



REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Páncreas e imagenología

## Pancreatitis autoinmune

Gerardo E. Reed San Román

Gastroenterología y Endoscopia. Hospital Christus Muguerza  
UPAEP

Durante el curso de posgrado de la *Digestive Disease Week* (DDW) se presentó la conferencia sobre pancreatitis autoinmune (PAI) a cargo del Dr. Suresh T. Chari, profesor de medicina del Colegio de Medicina de la Clínica Mayo en Rochester. Se definió la enfermedad sistémica relacionada con IgG4 (*ISD IgG4 associated systemic disease*) como una enfermedad sistémica fibroinflamatoria que afecta a múltiples órganos, las más de las veces al páncreas, conductos biliares, glándulas salivales, retroperitoneo, riñones y ganglios linfáticos. La ISD se caracteriza por una elevación sérica de IgG4 y un denso infiltrado linfoplasmocitario rico en células positivas IgG4 y una fibrosis intensa. El proceso inflamatorio responde al tratamiento con esteroides, aunque la fibrosis puede causar un daño permanente en el órgano. Las manifestaciones de la ISD en órganos individuales tienen diferentes nombres. En el páncreas se conoce como pancreatitis autoinmune y en los conductos biliares como colangitis relacionada con IgG4. La manifestación de ISD en las glándulas salivales se ha denominado sialoadenitis esclerosante crónica, tumor de Kuttner o enfermedad de Mikulicz (exocrinopatía plasmocítica relacionada con IgG4). En el retroperitoneo, ésta se llama periaortitis crónica o fibrosis retroperitoneal idiopática. En los riñones se ha considerado como una nefropatía IgG4 relacionada con enfermedad sistémica. Si afecta a las órbitas recibe el nombre de pseudolinfoma relacionado con IgG4. Es probable que la indicación para tratamiento, la respuesta a éste y la evolución natural de la enfermedad varíen de acuerdo con el órgano afectado.

El diagnóstico diferencial de ISD se basa en el órgano afectado. En el páncreas, el diagnóstico diferencial se establece con el cáncer pancreático y en los conductos biliares con el colangiocarcinoma o la colangitis esclerosante primaria. En las glándulas salivales, el diagnóstico diferencial considera el síndrome de Sjögren debido a la resequead de ojos y boca. En los riñones puede simular una nefritis intersticial o un tumor. La afectación de ganglios linfáticos se confunde a menudo con linfoma o sarcoidosis. Por su parte, la alteración orbital se confunde con linfoma. La pancreatitis autoinmune (PAI) es probablemente la manifestación mejor estudiada de ISD. En fecha reciente un consenso internacional en criterios diagnósticos definió la PAI como una forma distinta de pancreatitis, caracterizada clínicamente por una presentación frecuente con una masa pancreática con o sin ictericia obstructiva; en el plano histológico es peculiar su infiltrado linfoplasmocítico y su fibrosis y, en términos terapéuticos, muestra una respuesta espectacular a los esteroides. Cuando se define de esta manera pueden reconocerse dos formas de PAI: los tipos 1 y 2. La PAI tipo 1 es una enfermedad multisistémica que afecta al páncreas y la PAI tipo 2 parece ser una alteración específica del páncreas. Recientemente se compararon ambos tipos. Los pacientes con PAI tipo 1 son al menos una década más jóvenes que los pacientes con PAI tipo 2. En apariencia, no existe diferencia por el sexo con las dos formas de PAI. En la presentación es mucho más común la ictericia obstructiva, aunque la presentación de la pancreatitis aguda y crónica puede verse en el tipo

**Correspondencia:** Av. Atlixcayotl No. 5208, Torre JD-1-1703, Reserva Territorial Atlixcayotl en San Andrés Cholula, C.P. 72810, Puebla, Pue. Tel. 222 248 54. **Correo electrónico:** gastroreed@hotmail.com.mx

