

GASTROENTEROLOGÍA

PANCREATITIS AUTOINMUNE

Gabriel Muñoz Jackson *

SUMMARY

Autoimmune pancreatitis (AIP) is considered a special form of chronic pancreatitis characterized by a systemic inflammatory process which involves not only the pancreas but also to other organs. It occurs primarily in men and was first described in the Asian population. Its diagnosis is important because autoimmune pancreatitis may mimic pancreatic cancer and due to its diagnostic difficulty patients could undergo unnecessary surgery instead of drawing on initial medical treatment. Histological examination of the lesion is the gold standard for

a differential diagnosis of both entities. Therefore, the aim of the present review is to talk about the most common clinical manifestations of AIP, imaging methods and diagnostic criteria, with the aim of a better understanding about how the subject contributes to a better diagnostic and therapeutic behavior most appropriate for patients.

Keywords: Autoimmune pancreatitis, chronic pancreatitis, igg4 cells.

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis autoinmune es

un tipo de pancreatitis crónica que se caracteriza por un proceso inflamatorio autoinmune en la cual un infiltrado de linfocitos con fibrosis asociada al páncreas causa disfunción del órgano [6]. Se describió inicialmente por Henri Sarles, en 1961, denominándose pancreatitis inflamatoria y posteriormente pancreatitis esclerosante, pancreatitis linfoplasmocitaria y finalmente pancreatitis autoinmune por Yoshida, en 1995 [3,18]. Puede ocurrir en ambos géneros pero se presenta principalmente en hombres y puede aparecer a cualquier edad pero la mayoría se

* Médico General, Consultorio privado, Villarreal, Santa Cruz, Guanacaste
Correspondencia: Gabriel Muñoz Jackson Tel.: 8898-9607 / Email: gabriel7_cr@yahoo.com

presenta en mayores de 50 años [6]. Se conocen distintos factores predisponentes para el desarrollo de pancreatitis crónica los cuales se pueden agrupar en causas tóxicas, metabólicas, genéticas, autoinmunes u obstructivas [19,5]. La PAI es un fenómeno con unas características histológicas, morfológicas y clínicas propias que puede presentarse tanto de forma aislada como en asociación con otra enfermedad de origen autoinmune particularmente artritis reumatoide, síndrome de Sjögren y enfermedad inflamatoria intestinal [19, 1]. Su forma de presentación es muy variada, observándose con cierta frecuencia una masa circunscrita al páncreas que en muchos casos resulta una situación difícil descartar el cáncer de páncreas y solo el estudio histológico puede comprobar el diagnóstico [18]. Los criterios diagnósticos de la PAI establecidos por la Sociedad Japonesa en 2002 fueron revisadas en 2006. Estos criterios fueron destinados a evitar el mal diagnóstico de cáncer de páncreas y de ser lo más simple y fácil de usar como sea posible para los médicos generales y especialistas [15].

CLASIFICACIÓN

La característica histológica de la pancreatitis autoinmune es un infiltrado periductal compuesto

por linfocitos y células plasmáticas en el tejido pancreático [6].

Se clasifica en dos entidades histológicas distintas que se diferencian por las características anotadas en la Tabla 1 [28, 29, 11].

del páncreas-específico no asociada a IgG4. Se presenta en individuos más jóvenes y el proceso inflamatorio, caracterizado por un infiltrado de neutrófilos en el epitelio de los conductos pancreáticos, responde

Tabla 1. Comparación entre Pancreatitis Autoinmune Tipo 1 y Tipo 2

	Tipo 1	Tipo 2
Histología	Pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria (LPSP)	Pancreatitis ductal céntrica idiopática (IDCP)
Infiltración de células plasmáticas IgG4 +	Frecuente	Raro
Infiltración neutrofílica	Raro	Frecuente
Edad de aparición	Adultos	jóvenes
Género	Hombres > mujeres	Hombres ≥ mujeres
Niveles de IgG4 en suero	Elevado	Normal
Respuesta a Esteroides	Buena	Buena
Recaídas	Ocasional	Raro
Lesiones Extra-pancreáticas	Frecuente (Enfermedad relacionada a la IgG4)	Raro (Enfermedad Inflamatoria Intestinal)

Fuente: Modificado de [11, 30]

La PAI tipo 1 denominado también como pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria es la manifestación de una enfermedad pancreática multiorgánica, recientemente nombrado enfermedad relacionada con IgG4. Se caracteriza por un infiltrado de linfocitos T y células plasmáticas con células IgG-4 positivas, fibrosis estoriforme o “en remolino” y flebitis obliterante. Responde a los esteroides pero las recaídas son comunes. La PAI tipo 2 o pancreatitis ductal central idiopática es un trastorno

a la terapia con esteroides pero las recaídas son poco comunes pero la presencia de células IgG-4 y la flebitis obliterativa son infrecuentes [13].

