



Pancreatitis autoinmune

LA SOSPECHA CLÍNICA *pág. 173* CAMBIOS RADIOLÓGICOS *pág. 176* LA CONFIRMACIÓN HISTOLÓGICA *pág. 180*

Puntos clave

Para el diagnóstico de la pancreatitis autoinmune (PAI), existen criterios publicados por varios grupos de trabajo, de los cuales los más importantes son los de la Sociedad Pancreática Japonesa y los de la Clínica Mayo.

En el momento actual, el diagnóstico de la PAI debería basarse en la combinación de los criterios de imagen, histológico-citológico y la serología.

Siempre que haya la sospecha de cáncer pancreático, se debe realizar una punción aspirativa con aguja fina o biopsia guiadas por ecoendoscopia.

El tratamiento con corticoides produce desaparición de las alteraciones de imagen, disminución de las inmunoglobulinas G4 y mejoría clínica.

Criterios diagnósticos y tratamiento

HENRY CÓRDOVA GUEVARA

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari de la Vall d'Hebron. Barcelona. España.

La pancreatitis autoinmune (PAI) es una enfermedad fibroinflamatoria sistémica que afecta al páncreas y a otros órganos, como los conductos biliares, las glándulas salivares, el retroperitoneo y los nódulos linfáticos¹. La PAI es una enfermedad cada vez más reconocida, y actualmente se considera una entidad de distribución mundial². En 2002, a partir de hallazgos de imagen, histológicos y serológicos, la Sociedad Pancreática Japonesa (SPJ) publicó los primeros criterios de la PAI³. En 2006, el grupo de trabajo de la Clínica Mayo⁴ publicó los criterios más ampliados sin perder la sensibilidad en el diagnóstico. Por tanto, su diagnóstico es todavía un desafío, debiendo siempre descartar el origen neoplásico de los hallazgos. Una característica importante es su respuesta favorable al tratamiento con corticoides⁵.

Criterios diagnósticos

Aunque hay muchos hallazgos característicos de la PAI, los criterios diagnósticos definitivos no se han establecido claramente. Las ventajas terapéuticas del diagnóstico temprano son obvias e indican la necesidad de criterios específicos, altamente sensibles y no invasivos. En el año 2002, la SPJ propuso unos criterios diagnósticos que se han revisado recientemente⁶ y que contiene 3 partes: 1) imagen radiológica: aumento difuso del páncreas, estenosis irregular difusa o segmentaria del conducto pancreático principal; 2) datos de laboratorio: elevación de inmunoglobulina (Ig) G4, o detección de autoanticuerpos, y 3) estudio histopatológico: infiltración linfoplasmocitaria, y fibrosis en el páncreas (tabla 1).

Para el diagnóstico de PAI, debe estar presente el criterio 1, junto con el criterio 2 o 3. La presencia del criterio de imagen es esencial para el diagnóstico de la PAI en los criterios de la SPJ. La estenosis irregular del conducto pancreático principal (más de un tercio de la longitud del páncreas) con paredes irregulares, y aumento difuso del páncreas puede identificarse mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y tomografía computarizada (TC), respectivamente. Los criterios serológicos de la PAI incluyen

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la pancreatitis autoinmune (propuesta revisada). Sociedad Pancreática Japonesa

1. Estenosis difusa o segmentaria del conducto pancreático principal con pared irregular e imagen pancreática aumentada de tamaño de forma localizada o difusa, observada en una ecografía abdominal, tomografía computarizada o resonancia magnética
2. Aumento de los valores de gammaglobulina, inmunoglobulina (Ig) G, o IgG4, o la presencia de autoanticuerpos, como anticuerpos antinucleares y factor reumatoide
3. Marcada fibrosis interlobular y prominente infiltración de linfocitos y células plasmáticas en el área periductal, ocasionalmente con folículos linfoides en el páncreas

El diagnóstico de pancreatitis autoinmune se establece con el criterio 1 asociado al criterio 2 y/o 3. Sin embargo, es necesario excluir la presencia de enfermedades malignas, como el cáncer pancreático o de vías biliares

Lectura rápida



Aunque hay muchos hallazgos característicos de la pancreatitis autoinmune (PAI), los criterios diagnósticos definitivos no se han establecido claramente.

