

IgG4-hez kapcsolódó kolangitisz

Ritkán diagnosztizált, de nem ritka betegség

Az immunglobulin G4 (IgG4)-hez kapcsolódó kolangitisz az IgG4-hez kapcsolódó betegség epeúti manifesztációja, és az epeúti szűkületet eredményező szklerotizáló kolangiopátiák spektrumába tartozik. A mindennapi klinikai gyakorlatban aluldiagnosztizált kórkép, azonban időben felismerve jó prognózisú lehet.

Az immunglobulin G4-hez kapcsolódó kolangitisz (IRC), az IgG4-hez kapcsolódó betegség (IgG4-RD) epeúti manifesztációja és az epeúti szűkületet eredményező szklerotizáló kolangiopátiák spektrumába tartozik. Jellemző tünete a kolesztázis. A differenciáldiagnosztika során el kell különíteni a kolangiokarcinómától és a szklerotizáló kolangitisz egyéb formáitól is (primer és szekunder szklerotizáló kolangitisz). A mindennapi klinikai gyakorlatban aluldiagnosztizált kórkép. A diagnózis felállítása a klinikai tünetek, a laboratóriumi paraméterek, a szövettani lelet és a kolangiogram együttes értékelésén alapul. Az emelkedett szérumszint nem specifikus, de a diagnosztikus kritériumok részét képezi. Az IgG4-szint emelkedésének mértékétől függ annak klinikai hasznosága. A betegek körülbelül 90%-ánál egyidejűleg autoimmun pankreatitisz (AIP) is fennáll, míg 10%-uknál csak izolált epeúti érintettség jelentkezik. A betegek közel egyharmadában észlelhető a gasztrointesztinális traktuson kívül más szerv érintettsége is. A jellegzetes szövettani eltérések (IgG4-pozitív limfoplazmociták infiltrátum, obliteratív phlebitis, storiform fibrózis és változó mértékű eozinofil jelenlét) az érintett szervekben szubepiteliálisan helyezkednek el, ami nehezíti a diagnózist. A kolangiogram alapján az IRC-nek

négy altípusa van. Az első vonalbeli kezelés a kortikoszteroid. A kezelés célja a klinikai és laboratóriumi remisszió elérése és a kolangiogram normalizálódása. Bár a betegek 30%-ánál a kórfolyamat kiújul, az irodalmi adatok alapján nincs konszenzus a hosszú távú fenntartó immunszuppresszív kezeléssel kapcsolatban. A betegség, amennyiben időben kerül felismerése, jó prognózisú.

DEFINÍCIÓ

Az IgG4-hez kapcsolódó betegség egy szisztémás autoimmun fibrotizáló gyulladáson alapuló, mely gyakorlatilag bármely szervrendszert érinthet. Jellemzően kettő vagy több szerv érintettségével jár, és a klinikai kép ennek megfelelően változatos. A betegség jelentkezhet diffúz fibroinflammációként vagy az érintett szervekben gyulladáson alapuló pszeudotumorok képződésével. A klinikai tünetek pedig ehhez kapcsolódnak (pszeudotumoros massa, sztenózis, szervi diszfunkció). Az IgG4-RD-t a szérumszintje jellemzi. A leggyakrabban érintett szervek: a hasnyálmirigy, a máj- és az epeutak, a nyál- és könnymirigyek, a retroperitoneum, a vesék, a tüdő és az aorta. Gyakori kísérelő jelenség a nyirokcsomók megnagyobbodása. Az IgG4-RD szövettani jellegzetes-

sége IgG4-pozitív limfoplazmociták infiltrátum, obliteratív phlebitis, storiform fibrózis és változó mértékű eozinofil jelenlét az érintett szervekben. Az IRC esetén a limfoplazmociták infiltrátum az epeutak falát érinti, azonban egyidejűleg más szervek is érintettek lehetnek, különösen a hasnyálmirigy (autoimmun pankreatitisz [AIP]). Az IgG4-gyel összefüggő hepatobiliáris betegségek nevezékta-náról folyamatos vita folyik, újabban az IgG4-hez kapcsolódó kolangitisz („IgG4-related cholangitis [IRC]”) kifejezés használatát javasolják, amely tükrözi a kortikoszteroidokra adott jellemzően jó terápiás választ és a betegség korai stádiumában a folyamat teljes reverzibilitását. Kompatibilis a korábbi elnevezésekkel is, mint IgG4-asszociált kolangitisz (IAC) vagy IgG4-kolangiopátia (IC). Az előrehaladottabb, már irreverzibilis stádiumot ugyanakkor az IgG4-hez kapcsolódó szklerotizáló kolangitisz (IgG4-SC) kifejezés tükrözi a legjobban. Az IRC-nomenklátúra a primer szklerotizáló kolangitiszhez (PSC) való hasonlóságot is hivatott hangsúlyozni, azzal együtt, hogy a két betegséget határozottan meg kell különböztetni egymástól, mivel kezelésük és prognózisuk jelentősen eltér. IRC esetén a legtöbb beteget a 6–7. évtizedben diagnosztizálják, és elsősorban a férfiakat érinti (74–85%); a betegséget gyermekeknél és serdülőknél eddig még nem írták le. Ha az IRC nőknél fordul elő, gyakoribb az AIP nélküli forma.

