



Artículo de revisión

## Incidencia de pancreatitis autoinmune en pacientes con diagnóstico de pancreatitis crónica idiopática

### Incidence of autoimmune pancreatitis in patients diagnosed with idiopathic chronic pancreatitis

Jaqueline Reyes Aguilar,\*  
Flora Zárate Mondragón,\* Roberto Cervantes Bustamante,\*  
José Cadena León,\* Erick Toro Monjaraz,\* Karen Ignorosa Arellano,\*  
Ericka Montijo Barrios,\* Alejandro Loredo Mayer,\* Jaime Ramírez Mayans\*

\* Servicio de Gastroenterología y Nutrición, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México.

**Citar como:** Reyes AJ, Zárate MF, Cervantes BR, Cadena LJ, Toro ME, Ignorosa AK et al. Incidencia de pancreatitis autoinmune en pacientes con diagnóstico de pancreatitis crónica idiopática. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2021; 30 (3): 99-103. <https://dx.doi.org/10.35366/102983>

#### RESUMEN

**Introducción:** La pancreatitis autoinmune es una forma distinta e infrecuente de pancreatitis en niños con una fisiopatología poco conocida, sólo 4% de los niños con pancreatitis crónica idiopática tienen riesgo de cursar pancreatitis autoinmune. **Objetivos:** Describir las características clínicas, bioquímicas, radiológicas, endoscópicas e histológicas en niños con diagnóstico de pancreatitis crónica idiopática y reportar la experiencia de la medición sérica de IgG4. **Material y métodos:** Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo de niños con pancreatitis crónica idiopática que fueron diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría desde el 01 de enero de 2001 al 31 de diciembre de 2010, se revisaron los expedientes clínicos de los niños con este diagnóstico y se realizó medición sérica de IgG4. **Resultados:** Se encontraron cuatro niños con diagnóstico de pancreatitis crónica idiopática, los síntomas predominantes fueron dolor abdominal seguido de náuseas y vómito. Los principales hallazgos radiológicos reportados fueron aumento de volumen de la glándula pancreática, hiperdensidad grasa peripancreática, vesícula biliar distendida y dilatación del conducto pancreático principal. La medición de IgG4 en todos los casos fue menor a 135 mg/

#### ABSTRACT

**Introduction:** Autoimmune pancreatitis is a distinct and rare form of pancreatitis in children with a poorly understood pathophysiology, only 4% of children with idiopathic chronic pancreatitis are at risk of developing autoimmune pancreatitis. **Objetivos:** To describe the clinical, biochemical, radiological, endoscopic, and histological characteristics in children with a diagnosis of chronic idiopathic pancreatitis and report the experience in serum IgG4 measurement. **Material and methods:** Observational, descriptive, cross-sectional and retrospective study of children with chronic idiopathic pancreatitis who were diagnosed at the National Institute of Pediatrics from January 01, 2001 to December 31, 2010, the clinical records of children with this diagnosis were reviewed and performed serum IgG4 measurement. **Results:** Four children were found with a diagnosis of chronic idiopathic pancreatitis, the predominant symptoms were abdominal pain followed by nausea and vomiting. The main radiological findings reported were enlargement of the pancreatic gland, peri-pancreatic fat hyperdensity, distended gallbladder, and dilation of the main pancreatic duct. The measurement of IgG4 in all cases less than 135 mg/dL. **Conclusions:** Autoimmune pancreatitis (AIP) is different in children compared to adults. The de-

Recibido: 21/08/2021. Aceptado: 27/08/2021.

