiltrát fibrózy v pankreatu
Zobrazování (I maging of bile duct)	1. CT / MR: difúzně rozšířená žláza 2. ERCP: difúzně nepravidelný, oslabený hlavní pankreatický kanál Atypické zobrazovací znaky: pankreatitida, fokální pankreatická hmota, fokální zúžená struktura pankreatu, pankreatická atrofie
Sérologie (S erology)	Zvýšené sérové IgG4 nebo bez zvýšeného celkového IgG v séru
Další postižení orgánů (O ther organ involvement)	Zvýšená hladina IgG4 v séru
Reakce na léčbu kortikosteroidy (R esponse to corticosteroid therapy)	Rozlišování pankreatického / extrapancktického projevu při léčbě steroidy

5.7 Dětská asociovaná autoimunitní pankreatitida

Jak již bylo uvedeno AIP postihuje hlavně starší lidi, ale ve vzácných případech existují zmínky o tomto onemocnění u dětí nebo dospívajících. AIP je mezi dospívajícími velmi vzácná, v literatuře je popsáno 25 případů [40]. První doporučení pro dětskou AIP (P-AIP) INSPPIRE (**I**nternational **S**tudy **G**roup of **P**ediatric **P**ancreatitis: **I**n search for a **cuRE**) byla vypracována skupinou odborníků, jejíž cílem bylo zavedení standardu pro diagnostiku a léčbu této vzácné poruchy. INSPPIRE je největší mezinárodní multicentrický výzkum zaměřený na děti s akutní rekurentní a chronickou pankreatitidou. Ukázalo se, že P-AIP (**P**ediatric-**AIP**) může nastat kdykoliv během dětského věku, ale nejčastěji v době dospívání a mohou mít vliv na děti všech ras a národností. Čtvrtině pacientů s P-AIP se vyvine další imunitní nebo zánětlivé onemocnění. P-AIP obecně dobře reaguje na kortikosteroidy, i když u 10 až 15 % nakonec dojde vlivem onemocnění k rozvoji exokrinní pankreatické insuficience (EPI) nebo Diabetes mellitus [46].

V dětské populaci neexistují žádná jasná a zavedená diagnostická kritéria, která by rozlišovala podtyp I a podtyp II. Bez vzorků biopsie pankreatu není možné určit rozdíl mezi AIP I a II typu [40].

Na rozdíl od dospělého AIP (A-AIP) neexistují žádné zavedené pokyny směřující ke společnému diagnostickému a terapeutickému přístupu k P-AIP [40]. Většina dřívějších publikovaných případů vycházela z kritérií pro dospělé při rozhodování léčby P-AIP. Ve studii byly zjištěny rozdíly v klinických příznacích, rozdíly v diagnostice a průběhu onemocnění u dětí ve srovnání s dospělými. Zatímco u A-AIP se vyskytuje hlavně bezbolestná žloutenka, děti s AIP často stěžují na bolest břicha. P-AIP je spojena se zvýšenými hladinami amylázy a lipázy [40, 45]. Pro dospělé jsou rozlišeny dva typy AIP. Bylo objeveno, že v P-AIP jsou často přítomny histopatologické znaky obou typů (granulocytární epiteliální léze i lymfoplazmacyty). Endoskopický ultrazvuk (EUS) odhalí zúžení části distálního žlučovéhoodu. Je třeba další studie analyzující krátkodobé a dlouhodobé výsledky pacientů, je třeba pochopit roli steroidů při léčbě AIP. To je důležité zejména u dětí, kde léčba kortikoidy vždy nese riziko omezení růstu. Při léčbě P-AIP se doporučuje použití prednisonu. Nasazení imunosupresiv, jako např. 6-merkaptopurin, azathioprin, mykofenolát mofetil nebo infliximab může být alternativou k prednisonu u pacientů P-AIP, kde byla diagnóza ověřena biopsií. Přibližně u 25 % dětí dochází v průběhu času k relapsům, ale neexistují prospektivní a dlouhodobé studie pacientů s P-AIP k jejich predikci. Děti s AIP jsou náchylnější k exokrinnímu selhání pankreatu (EPI) a cukrovce. Diabetes mellitus může být v některých případech přechodný. Probíhající chronické záněty