EPIDEMIOLOGIA

Az IgG4-RD egy új betegség, amelynek diagnosztikai kritériumait csak nemrég fogadták el világszerte. Az IgG4-hez kapcsolódó emésztőrendszeri betegségekről európai útmutató az Európai Egyesült Gasztroenterológiai Társaság (United European Gastroenterology, UEG, 2020) gondozásában jelent meg. A betegséggel kapcsolatos globális tudatosság folyamatosan emelkedik, ugyanakkor a betegségnek nincs saját, ún. ICD-10-kódja (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10), ami megnehezíti az epidemiológiai vizsgálatokat. Az IRC-ről csak korlátozott számú epidemiológiai adat áll rendelkezésre, amelyek közül néhány csak közvetve értékeli a betegség előfordulási gyakoriságát. A legtöbb irodalmi adat Japánból származik, Európára és az USA-ra vonatkozóan nincsenek összehasonlítható adatok. A becsült prevalencia 2/100 000 fő. Az IRC diagnosztikai kritériumait eddig még nem egységesítették. A HISORT (Histology, Imaging, Serology, Other

Az IgG4-hez kapcsolódó betegség egy szisztémás autoimmun fibrotizáló gyulladáson alapuló, mely gyakorlatilag bármely szervrendszert érinthet



organ involvement, Response to therapy, 1. táblázat) és a Japan Biliary Association kritériumai sok hasonlóságot mutatnak, de van néhány fontos különbség is. Vitatott továbbá az IRC négy fenotípusa közül az 1. típus értelmezése. A szakértők egy csoportja szerint az 1. típusú IRC-t egyszerűen AIP-nek kell tekinteni, amelyhez epeúti szklerózis is társul. Az 1. típusú IRC esetén ugyanis az epevezeték-szűkület mérsékelt, és úgy gondolják, hogy azt az epevezeték intrapancreaticus szakaszának a gyulladt hasnyálmirigy-szövet által történő külső kompressziója okozhatja, és nem az epevezeték valódi gyulladása. A szakértők másik csoportja úgy véli, hogy az 1. típusú IRC egyidejű AIP nélkül is előfordulhat, amit esettanulmányok, nagyobb esetsorozatok, sőt szövettani leletek is alátámasztanak. Az 1-es típusú IRC kizárása jelentős hatással lenne az epidemiológiai adatokra, mivel ez a leggyakoribb forma, és az összes IRC 64%-át teszi ki.

PATOGENEZIS

Az IgG4-RD kórfejlődése nagyrészt ismeretlen. Feltételezik, hogy bizonyos antigének mint kiváltó tényezők szerepelhetnek (pl. kommenzális mikrobák, allergének vagy fertőzések ellen irányuló aberráns immunválasz). Ezeket az antigéneket feltehetőleg a B-limfociták mutatják be a CD4+ T-sejteknek. Az IgG4-RD-ben a fibrotikus elváltozások az aktivált B-sejtek, a CD4+ citotoxikus T-limfociták (CTL-ek), a 2-es típusú makrofágok (M2) és a fibroblasztok közötti kölcsönhatásokból eredhetnek. Az aktivált B-sejtek a gyulladt szövetekbe vándorolnak, és antigént mutatnak be az aktivált CD4+ T-sejteknek, amelyek klonális expanszió mennek keresztül, és CD4+ CTL-ekké differenciálódnak. Ezek a CD4+ CTL-ek az MHC II. osztályt expresszáló sejteket veszik célba, és perforin, valamint granzimek felszabadításával apoptotikus sejtha-

lált idéznek elő. Az aktivált CD4+ CTL-ek és a regulatórikus T-sejtek gyulladáson alapuló citokineket termelhetnek, beleértve az interferon gammát (IFN- γ), az interleukin (IL)-4-et, az IL-10-et, az IL-5-öt és az IL-13-at. Az IL-4 és az IL-10, amelyeket valószínűleg a folliculáris T-helper sejtek (TFH) termelnek, úgy tűnik, hogy az autoreaktív B-sejtek IgG4 és/vagy IgE felé történő osztályváltását, valamint az IgG4+ plazmasejtek differenciálódását és expanszióját indukálják. E citokinek némelyike (IL-5, IL-13 és transzformáló növekedési faktor béta [TGF β]) eozinofileket toborozhat, és hozzájárulhat a fibroblasztok aktiválásához. Az aktivált immunsejtek szintén elősegítik a fibroblasztok aktiválódását: A B-sejtek vérlemezkere-eredetű növekedési faktort (PDGF)-et bocsátanak ki; a CTL-ek pedig IL-1 β -t, TGF β -t és IFN- γ -t, míg az M2 makrofágok IL-10-et, kemokin ligand (CCL)-18-at és IL-33-at. A TGF β -aktivált M2 makrofágok efferocitózissal távolítják el az apoptotikus sejteket. A fibroblasztok által szekretált extracelluláris mátrix (ECM) fehérjék kitöltik az apoptotikus sejthalál által keletkezett teret, ami szöveti remodellinget és fibrózist eredményez. Klinikai szempontból a sejtproliferáció és az extracelluláris fibrózis tumorszerű masszát és szervmegnagyobbást eredményez; szövettanilag ezek az elváltozások nyiroksejtes infiltrátum és storiform fibrózis formájában jelentkeznek.