La Sociedad Pancreática Japonesa (SPJ) propuso unos criterios diagnósticos que contiene 3 partes: 1) imagen radiológica; 2) datos de laboratorio, y 3) estudio histopatológico.

La presencia del criterio de imagen es esencial para el diagnóstico de la PAI en los criterios de la SPJ.

La SPJ no utiliza como criterio diagnóstico “la respuesta a corticoides” o “la asociación de otras enfermedades autoinmunes”.

El grupo de la Clínica Mayo ha propuesto la expansión de los criterios diagnósticos a 3 grupos: a) diagnóstico histológico; b) imagen típica y serología positiva, y c) respuesta a los corticoides.

El aumento de la inmunoglobulina (Ig) G4 sérica presentan una sensibilidad entre el 70 y el 90% en el diagnóstico de la PAI.



aumento sérico de las gammaglobulinas, detección de autoanticuerpos y aumento de la IgG4. Los hallazgos histopatológicos incluyen importante infiltrado inflamatorio, principalmente linfocitos y células plasmáticas, y densa fibrosis del tejido pancreático. Sin embargo, la SPJ no utiliza como criterio diagnóstico “la respuesta a corticoides” o “la asociación de otras enfermedades autoinmunes”.

Otros investigadores han propuesto diferentes criterios para el diagnóstico de la PAI^{7,8}.

Recientemente, el grupo de trabajo de la Clínica Mayo⁴ ha propuesto la expansión de los criterios diagnósticos de la PAI, incluidas histología, imagen, serología, afectación de órganos extrapancreáticos y respuesta a los corticoides (HISORt, tabla 2). Por tanto, hay 3 grupos de diagnóstico: grupo A, diagnóstico histológico; grupo B, imagen típica y serología positiva, y grupo C, respuesta a los corticoides. Debido a la amplia variación de hallazgos de imagen y la diversa presentación clínica, los criterios HISORt realizan mayor énfasis en la necesidad para adquirir tejido, y así aumentar la precisión diagnóstica de la PAI. Los criterios HISORt se consideran los únicos que pueden satisfacer completamente los hallazgos histológicos, incluidos los derivados de la inmunohistoquímica. Los criterios de imagen se dividen entre hallazgos típicos y atípicos. Los *hallazgos típicos* de imagen son aumento difuso de la glándula pancreática con un realce periférico en forma de halo observado en la TC/resonancia magnética, y el conducto pancreático principal difusamente irregular y atenuado en la CPRE. Los *hallazgos atípicos* son imágenes con presencia de una masa

pancreática focal, estenosis focal del conducto pancreático, atrofia pancreática y calcificaciones. Aun con la imagen atípica, un caso que responda a corticoides puede diagnosticarse como PAI según los criterios HISORt. La medición de los valores séricos de la IgG4 se incluye en los criterios serológicos. La afectación de otros órganos, como estenosis biliares intrahepática/hiliar/distal, afectación de las glándulas parótida/lacrimal, linfadenopatía mediastínica, fibrosis retroperitoneal y la respuesta a los corticoides están incluidos en los criterios diagnósticos.

