



## REVISIÓN

## Pancreatitis autoinmune



Carla Senosiain Lalastra<sup>a,\*</sup> y José Ramón Foruny Olcina<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 16 de diciembre de 2014; aceptado el 23 de enero de 2015

### PALABRAS CLAVE

Pancreatitis autoinmune;  
IgG4;  
Páncreas

**Resumen** La pancreatitis autoinmune es una enfermedad fibroinflamatoria benigna del páncreas de probable origen autoinmune, que engloba 2 tipos diferentes: tipo 1 (pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica) y tipo 2 (pancreatitis ductal central idiopática). Es frecuente su presentación clínica como ictericia obstructiva en un paciente con una masa pancreática, por lo que debe formar parte del diagnóstico diferencial de la neoplasia pancreática. A lo largo de la historia se han descrito numerosos criterios diagnósticos, siendo los más empleados los criterios HISORT de la clínica Mayo y los del Consenso Internacional de 2011. Su principal característica es la respuesta al tratamiento esteroideo, sin necesidad de ningún tratamiento quirúrgico. Conocer esta enfermedad y hacer un correcto diagnóstico y tratamiento puede cambiar de forma radical el manejo de un paciente con ictericia obstructiva, que de otra forma sería sometido a una duodenopancreatectomía.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

### KEY WORDS

Autoimmune pancreatitis;  
IgG4;  
Pancreas

### Autoimmune pancreatitis

**Abstract** Autoimmune pancreatitis is a benign fibroinflammatory disease of the pancreas of probable autoimmune origin, which includes 2 different phenotypes: type 1 (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis) and type 2 (idiopathic duct-centric pancreatitis). Its clinical presentation as obstructive jaundice in patients with a pancreatic mass is common and therefore it must be included in the differential diagnosis of pancreatic neoplasia. Many diagnostic criteria have been described throughout history. The most famous are the HISORT criteria of the Mayo Clinic and the international consensus criteria of 2011. One of the main features of autoimmune pancreatitis is its dramatic response to steroid therapy, without the need for surgical treatment. Knowledge of this disease can dramatically change the management of patients with obstructive jaundice, who would otherwise be subjected to a pancreaticoduodenectomy.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and AEEH y AEG. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [carsenosiain@gmail.com](mailto:carsenosiain@gmail.com) (C. Senosiain Lalastra).

## Introducción

La pancreatitis autoinmune (PAI) es una enfermedad fibroinflamatoria benigna del páncreas de probable origen autoinmune. Desde la publicación en 1961 del primer artículo donde se menciona la pancreatitis crónica idiopática asociada a hipergammaglobulinemia, esta entidad ha recibido diferentes nombres como pancreatitis tumefactiva o pancreatitis destructiva no alcohólica<sup>1</sup>. La PAI se puede entender bien como un trastorno primario, o bien en el contexto de enfermedades relacionadas con la inmunoglobulina (Ig) G4. Su prevalencia no está bien definida, hablándose de un 15% de las pancreatitis crónicas en las series médicas y un 26% de los procesos pancreáticos benignos en las series quirúrgicas<sup>2</sup>. Su distribución geográfica es mundial, aunque es más frecuente en los países asiáticos<sup>3</sup>.

La relevancia de esta entidad radica en ser parte del diagnóstico diferencial de la neoplasia pancreática. Saber reconocerla y aplicar el tratamiento médico adecuado pueden evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias, que con frecuencia se llevan a cabo en este tipo de pacientes.

Este artículo pretende hacer una revisión de los conocimientos actuales, todavía incompletos, sobre la PAI.

## Tipos

Desde 2003 se han descrito 2 patrones histológicos diferentes de la PAI: tipo 1 (pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica) y tipo 2 (pancreatitis ductal central idiopática). Actualmente, se mantiene por consenso el mismo nombre a las 2, aunque difieren entre sí en varios aspectos clínicos, epidemiológicos e histológicos<sup>4</sup> (tabla 1).