Az IgG4-RD jellemzően poliklonális hiper-gammaglobulinémiával és emelkedett szérumszintekkel jelentkezik. IRC-ben különféle autoantigének ellen észleltek fokozott autoantitest-képződést, mint pl. galectin-3, laminin111 és annexin A11. A kolangiocitákat a káros hidrofób epesav-beáramlással szemben egy ún. „biliáris bikarbonáternyő” védi. Az annexin A11 szükséges a robusztus bikarbonáternyő kialakulásához. Az annexin A11 elleni autoantitestek

1. táblázat. HISORT-kritériumok alkalmazása az IgG4-hez kapcsolódó kolangitisz (IRC) diagnosztikájában

(1) Egyéb szerv érintettsége	IgG4-RD extrabiliáris manifesztációja: például hasnyálmirigy (fokális hasnyálmirigy góc/megnagyobbodás hasnyálmirigy-vezeték tágulata nélkül, többszörös hasnyálmirigygóc, fokális hasnyálmirigy-vezeték-szűkület, mögöttes tágulat nélkül, hasnyálmirigy-atrófia); Retroperitoneális fibrózis; Vese (egyetlen vagy többszörös parenchymás alacsony attenuációs elváltozás: kerek, ék alakú vagy diffúz foltos); Nyálmirigy vagy könnymirigy (megnagyobbodás)
(2) Hisztológia	Limfoplazmociták infiltrátum >10 IgG4+ sejtekkel/HPF az epevezetékben belül és körül; Obliteratív phlebitis; Storiform fibrózis
(3) Szerológia	Emelkedett szérumszint IgG4-szint (>1,35 g/L)
(4) Képkalkók	Az epeutak szűkülete, beleértve az intrahepatikus vezetékét, a proximális extrahepatikus vezetékét, az intrapancreaticus vezetékét; eltűnő és vándorló epeúti szűkületek
(5) Szteroid válasz	A májenzimek normalizálódása és a stenózisok legalább részleges javulása szteroidkezelés után
Definitív IRC	2 + 4, 3 + 4
Valószínű IRC*	2 az alábbiak közül: 1, 3, részleges 2, részleges 4
Lehetséges IRC	N/A

*A valószínű diagnózissal rendelkező betegeknél kortikoszteroidokkal történő próbakezelésre van szükség. Ha terápiás választ mutatnak, a valószínű diagnózis újraértékelhető, mint definitív diagnózis.

➤ Folytatás a 22. oldalról

kötődése gátolja az annexin A11 funkcióját (az ANO1 kloridcsatorna plazmamembrán-expresszióját), ami valószínűleg hozzájárul az epevezeték károsodásához azáltal, hogy gyengíti a biliáris bikarbonáternyőt IRC-ben szenvedő betegeknél.

KLASSZIFIKÁCIÓ

Az IRC besorolása két klinikai jellemzőn alapul. Egyrészt azon, hogy AIP-hez társul-e, vagy sem, másrészt pedig az epevezeték-szűkület elhelyezkedésén. Az IRC négy különféle típusának előfordulási arányát, kolangiográfiás megjelenését, valamint a differenciáldiagnosztika során szóba jövő kórképeket a 2. táblázat tartalmazza. Az 1. típus többnyire az AIP-hez társul, és meg kell különböztetni a krónikus hasnyálmirigygyulladástól, a hasnyálmirigyráktól és a kolangiokarcinómától (CC). A 2. típus a PSC-t utánozza. A mágneses rezonanciás kolangiopankreatográfia (MRCP) gyakran elegendő ennek a típusnak a megkülönböztetéséhez, és az esetek többségében az ERCP nem szükséges a diagnózis felállításához. Kiegészítő vizsgálat a májbiopszia, amely igazolja a kis epeutak érintettségét PSC-ben, valamint a kolonoszkópia, tekintettel a PSC és a gyulladásos bélbetegségek (IBD) szoros társulására. A 3. és a 4. típusú, hilusszűkülethez társuló betegségeket meg kell különböztetni a CC-től. Szükséges az endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia (ERCP) epeúti biopsziával vagy endoszkópos – (EUS) és intraduktális ultrahangvizsgálat (IDUS). Az IRC-betegyek körülbelül 90%-ánál van egyidejűleg AIP. Az izolált IRC AIP nélkül ritkábban fordul elő, leggyakrabban a 4. típusra igaz ez.

