

Pancreatitis autoinmune. ¿Una entidad poco frecuente o infradiagnosticada? Características anatomopatológicas, clínicas e inmunológicas

G. de las Heras-Castaño^a, B. Castro-Senosiain^a, C. García-Suárez^a, M. López-Hoyos^b, D. San-Segundo^b, C. Juanco^c y M. Mayorga^d

^aServicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

^bServicio de Inmunología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

^cServicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

^dDepartamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

RESUMEN

En los últimos años se han descrito cada vez con mayor frecuencia enfermedades inflamatorias pancreáticas provocadas por mecanismos inmunológicos, y que responde a un tratamiento esteroideo. Aunque esta entidad ha recibido multitud de denominaciones, la más aceptada actualmente es la de pancreatitis crónica autoinmune.

En este trabajo describimos los rasgos clínicos, inmunológicos, morfológicos, funcionales y anatomopatológicos de 2 casos que hemos tenido la oportunidad de estudiar recientemente, a la vez que se comentan las pruebas diagnósticas utilizables actualmente. Estos pacientes tuvieron una respuesta completa al tratamiento esteroideo.

Probablemente, la pancreatitis autoinmune es una entidad infradiagnosticada hasta el momento en España. La disponibilidad de herramientas diagnósticas basadas en la imagen, la histología y la serología establecidas en los últimos años servirá para determinar con exactitud la epidemiología de esta enfermedad. En este sentido, la determinación de los valores de anticuerpos anti-AC II y de IgG4 en suero ha contribuido enormemente a la sospecha diagnóstica de esta enfermedad. Estas pruebas deberían solicitarse en los pacientes que tengan un diagnóstico posible de pancreatitis autoinmune, que sufran una diabetes mellitus tipo I con deterioro de la función exocrina y en los pacientes con pancreatitis alcohólica con una mala respuesta a la supresión del alcohol. Una vez consigamos diagnosticar y conocer la verdadera prevalencia de esta enfermedad en nuestro entorno, queda pendiente establecer el tratamiento más correcto junto con su pronóstico.

AUTOIMMUNE PANCREATITIS. AN INFREQUENT OR UNDERDIAGNOSED ENTITY? PATHOLOGICAL, CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS

In the last few years, reports of pancreatic inflammatory diseases caused by immunological mechanisms and with good response to steroid treatment have increased. Although this entity has been known by a number of names, at present the most widely accepted is that of autoimmune chronic pancreatitis (ACP).

The present report describes the clinical, immunological, morphological, functional and pathological characteristics of two patients recently studied at our unit and discusses currently used diagnostic tests. The two patients had a complete response to steroid therapy.

In our opinion, ACP is probably underdiagnosed in Spain. The availability of morphological, pathological and serological diagnostic tools developed in recent years will help to precisely determine the epidemiology of this process. Thus, quantification of serum levels of anti-carbonic anhydrase II and IgG4 has greatly contributed to the diagnosis of ACP. These tests should be performed in patients with a possible diagnosis of ACP, those suffering from diabetes mellitus type I with impairment of exocrine function, and those with alcoholic pancreatitis and a poor response to alcohol elimination. Once we are able to diagnose and determine the real prevalence of ACP in our setting, the most appropriate therapy and prognosis of this disease can be established.

INTRODUCCIÓN

Sarles et al^{1,2} describieron por vez primera un cuadro de pancreatitis asociado con hipergammaglobulinemia y, desde entonces, se han descrito casos de pancreatitis asociados con enfermedades autoinmunes. Estas situaciones han sugerido la presencia de fenómenos autoinmunes en la patogenia de algunas pancreatitis. Esta enfermedad fue denominada por primera vez como pancreatitis inflamatoria

Correspondencia: Dr. G. de las Heras-Castaño.

Servicio de Aparato Digestivo.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Avda. de Valdecilla, s/n. 39008 Santander. España.

Correo electrónico: gherasc@ono.com / dighcg@humv.es

Recibido el 13-9-2005; aceptado para su publicación el 3-11-2005.

primaria, y clasificada en la reunión de Marsella-Roma de 1988 como pancreatitis crónica inflamatoria³, pero también se la designa con múltiples nombres, como pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria, pancreatitis crónica ductodestructiva no alcohólica y pseudotumor inflamatorio, aunque en la actualidad la denominación mundialmente aceptada es la de pancreatitis autoinmune (PAI)⁴.

Actualmente, no se conoce la incidencia exacta de la PAI. Kim et al⁵, en Corea del Sur, comunicaron 17 casos de PAI en 315 pacientes con pancreatitis crónica (5,4%), que es una cifra similar a las halladas en Japón (4,6%; 21 de 451) e Italia (6%; 23 de 383), lo que implica que aunque la PAI no se puede considerar una enfermedad frecuente, tampoco se puede conceptuar como una entidad rara.