PATOGENESIS

La Pancreatitis autoinmune es un síndrome de causa desconocida pero la evidencia actual sugiere que mecanismos inmunológicos están involucrados dado los hallazgos histológicos característicos de la infiltración linfoplasmocitaria, la presencia

de hipergammaglobulinemia, autoanticuerpos (lactoferrina y anticuerpos contra la anhidrasa carbónica II) y la respuesta a esteroides [6, 18, 22]. Actualmente se reconoce a la pancreatitis autoinmune como reflejo de la enfermedad relacionada con la IgG4 que tiene como característica presentar lesiones inflamatorias pseudotumorales por infiltrado linfoplasmocitario de células IgG4+ y elevación sérica de IgG4 [27, 23]. En este contexto están involucradas la colangitis esclerosante, la colecistitis esclerosante, la fibrosis retroperitoneal, entre otros [23]. En el 2001, Hamano et al [4] informaron en una publicación de que las concentraciones séricas de IgG4 fueron significativamente elevado en la pancreatitis autoinmune que en los pacientes con cáncer de páncreas y luego de la terapia con esteroides hubo una disminución significativa en los niveles de IgG4 [4, 9]. El límite superior del rango normal de los niveles séricos de IgG4 se considera que es 135 mg/dl [20]. Se ha postulado en la patogénesis de la PAI un mecanismo bifásico que consiste en “inducción” y “progresión” [20]. En una primera fase, la respuesta a autoantígenos por parte de proteínas expresadas en las células acinares pancreáticas (la UBR2) y de algunos agentes infecciosos, entre ellos se sugiere

el papel de la infección por *Helicobacter pylori* [7, 5] a través de un mecanismo de mimetismo molecular, inducen la expresión de citocinas proinflamatorias (IL-4, 5, 10 y 13 y TGF- β) por medio de los linfocitos T helper (Th2) seguido de la activación de células T reguladoras “Treg cells”. En la una segunda fase, la respuesta de los linfocitos Th2 y el aumento de los células T reguladoras contribuyen al aumento de la IgG4 en suero y la progresión de la fibrosis que son característicos de la enfermedad relacionada con la IgG4. El daño de los órganos es consecuencia de la infiltración de células inflamatorias que lleva a la tumefacción del tejido de los sitios afectados.

DIAGNÓSTICO

La PAI tiene características clínicas muy heterogéneas [6]. El primer síntoma principal es la ictericia obstructiva, cuya característica bioquímica es la elevación de la bilirrubina sérica y de la fosfatasa alcalina que suele indicar colestasis [8]. También están presentes el dolor abdominal y la pérdida de peso. Aproximadamente el 50% de los pacientes desarrollan intolerancia a la glucosa o experimentan una exacerbación de su diabetes mellitus preexistente debido a la insuficiencia exocrina o endocrina pancreática vista con

frecuencia en estos pacientes [25, 26, 16]. La PAI es considerada una enfermedad sistémica, dada su asociación con otras patologías autoinmunes [18]. Frecuentemente se asocia a enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente colitis ulcerativa [6]. Se ha descrito manifestaciones extrapancreáticas a nivel de pulmón (infiltrados, nódulos difusos y adenopatías) y riñón (insuficiencia renal y nefritis intersticial) [6]. En los últimos años diferentes grupos de estudio han desarrollado distintos criterios diagnósticos que fueron reunidos por la Clínica de Mayo en la clasificación HISORt del año 2006 [18, 2]; sin embargo, debido a su complejidad se siguen los criterios establecidos por la Sociedad Japonesa del Páncreas (ver tabla 2). El principal objetivo de estos criterios es asegurar que se excluya el diagnóstico de cáncer de páncreas. En general los criterios diagnósticos incluyen características de imagen, anormalidades serológicas y hallazgos histológicos: 1) La imagen radiológica clásica en la TAC abdominal que muestra agrandamiento difuso del páncreas, el llamado “en forma de salchicha” con estrechamiento irregular del conducto pancreático, 2) niveles elevados de gammaglobulina en suero o la presencia de anticuerpos y 3) el examen histopatológico del