Correspondencia:

Jaqueline Reyes Aguilar

Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, Alcaldía Coyoacán, 04530, Ciudad de México, México. Tel. 55 1084-0900, ext. 1516

E-mail: [consultagastro@outlook.com](mailto:consultagastro@outlook.com)



dL. **Conclusiones:** La pancreatitis autoinmune (PAI) es diferente en niños en comparación con adultos. La determinación de IgG4 sérica en la edad adulta tiene alto valor diagnóstico, en la edad pediátrica la elevación de IgG4 sólo se puede presentar en 22% de los casos. Igual que en los adultos, apoya fuertemente el diagnóstico de PAI cuando la determinación es > 135 mg/dL; sin embargo, las cifras normales no descartan PAI. Es necesario reportar los hallazgos clínicos, bioquímicos, radiológicos, endoscópicos e histopatológicos en la infancia para facilitar la estratificación de estos pacientes para futuros estudios de investigación.

**Palabras clave:** Pancreatitis autoinmune, pancreatitis crónica idiopática, inmunoglobulina IgG4.

*termination of serum IgG4 in adulthood has high diagnostic value and in pediatric age, elevated IgG4 can only occur in 22% of cases. As in adults, it strongly supports the diagnosis of AIP when the determination is > 135 mg/dL, however, normal figures do not rule out AIP. It is necessary to report the clinical, biochemical, radiological, endoscopic and histopathological findings in childhood to facilitate the stratification of these patients for future research studies.*

**Keywords:** Autoimmune pancreatitis, chronic idiopathic pancreatitis, IgG4 immunoglobulin.

## INTRODUCCIÓN

La pancreatitis autoinmune (PAI) es un tipo distinto de pancreatitis descrita por primera vez en 1961 por Sables, como una forma particular de pancreatitis crónica que se asoció con hipergammaglobulinemia.<sup>1</sup> En 1995, Kiyotsugu Yoshida propuso el término de pancreatitis autoinmune, el cual hasta nuestros días sigue vigente.<sup>2</sup> En el año 2001, Hamano y colaboradores reportaron por primera vez la presencia de elevación de los niveles séricos de IgG4 y fueron incluidos para su diagnóstico.<sup>3,4</sup> En la reunión en Honolulu del 2010 se clasifica a la PAI en dos tipos inmunológicos, el tipo 1 predominante en países asiáticos (Japón y Corea), se manifiesta con mayor frecuencia en varones asociada a elevación sérica de IgG4 y afectación a otros órganos con un patrón histológico de pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria; y el tipo 2, que es más frecuente en Europa y Estados Unidos, sin predominio de sexo, ni elevación de IgG4, ni afección a otros órganos, aunque puede asociarse a colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, con patrón histológico de pancreatitis idiopática ductocéntrica.<sup>3,5</sup> Los mecanismos precisos por los cuales se rompe la tolerancia a autoantígenos y se activan las células T autorreactivas aún no se entienden por completo; sin embargo, se acepta a la respuesta inmune Th2 como principal mecanismo en la fisiopatología de la PAI.<sup>6,7</sup> Los niños presentan predominantemente un inicio agudo del cuadro, con dolor abdominal o de espalda, ictericia, fatiga y/o pérdida de peso, niveles séricos elevados de enzimas pancreáticas, la elevación de IgG4 en los niños es poco común.<sup>8,9</sup> En el estudio del páncreas por imagen, la enfermedad difusa es el tipo más frecuente.<sup>10,11</sup> La colangiopancreatografía por resonancia magnética identificó la presencia de estrechamiento difuso del conducto pancreático principal y dilatación ductal.<sup>12</sup> Esta técnica es menos invasiva y más fácil de realizar que la colangiopancreatografía endoscópica (CPRE) en los niños.<sup>13,14</sup> La respuesta clínica favorable al recibir tratamiento con prednisona y los

cambios anatómicos evaluados mediante estudios de imagen confirman el diagnóstico de PAI.<sup>15</sup>