Con el propósito de incrementar el grado de sospecha ante esta enfermedad, en este trabajo comunicamos dos casos que tuvimos la oportunidad de diagnosticar recientemente. En el primero se tardó casi 8 años en hacer el diagnóstico desde que se iniciaron los síntomas, lo que aboga a favor de que su rareza es en gran parte debida a su desconocimiento, mientras que el segundo se diagnosticó durante el proceso inicial.

La importancia del diagnóstico de la PAI no sólo viene dada por su interés científico, sino porque además es una enfermedad que responde espectacularmente a la administración de esteroides, evitando de este modo la intervención quirúrgica a la que en muchas ocasiones son sometidos estos pacientes sin necesidad.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Paciente 1

Varón de 67 años, con antecedentes personales de asma intrínseca y sin antecedentes de ingesta de alcohol. En septiembre de 1995 presentó una sialomegalia submaxilar bilateral, no dolorosa, con tumefacción y enrojecimiento de ambos conductos de Warthon. No se observaron cálculos. La punción aspirada con aguja fina (PAAF) obtuvo un frotis inflamatorio de predominio linfocitario y la anatomía patológica mostró la presencia de sialoadenitis crónica inespecífica, con fibrosis, atrofia y dilatación de los conductos.

Ocho meses más tarde, en mayo de 1996, comenzó con dolor en el epigastrio y el mesogastrio. Durante su estudio fue diagnosticado de diabetes mellitus y tratado con antidiabéticos orales. El dolor abdominal desapareció espontáneamente, pero recurrió 6 meses más tarde. La ultrasonografía transcutánea y la tomografía computarizada (TC) abdominal realizadas en esta época mostraron un aumento del tamaño del páncreas, sin dilatación de las vías biliares ni del conducto de Wirsung (fig. 1a). De nuevo el paciente se encontró bien hasta febrero de 1997, que comenzó con ictericia y coluria. El estudio analítico mostró una alteración de las enzimas hepatobiliares, con predominio del patrón de colostasis e incremento del CA 19.9 (GOT/GPT 442/731 U/l; γ GT/FA 801/816 U/l; BT 3 mg/dl; CA 19.9: 185,4 U/l). Una nueva TC reveló la presencia de dilatación de la vía biliar principal debido a estenosis del colédoco en la cabeza del páncreas, junto con un aumento del tamaño de la glándula. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), además de la estenosis del colédoco, puso de manifiesto una estenosis del conducto de Wirsung con obstrucción total al paso del contraste en el cuello de la glándula. La porción del conducto pancreático visible tenía contornos ligeramente irregulares, con relleno de dos ramas laterales que presentaban cierto grado de estenosis en su salida, y una discreta dilatación en maza de dichos contornos. Se colocó una prótesis biliar, y se realizó PAAF dirigida por ultrasonografía transcutánea de la cabeza del páncreas, obteniéndose un frotis hemático, hipocelular con cambios inflamatorios. El paciente fue diagnosticado de pancreatitis crónica, y se realizó laparotomía laparoscópica, que mostró un páncreas indurado, por lo que se procedió a la realización de una colecistectomía y coledocoduodenostomía, así como la retirada de la prótesis de la vía biliar debido a cuadros repetidos de dolor abdominal, además de fiebre,



Fig. 1a. Se observa el páncreas muy aumentado de tamaño, con aspecto de salchicha.

que se achacaron a episodios repetidos de colangitis. Sin embargo, los valores de CA 19.9 no disminuyeron a pesar de la derivación biliar, y llegaron a alcanzar cifras de 240 U/l (valores normales < 18 U/l).

Seis meses después, el paciente ingresó de nuevo por presentar un cuadro de dolor en el hipocondrio derecho, fiebre de hasta 38 °C, sin otra sintomatología. En la exploración física sólo se observó subictericia conjuntival. La analítica en ese momento mostró 9.800 leucocitos (un 87% de granulocitos y un 3% de cayados), Hb 12 g/dl, hematócrito 35,5%, velocidad de sedimentación globular (VSG) 45 mm/h, glucemia 292 mg/dl, amilasa 3 U/l, gammaglutamil-transpeptidasa/fosfatasa alcalina (γ GT/FA) 198/149 U/l, glutamic pyruvic transaminase (transaminasa glutámico pirúvica [GPT]) 57 U/l, bilirrubina total (BT) 0,7 mg/dl, proteínas totales 7,2 g/l, albúmina 53,3% y gammaglobulina 26,1%. Se realizó una nueva TC abdominal, que mostró la presencia de una masa sólida en la cabeza del páncreas que no infiltraba estructuras vecinas, con vías biliares intrahepáticas sin alteraciones, salvo aerobilia; no había adenopatías. Una nueva PAAF de páncreas mostró tractos fibroconectivos que incluían celularidad inflamatoria aguda y crónica, con eventuales campos de necrosis.