## Patogenia

Muchos datos sugieren el origen autoinmune de la enfermedad: el infiltrado linfoplasmocitario en el tejido pancreático<sup>5</sup>; la respuesta a glucocorticoides<sup>6,7</sup>; los distintos tipos de anticuerpos<sup>8-10</sup>; o el tratamiento efectivo en pacientes corticorrefractarios con fármacos anti-CD20<sup>11</sup>.

La PAI tipo 1 puede entenderse como la manifestación pancreática de un trastorno multiorgánico (espectro de enfermedades IgG4). Teóricamente, esta inmunoglobulina no puede interactuar con antígenos, formar complejos antígeno-anticuerpo ni activar la cascada de complemento. Por este motivo no es raro que no se hayan detectado antígenos específicos de IgG4 en la PAI. Las IgG4 se liberan tras la exposición prolongada a un antígeno, y todo apunta a que el mecanismo patogénico de esta entidad esté mediado por células T, que de forma secundaria activan células B, quienes liberan este tipo de Ig<sup>12</sup>.

La PAI tipo 2 en cambio, no tiene una elevación sérica de IgG4. Esto, junto al infiltrado linfoplasmocitario en la glándula pancreática, sugiere que más que tratarse de un desorden sistémico con afectación pancreática, sea una enfermedad autoinmune con el páncreas como órgano diana.

En cuanto a la susceptibilidad genética, parece haber polimorfismos en el gen del antígeno 4 de los linfocitos T

citotóxicos (CTLA-4, CD152) que dan cierta predisposición a la enfermedad<sup>13</sup>.

## Clínica

La PAI puede manifestarse en la fase aguda como ictericia obstructiva o en una fase más tardía como masa pancreática, atrofia o incluso calcificaciones. El 85% de los casos presentan una masa pancreática. La presencia de esta junto con una ictericia indolora obliga a descartar como principal sospecha diagnóstica el adenocarcinoma pancreático<sup>14</sup>. La ictericia suele ser indolora, muchas veces con carácter fluctuante, secundaria a la compresión del conducto biliar por la inflamación pancreática. En ocasiones, los pacientes refieren dolor aunque suele ser de carácter leve-moderado. En la PAI tipo 2 es más frecuente la presencia de dolor abdominal y la presentación como pancreatitis aguda recurrente ocurre hasta en un tercio de los casos<sup>15</sup>.

En los casos muy evolucionados puede haber síntomas derivados de la insuficiencia exocrina (esteatorrea, déficit de vitaminas liposolubles, desnutrición) y endocrina (diabetes mellitus)<sup>16,17</sup>.

En los pacientes con PAI tipo 1 pueden darse además síntomas asociados a otras enfermedades del espectro asociado a IgG4.

## Diagnóstico

El diagnóstico de la PAI requiere un alto índice de sospecha por parte del clínico, y debe plantearse ante cualquier paciente con síntomas biliopancreáticos, más aún si tiene antecedentes de otras enfermedades extrapancreáticas como tiroiditis, fibrosis retroperitoneal, colangitis autoinmune, etc.

En el proceso diagnóstico de la PAI, el diagnóstico diferencial principal se establece con el adenocarcinoma pancreático. Por este motivo, el 2,4-3,7% de los pacientes sometidos a una duodenopancreatectomía por sospecha de cáncer son finalmente diagnosticados de PAI<sup>18</sup>.

Son muchos los criterios diagnósticos reunidos a lo largo de la historia, siendo los más conocidos los criterios HISORT modificados, propuestos por la clínica Mayo en el 2009 y los del Consenso Internacional en 2011 (tabla 2)<sup>19,20</sup>. Todos ellos basan el diagnóstico en la clínica, datos de laboratorio, pruebas de imagen e histológicas.

