

Pancreatitis autoinmune: sospecha, diagnóstico diferencial y manejo

Zoltán Berger F.¹

Autoimmune pancreatitis. Suspicion, differential diagnosis and management

Autoimmune pancreatitis was described only in the second half of the last century. Two types of the disease have been identified: Type 1; Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP), and Type 2, idiopathic duct centric pancreatitis (IDCP). Type 1 AIP is characterized by IgG₄ positive lymphoplasmacytic infiltration, storiform periductal fibrosis and obstructive venulitis. It is frequently associated with other autoimmune diseases, it forms part of a systemic IgG₄ dependent autoimmune disease, with a tendency of recurrence or progressive pancreatic damage in about 30% of the cases. In Type 2, histology reveals ductal destruction by granulocytic epithelial lesions. This type is considered as a pancreas-specific disease, the only association observed is with inflammatory bowel disease. After a successful treatment, recurrence of this disease is an exception. The basis of the diagnosis of AIP is serology and imaging methods. Computed Tomography (CT) scan and magnetic resonance have a good sensibility in the differential diagnosis of pancreatic lesions. Endosonography (EUS) with fine-needle aspiration (FNA) would be the best method to exclude pancreatic cancer. However, its limited accessibility in Chile and high costs make its use rather exceptional. The treatment of AIP is steroids, 0.5-1 mg/kg/day Prednisone for a relatively short period, without the need of permanent treatment in most cases. While possibility of recurrence or progressive pancreatic damage exists, the prognosis is generally good.

Key words: Autoimmune pancreatitis, IgG₄, differential diagnosis, pancreatic cancer, groove pancreatitis.

¹Hospital Clínico
Universidad de
Chile, Departamento
Medicina, Sección
Gastroenterología.

Recibido: 31 de marzo
de 2013
Aceptado: 17 de
mayo de 2013

Correspondencia a:

Dr. Zoltán Berger
Fleiszig
Santos Dumont
999, Independencia,
Santiago, Chile.
Tel.: (+56 2)
29788350
E-mail: berger.
zoltan@gmail.com

Introducción

En los últimos años la pancreatitis autoinmune (PAI) dejó de ser una enfermedad muy rara; su posibilidad se plantea con una frecuencia creciente frente a una ictericia obstructiva o pancreatitis aguda recurrente, sin causa evidente en los primeros estudios. Finalmente, su diagnóstico se comprueba en una proporción no despreciable de estas situaciones. Es una enfermedad excepcional del páncreas: la única patología pancreática, que puede ser completamente reversible gracias a un tratamiento médico adecuado. Además, su diagnóstico oportuno permite evitar cirugías grandes innecesarias.

Definición, mecanismo patológico

La PAI fue descrita por primera vez en 1961 por Henri Sarles¹, uno de los pancreatólogos más grandes de segunda mitad de siglo XX. Después de variaciones en la terminología, finalmente, Yoshida en 1995 propuso el nombre de pancreatitis autoinmune², que se usa uniformemente desde esa fecha. La infiltración linfoplasmocitaria descrita es compatible con el origen

autoinmune de la enfermedad. Se observó también que estas células son productoras de una subclase de IgG, precisamente el IgG₄, que ha sido involucrado en diferentes enfermedades dermatológicas y manifestaciones alérgicas. El diagnóstico histológico de la enfermedad se basa en la presencia conjunta de fibrosis e infiltración linfoplasmocitaria periductal y una venulitis obliterativa sin compromiso de arteriolas, acompañada de atrofia focal de células acinares. La PAI fue considerada por varios autores como parte de una enfermedad sistémica, relacionada con IgG₄, lo que se traduce en asociación de la PAI con otras patologías IgG₄-relacionadas, como por ejemplo una forma especial de la colangitis esclerosante primaria. Por sus alteraciones histopatológicas, se utiliza también el nombre de pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica (Tipo 1). Más tarde, describieron un daño histológico diferente en algunos casos clínicamente diagnosticados y tratados como PAI: destrucción de conductos por lesiones granulocíticas epiteliales. Este tipo recibió el nombre de pancreatitis idiopática conducto-destructivo (Tipo 2), en el cuál no se observa alza de IgG₄ y tampoco está asociada con enfermedades autoinmunes de otros órganos, con la excepción de la enfermedad inflamatoria intestinal