2. Los pacientes con PAI tipo 1 muestran con mayor probabilidad inflamación difusa del páncreas. La elevación sérica de IgG4 se identifica en el 80% de la PAI tipo 1, pero rara vez en la PAI tipo 2. En la PAI tipo 1, la afección de otros órganos es muy común, hasta en el 60%, mientras que no se observa en la PAI tipo 2. Existe una relación con la enfermedad inflamatoria intestinal en la PAI tipo 2, aunque el 5% de los pacientes con tipo 1 puede tener también enfermedad inflamatoria intestinal. La PAI tipo 1 puede definirse como una manifestación pancreática de una enfermedad sistémica, la cual afecta no sólo al páncreas sino también a una gran variedad de órganos, incluidos los conductos biliares, glándulas salivales, retroperitoneo y ganglios linfáticos. Los órganos afectados por PAI tienen infiltración linfoplasmocítica con abundantes células positivas IgG4. La inflamación responde a terapia con esteroides. Existen cinco características cardinales de la PAI: histología, imagen, serología, afectación de otros órganos y respuesta al tratamiento con esteroides. La PAI tipo 1 tiene un patrón histológico peculiar denominado pancreatitis esclerosante linfoplástica que también es positiva a la tinción de IgG4. El tejido para histología puede obtenerse por una biopsia con aguja del páncreas. Sin embargo, ésta no siempre es fácil de obtener, especialmente cuando existe una masa focal. En la histología pueden observarse cuatro características: a) un infiltrado linfoplasmocítico difuso centrado alrededor de conductos pancreáticos pequeños; b) una fibrosis peculiar llamada fibrosis *store-form*; c) una flebitis obliterativa cuando existe una inflamación intensa alrededor de las venas, mientras que las arterias están separadas; y d) una inmunotinción IgG4 del tejido que revela abundantes células IgG4 positivas. Si tres de las cuatro características están presentes se establece el diagnóstico de pancreatitis esclerosante linfoplástica. La identificación de las cuatro características es consistente, pero no diagnóstica PAI tipo 1. La biopsia es suficiente para precisar el diagnóstico de PAI tipo 1. En la imagen típica se observa un crecimiento difuso en forma “de salchicha” de la glándula con un reforzamiento tardío. Esto se observa hasta en el 50% de los pacientes con PAI tipo 1. Los hallazgos de imagen indeterminados de PAI incluyen crecimiento focal y glándula de apariencia normal. Por último, las características atípicas de PAI incluyen una masa de baja densidad y conducto pancreático dilatado o atrofia

pancreática, la cual es una característica más típica de cáncer que de PAI. El marcador serológico más sensible y específico de PAI tipo 1 es un elevado IgG4 en suero y se observa en tres cuartas partes de los pacientes. Otras alteraciones incluyen estenosis biliares, fibrosis, afectación de glándulas salivales y problemas renales en el 50% a 60% de los pacientes. En todos los individuos con PAI tipo 1 la presentación aguda responde al tratamiento con esteroides. El diagnóstico de PAI tipo 1 puede establecerse en una a tres formas: a) el tejido pancreático obtenido por biopsia o resección muestra histología diagnóstica de pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica; b) la presencia serológica positiva de elevación de IgG4 en personas con imágenes típicas; otro órgano afectado o una histología consistente pero no diagnóstica son suficientes datos para determinar el diagnóstico; y c) en los pacientes con imágenes indeterminadas/atípicas el primer paso consiste en excluir cáncer. Si los estudios para cáncer son negativos, la presencia de IgG4 elevada o la afectación de otros órganos son indicativas de PAI. El diagnóstico se confirma si el páncreas u otros órganos afectados responden al tratamiento con esteroides.