mohou do budoucna napomáhat rozvoji rakoviny pankreatu [46]. Typickými příznaky u dětí jsou chronická bolest břicha, horečka, bolesti hlavy a kloubů. Není nedostatek údajů, které by spojovaly diagnózu P-AIP se zvýšenými hladinami nebo γ -globulinových autoprotilátek, jako je ANA, RF nebo anti-Saccharomyces cerevisiae protilátky (ASCA). Autoprotilátky proti karbanické anhydráze CA II nebo lactoferinu (LF) byly identifikovány u A-AIP, ale nebyly studovány u dětské populace. EUS odhalila kalcifikaci v hlavě pankreatu (zjištění neobvyklé pro A-AIP) [45]. Pacienti dobře reagují na kortikosteroidy [46].

5.8 Léčba

V roce 2014 v Japonsku byly navrženy shodné pokyny pro léčbu AIP (Kamisawa a kol.) I když mezinárodní konsensus v roce 2015 vydal prohlášení o pokynech léčby IgG4-RD (Khosroshahi a kol., 2015) [37], neexistují žádné mezinárodní standardy ošetření [12].

5.8.1 Glukokortikoidy

Glukokortikoidy patří do skupiny kortikosteroidů a jsou v současné době první volbou v léčbě IgG4-RD [12]. Typickým zástupcem steroidní léčby je prednison. Obvykle je odpověď na léčbu steroidy pozitivní (MST, **M**aintenance **S**teroid **T**reatment) [47]. Léčba steroidy je účinnější u pacientů, kteří mají spíše zánětlivé onemocnění nežli fibrotické [40]. Steroidní terapie má řadu nežádoucích účinků; avšak většina vedlejších účinků, včetně sekundárního Diabetes mellitus, osteoporózy a vyššího rizika rakoviny, které se dají léčit anebo jim lze předcházet [38].

U některých pacientů (např. diabetiků a starších pacientů) může být výhodnější nižší dávka steroidů, aby se předešlo akutním komplikacím; nicméně, existují pouze omezené údaje o remisi pomocí udržovací léčby steroidy. V případě recidivy se doporučuje opakovaná dávka steroidů [38, 39]. Většina relapsů u pacientů s AIP typu I se vyskytla v biliárním systému nebo pankreatu, zatímco relapsy u pacientů s AIP typu II byly omezeny pouze na pankreas [38, 40].

I když steroidy mají bezpochyby výrazný a široký účinek v léčbě IgG4-RD, jejich vliv na změny pankreatu zůstává nejistý, pokud jde o zachování struktury a funkce pankreatu [40]. Je známo, že nežádoucí účinky steroidů se zvyšují s dávkou steroidů. Proto se doporučuje, aby MST byla založena po nízkých dávkách na minimální nezbytnou dobu [47]. Steroidní terapie by měla být přerušena v závislosti na aktivitě onemocnění. Udržovací léčba může sestávat z nízkých dávek

glukokortikoidů nebo z jakýchkoli imunosupresiv, jako jsou modulátory imunity nebo rituximab [38].

5.8.2 Deplece B-buněk

Rituximab (RTX) je monoklonální CD20 protilátka, u které bylo prokázáno, že je účinná při léčbě AIP a dalších projevů IgG4-RD. Kromě steroidů je RTX jediným činidlem, které může vyvolat remisi u IgG4-RD. Proto je velmi užitečná u pacientů, kteří nejsou schopni snášet vysoké dávky steroidů, a vyžadují vysoké dávky prednisonu k udržení remise, nebo u kterých selhala imunomodulační terapie [38, 39, 40]. Může být užíván jako samostatná látka i u pacientů s aktivním onemocněním. Ale léčba steroidy po dobu 4 až 6 týdnů u pacientů se žloutenkou je nezbytná kvůli zpoždění nástupu účinku RTX [38, 39].