Debido a la persistencia de los síntomas junto al aumento de volumen del páncreas, más ostensible en la cabeza de la glándula, en junio de 1998 se realizó una laparotomía exploradora, apreciándose una masa hepática dura, subcapsular, que el servicio de anatomía patológica informó como «lesión hepática focal necroinflamatoria compatible con pseudotumor inflamatorio». En el páncreas se observó un aumento difuso de la glándula, junto con una gran masa en la cabeza que englobaba también el cuello pancreático. Histológicamente, las lesiones observadas tanto en el hígado como en el páncreas mostraban extensas áreas de fibrosis, con intensa inflamación a expensas de un infiltrado de células plasmáticas,



Fig. 1b. Después del tratamiento con prednisona el páncreas muestra una forma y un tamaño normales.

linfocitos B y linfocitos T, tanto CD4⁺ como CD8⁺. No se observaron signos de malignidad.

Se realizó un estudio funcional pancreático (tabla I). Desde la fecha de la última intervención hasta el 31 de marzo de 2004 el paciente siguió presentando episodios frecuentes de dolor epigástrico y febrícula, sin hallarse variaciones en los estudios morfológicos, que fueron atribuidos a la pancreatitis crónica idiopática de la que estaba diagnosticado. Tras uno de los episodios, en marzo de 2004, el paciente acudió a nuestro servicio, por lo que se realizó un estudio inmunológico, que mostró aumento de las IgG (1.840 mg/dl; valores normales, 734-1.486); con un incremento selectivo de la IgG4 (635 mg/dl, que supone el 34,5% de la IgG total; valores normales < 5%). Los anticuerpos antinucleares (ANA), antimusculo liso (AML) y antimitocondriales (AMA) fueron negativos, mientras que los anticuerpos antianhidrasa carbónica II (ACII) fueron positivos (tabla II). Se sospechó la presencia de PAI y se inició tratamiento con metilprednisolona 40 mg/24 h durante 10 días, para ir disminuyendo la dosis; en la actualidad presenta cifras de 10 mg/48 h. Al inicio del tratamiento con corticoides se precisó la administración de insulina junto con daonil y diamben, pero su control metabólico mejoró posteriormente.

Desde el inicio del tratamiento esteroideo el paciente permanece asintomático, no ha vuelto a tener episodios de dolor en el último año y se han normalizado las cifras de enzimas hepáticas y el CA 19.9. En una TC realizada tras 8 meses de tratamiento se aprecia la práctica normalización morfológica de la glándula pancreática (fig. 1b). Además, ha disminuido la cifra de IgG total (1.290 mg/dl) y se han negativizado los anticuerpos anti-AC II, aunque permanece ligeramente elevada la cifra de IgG4 (191 mg/dl; 14,8%) (tabla II). Se repitieron las pruebas funcionales pancreáticas que mostraron una persistencia de la insuficiencia pancreática exocrina, aunque había desaparecido la esteatorrea (tabla I).

Paciente 2

Varón de 70 años, sin antecedentes de interés, que desde 6 semanas antes del ingreso refiere un cuadro de dolor epigástrico irradiado en cinturón. En la analítica se halló hiperglucemia de 163 mg/dl; sin otras alteraciones analíticas. Proteinograma: proteínas totales 7,4 g/dl, albúmina 4,2 g, gammaglobulinas 1,1 (15,4%). La endoscopia digestiva alta era normal. La ecografía y la TC abdominal mostraron que el páncreas estaba aumentado de tamaño de forma difusa, con aspecto heterogéneo, multinodular, sin mostrar dilatación del Wirsung (fig. 2a). En la colangiopancreatografía por resonancia magnética (RM) la vesícula y la vía biliar eran normales, mientras que el páncreas mostraba un aumento de tamaño con Wirsung estenosado. Se obtuvo un frotis mediante PAAF que mostró un frotis benigno de aspecto inflamatorio.

Cuatro semanas más tarde comenzó con ictericia y coluria. En ese momento en la analítica se observó una glucemia de 131 mg/dl; γ GT/FA 651/793 U/l, GOT/GPT 217/349 U/l, bilirrubina total 6,8 mg/dl y amilasa 7 U/l. Se repitió una TC abdominal que mostró aumento global del tamaño del páncreas sin identificarse el conducto de Wirsung (fig. 2a), que producía estenosis del colédoco en la cabeza del páncreas y afectaba a la arteria esplénica. En la ecoendoscopia digestiva se observó una masa hipocogénica mal delimitada, de 3,5 cm en la cabeza del páncreas con infiltración de la vena mesentérica superior y dilatación de la vía biliar principal.