Tabla 2. Criterios Modificados de la Sociedad Japonesa del Páncreas para el Diagnóstico de Pancreatitis Autoinmune

Hallazgos en pruebas de imagen		Hallazgos serológicos e histológicos		
Tomografía computarizada (TAC)	CPRE o CPRM	Análisis Serológico	Análisis Histológico Gastrointestinal (bilio-pancreático)	Análisis Histológico No Gastrointestinal
Páncreas difusamente agrandada	Estrechamiento ductal segmentario de páncreas	Elevado nivel de IgG4 en suero	Infiltración linfoplasmocitario periductal o fibrosis	Nefritis tubulointersticial con depósitos inmunes dentro de la membrana basal
Reborde perimetral "halo" de hipoatenuación	Estrechamiento ductal focal de páncreas	Elevado nivel de gammaglobulina (IgG) en suero	Flebitis obliterante	Infiltración pulmonar intersticial linfoplasmocitario con aumento de células plasmáticas IgG4 +
Masa de baja atenuación en la cabeza del páncreas	Estrechamiento ductal difuso de páncreas	Presencia de Autoanticuerpos Antilactoferrina (ALA), Antianhidrasa carbónica (ACA), Antimúsculo liso (ASMA), Antinuclear (ANA)	Presencia de células IgG4 positivas en la biopsia de tejido	Sialoadenitis crónica con aumento de células plasmáticas IgG4 +

Fuente: Modificado de [6]

páncreas mostrando infiltración linfoplasmocitario periductal y fibrosis. Estos resultados a menudo son la base de la decisión de iniciar la terapia con corticosteroides.

El estrechamiento irregular del conducto pancreático a través de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es una de las características radiológicas más importantes de la PAI y es obligatorio para el cumplimiento de los criterios diagnósticos de la Sociedad Japonesa del Páncreas [24, 27].

En un estudio que se comparó los pacientes con PAI y cáncer de páncreas, el 79% de los pacientes

con PAI mostró estrechamiento irregular segmentario del conducto pancreático, mientras que el 6% apareció en los pacientes con cáncer de páncreas [24]. La identificación de niveles altos de IgG4 es relevante en la práctica clínica para el diagnóstico de la PAI, sin embargo, estudios han detectado niveles altos de IgG4 solo en el 54% de los pacientes con PAI y en un 10% de los pacientes con cáncer de páncreas [7,26], por lo que su sensibilidad aproximada es de un 70% [21]. Con esto nos dice que es una prueba imperfecta para distinguir entre estas dos condiciones.

Los niveles elevados de IgG4 han

sido observados en pacientes con dermatitis atópica, asma, algunas enfermedades parasitarias, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, lo que sugiere que no es del todo específica para PAI [31]. El uso clínico de la IgG4 en suero puede ser relevante en tres ámbitos: el seguimiento de la terapia, la vigilancia y la predicción de recaída de la enfermedad [21]. La presencia de calcificaciones y pseudoquistes pancreáticos no se consideran típicas de PAI [2]. La ecografía endoscópica se ha convertido en una herramienta importante para el diagnóstico de casos de pancreatitis autoinmune seronegativos ya que permite

obtener fragmento de biopsia de tejido pancreático y además ayuda a la diferenciación de otras enfermedades pancreáticas [10,6]. Hay informes de la utilidad de la obtención de biopsia por punción con aguja gruesa sobre la aspiración de aguja fina sobre todo en casos de PAI que carece de hallazgos típicos [17, 5]. Además de la biopsia pancreática, la respuesta al tratamiento con esteroides, con disminución del tamaño de la masa y una rápida resolución de las lesiones ductales y obstrucción biliar puede ayudar a comprobar el diagnóstico y permite evitar la cirugía y continuar con un tratamiento conservador.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La pancreatitis autoinmune debe incluirse en el diagnóstico diferencial de un hombre de edad avanzada que se presenta con ictericia obstructiva y masa pancreática. El principal diagnóstico diferencial es el adenocarcinoma de la cabeza de páncreas que debe descartarse antes de iniciar el tratamiento. Se ha informado de que hasta un 10% de los pacientes que se someten a resección pancreática por un cáncer de páncreas tiene al final diagnóstico de pancreatitis [7]. Otra patología que se incluyen en el diagnóstico diferencial es la

pancreatitis crónica inducida por alcohol.