5.8.3 Imunitní modulátory

Na rozdíl od rituximabu nejsou imunitní modulátory účinné jako samostatná činidla pro indukci remisí u relapsů. Nejvíce studovanými imunomodulátory jsou thiopuriny (azathioprin, 6-merkaptopurin), mykofenolát mofetil a metotrexát. Thiopuriny a mykofenolát vyžadují i současnou léčbu steroidy. Minimální doba terapie bez remise onemocnění je po dobu 6-8 týdnů. Použití imunomodulátorů jako léčby u přetrvávajících případů významně stoupá [38, 40]. Relaps po imunosupresivní léčbě se vyskytuje často [40].

5.8.4 Chirurgický zákrok

Chirurgická léčba může být efektivní volbou pro pacienty s neúčinnou léčbou steroidy [48]. Několik studií prokázalo, že pacienti, kteří podstoupili paliativní chirurgické odstranění pankreatu nebo bypass, dosáhli úspěšné klinické remise a zřídka relapsu [38]. AIP pacienti, kteří byli rezistentní na steroidní terapii, mohli podstoupit celkovou pankreatektomií s autotransplantací ostrůvků pro úlevu symptomů. Částečná pankreatektomie se splenektomií je další alternativou pro AIP komplikovanou s pseudocysty [48].

5.8.5 Prognóza

Včasná diagnostika AIP má významný vliv na prognózu a léčbu pacienta [20]. AIP dobře reaguje krátkodobě na steroidy, s vysokým potenciálem remisí. Dlouhodobý výsledek je méně jasný, protože existuje mnoho neznámých faktorů, jako je relaps, pankreatická exokrinní nebo endokrinní dysfunkce a související maligní onemocnění. Z pohledu prognózy AIP byla míra relapsu u pacientů, kteří nedostávali steroidní terapii, vysoká, i když relaps byl pozorován u 20-40 % pacientů podstupujících steroidní terapii a 20-30 % pacientů podstupujících udržovací terapii. Rostoucí počet případů s atrofií pankreatu a pankreatickými kameny jsou dlouhodobé komplikace po terapii steroidy, z tohoto důvodu prognóza nemusí být nutně uspokojivá [49]. Jorie a kol. (2015) zjistili, že pacienti s AIP mají příznivou prognózu s plnohodnotnou kvalitou života při včasném zahájení léčby steroidy a popsali pacienty s AIP, kteří nedostali vhodnou léčbu steroidy a zemřeli v důsledku selhání orgánu. Někteří pacienti vykazují remisi po konzervativní léčbě s použitím pouze žlučového stentu a bez steroidní léčby [40].

ZÁVĚR

Tato bakalářská práce je věnována otázce příčin vzniku a možností léčby autoimunitní pankreatitidy.

Při diagnostice pozorujeme sérologické abnormality, včetně zvýšených titrů γ -globulinů a IgG a řady protilátek včetně antinukleárních protilátek, revmatoidního faktoru, protilátek proti karbonické anhydráze a antilaktoferinových protilátek.

AIP se projevuje především u mužů středního věku, méně u žen, ale jsou zaznamenány i případy dětí. Jeden z příznaků AIP je zvýšená hodnota IgG4 v séru, ale není to specifický ukazatel onemocnění. Histopatologie je klíčem k diagnóze a diferenciální diagnostice při odlišení od rakoviny pankreatu, které AIP často napodobuje.

I když byly navrženy možnosti léčby autoimunitní pankreatitidy, neexistují žádné mezinárodní standardy. Metodou první volby je léčba steroidy nejčastěji prednisonem. Další možnosti léčby jsou pomocí rituximabu nebo imunomodulátorů.