Entre los criterios serológicos HISORt, se encuentra el incremento de la IgG4 sérica, que recientemente se ha incluido en la modificación de los criterios de la SPJ. La inclusión de la IgG4 en los criterios serológicos se ha basado en los estudios publicados recientemente, en los que se demuestra una sensibilidad superior comparado con los valores serológicos de IgG o gammaglobulina para el diagnóstico de la PAI⁹⁻¹¹. Kawa y Hamano¹⁰ han mostrado que la sensibilidad de la gammaglobulina y la IgG son del 59,1 y el 70,5%, respectivamente, mientras que la IgG4 presentó una sensibilidad del 90,9%. Sin embargo, recientemente se ha publicado¹¹ que la incidencia del aumento de IgG4 en los pacientes con PAI está alrededor del 70%, y al parecer presenta variación geográfica, siendo ésta más baja que la publicada por Kawa y Hamano.

Los pacientes con aumento de los valores de IgG4 presentan una afectación mayor de órganos extrapancreáticos, además de la afectación pancreática¹². Esto podría significar que los valores séricos de IgG4 quizá se encuentran in-

Tabla 2. Criterios diagnósticos de la pancreatitis autoinmune. Clínica Mayo (The HISORt Criteria)

Grupo A. Histología pancreática diagnóstica	Presencia de uno o ambos de los criterios siguientes: 1. Resección pancreática o biopsia mostrando todos los espectros de cambios de PELP, como infiltrado linfoplasmocitario periductal con flebitis obliterativa y fibrosis estoriforme 2. > 10 células IgG4 positivas/CGA en tejido pancreático
Grupo B. Imagen típica y serología	Presencia de todos los criterios siguientes: 1. TC o IRM con aumento difuso del páncreas y glándula con halo periférico de hipotenuación 2. CPP difusamente irregular en el pancreatograma 3. Aumento de IgG4 sérica
Grupo C. Respuesta a esteroides	Presencia de todos los criterios siguientes: 1. Enfermedad pancreática inexplicada después de la búsqueda de otras etiologías, incluido el cáncer 2. Aumento IgG4 sérica y/o células IgG4 en otros órganos 3. Resolución/mejoría importante de las manifestaciones pancreáticas o extrapancreáticas con el tratamiento esteroideo

CGA: campo de gran aumento; CPP: conducto pancreático principal; Ig: inmunoglobulina; IRM: imagen mediante resonancia magnética; PELP: pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria; TC: tomografía computarizada.

fluidos por la actividad de la enfermedad en los pacientes con PAI.

La PAI se asocia con el síndrome de Sjögren, fibrosis retroperitoneal, colangitis esclerosante y la enfermedad inflamatoria intestinal¹³⁻¹⁸. La prevalencia de la afectación de otros órganos quizá se encuentre modificada étnicamente. Así, el grupo italiano ha publicado prevalencia de asociación con enfermedades autoinmunes de más del 50%¹⁹, mientras que grupos asiáticos muestran una prevalencia de alrededor del 20%²⁰.

En conclusión, todavía no hay criterios diagnósticos sensibles y específicos aceptados por toda la comunidad científica para el diagnóstico de la PAI, por tanto debemos evaluar a cada paciente de forma individual y probablemente los criterios de la Clínica Mayo sean más amplios y permitan diagnosticar un número mayor de pacientes.

Tratamiento

La considerable respuesta a los corticoides es un fenómeno bien conocido en la PAI. Sin embargo, el uso de corticoides no es obligatorio, porque se han observado casos de resolución espontánea de la masa pancreática, estenosis e ictericia²¹. No hay un consenso acerca de la dosis y el tiempo de tratamiento. Se recomienda iniciar con prednisona 40 mg/día durante 4 semanas, seguido de un descenso progresivo de 5 mg/semana^{22,23}. Se produce hasta un 30% de recaída después de la retirada de los corticoides, estos pacientes necesitan un segundo curso de corticoides y ocasionalmente una dosis baja de mantenimiento u otro inmunosupresor²³⁻²⁵. Durante las primeras 2-4 semanas de tratamiento, se debe controlar la respuesta con la TC. Las alteraciones de laboratorio (valores de IgG4, hiper gammaglobulinemia y autoanticuerpos) también mejoran con el tratamiento corticoide. La obstrucción biliar extrahepática presenta recuperación con el tratamiento²⁶. Una respuesta pobre a los corticoides debería plantearnos la posibilidad de cáncer pancreático u otras formas de pancreatitis crónica. Hay poca experiencia con otros fármacos, como la azatioprina, en el tratamiento de segunda línea²⁷. El tratamiento con corticoides es también efectivo en el tratamiento de las enfermedades asociadas, como el síndrome de Sjögren, la fibrosis retroperitoneal y la colangitis esclerosante, las cuales normalmente no responden a los esteroides. Esta observación asociada al hallazgo de IgG4 en los tejidos periféricos afectados podría determinar una enfermedad multisistémica.