## Datos de laboratorio

La PAI tipo 1 suele cursar con elevación serológica de IgG4, cuyo valor normal en una persona sana es el 5-6% del total de IgG (< 140 mg/dl). La elevación de IgG4 en la PAI tiene una sensibilidad del 53 y 76%, una especificidad del 99 y 93% y un valor predictivo positivo del 75 y 36%, si se toma como punto de corte valores de 280 y 140 mg/dl, respectivamente<sup>21</sup>. El 10% de los pacientes con adenocarcinoma pancreático pueden tener niveles elevados de IgG4, pero no suelen alcanzar cifras superiores a 280 mg/dl. Otras entidades en las que puede estar elevada la IgG4 son la dermatitis atópica y el eccema<sup>22</sup>. Asimismo, se ha observado en la PAI elevación de anticuerpos como los anti *Protein Binding Protein* (PBP), anti-anhidrasa carbónica II, anti-lactoferrina y otros como

**Tabla 1** Diferencias entre pancreatitis autoinmune tipo 1 y tipo 2

	PAI tipo 1	PAI tipo 2
Edad	61,8 ± 14,2 <sup>4</sup>	47,7 ± 18,8 <sup>4</sup>
Sexo	Predominio de varones	Igual ambos sexos
Geografía	Asia > Europa	Europa > Asia
Histología	Pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica. Células positivas para IgG4	Pancreatitis del ducto central idiopática. Lesiones granulocíticas epiteliales
Elevación de IgG4	80% <sup>4</sup>	17% <sup>4</sup>
Otros órganos/otras enfermedades asociadas	Enfermedades relacionadas con IgG4	Enfermedad inflamatoria intestinal
Recurrencia	Común	Rara

Ig: inmunoglobulina; PAI: pancreatitis autoinmune.

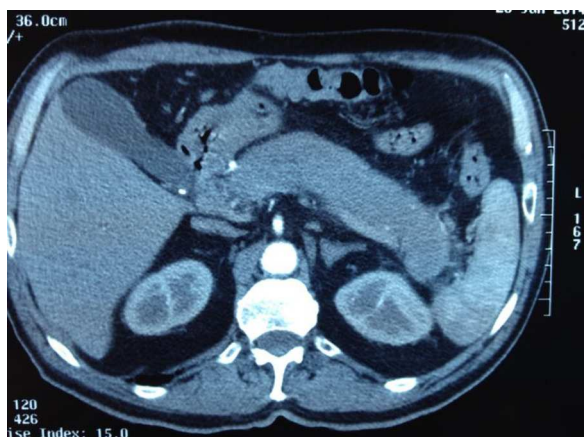
factor reumatoide, anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (p-ANCA), antimitocondriales, anti-músculo liso y anti-transglutaminasa<sup>8,9</sup>.

Por otro lado, el marcador CA19-9 puede elevarse en el 25% de las PAI, aunque no suele alcanzar valores altos, más propios de la neoplasia pancreática<sup>23</sup>.

## Imagen

Al realizar una tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM), el aumento difuso de la glándula pancreática, con bordes uniformes y realce tardío, con/sin anillo tipo cápsula es un hallazgo muy sugestivo de PAI (fig. 1). Esta imagen, llamada «páncreas en salchicha», solo se da en el 19-27% de la PAI<sup>24</sup>. Ante este hallazgo el diagnóstico diferencial debe establecerse con el adenocarcinoma pancreático. Otro hallazgo puede ser la presencia de un engrosamiento focal. Son imágenes sugestivas de malignidad las masas de baja densidad, la dilatación del conducto pancreático con amputación brusca del mismo a nivel de la masa pancreática, así como la atrofia pancreática distal<sup>20</sup>.

En la pancreatografía es típico de la PAI la presencia de una estenosis larga del conducto pancreático principal (mayor de un tercio) o de múltiples estenosis segmentarias, sin dilatación retrógrada. Menos típica es la estenosis segmentaria o focal (calibre < 5 mm).



**Figura 1** RM con aumento difuso de la glándula pancreática.

La papila mayor puede mostrar un aspecto inflamado hasta en el 25% de los casos, fruto del infiltrado linfoplasmocitario junto con células positivas para IgG4<sup>25,26</sup>.