Pacienti obecně dobře reagují na terapii glukokortikoidy. Odpověď na imunosupresivní terapii také podporuje autoimunitní nebo jinou chronickou zánětlivou etiologii.

Jsou nutné další studie, které by odhalily mechanismus vzniku onemocnění a objasní roli IgG4.

ZDROJE:

1. JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchôa, CARNEIRO José a KELLEY Robert O., *Základy histologie*. Jinočany: H & H, 1997. ISBN 80-85787-37-7.
2. LUKÁŠ, Zdeněk, *Imunohistochemické metody v biologii a v bioptické diagnostice: Imunohistochemical methods in biology and surgical pathology*. Brno: Masarykova univerzita, 1997, s.147. ISBN 80-210-0620-X
3. KREJSEK, Jan a KOPECKÝ Otakar, *Klinická imunologie*. Hradec Králové: NUCLEUS HK, 2004, s.941. ISBN 80-86225-50-x.
4. TROJAN, Stanislav. *Lékařská fyziologie*. 2. vyd., přeprac. a rozš. Praha: Grada, 1996. ISBN 80-7169-311-1.
5. FERENČÍK, Mirolav, ROVENSKÝ Josef a MAT'HA Vladimír, *Ilustrovaný imunologický slovník*. Praha: Galén, 2004, s.288. ISBN 80-7262-243-9.
6. STONE, John H., ZEN Yoh a DESHPANDE Vikram, IgG4-Related Disease. *New England Journal of Medicine*. 2012, **366**(6), 539-551. DOI: 10.1056/NEJMra1104650.
7. STITES, Daniel P. a TERR Abba I., *Základní a klinická imunologie*. Praha: Victoria Publishing, 1994, s.743 ISBN 80-85605-37-6.
8. MAHAJAN, Vinay S., MATTOO Hamid, DESHPANDE Vikram, PILLAI Shiv S. a STONE John H, IgG4-Related Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2014, **9**(1), 315-347. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104708.
9. KLEGER, A. a SEUFFERLEIN T., IgG4-assozierte Erkrankung. *Der Radiologe*. 2016, **56**(12), 1035-1042. DOI: 10.1007/s00117-016-0163-1.
10. WATANABE, Tomohiro, YAMASHITA Kouhei, SAKURAI Toshiharu, et al., Toll-like receptor activation in basophils contributes to the development of IgG4-related

- disease. *Journal of Gastroenterology*. 2013, **48**(2), 247-253. DOI: 10.1007/s00535-012-0626-8.
11. BOJKOVÁ, Martina, DÍTĚ Petr, DVOŘAČKOVÁ Jana, NOVOTNÝ I., FLOREÁNOVÁ K., KIANIČKA B., UVÍROVÁ M. a MARTÍNEK A., Immunoglobulin G4, Autoimmune Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Digestive Diseases*. 2015, **33**(1), 86-90. DOI: 10.1159/000368337.
 12. OKAZAKI, K. a UMEHARA H., IgG4-Related Disease. In: *IgG4-Related Disease*. Cham: Springer International Publishing. 2017, s. 131. Current Topics in Microbiology and Immunology. DOI: 10.1007/978-3-319-52542-6. ISBN 978-3-319-52541-9.
 13. KAMISAWA, Terumi, ZEN Yoh, PILLAI Shiv a STONE John H, *IgG4-related disease* [online]. 2015; 385:1460-71. [cit. 2018-6-20] Dostupné z: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60720-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60720-0)
 14. GUPTA, Nikhil, MATHEW John, MOHAN Hindhumathi, et al., Addition of second-line steroid sparing immunosuppressants like mycophenolate mofetil improves outcome of Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD): a series from a tertiary care teaching hospital in South India. *Rheumatology International*. 2018, **38**(2), 203-209. DOI: 10.1007/s00296-017-3730-5.
 15. JOSHI, Deepak a WEBSTER George J., IgG4-related disease. *Medicine*. 2015, **43**(11), 653-655. DOI: 10.1016/j.mpmed.2015.08.001.
 16. DITE, Petr, NECHUTOVA Hana, UVIROVA Magdalena, DVORACKOVA Jana, KIANICKA Bohuslav a MARTINEK Arnost, Autoimmune pancreatitis. *Biomedical Papers*. DOI: 10.5507/bp.2013.094.
 17. MAJUMDER, Shounak a CHARI Suresh T. *Chronic pancreatitis* [online]. 2016. [cit. 2018-06-20]. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00097-0. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00097-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00097-0)