DIAGNÓZIS

A klinikai tünetek jellegzetesek, melyek vagy a pszeudotumoros masszával, vagy a szövetek és/vagy szervek struktúrájával és a szervi diszfunkció jeleivel kapcsolatosak. A betegség gyakran jár megnagyobbodott nyi-

rokcsomókkal is. Gyakori a fájdalom, testsúlycsökkenés, hasmenés és AIP 1. típus esetén az 1. típusú diabétesz mellitusz jelenléte. Európában és az USA-ban a HISORT-kritériumokat alkalmazzák (1. táblázat), amelyek az AIP diagnosztikai kritériumaiból származnak. Az IRC diagnózisa így négy kritérium együttes jelenlétén alapul: (1) kolesztázis (szérumalkalikus fosztafatáz [ALP] és gamma glutamil transzferáz [GGT], illetve bilirubinemelkedés) és magas szérum-IgG4-antitest szint, (2) jellegzetes hisztopatológiai és képalkotó eredmények, beleértve a típusos kolangiogramot (2. táblázat); (3) szisztémás érintettség jelenléte, (4) valamint az immunszuppresszív kezelésre adott válasz.

A diagnózis felállítása során nemcsak az IRC diagnózisának minél pontosabb megállapítása a cél, hanem az eltérő kezelésű és prognózisú differenciáldiagnosztikai kórképek, mint például a hasnyálmirigy, a PSC és a CC biztonságos kizárása is. A betegek egyharmadánál az IRC diagnózisa azonban csak nagyobb műtétet követően kerül felállításra, például az epevezetékek vagy a máj rosszindulatú daganatának gyanúja miatt végzett hemihepatectomia vagy Whipple-műtét után. A diagnosztikus módszerek közül az MRCP bizonyos esetekben elegendő, a betegek többségénél azonban ERCP epeúti biopsziával, hasnyálmirigyből EUS-vezérelt finomtű-aspiráció vagy IDUS szükséges. A 18F-FDG PET/CT-vel végzett funkcionális értékelés felhasználható az aktív betegség és a krónikus fibrotikus károsodás megkülönböztetésére, valamint az IgG4-RD aszimptomatikus lokalizációinak feltárására.

SZÉRUM-IGG4-SZINT

Az IgG4 antitest az immunglobulin G négy alosztályának egyike. Egészséges egyénekben az összes IgG<5%-át teszi ki. Az emelkedett IgG4-szérumszint IRC-ben jellemző szerológiai lelet, de nem minden egyes betegnél van jelen. Egyes szerzők szerint az IRC-ben szenvedő betegek 74-88%-ának

emelkedett a szérum-IgG4-szintje (>1,35 g/l). A diagnózis felállításához az emelkedés mértékét tekintve a legmegbízhatóbb küszöbérték a >4x ULN (normálérték felső határa) (>5,6 g/L). Fontos tudni, hogy az IgG4-RD-n kívül számos immunológiai, fertőző, allergiás és malignus állapothoz is társulhat az IgG4-szint enyhe, mérsékelt vagy akár jelentős emelkedése is. A szérum-IgG4 mérsékelt emelkedését a PSC-ben (9–26%), CC-ben, pankreatitiszben, hasnyálmirigy-karcinómában szenvedő betegek mintegy 10%-ánál is leírták. Mint ahogyan a CA19-9 tumormarker szérumszintje is lehet jelentősen emelkedett IRC-ben. Ez utóbbi azonban gyorsan reagál a kortikoszteroid-kezelésre. Az IgG2 alosztály mérése segíthet az IRC diagnózisának megerősítésében, amint azt egy nemrégiben végzett vizsgálat kimutatta.

KÉPALKOTÓ MÓDSZEREK

Az epevezeték-szűkületek differenciáldiagnosztikájában kulcsfontosságú az epevezeték vizualizációja. IRC esetén jellegzetes eltérés mind az intra-, mind az extrahepatikus epevezetékek falának diffúz szubepitheliális limfoplazmicitás gyulladása, fibrosisszal, megőrzött hámréteg mellett. Ez a képalkotó vizsgálatok során két típusos morfológiai jellegzetességben nyilvánul meg: szegmentális és hosszú szűkületek presztenotikus tágulattal és az epevezeték falának diffúz megvastagodása, amely meghaladja a szűkület kiterjedését. A képalkotó módszerek közül a komputertomográfia (CT), az MRCP és az ERCP mint általánosan elérhető módszer kulcsszerepet játszik az IRC diagnosztikájában. Az epevezeték-szűkületek differenciáldiagnosztikájában továbbra is az ERCP az aranystandard. A 3 teszt MRI-berendezések használata azonban már lehetővé teszi az epeutak részletes, az ERCP-hez hasonló értékelését. Az IDUS és az EUS egyre nagyobb jelentőséggel bír, mivel pontosabban mutatja az epevezeték falának megvastagodását. A kolangiogram IRC-ben a leggyakoribb lelet a szegmentális