Objetivo: conocer las características clínicas, bioquímicas, radiológicas y endoscópicas de los niños con pancreatitis crónica idiopática y evaluar la frecuencia de pancreatitis autoinmune con la medición de IgG4 sérica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo en niños mexicanos hospitalizados con el diagnóstico de pancreatitis crónica idiopática en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido del 01 enero de 2001 al 31 de diciembre de 2010. En todos ellos se revisó la historia clínica completa, para los fines de este estudio sólo se incluyó: edad al diagnóstico, sexo y manifestaciones clínicas. De los exámenes de laboratorio, se revisaron las cifras de lipasa, amilasa, IgG, IgG4, anticuerpos antinucleares (ANA) y factor reumatoide (FR). Las variables cuantitativas se analizaron con media y desviación estándar si cumplían con distribución normal, de no ser así se analizaron con mediana y mínimo y máximo. Las variables cualitativas se analizaron con frecuencias y porcentajes.

## RESULTADOS

Se encontraron 14 niños con diagnóstico de pancreatitis crónica en la base de datos del Instituto Nacional de Pediatría, en 10 casos se estableció la etiología, de los cuales tres presentaron fibrosis quística, dos con pancreatitis crónica asociada a medicamentos anticomiciales (ácido valproico), dos secundario a trauma abdominal, uno asociado a sepsis grave, uno con *Pancreas divisum* y en un paciente microlitiasis vesicular. Sin embargo, en cuatro niños con diagnóstico de pancreatitis crónica no se identificó agente etiológico, por lo cual se determinaron como pancreatitis crónica idiopática; de estos cuatro pacientes, tres fueron del género femenino, las edades al diagnóstico fueron dos

de 10 años y dos de 15 años. Las manifestaciones clínicas se muestran en la *Tabla 1*, los hallazgos bioquímicos en la *Tabla 2* y los radiológicos en la *Tabla 3*. La medición de IgG4 en todos los casos resultó < 135 mg/dL, lo cual no descarta el diagnóstico de PAI. A diferencia de los adultos, la toma de biopsia del páncreas es una limitante en los niños. Los hallazgos radiológicos juegan un papel fundamental para establecer el diagnóstico de PAI en la edad pediátrica.

## DISCUSIÓN

La incidencia de PAI es baja en el Instituto Nacional de Pediatría, en 10 años (2001-2010) encontramos únicamente cuatro casos con diagnóstico de pancreatitis crónica idiopática, tres fueron del género femenino (75%). En la literatura mundial, la PAI tipo 2 no tiene predilección por ningún género, mientras que la tipo 1 predomina en el sexo masculino; sin embargo, nuestra serie es pequeña y posiblemente necesitamos un mayor número de casos para poder establecer la frecuencia en cuanto al género. La edad de presentación en nuestra serie fueron dos pacientes de 10 años y dos de 15 años. La edad de presentación más frecuente en el mundo ocurre durante la adolescencia, en la serie de casos presentada coincide a lo descrito por los diversos autores. En los cuatro pacientes, el cuadro clínico inicial corresponde a lo descrito en los diversos artículos, los cuales describen como síntoma principal al dolor abdominal localizado en epigastrio en primer lugar,

seguido por náuseas y vómito, sin presencia de colestasis y sólo un caso presentó además de los síntomas descritos la presencia de fiebre.<sup>12</sup>

Los mecanismos precisos por los cuales se rompe la tolerancia a autoantígenos y se activan las células T autorreactivas aún no se entienden por completo; sin embargo, se acepta que las fallas en la regulación del proceso de coestimulación contribuyen a la iniciación y a la conservación de la autoinmunidad por la activación de células T autorreactivas. Varios estudios han sugerido a la respuesta inmune Th2 como principal mecanismo en la fisiopatología de la PAI.<sup>6,7</sup> Aunque los niveles séricos elevados de IgG4 tienen un alto valor diagnóstico para los adultos (> 140 mg/dL), en los niños es poco común, sólo 22% se puede observar alterado, los niveles séricos bajos en la infancia se deben a que dependen de la madurez de las células accesorias (macrófagos, células dendríticas, etcétera), importantes productoras de interleucina 10 (IL-10). La cinética lenta de las células que expresan IgG4 también se refleja en los niveles de anticuerpos específicos de IgG4, altamente relacionado con estimulación crónica para la producción.<sup>9</sup> En nuestra serie de casos, el resultado de la medición sérica de IgG4 resultó menor a 135 mg/dL y se observó como único marcador de autoinmunidad presente a los anticuerpos antinucleares (ANA) en tres pacientes. Existe falta de datos para asociar el diagnóstico de PAI con niveles elevados de gammaglobulina e IgG4, así como también de otros an-