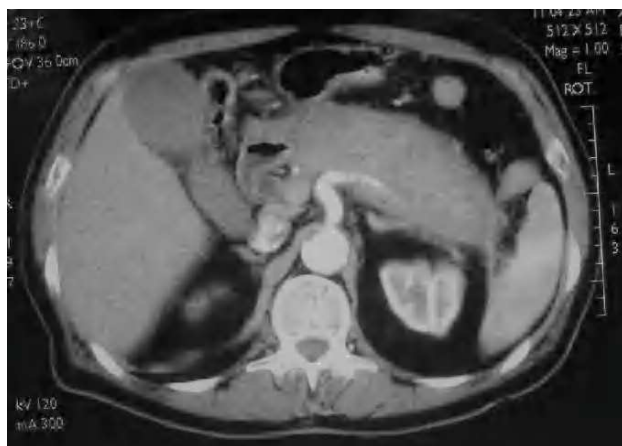


Fig. 2a. Antes del tratamiento, el páncreas muestra un aumento importante de tamaño, adoptando un aspecto de salchicha, sin mostrar dilatación del conducto de Wirsung.

TABLA I. Pruebas funcionales pancreáticas antes y tras tratamiento con metilprednisolona del paciente 1

	12 meses tras el inicio de la pancreatitis	14 meses tras el inicio de la pancreatitis	12 meses tras el tratamiento
Grasa fecal g/24 h	7	18,3	5
QF U/g de heces	9,6	12,5	0
PL (%)	11,5		10,5

Grasa fecal (test de Van de Kamer) (valores normales < 7 g/24 h). QF: quimotripsina fecal (valores normales > 48 U/g de heces); PL: test del Pancreolauryl (valores normales > 30%).

TABLA II. Estudios inmunológicos del paciente 1

	Pretratamiento	Pretratamiento	Posttratamiento
IgG (valores normales, 734-1468 mg/dl)	1.710	1.840	1.290
IgG4 (valores normales < 5%)	467 (27,31%)	635 (34,52%)	191 (14,8%)
ANA	-	-	-
AML	-	-	-
Ac ACI	-	-	-
Ac ACII	+	+	-
AMA	-	-	-

ANA: anticuerpos antinucleares; AML: anticuerpos antimusculo liso; Ac ACI y ACII: anticuerpos antianhidrasa carbónica I y II, respectivamente; AMA: anticuerpo antimitocondria.

Se realizó una laparotomía (23 de abril de 2004), detectándose una tumoración dura que afectaba a todo el páncreas y que estaba adherida a planos posteriores, por lo que se realizó una derivación biliar. Histológicamente, se observó tejido pancreático con inflamación crónica, fibrosis, infiltración adiposa y atrofia acinar, sin evidencia de tumor.

Los estudios inmunológicos realizados en este momento y tras iniciar el tratamiento se muestran en la tabla IV.

Durante el postoperatorio el paciente presentó un absceso subhepático que fue drenado transparietalmente.

A la vista de los hallazgos, se consideró que el paciente tenía una PAI y se trató con metilprednisolona, tras lo cual desaparecieron los síntomas. En los controles sucesivos tras administrar el tratamiento, se observó en la TC (19 de enero de 2005) una disminución del tamaño del páncreas con contornos normales. En la analítica (4 de febrero de 2005) se puso de manifiesto una glucemia de 113 mg/dl, γ GT/FA 18/62 U/l, GOT/GPT 30/33, y BT 0,7 mg/dl. Un año después del inicio del cuadro está en tratamiento con 5 mg de prednisona, totalmente asintomático, y con una normalización del páncreas en la TC (fig. 2 b).

Se realizó un estudio de la función exocrina pancreática con pruebas de función indirecta, que mostró una intensa insuficiencia pancreática exocrina (tabla III), similar a la que mostró antes del tratamiento.



Fig. 2b. Tras el tratamiento con prednisolona, el páncreas ha disminuido de tamaño y muestra una forma normal.

TABLA III. Pruebas funcionales pancreáticas antes y tras tratamiento con metilprednisolona del paciente 2

	Pretratamiento	Postratamiento
QF U/g de heces	12,15	6,9
PL (%)	3,9	

QF: quimotripsina fecal (valores normales > 48 U/g de heces); PL: test del Pancreolauryl (valores normales > 30%).

TABLA IV. Estudios inmunológicos del paciente 2

	Pretratamiento	Postratamiento
IgG (valores normales, 734-1468 mg/dl)	1.500	1.170
IgG4 (valores normales < 5%)	215 (14,3%)	208 (17,8%)
ANA	—	—
AML	+ 1/80	+ 1/80
Ac ACI	—	—
Ac ACII	—	—

ANA: anticuerpos antinucleares; AML: anticuerpos antimúsculo liso; Ac ACI y ACII: anticuerpos antianhidrasa carbónico I y II, respectivamente.