Pronóstico

Tanto la función pancreática exocrina y endocrina, como los hallazgos morfológicos, son reversibles con el tratamiento esteroideo y dan un buen pronóstico a la PAI, a diferencia de otros tipos de pancreatitis crónica²⁸. Sin embargo, son necesarios más estudios para determinar el pronóstico a largo plazo.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. Okazaki K, Uchida K, Kukui T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Gastroenterol.* 2008;43:409-18.
2. Finkelberg D, Sahani D, Deshpande V, Brugge W. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med.* 2006;355:2670-6.
3. Members of the Criteria Committee for Autoimmune Pancreatitis of the Japan Pancreas Society. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *Jpn Pancreas.* 2002;17:585-7.
4. ●● Chari ST, Smyrk T, Levy M, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, et al. **Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience.** *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1010-6.
5. Zandieh I, Byrne M. Autoimmune pancreatitis: A review. *World J Gastroenterol.* 2007;13:6327-32.
6. ●● Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, et al. **Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal.** *J Gastroenterol.* 2006;41:626-31.
7. Aparisi L, Farre A, Gomez-Cambronero L, Martinez J, De las Heras G, Corts J, et al. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2005;54:703-9.
8. Kim MH, Lee TY. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: a proposal of revised Kim criteria. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:A104.
9. ● Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. **High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis.** *N Engl J Med.* 2001;344:732-8.
10. Kawa S, Hamano H. Assessment of serological markers for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Jpn Pancreas Soc.* 2003;17:607-10.
11. Nishimori I, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *Gut.* 2005;54:274-81.
12. Kamisawa T, Okamoto A, Funata N. Clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in relation to elevation of serum IgG4. *Pancreas.* 2005;31:28-31.
13. Dooreck BS, Katz P, Barkin JS. Autoimmune pancreatitis in the spectrum of autoimmune exocrinopathy associated with sialoadenitis and anosmia. *Pancreas.* 2004;28:105-7.
14. Penalva JC, Martinez J, Pascual E, Palanca VM, Lluís F, Peiro F, et al. Chronic pancreatitis associated with systemic lupus erythematosus in a young girl. *Pancreas.* 2003;27:275-7.
15. Kojima E, Kimura K, Noda Y, Kobayashi G, Itoh K, Fujita N. Autoimmune pancreatitis and multiple bile duct strictures treated effectively with steroid. *J Gastroenterol.* 2003;38:603-7.
16. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2811-2.
17. Uchida K, Okazaki K, Asada M, Yazumi S, Ohana M, Chiba T, et al. Case of chronic pancreatitis involving an autoimmune mechanism that extended to retroperitoneal fibrosis. *Pancreas.* 2003;26:92-4.
18. Nishino T, Toki F, Oyama H, Oi I, Kobayashi M, Takasaki K, et al. Biliary tract involvement in autoimmune pancreatitis. *Pancreas.* 2005;30:76-82.
19. Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, Smyrk TC, Okazaki K, Frulloni L, et al. Controversies in clinical pancre-

Lectura rápida

Los pacientes con aumento de los valores de IgG4 presentan una afectación mayor de órganos extrapancreáticos.