Artículos de Revisión

(EII); asociación descrita hasta en 30% de los casos^{3,4}. Lo común en los dos tipos de la enfermedad es que el daño dominante está dirigido a los conductos. La atrofia de las células acinares es más bien una consecuencia de las estrecheces ductales en el Tipo 2, y sólo en el Tipo 1 existen probablemente reacciones autoinmunes dirigidas en contra de las células acinares. Además, una característica clínica común es la rápida respuesta al tratamiento esteroideal. Lesiones epiteliales granulocíticas en un páncreas con PELP fueron reportadas en el año 2012, es decir, alteraciones histopatológicas simultáneas de PAI Tipo 1 y Tipo 2 en el mismo páncreas⁵. El mecanismo patológico es muy poco conocido; existen nuevos resultados sobre la importancia de linfotoxinas y la destrucción consecutiva de las células por reacción inmune⁶.

Cuadro clínico

La enfermedad ocurre en ambos sexos, con predominancia masculina, con márgenes muy amplios de edad: de 12 a 70 años en nuestros pacientes. La experiencia chilena publicada es escasa⁷. No obstante, el número de casos está en aumento: en nuestro grupo actualmente tenemos 30 pacientes registrados y en seguimiento. El síntoma más frecuente de la PAI es la ictericia obstructiva, con frecuencia silenciosa, otras veces con dolor abdominal leve a moderado, prácticamente siempre sin fiebre. Con menor frecuencia, el síntoma dominante es un dolor abdominal de variable intensidad, con o sin alza de las enzimas pancreáticas. Se presenta también como pancreatitis aguda, generalmente leve a moderada, a veces recurrente. Puede manifestarse como causa de diabetes *mellitus* de inicio reciente, sin antecedente familiar o como insuficiencia pancreática exocrina, sin una pancreatitis crónica conocida. El cuadro clínico no es típico, sólo orienta a considerar la PAI como una posibilidad en el diagnóstico diferencial.

Diagnóstico

Serología

Como en todas las enfermedades autoinmunes, se espera encontrar anticuerpos específicos, que permitan apoyar el diagnóstico de PAI y descartar otras posibles enfermedades. Se estudiaron múltiples autoanticuerpos inespecíficos-su resultado es positivo en los casos en que la PAI está asociada a otras patologías autoinmunes. El rendimiento diagnóstico de autoanticuerpos más específicos, como anti-carboanhidrasa y anti-lactoferrina, es muy bajo; no se usan en la práctica clínica cotidiana.

Un alza significativa de IgG₄ ha sido considerada

como el mejor método en el diagnóstico serológico, pero su sensibilidad diagnóstica fue alrededor de 50-55% en trabajos recientes^{8,9}, y se encontraron valores elevados de IgG₄ en pancreatitis crónica no autoinmune y también en cáncer de páncreas.

Se encontró un nuevo anticuerpo en la sangre de casi todos los pacientes con PAI, que dio reacción positiva con un péptido análogo con PBP (*Plasminogen-Binding Protein*) de *Helicobacter pylori*. Encontraron una sensibilidad de 95% y especificidad de 97%⁹, muy superior al rendimiento de IgG₄; sin embargo, este hallazgo es relativamente reciente y requiere confirmación por otros grupos.

Imagen

Tomografía Computada (TC): Da una excelente imagen del páncreas. Los hallazgos típicos en PAI son aumento difuso de la glándula, con un halo de hipoatenuación alrededor del órgano, produciendo la imagen típica de "salchicha"^{10,11}. En la forma focal, se puede ver una masa circunscrita en cualquier región del páncreas. En los casos que presentan un compromiso focal en la cabeza del páncreas, se puede observar una dilatación consecutiva de hepatocolédoco y de la vía biliar intrahepática. Es importante destacar que no se ve dilatación del conducto pancreático principal detrás de la masa.

Resonancia nuclear magnética (RM): Se comprueban los mismos hallazgos que en TC, agregando la visualización de conducto pancreático principal, que presenta estrechez, con frecuencia en múltiples focos, sin dilatación^{10,11}. Además, se puede ver también la compresión del segmento intrapancreático del colédoco, causa de la dilatación proximal.