TRATAMIENTO

Los pacientes generalmente responden bien a terapia con esteroides con una mejora significativa en las alteraciones radiológicas y serológicas. Se recomienda iniciar con una dosis de prednisona 30-40 mg o 0,6 mg/kg por día durante 2-4 semanas seguida de una reducción de la dosis diaria de 5 mg por semana [6, 5, 14]. Entre un 30-40% de los pacientes experimentan una recaída después de la terapia con esteroides [5]. En este caso se recomienda repetir un curso de esteroides seguida por una dosis baja de mantenimiento con prednisona [5]. Otras drogas se han propuesto como alternativas del tratamiento de la PAI. Se menciona a la azatioprina en pacientes cortico-dependientes [5].

CONCLUSIONES

En resumen, la pancreatitis autoinmune debería ser considerada en el diagnóstico diferencial de ictericia obstructiva y masa pancreática. En la actualidad es importante destacar el rol del ultrasonido endoscópico que permite además la obtención de biopsia por punción. Como a veces es difícil

de obtener material de biopsia adecuada desde el páncreas, la pancreatitis autoinmune actualmente se diagnostica basándose en una combinación de rasgos característicos clínicos, serológicos, morfológicos e histopatológicos. El diagnóstico no invasivo podría evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias, ya que la pancreatitis autoinmune responde al tratamiento con esteroides.

RESUMEN

La pancreatitis autoinmune (PAI) es considerada una forma especial de pancreatitis crónica que se caracteriza por ser un proceso inflamatorio sistémico que no solo afecta al páncreas si no también a otros órganos. Se produce principalmente en hombres y se describió por primera vez en la población asiática. Su diagnóstico es importante ya que la pancreatitis autoinmune puede imitar el cáncer de páncreas y su dificultad diagnóstica hace que pacientes sean operados innecesariamente y no se recurra al tratamiento médico inicial. El estándar de oro para el diagnóstico diferencial de ambas entidades es el examen histológico de la lesión. Por ello el objetivo de la presente revisión es hablar acerca de las manifestaciones clínicas más frecuentes de la PAI, métodos de imagen y criterios

diagnósticos con la finalidad que un mejor conocimiento acerca del tema contribuya a lograr una mejor conducta diagnóstica y terapéutica más adecuada para los pacientes.