18. OKAZAKI, Kazuichi, UCHIDA Kazushige, IKEURA Tsukasa a TAKAOKA Makoto, Current concept and diagnosis of IgG4-related disease in the hepato-bilio-pancreatic system. *Journal of Gastroenterology*. 2013, **48**(3), 303-314. DOI: 10.1007/s00535-012-0744-3.
19. JUPP, James, FINE David a JOHNSON Colin D., The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2010, **24**(3), 219-231. DOI: 10.1016/j.bpg.2010.03.005.
20. GHAZALE, Amaar, CHARI Suresh, SMYRK Thomas C., et al. Value of Serum IgG4 in the Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis and in Distinguishing It From Pancreatic Cancer. *The American Journal of Gastroenterology*. 2007, **102**(8), 1646-1653. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01264.x.
21. MATSUBAYASHI, Hiroyuki, SAWAI Hiroaki, KIMURA Hirokazu, et al., Characteristics of autoimmune pancreatitis based on serum IgG4 level. *Digestive and Liver*. 2011, **43**(9), 731-735. DOI: 10.1016/j.dld.2011.03.006.
22. GIMENEZ, Tomas, CALVO Alberto a VICENT Javier, Etiology of acute pancreatitis. *Open Medicine*. 2014, **9**(4), 530-542. DOI: 10.2478/s11536-013-0279-x.
23. GRESS Thomas M a EL-OMAR Emad M., Revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis: the editorial perspective. *Gut*. 2012, **62**(1), 102-111. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304051.
24. CAMPION, Edward W., FORSMARK Chris E., SWAROOP VEGE Santhi a WILCOX C. Mel, Acute Pancreatitis. *New England Journal of Medicine*. 2016, **375**(20), 1972-1981. DOI: 10.1056/NEJMra1505202.
25. LANKISH, P. G., APTE M., BANKS P., Acute pancreatitis. [online] 2015; 386: 85–96 [cit. 2018-06-06] Dostupné z: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60649-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60649-8).

26. WU, Bechien U. a BANKS Peter A., Clinical Management of Patients With Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013, **144**(6), 1272-1281. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.075.
27. FORSMARK, Christopher, E. Management of Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013, **144**(6), 1282-1291. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.008.
28. KAMISAWA, T., NAKAJIMA H. a HISHIMA T., Close correlation between chronic sclerosing sialadenitis and immunoglobulin G4. *Internal Medicine Journal*. 2006, **36**(8), 527-529. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2006.01119.x.
29. DITE Petr, NOVOTNY Ivo, TRNA Jan a SEVCIKOVA Arona, Autoimmune pancreatitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2008, **22**(1), 131-143. DOI: 10.1016/j.bpg.2007.10.014.
30. KHOSROSHAHI, A., WALLACE Z. S., CROWE J. L., et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis & Rheumatology*. 2015, **67**(7), 1688-1699. DOI: 10.1002/art.39132.
31. TÜRKVATAN, A., ERDEN A., TÜRKÖĞLU M.A., SEÇİL M. a YENER Ö., Imaging of acute pancreatitis and its complications. Part 1: Acute pancreatitis. *Diagnostic and Interventional Imaging* [online]. 2015, **96**(2), 151-160 [cit. 2018-06-21]. DOI: 10.1016/j.diii.2013.12.017. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211568413004257>
32. SCHNEIDER, Alexander, HIRTH Michael, WEISS Christel, et al., Prevalence of inflammatory bowel disease in alcoholic, non-alcoholic and autoimmune pancreatitis. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2018, **56**(05), 469-478. DOI: 10.1055/s-0043-123881.
33. KAWA, Shigeyuki, OKAZAKI Kazuichi, KAMISAWA Terumi, et al., Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 II.

Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *Journal of Gastroenterology*. 2014, **49**(5), 765-784. DOI: 10.1007/s00535-014-0944-0.

34. JIANG, Li, NING Deng, CHENG Qi a CHEN Xiao-Ping, Endoscopic versus surgical drainage treatment of calcific chronic pancreatitis. *International Journal of Surgery*. 2018, **54**, 242-247. DOI: 10.1016/j.ijssu.2018.04.027.
35. IGLESIAS-GARCIA, Julio, DOMÍNGUEZ-MUÑOZ J. Enrique, CASTIÑEIRA-ALVARIÑO Marga, LUACES-REGUEIRA Maria a LARIÑO-NOIA Jose, Quantitative elastography associated with endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 2013, **45**(10), 781-788. DOI: 10.1055/s-0033-1344614.
36. TANG, Christopher S. W., SIVARASAN Nishanth a GRIFFIN Nyree, Abdominal manifestations of IgG4-related disease: a pictorial review. *Insights into Imaging*, DOI: 10.1007/s13244-018-0618-1.
37. KAMISAWA, Terumi, ZEN Yoh, PILLAI Suresh a STONE John H, IgG4-related disease. *The Lancet*. 2015, **385**(9976), 1460-1471. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60720-0.
38. HART, Phil A., ZEN Yoh a CHARI Suresh T., Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2015, **149**(1), 39-51. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.010.
39. KAMISAWA, T., SHIMOSEGAWA T., OKAZAKI K., et al., Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009, **58**(11), 1504-1507. DOI: 10.1136/gut.2008.172908.
40. KUBOTA, K., KAMISAWA T., HIRANO K., et al. Clinical course of type 1 autoimmune pancreatitis patients without steroid treatment: a Japanese multicenter study of 97 patients. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2018, **25**(4), 223-230. DOI: 10.1002/jhbp.541.

41. DÍTĚ, Petr, TRNA Jan, KINKOR Zdeněk, NOVOTNÝ Ivo, LATA Jan, KIANIČKA Bohuslav a HERMANOVÁ Markéta, Unusual Multiorgan Immunoglobulin G4 (IgG4) Inflammation: Autoimmune Pancreatitis, Mikulicz Syndrome, and IgG4 Mastitis. *Gut and Liver*. 2013, **7**(5), 621-624. DOI: 10.5009/gnl.2013.7.5.621.
42. GUPTA, Rajib a DESHPANDE Vikram, Current challenges in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Diagnostic Histopathology*. 2016, **22**(6), 211-218. DOI: 10.1016/j.mpdhp.2016.05.001.
43. COUSIN, Elie, COUSIN Ianis, AZIZ Karim, CHAILLOUX Pascal a BRETON Estelle. Autoimmune Pancreatitis and Ulcerative Rectocolitis in an Adolescent. *Pediatrics*. 2018, **141**(5), s.456-S461. DOI: 10.1542/peds.2016-0765.
44. KUBOTA, Kensuke, KAMISAWA Terumi, OKAZAKI Kenji, et al., Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients. *Journal of Gastroenterology*. 2017, **52**(8), 955-964. DOI: 10.1007/s00535-016-1302-1.
45. MANNION, Melissa a CRON Randy Q, Successful treatment of pediatric IgG4 related systemic disease with mycophenolate mofetil: case report and a review of the pediatric autoimmune pancreatitis literature. *Pediatric Rheumatology*. 2011, **9**(1). DOI: 10.1186/1546-0096-9-1.
46. SCHEERS, Isabelle, PALERMO Joseph J., FREEDMAN Steven, et al., Recommendations for Diagnosis and Management of Autoimmune Pancreatitis in Childhood. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018, DOI: 10.1097/MPG.0000000000002028.
47. OKAZAKI, Kazuichi, CHARI Suresh T., FRULLONI Luca, et al., International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 2017, **17**(1), 1-6. DOI: 10.1016/j.pan.2016.12.003.