Con la ecoendoscopia o ultrasonografía endoscópica (USE) se puede visualizar un aumento difuso de la glándula, con un parénquima hipocogénico y puntos hiperecogénicos. El hallazgo de una masa pancreática hipocogénica puede ser difícil de distinguir del adenocarcinoma. Sin embargo, los puntos hiperecogénicos en la masa hipocogénica y el signo del ducto penetrante (conducto pancreático no obstruido que atraviesa una masa inflamatoria) son más sugestivos de la PAI que de la neoplasia<sup>27</sup>. Otro hallazgo típico es el engrosamiento del conducto biliar principal en su porción distal, a expensas sobre todo de la capa muscular más externa<sup>28</sup>.

## Anatomía patológica

La obtención de tejido pancreático es de gran relevancia a la hora de establecer el diagnóstico de PAI. En cambio, el mejor método para obtener dicha muestra ofrece cierta controversia. En un porcentaje significativo de casos el diagnóstico se realiza tras el análisis de la pieza de pancreatectomía. Sin embargo, lo ideal sería no tener que llegar a una cirugía asociada a unas tasas de morbi-mortalidad no despreciables para diagnosticar una entidad con una excelente respuesta al tratamiento médico.

Alternativas menos invasivas son la obtención de biopsias por punción percutánea o guiada por USE. Esta última es una opción cada vez más atractiva, ya que permite hacer un examen endosonográfico del páncreas a la vez que se punciona bajo control directo, con una baja tasa de complicaciones<sup>29</sup> (fig. 2). Las biopsias *trucut* permiten la obtención de un cilindro de tejido para el estudio histológico y la detección de células IgG4 por inmunohistoquímica (IHQ), aunque puede tener más complicaciones. La clínica Mayo aboga por este método ya que no se artefacta la organización tisular<sup>30</sup>. Una alternativa más cómoda y segura es la punción-aspiración con aguja fina (PAAF), con procesamiento de las muestras en bloques celulares y realización de IHQ, aunque su utilidad es más controvertida<sup>31-34</sup>. Sin embargo, hay que recalcar que la detección de células aisladas no es diagnóstica de PAI y la detección de células IgG4 en tejido no es patognomónica de la PAI tipo 1<sup>35</sup>. Podría plantearse la PAAF como primer paso diagnóstico para descartar una neoplasia

**Tabla 2** Criterios diagnósticos del Consenso Internacional (2011)

Criterios	Tipo PAI	Nivel 1	Nivel 2
Imagen: TC/RM de páncreas	Tipo 1	I1 Aumento difuso con bordes uniformes y realce tardío (con/sin anillo tipo cápsula)	I2 - Indeterminado - Agrandamiento segmentario o focal con realce retardado
Ductografía: colangiografía	Tipo 2 Tipo 1	Ídem tipo 1 D1 Estenosis larga (> 1/3 del conducto pancreático) o múltiples sin dilatación retrógrada	Ídem tipo 1 D2 Estrechamiento segmentario o focal sin dilatación retrógrada (calibre conducto < 5 mm)
Serología	Tipo 2 Tipo 1	Ídem tipo 1 S1 IgG4 > 2 veces el VLSN	Ídem tipo 1 S2 IgG4 1-2 veces el VLSN
Afectación de otros órganos (OOI)	Tipo 2 Tipo 1	— OOI1 a) <b>Histología:</b> uno o más de: Infiltración linfoplasmocitaria con fibrosis y sin infiltración granulocítica: - Fibrosis acinar - Flebitis obliterante - > 10 células IgG4/CGA b) <b>Radiología:</b> uno o más de: - Estenosis biliares múltiples intrahepáticas o proximal y distal - Fibrosis retroperitoneal	— OOI2 a) <b>Histología:</b> Infiltración linfoplasmocitaria marcada sin infiltración granulocítica: - > 10 células IgG4/CGA b) <b>Radiología/clínica:</b> uno o más de: - Agrandamiento simétrico de glándulas salivales/lagrimalas - Nefritis tubulointerstitial
Evidencia histológica o radiológica (1 de 2)			
Histología pancreática	Tipo 2 Tipo 1	H1 3 o más de: - Infiltrado linfoplasmocitario periductal sin infiltración granulocítica - Flebitis obliterante - Fibrosis irregular «estoriforme»	E11 H2 2 o más de: - Infiltrado linfoplasmocitario periductal sin infiltración granulocítica - Flebitis obliterante - Fibrosis «estoriforme» - > 10 células IgG4/HPF
Respuesta a corticoides	Tipo 2	Ambas condiciones: - Infiltrado granulocítico de la pared del conducto con/sin inflamación granulocítica acinar - < 10 células IgG4/CGA Rt: Repuesta rápida (< 2 semanas) de las manifestaciones pancreáticas y extrapancreáticas	Ambas condiciones: - Infiltrado granulocítico y linfoplasmocitario acinar - < 10 células IgG4/CGA
	Tipo 2	Ídem tipo 1	