El tratamiento inicial de las manifestaciones pancreáticas de la ISD (*IgG4 associated systemic disease*) o la PAI utiliza esteroides. El régimen más común incluye 40 mg de prednisona por cuatro semanas, con reducción de la dosis en 5 mg cada semana. El seguimiento por imagen se realiza cada dos a cuatro semanas y se espera una mejoría de IgG4, CA 19-9 y pruebas de función hepática. Una elevación del CA 19-9 no favorece el diagnóstico. Sin embargo, el signo más importante de resolución es una mejoría objetiva en los hallazgos de imagen y debe observarse en cuatro semanas. En ese lapso puede retirarse cualquier prótesis biliar colocada antes del diagnóstico. De modo ocasional, los pacientes requieren un curso más largo de esteroides para la resolución de la estenosis. En individuos con estenosis del conducto biliar distal y crecimiento de una masa pancreática, el tratamiento incluye por lo regular tres meses de esteroides. La recurrencia de la enfermedad puede observarse hasta en el 50% de los pacientes. Podría pensarse que si el porcentaje de recaída es tan alto, debe atenderse a todos los pacientes con tratamiento de mantenimiento a largo plazo; sin embargo, muchos de estos sujetos son ancianos y también tienen diabetes que empeora con los esteroides. Por

lo tanto, si la mitad de ellos puede tratarse con un curso de esteroides sin necesidad de una atención de largo plazo, esto puede justificar tratamientos cortos y esperar la recaída antes de reiniciar el tratamiento de largo plazo. Sin embargo, los pacientes con estenosis intrahepáticas o extrahepáticas proximales tienen elevada la probabilidad de recaída y puede en ellos iniciarse un tratamiento inmunosupresor a largo plazo sin esperar a la recaída. Si el paciente recae, se reinician los esteroides como el primer curso inicial. Algunas veces se administran 20 o 30 mg de prednisona si el sujeto es diabético o no es capaz de tolerar los 40 mg de prednisona. Para una inmunosupresión a largo plazo casi siempre se utilizan esteroides junto con agentes como azatioprina, 6-mercaptopurina o mofetilo de micofenolato. Se puede asegurar que existe una resolución completa de la inflamación basada en la radiología y en los exámenes químicos antes del retiro de los esteroides. Los agentes inmunosupresores deben suspenderse, al igual que los esteroides, de manera gradual en un lapso de al menos dos meses. Se debe tratar a los pacientes por 18 a 24 meses con agentes inmunosupresores antes de interrumpirlos. En individuos con otras manifestaciones de ISD, incluidos afectación renal, ganglios linfáticos o glándulas salivales, el tratamiento para la enfermedad pancreática también conlleva habitualmente el manejo de esas anomalías. No existe gran experiencia en el tratamiento de otras manifestaciones de ISD. No obstante, la sospecha de que el régimen pueda ser diferente depende del órgano afectado. Por último, el rituxán se ha utilizado como un agente inmunosupresor alternativo en pacientes refractarios o dependientes de los esteroides. En resumen, la ISD afecta a múltiples órganos, entre ellos el páncreas. Se caracteriza por elevación de los niveles de IgG4 e infiltración en tejidos con células positivas a IgG4. La enfermedad responde a esteroides y puede ser necesario el tratamiento inmunosupresor para mantenimiento a largo plazo de la enfermedad o remisión.

En la 18ª UEGW (*United European Gastroenterology Week*) celebrada en la ciudad de Barcelona en octubre 2010 se presentaron los siguientes trabajos orales y en cartel sobre la pancreatitis autoinmune (PAI).

Yamashina y colaboradores<sup>1</sup> consideraron que la PAI se vincula a menudo con lesiones extra-pancreáticas, como colangitis esclerosante o sialoadenitis esclerosante, lo que sugiere la posibilidad

de una enfermedad sistémica. Sin embargo, la fisiopatología de las lesiones extra-pancreáticas relacionadas con PAI no se ha estudiado de forma exhaustiva. Los investigadores encontraron que en modelos murinos de PAI, la coexistencia de lesiones extra-pancreáticas con pancreáticas sugiere la presencia de mecanismos autoinmunitarios comunes por la vía autorreactiva de las células CD4 T.