48. ZHANG, Kai, LIU Xianying, YI Lei., LI Jiannan, SHI Jian a LIU Tongjun, A case report of autoimmune pancreatitis associated with a pancreatic pseudocyst. *Medicine*. 2018, **97**(19). DOI: 10.1097/MD.00000000000010439.
49. KAMISAWA, Terumi, OKAZAKI Kazuichi, KAWA Shigeyuki, et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *Journal of Gastroenterology*. 2014, **49**(6), 961-970. DOI: 10.1007/s00535-014-0945-z.

ZDROJE OBRÁZKY A GRAFY:

Obrázek 1

TROJAN S., *Lékařská fyziologie*. Vyd. 4., přeprac. a dopl. Praha: Grada, 2003. ISBN 80-247-0512-5.

Obrázek 2

<http://www.imgt.org/IMGTeducation/Tutorials/index.php?article=IGandBcells&chapter=Properties&lang=UK&nbr=3> [online: 2018-06-20]

Obrázek 3

GUPTA N., MATHEW J., MOHAN H., et al. Addition of second-line steroid sparing immunosuppressants like mycophenolate mofetil improves outcome of Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD): a series from a tertiary care teaching hospital in South India. *Rheumatology International*. 2018, **38**(2), 203-209. DOI: 10.1007/s00296-017-3730-5.

Obrázek 4

STONE J. H., ZEN Y. a DESHPANDE V., IgG4-Related Disease. *New England Journal of Medicine*. 2012, **366**(6), 539-551. DOI: 10.1056/NEJMra1104650.

Obrázek 5

http://forensicmd.blogspot.com/2011/02/whats-diagnosis_22.html [online: 2018-06-20]

Obrázek 6

<https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1569§ionid=9597020> [online: 20.6.2018]

Obrázek 7

KAMISAWA T., SHIMOSEGAWA T., OKAZAKI K., et al., Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009, **58**(11), 1504-1507. DOI: 10.1136/gut.2008.172908.

ZDROJE TABULKY

Tabulka 1

OKAZAKI K., UCHIDA K., IKEURA T. a TAKAOKAM., Current concept and diagnosis of IgG4-related disease in the hepato-bilio-pancreatic system. *Journal of Gastroenterology* [online]. 2013, **48**(3), 303-314 [cit. 2018-06-07]. DOI: 10.1007/s00535-012-0744-3. ISSN 0944-1174. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00535-012-0744-3>

KAMISAWA T., ZEN Y., PILLAI S. a STONE J. H., *IgG4-related disease* DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60720-0.

Tabulky 2

JUPP J., FINE D. a JOHNSON C. D., The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2010, **24**(3), 219-231. DOI: 10.1016/j.bpg.2010.03.005.

Tabulka 3

DITE P., NOVOTNY I., TRNA J. a SEVCIKOVA A., Autoimmune pancreatitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2008, **22**(1), 131-143. DOI: 10.1016/j.bpg.2007.10.014.

JOSHI D. a WEBSTER G. J., IgG4-related disease. *Medicine*. 2015, **43**(11), 653-655. DOI: 10.1016/j.mpmed.2015.08.001.

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. *The American Journal of Gastroenterology*. 2007, **102**(8), 1646-1653. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01264.x.