Endosonografía (EUS): Se obtienen imágenes de alta resolución del páncreas, el método se considera como el más exacto en diagnóstico y etapificación de enfermedades inflamatorias, lesiones quísticas y malignas del páncreas. Sin embargo, en la diferenciación entre masa inflamatoria benigna y maligna su rendimiento no es superior a 75%¹¹. Tomando muestras con aguja fina (*fine needle aspiration-FNA*) aumenta la sensibilidad sobre 90%, pero el valor predictivo negativo en descartar adenocarcinoma de páncreas está entre 60-70%. EUS sería probablemente el método de elección en el diagnóstico de PAI que permite obtener confirmación histológica del diagnóstico, sin embargo, la disponibilidad y los costos elevados limitan su uso en Chile.

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE): Se detectan las alteraciones del conducto, segmentos estrechos, generalmente sin dilatación de otros segmentos. Una utilidad adicional de la CPRE es la posibilidad de realizar papilotomía biliar y colocar endoprotesis para resolver la obstrucción. Permite tomar biopsia de la papila, la demostración

de infiltración linfoplasmocitaria IgG₄ positiva apoya el diagnóstico de PAI^{12,13}. Sin embargo, CPRE es un método invasivo, por lo que teniendo acceso a RM, la realización de CPRE con fines diagnósticos es raramente aconsejable. Un algoritmo en el diagnóstico se presenta en la Figura 1.

Diagnóstico diferencial

La sintomatología y los exámenes de laboratorio no son lo suficientemente específicos. Las imágenes permiten la mejor, pero desgraciadamente tampoco infalible, diferenciación entre los cuadros comparables. La pregunta principal siempre es la conducta y la elección entre tratamiento quirúrgico y conservador. Con diagnóstico certero y, adecuado de PAI se pueden evitar operaciones innecesarias con riesgo no despreciable de morbi-mortalidad. Por el contrario, con el error diagnóstico podemos perder tiempo “tratando” con remedios un cáncer. Aunque se logró demostrar que 2 sem de atraso no empeora la operabilidad y la sobrevida de un cáncer pancreático, pero a veces los tiempos se alargan más y la enfermedad sigue avanzando.

En la Tabla 1 resumimos las principales posibilidades de diagnóstico diferencial y los hallazgos esperables. Además de la pancreatitis aguda y crónica, del cáncer de páncreas, una entidad interesante y poco conocida es la pancreatitis del surco (“groove pancreatitis”), descrita en 1971 por Becker. Esta patología es una inflamación, fibrosis en el surco entre la pared duodenal y la cabeza del páncreas que provoca una estenosis duodenal y puede también comprometer la cabeza de páncreas¹⁴⁻¹⁶.

Comparando con la pancreatitis aguda, llama la atención la ausencia de compromiso de grasa peripancreática. Comparando con las otras enfermedades, el conducto pancreático no-dilatado es el elemento más importante para lograr la diferenciación. En resumen, en PAI las alteraciones morfológicas generalmente se encuentran en una combinación inhabitual y no son compatibles con los otros diagnósticos posibles.

Tratamiento

La PAI responde muy rápidamente a un tratamiento con prednisona; la dosis aceptada fluctúa entre 0,5 a 1 mg/kg/día. En las formas con ictericia obstructiva, los parámetros de laboratorio mejoran dentro de días, generalmente son casi normales después de la segunda semana y la mejoría en imágenes es también notoria.