**Tabla 1: Manifestaciones clínicas de los pacientes.**

Características	Pacientes			
	1	2	3	4
Género	Femenino	Femenino	Femenino	Masculino
Edad al diagnóstico (años)	15	10	10	15
Número de episodios	10	4	3	3
Ictericia	No	No	No	No
Dolor abdominal epigástrico	Sí	Sí	Sí	Sí
Náuseas y vómito	No	Sí	Sí	Sí
Fiebre	No	Sí	No	No

**Tabla 2: Características bioquímicas de los pacientes.**

Hallazgos	Pacientes			
	1	2	3	4
Amilasa U/L	443	650	1,191	1,866
Lipasa U/L	400	2,478	859	1,726
IgG mg/dL	1,240	1,380	1,100	1,300
IgG4 mg/dL	27.4	5	12.8	10
Anticuerpos antinucleares 1/40	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo
Factor reumatoide UI/mL > 15	10	10	10	10

**Tabla 3: Características radiológicas de los pacientes.**

Paciente	Tomografía axial computarizada	Colangiografía pancreática
1	Aumento del volumen de la glándula pancreática sin evidencia de colecciones y/o quistes	Glándula pancreática contornos regulares, vía biliar sin alteraciones
2	Discreta dilatación del conducto pancreático principal y adelgazamiento del parénquima pancreático a nivel del cuerpo	Vesícula biliar distendida, conducto pancreático principal normal
3	Aumento del volumen de la glándula, hiperdensidad y lipólisis peripancreática	Aumento de volumen, conducto pancreático principal normal y vesícula biliar distendida
4	Sin alteración en la vía biliar intra- ni extrahepática, páncreas incrementado de tamaño a nivel de cuerpo y cola, con presencia de calcificaciones intrapancreáticas	Conducto pancreático principal y vesícula biliar normal

ticuerpos relacionados como antinucleares (ANA), factor reumatoide (FR) o anticuerpo *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), ya que no han sido estudiados sistemáticamente en la población pediátrica.<sup>12,16</sup>

Los hallazgos radiológicos reportados en los pacientes mediante tomografía axial computarizada fueron aumento de volumen de la glándula pancreática en tres casos, contornos irregulares y difusos en un caso, dilatación del conducto pancreático principal (CPP) en un caso y presencia de hiperdensidad grasa peripancreática en un caso. La colangiopancreatografía por resonancia magnética reportó la vesícula biliar distendida y aumento de volumen de la glándula pancreática. Sólo en un paciente se realizó colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y reportó dilatación del CPP (4 mm). En un caso se realizó biopsia con un reporte histopatológico sin alteraciones significativas. Estos hallazgos describen el patrón radiológico difuso mayormente reconocido en los artículos de revisión, así como la hiperdensidad grasa peripancreática como signo radiológico característico de esta entidad patológica.<sup>13,14</sup>