**Diagnóstico**

**Definitivo tipo 1.** Cualquiera de las siguientes combinaciones:

- H1 + I (1 o 2)
- I1 + cualquiera (1 o 2) no D
- I2 + D2+ ( $\geq 2$  de cualquier criterio nivel 1)
- Rt + I2 + (S1 o OOI 1)
- Rt. + I2 + D1 + (S2 o OOI 2 o H2)

**Probable tipo 1.** Cualquiera de las siguientes combinaciones:

- I2 + (S2 o OOI 2 o H2) + Rt

**Definitivo tipo 2.** Cualquiera de las siguientes combinaciones:

- I (1 o 2) + H1
- I (1 o 2) + E11 + H2 + Rt

**Probable tipo 2:**

- I (1 o 2) + (H2 o E11) + Rt

CGA: campo de gran aumento; E11: enfermedad inflamatoria intestinal; VLSN: valor límite superior de la normalidad.

Fuente: Shimosegawa et al.<sup>20</sup>.



**Figura 2** PAAF guiada por ecoendoscopia de masa pancreática.

pancreática, ya que su precisión diagnóstica para lesiones malignas llega a ser de 94%<sup>36,37</sup>. En caso de resultado inconcluyente, el siguiente paso sería la realización de *trucut* biopsia mediante USE.

Las agujas ProCore® permiten la obtención de cilindros tisulares con un calibre menor que las agujas de *trucut* y, por tanto, con una mayor seguridad. No existen en la actualidad publicaciones respecto al uso de agujas ProCore® para el diagnóstico de la PAI, aunque existe un estudio en fase de reclutamiento (NCT01774513) cuyos resultados probablemente provoquen algunos cambios en el actual algoritmo diagnóstico de esta entidad.

### Respuesta a glucocorticoides

La respuesta rápida (< 2 semanas) al tratamiento glucocorticoideo es uno de los criterios diagnósticos de la PAI. En 2008 Moon et al. estudiaron las posibles consecuencias que tendría la administración de tratamiento glucocorticoideo a pacientes con duda diagnóstica entre PAI y neoplasia tras una imagen de TC o RM no concluyente<sup>38</sup>. Observaron que tras solo 2 semanas de tratamiento ya se objetivaba una respuesta radiológica en aquellos casos de PAI. En cambio, en los que no fue así, el diagnóstico final fue siempre de neoplasia. En estos últimos, el retraso de la cirugía 2 semanas no supuso progresión de la enfermedad. En nuestra opinión, dada la rápida respuesta de la PAI al tratamiento esteroideo, los casos con presentación en forma de masa pancreática o con elevación del marcador CA19-9 deberían hacerse un control radiológico con TC o RM a las 2 o 4 semanas con el fin de excluir la neoplasia pancreática.

### Tratamiento

El tratamiento de elección de la PAI se basa en los corticoides por vía oral. Según las guías de consenso japonesas, está indicado tratar a aquellos pacientes que tengan ictericia obstructiva, dolor abdominal o de espalda o manifestaciones extrapancreáticas sintomáticas<sup>39</sup>. Aunque hay casos de resolución espontánea, dada la mayor tasa de recurrencia,

se mantiene la recomendación de tratar para evitar las consecuencias irreversibles de la fibrosis e inflamación<sup>7,40</sup>.