La mayoría de los casos de PAI se ha notificado en Japón. Czako y colaboradores<sup>2</sup> analizaron la presentación clínica, hallazgos de laboratorio e imagen, afección extra-pancreática, respuesta al tratamiento y recurrencia, que se evaluaron en los primeros 10 pacientes con diagnóstico de PAI, en Hungría. Los autores concluyeron que en esta primera serie húngara se confirman varios hallazgos previamente informados de PAI. La presencia en pacientes jóvenes y un porcentaje menor en hombres fueron características interesantes de PAI. En esta serie, la respuesta a tratamiento inmunosupresor fue excelente.

El pronóstico a largo plazo de recidivas o remisión espontánea en personas con PAI, con o sin tratamiento con corticoesteroides, no se ha estudiado. Kubota y colaboradores<sup>3</sup> realizaron un estudio cuyos resultados sugieren que los individuos con PAI con ictericia son los de mayor riesgo de recidiva y en ellos está indicado continuar el tratamiento de mantenimiento más de dos años con corticoesteroides para reducir la recidiva. Los pacientes con PAI que no tienen inflamación de la papila duodenal poseen una mayor probabilidad de remisión espontánea sin recidiva y sin necesidad de tratamiento con corticoesteroides. Los sujetos con PAI pueden desarrollar potencialmente cáncer de páncreas.

La PAI está categorizada como una enfermedad autoinmunitaria relacionada con IgG4, en particular vinculada con alteraciones serológicas, aunque las características clínicas de PAI no se han evaluado por el tipo de marcador sérico. Matsubayashi y colaboradores<sup>4</sup> analizaron las características de PAI y encontraron diferencias en varios aspectos respecto de los niveles séricos de IgG4. Se requieren estudios adicionales para dilucidar si IgG4 normal es tan sólo un precursor de IgG4 elevado (tipo 1), tipo 2 u otra categoría de pancreatitis formadora de masa.

Durante la *Digestive Disease Week 2011* realizada en el mes de mayo en la ciudad de Chicago se presentaron las siguientes exposiciones sobre PAI.

No se ha establecido por completo el pronóstico a largo plazo, incluidos el riesgo de recaída o la probabilidad de remisión espontánea y los factores predictivos de pacientes con PAI, con o sin tratamiento con corticoesteroides. Oshima y colaboradores<sup>5</sup> estudiaron los factores pronósticos de recaída y remisión espontánea en sujetos con PAI. Sus resultados sugieren que los pacientes con ictericia obstructiva, inflamación pancreática difusa, afectación proximal del conducto biliar y papilitis duodenal están en riesgo elevado de recaída y en ellos debe intentarse el tratamiento de mantenimiento con corticoesteroides por más de dos años para reducir el riesgo de recaída. Los pacientes con PAI con seronegatividad a IgG4 tienen una mayor probabilidad de experimentar una remisión espontánea. Los sujetos con PAI pueden desarrollar cáncer de páncreas.

Las características diagnósticas, el curso de la enfermedad y el tratamiento de la afección sistémica de la PAI IgG4 se encuentran en fase de definición. Huggett y colaboradores<sup>6</sup> publicaron los datos a largo plazo de una gran cohorte de pacientes seguidos prospectivamente en Europa. Los resultados mostraron que la enfermedad sistémica PAI IgG4 puede relacionarse con complicaciones multiorgánicas, las cuales causan morbilidad significativa y una pequeña pero significativa mortalidad. La afección extra-pancreática en la presentación predice un curso complicado.

El diagnóstico de PAI es aún difícil a pesar de los avances recientes en los criterios diagnósticos (histológico, serológico, radiológico y terapéutico). El ultrasonido endoscópico (USE) es un método útil para el diagnóstico de pancreatitis crónica y se ha sugerido su interés en el diagnóstico de PAI. Palazzo y colaboradores<sup>7</sup> realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la utilidad del USE para los diagnósticos positivo y diferencial de PAI. Los autores concluyeron que la “ductitis” observada en el USE tiene un elevado valor diagnóstico en PAI. Estos datos requieren confirmación en estudios prospectivos.