DISCUSIÓN

La pancreatitis crónica es una enfermedad bien definida que se caracteriza por fibrosis e infiltración inflamatoria del páncreas, que conduce a cambios irreversibles en la morfología y la función de la glándula. El alcohol es el factor etiológico más frecuente de la pancreatitis crónica; sin embargo, deben ser consideradas otras causas metabólicas, genéticas, anatómicas e inmunológicas en ausencia o no de ingesta de alcohol^{6,7}.

La PAI fue descrita por primera vez por Sarles et al¹, en 1961, al observar un caso de pancreatitis con hipergammaglobulinemia. Es un proceso patológico mejor definido en la actualidad que puede manifestarse solo o asociado a otras enfermedades con base autoinmune, como el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide, la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria, la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa^{8,9}. La PAI se considera una causa rara de pancreatitis, pero su frecuencia real no se conoce con seguridad puesto que probablemente ha estado infradiagnosticada por la falta de sospecha clínica. El diagnóstico de nuevos casos ha aumentado en los últimos años. En un estudio realizado en Italia, coordinado por la Universidad de Verona, que involucró a 21 centros e incluyó a 383 pacientes diagnosticados de pancreatitis crónica, la presencia de autoinmunidad se halló en 23 casos

(6%)^{10,11}. En un trabajo de la Universidad de Amsterdam, con 220 pancreatectomías realizadas por sospecha de cáncer de páncreas, el 6% (14 pacientes) tenía en la anatomía patológica de la pieza, una lesión inflamatoria benigna del páncreas o de la parte más distal del colédoco¹². Okazaki et al¹³ han descrito recientemente una prevalencia del 5,3% de PAI entre las pancreatitis crónicas recogidas en Japón, el país donde hay una mayor prevalencia de esta forma de pancreatitis. En nuestro país aún no se han realizado estudios dirigidos a cuantificar la prevalencia de la PAI, pero en un estudio multicéntrico reciente, en el que hemos participado, se llegó a un diagnóstico compatible con PAI en 8 de 54 (14,8%) pancreatitis crónicas idiopáticas¹⁴.

Aparisi et al¹⁴ han descrito una puntuación para evaluar la probabilidad de que se desarrolle una PAI. En esa puntuación se consideran una serie de parámetros clínicos, morfológicos e inmunológicos a los que se otorga una puntuación (tabla V). Si la suma de estos parámetros da como resultado 0 o 1 punto, se considera «no probable» el diagnóstico de PAI; si el resultado de la suma es 2 puntos se considera «posible» el diagnóstico PAI, y la existencia de 3 puntos como «probable» el diagnóstico de PAI. Según esta puntuación, los 2 pacientes descritos aquí tenían 3 puntos cada uno lo que les otorgaba una alta probabilidad de padecer PAI.

La mayor parte de las comunicaciones de la PAI proceden de Japón, dada su elevada prevalencia en este país. La Sociedad Japonesa de Páncreas ha establecido recientemente unos criterios diagnósticos basados en parámetros morfológicos, serológicos e histológicos¹⁵ (tabla VI). Nuestros 2 pacientes cumplen el primer criterio, ya que tenían un aumento del tamaño del páncreas y un estrechamiento del conducto pancreático principal. Además, ambos presentaban un aumento de las gammaglobulinas en suero, junto con un evidente incremento de la IgG4 y presencia de autoanticuerpos (anti-AC II positivos en el primer caso y AML en el segundo). Los hallazgos anatomopatológicos obtenidos durante la laparotomía fueron también compatibles con PAI.

La edad de ambos pacientes y la presencia de ictericia obstructiva con dolor, unido al aumento del tamaño del páncreas, principalmente en la cabeza, y la estenosis del colédoco intrapancreático, sugirió la existencia de cáncer de páncreas en ellos. Esto mismo sucedió en el 60% de los pacientes (10 de 17) de una serie japonesa⁵. Incluso en ambos pacientes esta sospecha no se desechó a pesar de

TABLA V. Criterios diagnósticos de PAI, según Aparisi et al¹⁴

Diagnóstico de pancreatitis crónica autoinmune		
Parámetros clínicos	Parámetros morfológicos	Parámetros inmunológicos
Ausencia de ataques de pancreatitis Ausencia de dolor pancreático Coletasis/ictericia Enfermedades autoinmunes asociadas Al menos 2 = 1; 1 o 0 = 0	Ausencia de calcificaciones Ausencia de pseudoquistes Masa pancreática o páncreas aumentado Ausencia de dilatación de Wirsung Al menos 2 = 1; 1 o 0 = 0	Hiper-IgG Anticuerpos antinucleares Al menos 1 = 1; 0 = 0

La coexistencia de 0-1 criterios hace que la PAI sea no probable; 2 criterios, posible; 3 criterios, probable.