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AIP: autoimmun pankreatitisz, **BAFF:** B-sejt-aktiváló faktor, **CC:** kolangiokarcinóma, **CCL:** kemokin ligand, **CT:** komputertomográfia, **CTL:** citotoxikus T-limfocita, **ECM:** extracelluláris mátrix, **ERCP:** endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia, **EUS:** endoszkópos ultrahang, **HPF:** nagy nagyítású látótér, **IBD:** gyulladásos bélbetegség, **ICD-10:** a betegségek és a kapcsolódó egészségügyi problémák nemzetközi statisztikai osztályozása, **IDUS:** intraduktális ultrahangvizsgálat, **IgG:** immunglobulin G, **IgG4-RD:** IgG4-betegség, **IRC:** IgG4-hez kapcsolódó szklerotizáló kolangitisz, **IFN γ :** interferon gamma, **IL:** interleukin, **MRCP:** mágneses rezonancia kolangiopankreatográfia, **PDGF:** trombocitaeredetű növekedési faktor, **PSC:** primer szklerotizáló kolangitisz, **TFH:** follikuláris T helper sejtek, **TGF- β :** transzformáló növekedési faktor béta, **ULN:** normálérték felső határa

(>3 mm) és hosszú (>10 mm) szűkületek, presztenotikus tágulattal és a disztális közös epevezeték szűkületével. Ezzel szemben PSC-ben a szűkületek rövidek (1-2 mm), és többnyire mind az intra-, mind az extrahepatikus epevezetéket érintik. PSC-ben a sztenózisok rövid normális szakaszokkal váltakoznak, jellegzetes gyöngyszerű képet alkotva.

HISZTOPATOLÓGIA

A szövettani vizsgálat célja nemcsak az IRC megerősítése, hanem mindele előtt a malignus szűkület kizárása, melyhez fontos a transzampulláris epevezeték-biopszia és az epeúti kefecitológia elvégzése. Az IgG- és IgG4-immunhisztokémia a szövettani vizsgálat lényeges része, azonban önmagában általában nem elegendő a végleges diagnózis felállításához. Az IRC-t a következő szövettani eltérések jellemzik: (1) jelentős limfoplazmicitás infiltráció, (2) eozinofil infiltráció, (3) >10 IgG4-pozitív plazmasejt/HPF biopsziás mintákban és >50 plazmasejt/HPF reszekciós mintákban, (4) magas IgG4/IgG-pozitív sejtek aránya (>40%), (5) storiform fibrózis, amely gyakran limfocitákat és plazmasejteket tartalmaz, (6) obliteratív phlebitis, amelyben a véna lumenét gyulladásos sejtek és fibrózis zárja el. Tekintve, hogy a limfoplazmicitás gyulladás szubepitheliális, és egyenetlenül oszlik el az epevezetékekben, az epevezetékekből vett minták pedig nagyon kicsik, a szövettani diagnosztika nehéz. A Vater-papillából és az epeútból egyidejűleg vett biopsziák esetén magasabb a találati arány. Az epitheliális sérülés és a gyulladásos infiltráció jelenléte a hámrétegben PSC-re utal. A storiform fibrózist, az obliteratív vénagyulladást és a magas IgG4/IgG-pozitív arányt szinte kizárólag az epevezeték-reszekciók szövettani vizsgálatával, nem pedig biopsziával lehet kimutatni. Fontos azt is tudni, hogy az emelkedett szérum-IgG4-szinthez hasonlóan az IgG4-pozitív plazmasejtek jelenléte nemcsak az IRC-re specifikus, hanem PSC-ben és CC-ben szenvedő betegeknél is kimutatható.

KEZELÉS

A kortikoszteroidok az IRC kezelésének első vonalbeli terápiáját jelentik. A kezelés célja a remisszió kiváltása és fenntartása, mely a tünetmentességet, a biokémiai válasz elérését, az IgG4-szint csökkenését és a kolangiogram normalizálódását foglalja magában. Az empirikus kortikoszteroid-kezelésre adott válasz kiegészítő diagnosztikai kritérium is. A kortikoszteroid-terápiának helye van a betegség kiújulásának kezelésében is, mert a kezelés leépítése az IRC-ben szenvedők mintegy 30%-ánál a betegség kiújulásához vezet. A visszaesés kockázati tényezői a proximális epeúti érintettség, a hasnyálmirigy érintettsége és a normális felső határérték kétszeresét meghaladó IgG4-szint. A visszaesés során lehet ugyanaz a szerv érintett, de érdekes módon korábban nem érintett szervekben is előfordulhat a betegség. A prednisolon ajánlott kezdeti adagja napi 0,6–0,8 mg/tskg 2-4 héten keresztül, majd 2-3 hónap (más irodalom szerint 3-6 hónap) alatti leépítése, a dózis heti vagy kéthetenkénti 5 mg-mal történő csökkentésével. Bizonyos szakértői csoportok 2,5–10 mg/nap fenntartó prednisolonkezelést javasolnak 12 hónapig a relapszus elkerülésére. Egyes japán központok alacsony dózisu prednisolon (5 mg/nap) adását akár 3 évig vagy még hosszabban is fenntartják. A kortikoszteroid-terápia hatása a legtöbb betegnél azonnali, sőt drámai, és minimalizálja az epevezeték stentelésének szükségességét. Az epeúti stentelés IRC és AIP esetén elősegítheti a hasnyálmirigykő képződését. Epeúti stentelés a súlyos sárgaságban és kolangitiszben szenvedő betegek esetén szükséges csak. Visszaesés esetén a kortikoszteroidok újbóli bevezetése javasolt, esetleg más immunszuppresszív kezeléssel kombinálva. A kortikoszteroid-rezisztens vagy -dependens betegeknél, valamint azoknál, akiknél a kortikoszteroid-kezelés mint lehetőség a mellékhatások miatt korlátozott, szintén indokolt az egyéb immunszuppresszív kezelés. A B-sejtek rituximabbal történő