Antes de iniciar el tratamiento, es necesario asegurar el drenaje de la vía biliar en los pacientes con ictericia obstructiva y un buen control glucémico en caso de diabetes mellitus.

El fármaco de elección es la prednisolona oral, que inicialmente se debe administrar a dosis de 0,6 mg/kg/día durante 2-3 semanas. Posteriormente debe hacerse un descenso gradual durante 2-3 meses (5 mg cada 1-2 semanas) hasta alcanzar la dosis de 2,5-5 mg al día. La respuesta al tratamiento se debe valorar de forma objetiva con la imagen radiológica del páncreas y/o de las manifestaciones extrapancreáticas. Si no se aprecia respuesta debe replantearse el diagnóstico de la PAI, buscando otras alternativas, especialmente el de neoplasia.

El tratamiento de mantenimiento con prednisolona (2,5-5 mg/día) se intentará administrar durante un periodo máximo de 3 años. Algunos centros abogan por el tratamiento de mantenimiento libre de glucocorticoides, basado en inmunomoduladores como la azatioprina, a dosis de 2 mg/kg/día durante un tiempo variable de 1 a 3 años. Otros optan por una estrategia sin esta fase, aunque la tasa de recurrencia en estos pacientes (53-60%) es significativamente mayor que la de aquellos que sí la hacen (40%)<sup>14,41-44</sup>. Factores que se han asociado con la recurrencia son la colangitis esclerosante con afectación del árbol biliar proximal, el aumento difuso de la glándula pancreática, la asociación con otras manifestaciones extrapancreáticas o la elevación sérica de IgG4<sup>11,44-46</sup>.

En caso de recurrencia, se debe iniciar un nuevo ciclo de corticoides, planteando un descenso progresivamente más lento<sup>47</sup>. Si hay recaída durante el tratamiento de mantenimiento, se pueden administrar bolos adicionales de metilprednisolona (2 ciclos de 500 mg/día, 3 días por semana) o un tratamiento concomitante con inmunomoduladores (azatioprina 1-2,5 mg/kg/día)<sup>7,48,49</sup>. Otros fármacos empleados son el micofenolato mofetil, la ciclosporina, el metotrexato, la 6-mercaptopurina, la ciclofosfamida o el rituximab<sup>11</sup>.

### Pronóstico

Aunque hay casos de PAI con desarrollo de neoplasia pancreática, no hay estudios sólidos que permitan establecer esta asociación. Sin embargo, la baja incidencia de esta entidad, hace difícil la realización de estudios prospectivos con un tamaño muestral suficiente para definir esta relación.

### Conclusión

La PAI es una enfermedad de carácter benigno, de la que quedan todavía muchos aspectos por conocer. Existen 2 tipos de PAI con diferencias clínicas e histológicas bien definidas, cuyo principal rasgo en común es la respuesta al tratamiento con corticoides.

La relevancia clínica de esta entidad radica en ser parte del diagnóstico diferencial de la neoplasia pancreática ya que a pesar de poder manifestarse de una forma similar, tanto clínica como radiológicamente, el pronóstico es radicalmente distinto. Distinguir ambas entidades conlleva,

además de una buena anamnesis, la realización de diferentes pruebas complementarias como pruebas de laboratorio, radiológicas, endoscópicas e histológicas. La obtención de material histológico, aunque no es imprescindible, es una parte clave en el algoritmo diagnóstico. Existe controversia en cuanto a la obtención y estudio del material histológico/citológico, por lo que son necesarios más ensayos clínicos para aclarar estos aspectos. Ante una duda diagnóstica bien argumentada, con pruebas negativas para cáncer, la prueba terapéutica con corticoides durante 2 semanas puede esclarecer el diagnóstico de esta entidad. Sin embargo, esto no debe demorar el diagnóstico de una neoplasia pancreática más allá de estos 15 días.

En conclusión, la PAI es una entidad poco frecuente que es necesario conocer, ya que requiere para su diagnóstico de un alto índice de sospecha por parte del clínico. Sin embargo, dada la mayor incidencia de adenocarcinoma de páncreas y su pronóstico desfavorable, es necesario tener siempre la neoplasia pancreática como primera posibilidad cuando se plantee el diagnóstico diferencial ante un paciente con síntomas biliopancreáticos.