### CONCLUSIONES

La presentación clínica de PAI es diferente en niños en comparación con adultos, el uso exclusivo de los criterios diagnósticos establecidos para los adultos puede conducir a un infradiagnóstico de PAI en los niños. Se debe sospechar de PAI en los cuadros de pancreatitis crónica idiopática, sobre todo en adolescentes con cuadro clínico inicial caracterizado por dolor abdominal en epigastrio, elevación de lipasa sérica y la presencia de cambios estructurales anatómicos, particularmente la dilatación del CPP mayor o igual a 4 mm y la respuesta clínica con cambios estructurales en la glándula pancreática con esteroide vía oral confirman la etiología autoinmune. Sin embargo, es necesario continuar realizando mediciones de marcadores de autoinmunidad específicamente de IgG4 sérica para establecer la prevalencia real en la

edad pediátrica. Se debe considerar en todos los casos que la toma de biopsia de la glándula pancreática sea viable y poder establecer la clasificación inmunológica en relación con los hallazgos histológicos; sin embargo, ya sea tipo 1 o 2, la respuesta al tratamiento con esteroide es favorable en ambos casos. Los lineamientos emitidos por el grupo de Estudio Internacional de Pancreatitis Pediátrica (INSPPIRE) recomiendan seguir los lineamientos establecidos en la edad pediátrica para facilitar la estratificación de estos casos para futuros estudios de investigación.

### REFERENCIAS

1. Scheers I, Palermo JJ, Freedman S. Autoimmune pancreatitis in children: characteristic features, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol*. 2017; (10): 1604-1611. doi: 10.1038/ajg.2017.85.
2. Navarro S. Pancreatitis crónica. Algunos aspectos históricos relevantes. *Gastroenterol Hepatol*. 2018; 41 (7): 474. e1-474.e8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.04.008>
3. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis. *Pancreas J*. 2011; 40 (3): 352-358.
4. Takuma K, Kmisawa T, Gopalakrishna R. Strategy to differentiate autoimmune pancreatitis from pancreas cancer. *World J Gastroenterol*. 2012; 18 (10): 1015-1020. doi: 10.3748/wjg.v18.i10.1015.
5. Matsubayashi H, Kakushima N, Takizawa K. Diagnosis of autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (44): 14559-14569. doi: 10.3748/wjg.v20.i44.14559.
6. Mari A, Kadah A, Mahamid M. IgG4 related autoimmune pancreatitis: an overview and the emerging role of serum eotaxin as a potential treatment target. *IMAJ*. 2019; 21: 620-623.
7. Okazaki K, Uchida K, Sumimoto K. Autoimmune pancreatitis: pathogenesis, latest developments and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014; 5 (3): 104-111. doi: 10.1177/2040622314527120.
8. Omiyale AO. Autoimmune pancreatitis. *Glan Surg*. 2016; 5 (3): 318-326. doi: 10.21037/gj.2015.11.02.
9. Pezzilli R, Pagano N. Pathophysiology of autoimmune pancreatitis. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014; 5 (1): 11-17. doi: 10.4291/wjgp.v5.i1.11.

10. Corsara S, D'Onofrio M, De Robertis R. Autoimmune pancreatitis: multimodality non-invasive imaging diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (45): 16881-16890. doi: 10.3748/wjg.v20.i45.16881.
11. Busireddy KK, Alobaidy M, Ramalho M. Pancreatitis-imaging approach. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014; 5 (3): 252-270. doi: 10.4291/wjgp.v5.i3.252.
12. Scheers I, Palermo JJ, Freedman S. Recommendations for diagnosis and management of autoimmune pancreatitis in childhood: consensus from INSPPIRE. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 67 (2): 232-236. doi: 10.1097/mpg.0000000000002028.
13. Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T. Endoscopic approaches for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Digestive Endoscopy*. 2015; 27: 250-258. doi: 10.1111/den.12343.
14. Kanno A, Ikeda E, Ando K. The diagnosis of autoimmune pancreatitis using endoscopic ultrasonography. *Diagnostics*. 2020; 10: 1005.
15. Matsubayashi H, Ishiwatari H, Imai K. Steroid therapy and steroid response in autoimmune pancreatitis. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 257.
16. Yoh Zen, Dimitrios P. Bogdanos and Shigeyuki Kawa. Type 1 autoimmune pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6: 82. Disponible en: <http://www.ojrd.com/content/6/1/82>.

[www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)