2. táblázat. IgG4-hez kapcsolódó kolangitisz (IRC) kolangiográfián alapuló klasszifikációja és differenciáldiagnosztikája

Típus	Előfordulás	Megjelenés	Differenciáldiagnózis
1	64%	A közös epevezeték disztális szűkülete	Hasnyálmirigy-karcinóma, krónikus pankreatitisz, disztális kolangiokarcinóma
2a	5%	Intrahepatikus szegmentális elváltozások és a közös epevezeték disztális szűkülete	Hasnyálmirigy-karcinóma, krónikus pankreatitisz, disztális kolangiokarcinóma, primer szklerotizáló kolangitisz
2b	8%	Diffúz elváltozások és a közös epevezeték disztális szűkülete	Hasnyálmirigy-karcinóma, krónikus pankreatitisz, disztális kolangiokarcinóma, primer szklerotizáló kolangitisz
3	10%	A közös epevezeték hiláris és disztális szűkületei	Hasnyálmirigy-karcinóma, krónikus pankreatitisz, disztális kolangiokarcinóma, hiláris kolangiokarcinóma (Klatskin-tumor)
4	10%	Hiláris szűkület	Hiláris kolangiokarcinóma (Klatskin-tumor)

Forrás: Irodalom (2) Lóhr JM, és mtsai. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2022;19(3):185–197.

➤ Folytatás a 24. oldalon

> Folytatás a 23. oldalról

depléciója bizonyítottan hatásos a remisszió kiváltásában és fenn-tartásában IgG4-RD-ben. Az adagolási protokoll (375 mg/m² testfelület) 4 héten keresztül hetente, majd 2-3 havonta adott infúziókat, vagy 6 havonta két, 15 napos különbséggel alkalmazott 1000 mg-os infúziót javasol. A klinikai válasz általában a rituximabterápiát követő 4 héten belül jelentkezik. A rituximabdal történő fenntartó kezelés akár 2 évig is folytatható. Figyelni kell a mellékhatásokra, mint például az infúziós reakciók, a hipo-gammaglobulinémia és a súlyos fertőzések. Egyéb immunosuppresszív kezelések is alkalmazhatóak, mint a tiopurinok (azathioprin és 6-merkaptopurin), mycophenolat mofetil, metotrexát vagy kalcineurininhibitorok (takrolimusz és ciklosporin A). Számos új gyógyszer van kipróbálás alatt klinikai tanulmányokban, mint az inebilizumab (anti-CD19 humanizált monoklonális antitest), a belimumab (BAFF-inhibitor) vagy az orális bruton tirozin kináz inhibitor (rilzabrutinib, zanubrutinib).

DR. PAPP MÁRIA^{1,2,3}

Debreceni Egyetem,

¹Általános Orvostudományi Kar,

Belgyógyászati Intézet,

Gasztroenterológiai Tanszék,

²Klinikai Központ,

Gasztroenterológiai Klinika,

³Klinikai Központ, Ritka Májbetegségek Európai Referenciahálózata ERN

RARE-LIVER. Társult Centrum,

Debrecen

IRODALOM

- Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M, et al. UEG guideline working group. European Guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations. United European Gastroenterol J 2020;86:637–666. DOI: 10.1177/2050640620934911. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32552502; PMCID: PMC7437085.
- Löhr JM, Vujasinovic M, Rosendahl J, et al. IgG4-related diseases of the digestive tract. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2022;193:185–197. DOI: 10.1038/s41575-021-00529-y. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34750548.
- Drzilova S, Veseliny E, Lenartova PD, et al. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis: Rarely Diagnosed, but not a Rare Disease. Can J Gastroenterol Hepatol 2021. 2021:1959832. DOI: 10.1155/2021/1959832. PMID: 34970512; PMCID: PMC8714375.
- Herta T, Kersten R, Chang JC, et al. Role of the IgG4-related cholangitis autoantigen annexin A11 in cholangiocyte protection. J Hepatol 2022;762:319–331. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.10.009. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34718050.
- Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. Gastroenterology 2008;134:706–715. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.12.009. Epub 2007 Dec 7. PMID: 18222442.
- Nakazawa T, Kamisawa T, Okazaki K, et al. Clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2020: Revision of the clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2021;283:235–242. DOI: 10.1002/jhpb.913. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33586343.