## Financiación

No ha habido fuentes de financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosing of the pancreas-An autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis.* 1961;6:688-98.
- Aparisi Quereda L. Pancreatitis crónica autoinmune. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008;100:490-502.
- Rerknimitr R. Asian chronic pancreatitis: The common and the unique. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26 Suppl 2:S6-11.
- Chari ST, Kloppel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: The Honolulu consensus document. *Pancreatol.* 2010;10:664-72.
- Kojima M, Sipos B, Klapper W, Frahm O, Knuth HC, Yanagisawa A, et al. Autoimmune pancreatitis: Frequency, IgG4 expression, and clonality of T and B cells. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:521-8.
- Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2009;58:1504-7.
- Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czakó L, et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: A multicentre, international analysis. *Gut.* 2013;62:1771-6.
- 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;26:2135-42.
- Talar-Wojnarowska R, Gąsiorowska A, Olakowski M, Dranka-Bojarowska D, Lampe P, Smigielski J, et al. Utility of serum IgG, IgG4 and carbonic anhydrase II antibodies in distinguishing autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Adv Med Sci.* 2014;59:288-92.
- Okazaki K, Uchida K, Ohana M, Nakase H, Uose S, Inai M, et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology.* 2000;118:573-81.
- Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, Clain JE, Gleeson FC, Klebig RR, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: The Mayo Clinic experience. *Gut.* 2013;62:1607-15.
- Kamisawa T, Chari ST, Lerch MM, Kim MH, Gress TM, Shimosegawa T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: Type 1 and type 2. *Gut.* 2013;62:1373-80.
- Chang MC, Chang YT, Tien YW, Liang PC, Jan IS, Wei SC, et al. T-cell regulatory gene CTLA-4 polymorphism/haplotype association with autoimmune pancreatitis. *Clin Chem.* 2007;53:1700-5.
- Raina A, Yadav D, Krasinskas AM, McGrath KM, Khalid A, Sanders M, et al. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: Experience at a large US center. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2295-306.
- Sah RP, Chari ST, Pannala R, Sugumar A, Clain JE, Levy MJ, et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology.* 2010;139:140-8.
- Sah RP, Chari ST. Autoimmune pancreatitis: An update on classification, diagnosis, natural history and management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012;14:95-105.
- van Buuren HR, Vlegaar FP, Willemsen Erkelens G, Zondervan PE, Lesterhuis W, van Eijck CH, et al. Autoimmune pancreatocholangitis: A series of ten patients. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2006;243:70-8.
- Abraham SC, Wilentz RE, Yeo CJ, Sohn TA, Cameron JL, Boitnott JK, et al. Pancreaticoduodenectomy (Whipple resections) in patients without malignancy: Are they all "chronic pancreatitis"? *Am J Surg Pathol.* 2003;27:110-20.
- Chari ST, Takahashi N, Levy MJ, Smyrk TC, Clain JE, Pearson RK, et al. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;10:1097-103.
- Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al., International Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas.* 2011;40:352-8.
- Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1646-53.
- Herrod HG. Clinical significance of IgG subclasses. *Curr Opin Pediatr.* 1993;5:696-9.
- van Heerde MJ, Buijs J, Hansen BE, de Waart M, van Eijck CH, Kazemier G, et al. Serum level of Ca 19-9 increases ability of IgG4 test to distinguish patients with autoimmune pancreatitis from those with pancreatic carcinoma. *Dig Dis Sci.* 2014;59:1322-9.
- Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, Kim MH, Kamisawa T, Kawa S, et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: Consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2009;43:403-8.
- Unno H, Saegusa H, Fukushima M, Hamano H. Usefulness of endoscopic observation of the main duodenal papilla in the diagnosis of sclerosing pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:880-4.
- Kamisawa T, Tu Y, Nakajima H, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A. Usefulness of biopsying the major duodenal papilla to diagnose autoimmune pancreatitis: A prospective study using IgG4-immunostaining. *World J Gastroenterol.* 2006;12:2031-3.
- Kamisawa T, Ohara H, Kim MH, Kanno A, Okazaki K, Fujita N. Role of endoscopy in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis. *Dig Endosc.* 2014;26:627-35.