La PAI se asocia con el síndrome de Sjögren, fibrosis retroperitoneal, colangitis esclerosante y la enfermedad inflamatoria intestinal.

En el tratamiento de la PAI se recomienda prednisona 40 mg/día durante 4 semanas, seguido de un descenso progresivo de 5 mg/semana.

Durante las primeras 2-4 semanas de tratamiento se debe controlar la respuesta con la tomografía computarizada.

Una respuesta pobre a los corticoides debería plantearnos la posibilidad de cáncer pancreático u otras formas de pancreatitis crónica.

El tratamiento con corticoides es también efectivo en el tratamiento de las enfermedades asociadas, como el síndrome de Sjögren, la fibrosis retroperitoneal y la colangitis esclerosante.

A diferencia de otros tipos de pancreatitis crónica, la PAI presenta un buen pronóstico.



Bibliografía recomendada

Chari ST, Smyrk T, Levy M, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1010-6.

Estudio de cohortes realizado para expandir los criterios de la Sociedad Pancreática Japonesa. A partir de los resultados proponen que el diagnóstico de pancreatitis autoinmune puede realizarse con uno o más de los criterios siguientes: a) diagnóstico histológico; b) imagen característica en la tomografía computarizada y pancreatografía con elevación de inmunoglobulina G4 sérica, y c) resolución/mejoría importante de las manifestaciones pancreáticas o extrapancreáticas con el tratamiento esteroideo.

Ghazale A, Chari ST, Smyrk T, Levy M, Topazian MD, Takahashi N, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing Ig from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1646-53.

En este estudio se realiza la medición de inmunoglobulina (Ig) G4 sérica (normal entre 8 y 140 mg/dl) y se demuestran la sensibilidad y la especificidad de la IgG4 del 76 y el 93%, respectivamente, en el diagnóstico de la pancreatitis autoinmune (PAI). También se observa el aumento de IgG4 en 13/135 (10%) de pacientes con cáncer pancreático; sin embargo, sólo el 1% presentó IgG4 > 280 mg/dl, comparado con el 53% de PAI.

Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol.* 2006;41:626-31.

En esta publicación se presenta la propuesta revisada de los criterios para el diagnóstico de la pancreatitis autoinmune de 2002, en la que realizan 3 cambios principales: a) para el criterio de imagen, no es necesario que la afectación del conducto pancreático sea > 1/3; b) en el criterio serológico se añade el aumento de la inmunoglobulina G4 sérica, y c) finalmente es necesario excluir la presencia de enfermedades malignas, como el cáncer pancreático o de vías biliares.

atology. Autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas.* 2003;27:1-13.

20. Kim MH, Kwon S. Diagnosis criteria for autoimmune chronic pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2007;42:42-9.
21. Ozden I, Dizdaroglu F, Poyanli A, Emre A. Spontaneous regression of a pancreatic head mass and biliary obstruction due to autoimmune pancreatitis. *Pancreatology.* 2005;5:300-3.
22. Chari ST. Current concepts in the treatment of Autoimmune pancreatitis. *JOP.* 2007;8:1-3.
23. ●● Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Treating patients with autoimmune pancreatitis: results from a long-term follow-up study. *Pancreatology.* 2005;5:234-8.
24. Takayama M, Hamano H, Ochi Y, Saegusa H, Komatsu K, Muraki T, et al. Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone formation. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:932-7.
25. Tanaka S, Kobayashi T, Nakanishi K, Okubo M, Murase T, Hashimoto M, et al. Corticosteroidresponsive diabetes mellitus associated with autoimmune pancreatitis. *Lancet.* 2000;356:910-1.
26. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Morphological changes after steroid therapy in autoimmune pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39:1154-8.
27. ●● Kamisawa T, Okamoto A. Prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2007;42:59-62.
28. Hirano K, Tada M, Isayama H, Yagioka H, Sasaki T, Kogure H, et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut.* 2007;56:1719-24.