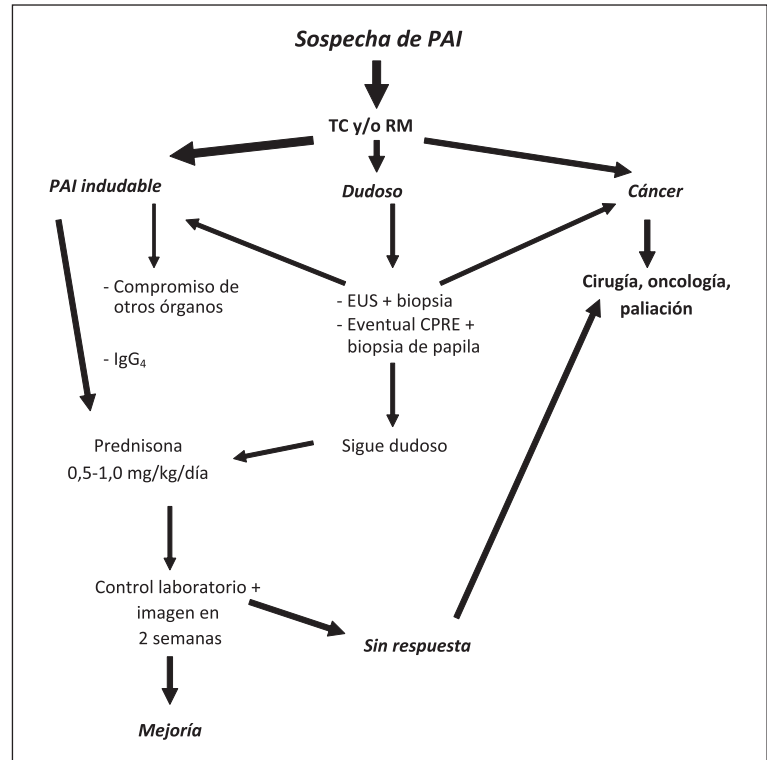


Figura 1. Algoritmo sugerido en el diagnóstico y tratamiento de pancreatitis autoinmune. Una vez existe la sospecha clínica de PAI, el estudio se inicia con TC y/o RM. Si el resultado es categórico en demostrar cáncer o PAI, se procede según el diagnóstico. Compromiso habitual de otros órganos y alza de IgG₄ apoya al diagnóstico de PAI. En caso de resultado dudoso de las imágenes, idealmente se realiza EUS con biopsia y raramente CPRE. Tratamiento de prueba con Prednisona se inicia, cuando el diagnóstico no esta claro pero muy probable y no hay disponibilidad de EUS. En estos casos el control precoz de imagen es mandatorio.

Tabla 1. Hallazgos radiológicos en el diagnóstico diferencial de pancreatitis autoinmune

	Aumento tamaño	Dilatación conducto	Parénquima	Vecindad
PA	Difuso	No	Edema ± necrosis	Colecciones
PC	Focal	Difusa, irregular	Atrofia ± calcificación	-
P de surco	Cabeza, surco	Cuerpo, cola	Normal	-
PAI	Difuso o focal	No, estrechez	Normal	-
Cáncer	Focal (masa)	Proximal	Atrofia proximal	Adenopatías

PAI: pancreatitis autoinmune; PA: pancreatitis aguda; PC: pancreatitis crónica; P de surco: Pancreatitis de surco (“groove-pancreatitis”).

Artículos de Revisión

Esta respuesta rápida permite utilizar el tratamiento también como método de diagnóstico diferencial. Al constatar la buena respuesta al tratamiento, la dosis de prednisona se reduce gradualmente, suspendiéndola después de 8-10 sem. Una vez asintomáticos, los pacientes quedan sin tratamiento. La evolución posterior es benigna en la mayoría de los casos. A veces existen recaídas, que responden nuevamente a prednisona. Otras veces, puede haber una progresión hacia pancreatitis crónica, insuficiencia pancreática exo- y endocrina, raramente con calcificaciones. Entre nuestros 30 pacientes controlados observamos desarrollo de calcificaciones en 2 casos, recaída aguda en 1 paciente, con formación de lesiones quísticas. Según los datos de la literatura, puede existir un riesgo algo mayor de cáncer de páncreas. En general, la PAI no limita la vida del paciente^{4,17}, los mayores inconvenientes son generalmente consecuencia de las enfermedades asociadas.