28. Koyama R, Imamura T, Okuda C, Sakamoto N, Honjo H, Takeuchi K. Ultrasonographic imaging of bile duct lesions in autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2008;37:259–64.
29. Early DS, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Evans JA, et al., ASGE Standards of Practice Committee. Adverse events associated with EUS and EUS with FNA. *Gastrointest Endosc*. 2013;77:839–43.
30. Levy MJ, Wiersema MJ, Chari ST. Chronic pancreatitis: Focal pancreatitis or cancer? Is there a role for FNA/biopsy? Autoimmune pancreatitis. *Endoscopy*. 2006;38 Suppl 1:S30–5.
31. Iwashita T, Yasuda I, Doi S, Ando N, Nakashima M, Adachi S, et al. Use of samples from endoscopic ultrasound-guided 19-gauge fine-needle aspiration in diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:316.
32. Kanno A, Ishida K, Hamada S, Fujishima F, Unno J, Kume K, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS-FNA by using a 22-gauge needle based on the International Consensus Diagnostic Criteria. *Gastrointest Endosc*. 2012;76:594.
33. Imai K, Matsubayashi H, Fukutomi A, Uesaka K, Sasaki K, Ono H. Endoscopic ultrasonography guided fine needle aspiration biopsy using 22-gauge needle in diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Dig Liver Dis*. 2011;43:869–74.
34. 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;44:742–50.
35. Zhang L, Notohara K, Levy MJ, Chari ST, Smyrk TC. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Mod Pathol*. 2007;20:23–8.
36. Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA, Durbin TE, Katz KD. The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc*. 1997;45:387–93.
37. Faigel DO, Ginsberg GG, Bentz JS, Gupta PK, Smith DB, Kochman ML. Endoscopic ultrasound-guided real-time fine-needle aspiration biopsy of the pancreas in cancer patients with pancreatic lesions. *J Clin Oncol*. 1997;15:1439–43.
38. Moon SH, Kim MH, Park DH, Hwang CY, Park SJ, Lee SS, et al. Is a 2-week steroid trial after initial negative investigation for malignancy useful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. A prospective outcome study. *Gut*. 2008;57:1704–12.
39. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Ito T, Inui K, Irie H, et al., Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014;49:961–70.
40. Ozden I, Dizdaroğlu F, Poyanli A, Emre A. Spontaneous regression of a pancreatic head mass and biliary obstruction due to autoimmune pancreatitis. *Pancreatol*. 2005;5:300–3.
41. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: Clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology*. 2008;134:706–15.
42. Chari ST, Murray JA. Autoimmune pancreatitis Part II: The relapse. *Gastroenterology*. 2008;134:625–8.
43. Gardner TB, Chari ST. Autoimmune pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008;37:439–60.
44. Nishimori I, Otsuki M. Study on steroid therapy for autoimmune pancreatitis Annual reports of research committee of intractable pancreatic diseases supported by Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. 2008:137–44.
45. Kubota K, Iida H, Fujisawa T, Yoneda M, Inamori M, Abe Y, et al. Clinical factors predictive of spontaneous remission or relapse in cases of autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2007;66:1142–51.
46. Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Tanaka H, et al. Clinical significance of extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2010;39:e1–5.
47. Nishino T, Toki F, Oyama H, Shimizu K, Shiratori K. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis after oral prednisolone therapy. *Intern Med*. 2006;45:497–501.
48. Matsushita M, Yamashina M, Ikeura T, Shimatani M, Uchida K, Takaoka M, et al. Effective steroid pulse therapy for the biliary stenosis caused by autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:220–1.
49. Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, Johnson GJ, Dhar DK, Amin Z, et al. Presentation and management of post-treatment relapse in autoimmune pancreatitis/immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:1089–96.