TABLA VI. Criterios diagnósticos de PAI (Sociedad Japonesa de Páncreas, 2002¹³)

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Exploraciones morfológicas: estrechamiento difuso del conducto pancreático principal, con irregularidades en su pared (más de un tercio de su longitud total) y aumento difuso del páncreas2. Datos analíticos: incremento de gammaglobulinas y/o IgG, o presencia de autoanticuerpos3. Anatomía patológica: fibrosis e infiltración por linfocitos y células plasmáticas <p>Para el diagnóstico, es necesario que se cumpla el criterio 1 más el criterio 2 y/o 3</p> |
|---|

no obtener material neoplásico en dos punciones-citología guiadas por ultrasonografía transparietal y TC en el primero de ellos, por lo que a ambos se les realizó una laparatomía con el propósito de resección o derivación biliar. Sin embargo, el análisis intraoperatorio de las muestras de tejido no reveló la presencia de tejido neoplásico, y la lesión se consideró irreseccable, realizándose una derivación biliar y digestiva. En la serie japonesa comentada, al 30% de los pacientes se les realizó una intervención quirúrgica innecesaria al no poderse descartar con total seguridad la existencia de malignidad⁵.

El concepto de PAI probablemente abarque un espectro amplio de enfermedades, cuya vía patogénica común esté relacionada con la activación de procesos autoinmunes que lesionen diferentes estructuras del páncreas, o a las mismas, pero con diferente grado de intensidad. Además, la asociación con enfermedades autoinmunes que afectan otras glándulas exocrinas, como la colangitis esclerosante o el síndrome de Sjögren, sugiere la existencia de una reacción inmunitaria frente a un autoantígeno exocrino común.

El primer intento de clasificar anatomopatológicamente la PAI fue realizado por Notohara que, tras el análisis de 35 pacientes, las dividió en pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria (el 63% de sus pacientes), caracterizada por infiltración de linfocitos y células plasmáticas de los lóbulos y conductos pancreáticos, pero sin destrucción del epitelio ductal, tejido adiposo, vasos y colédoco, ni vasculitis obliterante. Los 13 pacientes restantes mostraron una pancreatitis, denominada pancreatitis crónica idiopática ductulocéntrica, caracterizada por presentar una infiltración más intensa en los lóbulos que en las áreas fibróticas interlobulares. Estos casos muestran mayor infiltración por neutrófilos de los conductos y destrucción del epitelio ductal¹⁶. Zamboni et al¹⁷ comunicaron que en el 81% de los pacientes con PAI estaba afectada la cabeza del páncreas por el proceso inflamatorio, e involucraba el colédoco. El 42% de los pacientes tenía una infiltración por granulocitos con lesiones del epitelio ductular, la edad media era de 40,5 años, ambos sexos se afectaban por igual, y había una elevada coincidencia con la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Los pacientes que no tenían infiltración por granulocitos eran mayores (media, 64 años), predominantemente varones, con frecuencia presentaban síndrome de Sjögren y desarrollaban más habitualmente estenosis del conducto biliar principal^{17,18}.

Macroscópicamente, el páncreas muestra un aspecto similar al del adenocarcinoma, al afectar con frecuencia la ca-

beza de la glándula (80% de los casos), lo que provoca un aumento de tamaño de la zona, adoptando un color entre grisáceo y amarillento y mostrando induración y pérdida de la arquitectura lobular habitual. Aunque lo más frecuente es que la zona afectada sea la cabeza, lo que da lugar a estenosis de los conductos pancreáticos y de la vía biliar principal, también pueden verse involucradas otras zonas anatómicas del páncreas (cuerpo y/o cola) o el páncreas difusamente. Característicamente, el conducto pancreático está estenosado, a diferencia de otros tipos de pancreatitis crónica. Cuando la lesión se localiza en la cabeza del páncreas, es frecuente que se afecte también el colédoco y provoque ictericia obstructiva. Los vasos venosos peripancreáticos (porta y mesentérica superior) pueden estar infiltrados por la lesión, lo que indica al cirujano que se trata de un adenocarcinoma de páncreas irreseccable. Los ganglios también pueden estar infiltrados.

Microscópicamente, la PAI se caracteriza por una intensa infiltración de linfocitos T (CD4 principalmente y, en menor número CD8) y células plasmáticas, alrededor de los ductos de tamaño medio y grande, junto con fibrosis de disposición interlobular, aunque cuando la lesión es intensa puede afectar también al tejido acinar con destrucción de los acinos. Además, estos pacientes frecuentemente poseen anticuerpos anti-AC II, enzima que está presente en las células epiteliales del conducto pancreático y también en el de las glándulas salivares, lo que probablemente tiene alguna relación con la sialoadenitis que el primer paciente presentó 1 año antes del inicio de la pancreatitis.