Palabras clave: Pancreatitis autoinmune, pancreatitis crónica, células igg4

BIBLIOGRAFÍA

1. Braganza J.M, Lee S.H, McCloy R.F, McMahon M.J. Chronic Pancreatitis. *Lancet*. 2011; 377: 1184-97
2. Buscarini E, Frulloni L, De Lisi S, Falconi M, Testoni PA, Zambelli A. Autoimmune pancreatitis: A challenging diagnostic puzzle for clinicians. *Digestive and Liver Disease*. 2010; 42: 92-98.
3. Chandrasegaram M.D, Chiam S, Nguyen N, Ruszkiewicz A, Chung A, Neo E et al. A Case of Pancreatic Cancer in the Setting of Autoimmune Pancreatitis with Nondiagnostic Serum Markers. *Case Reports in Surgery*. 2013
4. Deshpande V, Mino-Kenudson M, Brugge W, Lauwers G. Autoimmune Pancreatitis More than just a Pancreatic Disease? A Contemporary Review of Its Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2005; 129: 1148-1154.
5. Feldman M, Friedman L, Brandt L. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9ª edición. Editorial ElSevier. 2010.
6. Finkelberg D.L, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2006; 335: 2670-6
7. Frulloni L, Lunardi C, Simone R, Dolcino M, Scattolini C, Falconi M, et al. Identification of a Novel Antibody Associated with Autoimmune Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2135-42.
8. Greenberger N, Toskes P. Pancreatitis aguda y crónica. En *Harrison: Principios de Medicina Interna*. Mcgraw-Hill. 17ª edición. 2009: 2005-2017.
9. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001; 344: 732-738.
10. Ishikawa T, Itoh A, Kawashima H, Ohno E, Matsubara H, Itoh Y, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in the differentiation of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2012; 18 (29): 3883-3888.
11. Kamisawa T, Chari ST, Lerch MM, Kim MH, Gress TM, Shimosegawa T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: type 1 and type 2. *Gut*. 2013.
12. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol*. 2006; 41: 613-625.
13. Kamisawa T, Tabata T, Hara S, Kuruma S, Chiba K, Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Frontiers in Physiology*. 2012; 374 (3): 1-5.
14. Kamisawa T, Takeuchi T. Treatment of Autoimmune Pancreatitis with the Anecdotes of the First Report. *International Journal of Rheumatology*. 2012.
15. Kamisawa T, Ryu JK, Kim MH, Okazaki K, Shimosegawa T, Chung JB. Recent advances in the diagnosis and management of autoimmune pancreatitis: similarities and differences in Japan and Korea. *Gut Liver*. 2013 Jul; 7(4):394-400
16. Miyamoto Y, Kamisawa T, Tabata T, Hara S, Kuruma S, Chiba K, et al. Short and Long-Term Outcomes of Diabetes Mellitus in Patients with Autoimmune Pancreatitis after Steroid Therapy. *Gut and Liver*. 2012, 6 (4): 501-504.
17. Mizuno N, Bhatia V, Hosoda W, Sawaki A, Hoki N, Hara K, et al. Histological diagnosis of autoimmune pancreatitis using EUS-guided trucut biopsy: a comparison study with EUS-FNA. *J Gastroenterol*. 2009; 44: 742-750.
18. Muñoz S, Mancilla C, Moyano L, Castillo C, Rossi R, Brahm J et al. Pancreatitis autoinmune: Experiencia clínica y revisión de la literatura. *Rev Med Chile*. 2010; 138: 295-302
19. Noia J.L, García J.L, Domínguez Muñoz J.E. Pancreatitis recurrente y crónica. *Medicine*. 2012; 11(8): 465-72
20. Okazaki K, Uchida K, Fukui T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: concept, diagnosis and pathogenesis. *Journal of Gastroenterology*. 2008; 43 (6): 409-418.
21. Paik WH, Ryu JK, Park JM, Song BJ, Park JK, Kim Y, Lee K. Clinical and pathological differences between serum immunoglobulin G4-positive and negative type 1 autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013; 19 (25): 4031-4038.
22. Smyk D, Rigopoulou E, Koutsoumpas A, Kriesse S, Burroughs A, Bogdanos D. Autoantibodies in Autoimmune Pancreatitis. *International Journal of Rheumatology*. 2012.
23. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-Related Disease. *N Engl J*

- Med. 2012; 366: 539-51.
24. Sun GF, Zuo CJ, Shao CW, Wang JH, Zhang J. Focal autoimmune pancreatitis: Radiological characteristics help to distinguish from pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2013; 19 (23): 3634-3641.
 25. Tabata T, Kamisawa T, Takuma K, Hara S, Kuruma S, Inaba Y. Differences between diffuse and focal autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2012; 18 (17): 2099-2104.
 26. Takuma K, Kamisawa T, Gopalakrishna R, Hara S, Tabata T, Inaba Y, Egawa N, Igarashi Y. Strategy to differentiate autoimmune pancreatitis from pancreas cancer. *World J Gastroenterol.* 2012; 18 (10): 1015-1020.
 27. Takuma K, Kamisawa T, Gopalakrishna R, Hara S, Tabata T, Inaba Y et al. Strategy to differentiate autoimmune pancreatitis from pancreas cancer. *World J Gastroenterol.* 2012; 18 (10): 1015-1020.
 28. Tran BA C, Chan O, Wong L. M, Wong L. Autoimmune Pancreatitis in an Asian-dominant American Population. *Journal of Medicine and Public Health.* 2012; 71 (1): 13-18.
 29. Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Kanai K, Oguchi T, Muraki T et al. Two siblings with Type 1 Autoimmune Pancreatitis. *Internal Medicine.* 2013; 52 (8): 895-899.
 30. Zen Y, Bogdanos DP, Kawa S. Type 1 autoimmune pancreatitis. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2011; 6 (82): 1-9.
 31. Zhang L, Smyrk T. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related systemic diseases. *Int J Clin Exp Pathol.* 2010; 3 (5): 491-504.

AGRADECIMIENTO

Quiero manifestar mi total agradecimiento al Dr. William Piedra Carvajal por su apoyo y colaboración que de manera desinteresada me ayudó en la dirección en esta publicación.