La PAI se presenta como un crecimiento difuso de la glándula o una masa focal que puede parecerse al cáncer. Una apropiada sospecha de PAI puede evitar resecciones y permitir un tratamiento efectivo con corticoesteroides. Law y colaboradores<sup>8</sup> llevaron a cabo un estudio para evaluar imagen, serología y elementos clínicos de los criterios HISORt en pacientes sometidos a resección quirúrgica por una masa pancreática o una pancreatitis

crónica dolorosa y cuyo estudio histopatológico reveló PAI. En estos casos se practicó la resección quirúrgica y erróneamente no se les dio la oportunidad de recibir tratamiento con esteroides. Los investigadores encontraron que las razones de esto incluyeron la pobre especificidad de los hallazgos de PAI en las imágenes, en la mayoría de los casos, y el trabajo inapropiado preoperatorio (falta de IgG4 sérico o biopsia central). Aun después de la resección, el diagnóstico patológico de PAI fue errado con frecuencia. Los autores concluyeron que debe sospecharse PAI y hacer una consideración especial a los criterios HISORt por parte de gastroenterólogos, cirujanos y patólogos para disminuir las resecciones innecesarias en el futuro.

La diferenciación de PAI con cáncer de páncreas (CP) es importante para evitar una operación innecesaria. La diferenciación se inicia casi siempre con estudios de imagen, ya que los síntomas clínicos de ambas enfermedades son similares. Shin y colaboradores<sup>9</sup> presentaron un estudio cuyo objetivo fue comparar los hallazgos de varios métodos de imagen para diferenciar ambas enfermedades. Los autores encontraron que el crecimiento difuso del páncreas, el anillo con forma de cápsula, un reforzamiento homogéneo retardado en la tomografía computarizada o la resonancia magnética nuclear y un estrechamiento del conducto pancreático principal en el colangiopancreatograma tienen una elevada especificidad y son útiles para diferenciar PAI y CP. Estos hallazgos pueden tener un gran valor diagnóstico.

## Referencias

1. Yamashina M, Nishio A, Fukui T, et al. OP051 Analysis of extrapancreatic lesions associated with mutina autoimmune pancreatitis. *Gut* 2010; 59 (Suppl III): A11.
2. Czako L, Takas T, Gyokeres Tm, et al. P1099 Autoimmune pancreatitis: a multicenter hungarian series. *Gut* 2010; 59 (Suppl III): A 328.
3. Kubota K, Kato S, Watanabe S, et al. Predictive factors for relapse and spontaneous remission on AIP patient with or without corticosteroid therapy. *Gut* 2010; 59 (Suppl III): A 328.
4. Matsubayashi H, Yamaguchi Y, Tanaka M, et al. Different characteristics of autoimmune pancreatitis by type of serum marker. *Gut* 2010; 59 (Suppl III): A 329.
5. Oshima A, Kato S, Watanabe S, et al. Factors predictive of relapse /spontaneous remission in autoimmune pancreatitis patients on/not on corticosteroid treatment. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Tu 1936.
6. Huggett MT, Ang KT, Johnson GJ, et al. Disease profile and long-term outcome of patients with autoimmune pancreatitis/IgG4 systemic disease. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Su 2058.
7. Palazzo M, Palazzo L, Aubert A, et al. Ductitis at endoscopic ultrasonography has high diagnosis value in autoimmune pancreatitis. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Su 2060.
8. Law R, Liu X, Walsh M, et al. Pancreatic resections of autoimmune pancreatitis (PAI). Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Su 2064.
9. Shin J, Lee K, Min Y, et al. Distinguishing autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer based on the pancreas imaging. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Su 2065.