Al igual que el 58% de los 30 pacientes estudiados por Okazaki¹³, nuestros dos pacientes mostraron una alteración de la función exocrina pancreática; incluso se observó esteatorrea en el primero de los pacientes, a la que también podría haber contribuido la presencia de colostasis crónica. Es digno de anotar que en este paciente, tras 1 año de tratamiento, la función exocrina pancreática estimada mediante pruebas indirectas no mejoró significativamente, aunque sí se normalizó la cantidad de grasa en las heces, lo que indicaba que la esteatorrea podría estar influenciada, al menos en parte, por la presencia de un cuadro de colostasis crónica. Sin embargo, es evidente que, al menos en este paciente, la mejoría clínica y morfológica no se acompañó de una mejoría en la capacidad funcional exocrina. No tenemos una explicación para la ausencia de la mejoría de la función exocrina, a pesar de la mejoría clínica; sin embargo, es posible que el tratamiento con esteroides provoque una mejoría o desaparición del componente inflamatorio glandular, pero sin ninguna repercusión sobre la fibrosis, que sería la responsable de la destrucción permanente del parénquima pancreático. La ausencia de muestras histológicas del páncreas de estos pacientes tras tratamiento con corticoides imposibilita la demostración de esta hipótesis.

La diabetes mellitus acompaña a la PAI, según diferentes estudios, en el 42-76% de los pacientes¹⁹. El primero de nuestros pacientes fue diagnosticado de diabetes más o menos al mismo tiempo en que se inició el cuadro de

PAI. Este paciente desarrolló una diabetes que precisó la administración de insulina para su control. Como ya se ha descrito, los requerimientos de insulina y antidiabéticos disminuyeron tras el tratamiento con prednisolona y la mejoría de su cuadro pancreático y, aunque sigue precisando la administración de insulina, el control de su glucemia es más fácil. El segundo de los pacientes presentó una cifra de glucemia claramente elevada en el momento de iniciarse la PAI pero, tras el tratamiento con esteroides, sus cifras de glucemia se normalizaron, y no precisó ningún tratamiento hipoglucemiante durante el seguimiento. A la vista del comportamiento de ambos pacientes, parece que el páncreas endocrino se afecta muy precozmente en la PAI, lo que contrasta con lo que sucede en la pancreatitis crónica alcohólica, en la que la afección del páncreas endocrino se produce en épocas más tardías de la enfermedad¹⁸⁻²⁰; por otra parte, las alteraciones endocrinas que se producen en la PAI parecen ser más reversibles. Al menos en los pacientes objeto de este trabajo, en uno mejoró claramente su control metabólico, mientras que el segundo normalizó su cifra de glucemia tras el tratamiento esteroideo.

Algunos autores consideran dos tipos de PAI. La PAI primaria aparece de forma aislada, sin asociarse a otra enfermedad autoinmunitaria. La PAI secundaria, o sindrómica, se asocia con enfermedades autoinmunitarias como la diabetes mellitus tipo 1, la colangitis esclerosante, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren o las nefropatías tubulointersticiales. De todos modos, se trata de una división artificial y es más que probable que la patogenia de ambas formas sea semejante. Más aun, las enfermedades autoinmunitarias que se asocian a la PAI son enfermedades donde se destruyen también glándulas exocrinas, por lo que es posible que haya un autoantígeno exocrino común responsable de la enfermedad en todas estas situaciones. Con respecto a este punto, cabe mencionar que el primero de nuestros pacientes tuvo un cuadro inflamatorio que afectó a las glándulas submaxilares (sialoadenitis) algún tiempo antes de desarrollar manifestaciones pancreáticas. Se ha sugerido que el suceso clave en la patogenia de la PAI es una reacción inmunitaria contra un antígeno diana en el epitelio de los conductos pancreáticos, y una infiltración secundaria periductal de células inflamatorias (principalmente linfocitos T activados), seguido por una fibrosis periductal obliterante²¹.

El tratamiento de prueba con esteroides no puede aconsejarse cuando exista la duda de que el paciente tenga una masa pancreática resecable quirúrgicamente, debido a que puede reducir la inflamación que rodea al cáncer e interpretarse la respuesta como adecuada, permitiendo que se convierta en irresecable una lesión que previamente sí lo era²². Sin embargo, en la actualidad la ecoendoscopia digestiva ha demostrado ser una herramienta inestimable en el diagnóstico de PAI, que permite, además del estudio morfológico del páncreas, la fácil obtención de muestras para estudio anatomopatológico con muy poco riesgo y cuyo análisis facilita, en el contexto clínico adecuado, realizar con alta seguridad el diagnóstico de PAI, evitando intervenciones quirúrgicas innecesarias²³⁻²⁵.