Resumen

La pancreatitis autoinmune es una enfermedad descrita en la segunda mitad del siglo pasado. Se diferencian dos tipos, la pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica (PELP-Tipo 1) y la pancreatitis idiopática conducto-destructivo (PICD-Tipo 2). El

Tipo 1 está caracterizado por infiltración linfoplasmocitaria por células IgG₄ positivas, fibrosis periductal y venulitis obstructiva. Se asocia con otras enfermedades autoinmunes, probablemente forma parte de una enfermedad sistémica IgG₄ dependiente, clínicamente tiene la tendencia de recaídas o progresión del daño pancreático en 30% de los casos. En el Tipo 2 se ve la destrucción de conductos por lesiones granulocíticas epiteliales, considerada como enfermedad específica del páncreas, se asocia sólo con enfermedad inflamatoria intestinal. Después de su recuperación, la recaída es una excepción. El diagnóstico de la PAI se basa en métodos serológicos y morfológicos. Tomografía computada y resonancia nuclear magnética son de buen rendimiento en el diagnóstico diferencial de las enfermedades pancreáticas. Endosonografía con biopsia con aguja fina sería el mejor método para descartar cáncer de páncreas; su disponibilidad en Chile es más bien de excepción. El tratamiento es prednisona 0,5-1,0 mg/kg/día por un período relativamente corto, sin necesidad de tratamiento de mantención en la gran mayoría de los casos. El pronóstico es bueno, aunque existe posibilidad de recaída o progresión hacia la cronicidad.

Palabras clave: Pancreatitis autoinmune, IgG₄, diagnóstico diferencial, cáncer de páncreas, pancreatitis del surco.

Referencias

- 1.- Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas: an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961; 6: 688-98.
- 2.- Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-8.
- 3.- Zhang L, Chari S, Smyrk TC, Deshpande V, Klöppel G, Kojima M, et al. Autoimmune Pancreatitis (AIP) Type 1 and Type 2. An International Consensus Study on Histopathologic Diagnostic Criteria. *Pancreas* 2011; 40: 1172-9.
- 4.- Sah RP, Chari ST. Autoimmune pancreatitis: an update on classification, diagnosis, natural history and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 95-105.
- 5.- Ikeura T, Takaoka M, Uchida K, Shimatani M, Miyoshi H, Kusuda T, et al. Autoimmune pancreatitis with histologically proven lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with granulocytic epithelial lesions. *Intern Med* 2012; 51: 733-7.
- 6.- Algül H, Chari ST. Lymphotoxin in the pathogenesis of autoimmune pancreatitis: a new player in the field. *Gastroenterology* 2012; 143: 1147-50.
- 7.- Muñoz S, Mancilla C, Moyano L, Castillo C, Rossi R, Brahm J, et al. Pancreatitis autoinmune: Experiencia clínica y revisión de la literatura. *Rev Med Chile* 2010; 138: 295-302.
- 8.- Choi EK, Kim MH, Lee TY, Kwon S, Oh HC, Hwang CY, et al. The sensitivity and specificity of serum immunoglobulin G and immunoglobulin G4 levels in the diagnosis of autoimmune chronic pancreatitis: Korean experience. *Pancreas* 2007; 35: 156-61.
- 9.- Frulloni L, Lunardi C, Simone R, Dolcino M, Scattoni C, Falconi M, et al. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2009; 361: 2135-42.
- 10.- Pérez-Johnston R, Sainani NI, Sahani DV. Imaging of chronic pancreatitis (including groove and autoimmune pancreatitis). *Radiol Clin N Am* 2012; 50: 447-66.
- 11.- Iglesias-García J, Lindkvist B, Lariño-Noia J, Domínguez-Muñoz JE. The role of endoscopic ultrasound (EUS) in relation to other imaging modalities in the differential diagnosis between mass forming chronic pancreatitis, autoimmune pancreatitis and ductal pancreatic adenocarcinoma. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)* 2012; 104: 315-21.
- 12.- 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.
- 13.- Sahin P, Pozsar J, Simon K, Illyes G,

- Laszlo F, Topa L. Autoimmune pancreatitis associated with immune-mediated inflammation of the papilla of Vater: report on two cases. *Pancreas* 2004; 29: 162-6.
- 14.- Becker V, Mischke U. Groove pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1991; 10: 173-82.
- 15.- Casetti L, Bassi C, Salvia R, Butturini G, Graziani R, Falconi M, et al. "Paraduodenal" pancreatitis: results of surgery on 58 consecutive patients from a single institution. *World J Surg* 2009; 33: 2664-9.
- 16.- Balakrishnan V, Chatni S, Radhakrishnan L, Narayanan VA, Nair P. Groove pancreatitis: a case report and review of literature. *JOP* 2007; 8: 592-7.
- 17.- 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.