Differenciáldiagnosztikai nehézségek

A tápcsatornai neuroendokrin tumorok korszerű kezelése

A ritkán előforduló neuroendokrin daganatok többnyire a tápcsatorna és a tüdő területén találhatók, és attól függően, hogy termelnek-e valamilyen hormonhatású anyagot, funkcionáló és nem funkcionáló altípusokat különböztethetünk meg.

A NEUROENDOKRIN DAGANATOK KLASSZIFIKÁCIÓJA

A neuroendokrin daganatok egy sokszínű csoportot jelentenek, melybe több, egyébként ritkán előforduló tumor tartozik. Ezek döntően a tápcsatorna és a tüdő területén meg-

róma (multiple neuroendocrine neoplasia type 1), amikor a háttérben a 11q13 kromoszómán lévő Menin tumorsuppresszor gén inaktivációja áll, és ez okozza a hipofízis elülső lebenyében, a mellékpajzsmirigyben és a pancreasban kialakuló tumorokat (1).

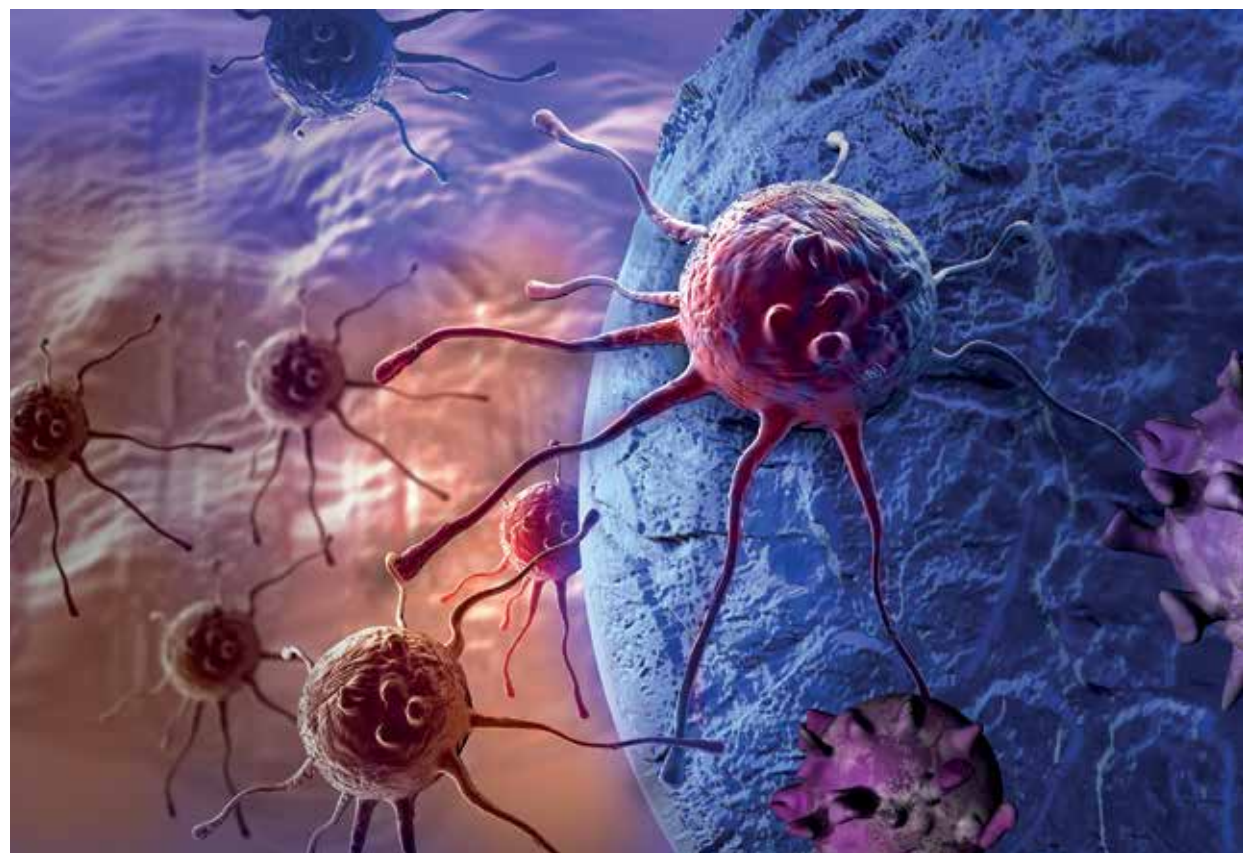
(HCG) α,β-t stb. Mindezek közül a legáltalánosabban használt a chromogranin A meghatározás, ennek diagnosztikus szenzitivitása ugyan csak 45–70% közé tehető, ismert betegség követésére viszont jó hatásokkal ajánlható. Ugyanakkor differenciáldiagnosztikai szempontból fontos tudni, hogy emelkedett lehet veseelégtelenségben, atrófiás gastritiszben, prosztatarákban, pheochromocytomában és tartós PPI-kezelés esetén is. Karcinoidszindróma kóriszmézésében van jelentősége a 24

renciáltság, amely szerint elkülönítendő az angioinvasivitás +/-, a lokális invázió +/-, a multiplicitás +/-, valamint a metasztázis +/-.