A nuestro juicio, a los pacientes que presenten datos clínicos, analíticos y morfológicos compatibles con el diagnóstico posible o probable al aplicar la puntuación de Aparisi et al¹⁴, se les debería realizar una ecoendoscopia más PAAF o biopsia, y si los hallazgos citológicos o histológicos son compatibles con PAI, un tratamiento con corticoides. Esta actitud estaría mucho más justificada en el caso de que hubiera un aumento de la IgG4 y/o positividad para los anticuerpos antianhidrasa carbónica II.

En resumen, la PAI es una entidad muy probablemente infradiagnosticada hasta el momento en España. La disponibilidad de herramientas diagnósticas basadas en la imagen, la histología y la serología establecidas en los últimos años servirá para determinar con exactitud la epidemiología de esta enfermedad. En este sentido, la determinación de los valores de anticuerpos anti-AC II y de IgG4 en suero ha contribuido enormemente a la sospecha diagnóstica de la PAI. Estas pruebas deberían solicitarse en los pacientes que tengan un diagnóstico posible de PAI (es decir, con una puntuación ≥ 2 al aplicar la escala mostrada en la tabla V) o una diabetes mellitus tipo 1 con deterioro de la función exocrina, así como en los pacientes con pancreatitis alcohólica con una mala respuesta a la supresión del alcohol. Una vez consigamos diagnosticar y conocer la verdadera prevalencia de la PAI en nuestro entorno, queda pendiente por establecer el tratamiento más correcto, junto con el pronóstico. Además, la incorporación de la ultrasonografía endoscópica diagnóstica y terapéutica nos permitirá evitar intervenciones innecesarias en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sarles H, Muratore R, Guieu C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas. An autonomous pancreatic disease. *Am J Dig Dis.* 1961;6:688-98.
2. Sarles H, Sarles JC, Camatte R, et al. Observation on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis, and chronic pancreatitis. *Gut.* 1965;6:545-59.
3. Sarles H, Adler G, Dani R, et al. The pancreatitis classification. *Marselles-Roma 1988. Scand J Gastroenterol.* 1989;24:641-2.
4. Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut.* 2002; 51:1-4.
5. Kim K, Kim MH, Song MH, et al. Autoimmune chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1605-16.
6. Aparisi Quereda L. Epidemiología y etiología. En: Navarro S, Pérez-Mateo M, Güarner L, editores. *Tratado de páncreas exocrino.* Madrid: Ediciones Médicas S.L., 2002. p. 204-13.
7. Martínez-Sempere J, Pérez-Mateo M. Pancreatitis hereditaria. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27:27-34.
8. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic development. *Gastroenterology.* 2001; 120:682-707.
9. Anton MD, Ortiz I, López A, et al. Chronic pancreatitis as the initial presentation of Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26:300-2.
10. Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, et al. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas.* 2003;27:1-13.
11. Kim KP, Kim MH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Autoimmune pancreatitis: it may be a worldwide entity. *Gastroenterology.* 2004;126:1214.
12. Van Gulik TM, Reeders JWAJ, Bosma A, et al. Incidence and clinical findings of benign, inflammatory disease in patients resected for presumed pancreatic head cancer. *Gastrointest Endosc.* 1997;46:417-23.

13. Okazaki K. Autoimmune pancreatitis: etiology, pathogenesis, clinical findings and treatment. The Japanese experience. *JOP*. 2005;6 Suppl 1:89-96.
14. Aparisi L, Farre A, Gómez-Cambronero L, et al. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2005;54:703-9.
15. Yadav D, Notahara K, Smyrk TC, et al. Idiopathic tumefactive chronic pancreatitis: clinical profile, histology, and natural history after resection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1:29-35.
16. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, Chari S, Smyrk TC. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration. Clinicopathological features of 35 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:1119-27.
17. Zamboni G, Luttges J, Capelli P, et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch*. 2004;445:552-63.
18. Pezzilli R. New insights into the pathology and treatment of autoimmune pancreatitis. *JOP*. 2005;6:197-9.
19. Horiuechi A, Kawa S, Hamano H, et al. ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2002;55:494-9.
20. De las Heras Castaño G. Historia natural de la pancreatitis crónica alcohólica. Estudio clínico-funcional [tesis doctoral]. Santander: Universidad de Cantabria, 1991.
21. Cavallini G, Frulloni L. Autoimmunity and chronic pancreatitis: a concealed relationship. *JOP*. 2001;2:61-8.
22. Sutton R. Autoimmune pancreatitis, also a Western disease. *Gut*. 2005;54:581-3.
23. Farrell JJ, Garber J, Sahani DBW. EUS findings in patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:927-36.
24. Levy MJ, Reddy RP, Wiersema MJ, et al. EUS-guided trucut biopsy in establishing autoimmune pancreatitis as the cause of obstructive jaundice. *Gastrointest Endosc*. 2005;61:467-72.
25. Deshpande V, Mino-Kenudson M, Brugge WR, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of autoimmune pancreatitis. Diagnostic criteria and pitfalls. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:1464-71.