TÜNETEK ÉS DIAGNOSZTIKA

A nem típusos tünetek sokszínűsége (izzadás, hőhullám, hasmenés, intermittáló hasi fájdalom, hipoglikémia, zavartság, bronchuskonstrikció, diszpepszia, GI-vérzés, szívelégtelenség, ritmuszavarok stb.) alapján számos differenciáldiagnosztikai

A ritkán előforduló neuroendokrin daganatok többnyire a tápcsatorna és a tüdő területén találhatók



található neuroendokrin sejtekből, a hasnyálmirigy esetén a szigetsejtekből indulnak ki, és klinikai tüneteik alapvetően attól függenek, hogy a tumor termel-e valamilyen hormonhatású anyagot, vagy nem. Ezek az ún. nem funkcionáló tumorok az esetek mintegy 15%-át jelentik, ilyenkor a daganat és az áttétek elhelyezkedése, mérete okozhatja a panaszokat. A daganatok többsége sporadikus formában jelenik meg, azonban előfordulnak örökletes kórképek is, ilyen például az autosom domináns öröklődésű MEN-1-szind-

A legfontosabb, funkcionáló daganatok (ilyenkor a hormontultermelés okozza a tüneteket) közé tartozik a karcinoid, a gastrinoma (Zollinger–Ellison-szindróma), az insulinoma, a glucagonoma, a somatostatinoma és a VIPoma (Verner–Morrison-szindróma).

A nem funkcionáló daganatok is termelnek vagy termelhetnek különféle polipeptideket, így például neurotensint, chromogranin A-t, synaptophysint, neuronspecifikus enolázt (NSE), pancreas polypeptidet (PP), human chorionic gonadotropin

órás gyűjtött vizeletből az 5-HIAA (5-hydroxy-indol-ecetsav) – mint a szerotonin-anyagcsere végterméke – meghatározásának. Ezzel kapcsolatban érdemes tudni, hogy számos gyümölcs, így az ananász, avokádó, banán, szilva, dió, paradicsom, ill. a kávéfogyasztás is növeli a vizelet 5-HIAA-szintjét.

Az újabb (2019-es) WHO-klasszifikáció három kategóriát állított fel:

1. jól differenciált neuroendokrin tumor
2. jól differenciált neuroendokrin karcinóma
3. rosszul differenciált neuroendokrin karcinóma

A besorolás alapját a következő szempontok jelentik: a daganat mérete (T), például a pancreasban 2 cm-nél kisebb (T1), 2–4 cm méretű (T2) és 4 cm-nél nagyobb daganatok (T3) különíthetők el; a malignitási potenciál, amely a Ki-67 mitotikus index meghatározásán alapul: Ki-67<10%; Ki-67>60%; illetve a szövettani diffe-

kérdés merül fel: így gondolni lehet menopauzára, irritábilis bél szindrómára, diszpepsiára, asztmára, thyreotoxicosissra, neurózissra, ételallergiára, fekélybetegsége stb. Ebből kifolyólag a neuroendokrin daganatok kóriszmézése olykor éveket is késhehet a tünetek fokozatos, esetenként megtevesztő jelentkezése és a daganatok eltérő növekedési sebessége miatt. Emellett a kisebb méretű daganatok pontos lokalizációja is kihívást jelenthet. A laboratóriumi hormon- és marker meghatározások mellett a képalkotó lehetőségek között a CT, MR, endoszkópos ultrahang és a somatostatinreceptor-scintigraphia emelhető ki, az utóbbi lényege, hogy a somatostatin stabilabb származékát, az octreotidot, illetve ennek változatait izotóphoz kapcsolják, így válik lehetővé a receptor kimutatása. A legszenzitívebb, a ¹¹¹Indiumhoz kötött DTPA-D-Phe1-octreotid, amely gamma-sugárzó, kamerával

1. táblázat. Karcinoid kezelésében használatos izotóppal jelzett octreotidváltozatok

¹¹¹ In-DTPA-octreotid (főként gamma-sugár)
⁹⁰ Y-DOTA-Tyr3-octreotid: DOTATOC (béta-sugár)
⁹⁰ Y-DOTA-Ianreotid: DOTALAN (béta-sugár)
⁹⁰ Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotate (DOTATATE) (béta-sugár)
⁹⁰ Y-DOTA-Tyr3-octreotate: DOTATATE (béta-sugár)
¹⁷⁷ Lu-DOTA-D-Phe1 Tyr3-octreotate (DOTATATE) (béta-sugár)

DOTA: = Tetra-aza-cyclo-dodecane-tetraacetic acid

> Folytatás a 25. oldalon