

Pancreatitis autoinmune: desafío diagnóstico y tratamiento actual

Zoltán Berger F.¹ y Andrea Jiménez H.¹

Autoimmune pancreatitis: diagnostic challenges and current treatment

Autoimmune pancreatitis (AIP) is an inflammatory disease of the pancreas. The mechanism of the disease is not completely known. However, AIP shows cellular and humoral immunity elements, the most important being helper and regulatory T lymphocytes as well as B-lymphocytes and plasmocytes, participating in the fibroinflammatory process. Two histologic types have been described with different clinical characteristics. Type 1 AIP is part of a systemic condition associated with an increase of IgG4, while type 2 is a pancreatic disease, frequently associated with inflammatory bowel disease. From the clinical point of view, a third category is described when the classification is not possible at the moment of the diagnosis. The most important differential diagnosis of AIP is pancreatic cancer and it can be difficult, because current diagnostic methods used, including biopsy, have low specificity and sensitivity. AIP patients recover rapidly after steroid therapy, which can be useful even in differential diagnosis. Long-term prognosis is good: more than half of type 1 and almost all cases of type 2 patients have favorable outcome without recurrence and without severe consequences.

Key words: Lymphoplasmacytic infiltration; clinical classification; imaging; response to steroids.

Resumen

La pancreatitis autoinmune (PAI) es una enfermedad inflamatoria del páncreas. El mecanismo fisiopatológico no es completamente conocido. Sin embargo, presenta elementos de inmunidad celular y humoral, siendo de mayor importancia los linfocitos T-helper, T-reguladores, linfocitos B y plasmocitos, que participan en el desarrollo de la enfermedad. Se reconocen dos tipos histológicos con características clínicas también distintas. El tipo 1 forma parte de una enfermedad sistémica relacionada a aumento de IgG4, mientras el tipo 2 es una enfermedad pancreática, aunque con frecuencia asociada a enfermedad inflamatoria intestinal. Desde el punto de vista clínico, existe una tercera categoría, que se presenta cuando en el momento del diagnóstico de PAI la tipificación clínicamente no es posible. El diagnóstico diferencial más importante de la PAI es el cáncer de páncreas y puede ser clínicamente difícil. Los métodos actuales de diagnóstico incluyen la biopsia pero tienen un rendimiento bajo. La PAI responde rápidamente al tratamiento con esteroides, hecho que puede ser útil aún en el diagnóstico diferencial. Su pronóstico a largo plazo es bueno: más de la mitad de los casos tipo 1 y casi todos los casos tipo 2 evolucionan sin recaída y sin consecuencias graves a largo plazo.

Palabras clave: Infiltración linfoplasmocitaria; clasificación clínica; imagenología; respuesta a esteroides.

¹Sección Gastroenterología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Recibido: 10 de abril de 2017

Aceptado: 13 de mayo de 2017

Correspondencia a:

Dr. Zoltán Berger F.
Sección Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santos Dumont 999, Independencia, Santiago.
Tel.: [+56 2] 229788350
berger.zoltan@gmail.com

Introducción

Hace 4 años la pancreatitis autoinmune (PAI) fue uno de los temas tratados en el Curso de Avance y su definición, aspectos clínicos de diagnóstico y tratamiento fueron detallados también en Revista Gastroenterología Latinoamericana¹. En el lapso de 4 años, se acumularon más experiencias clínicas en Chile y en el mundo, existen nuevos conceptos sobre

la fisiopatología de la enfermedad, cambiaron algo los criterios de clasificación clínica y se unificaron criterios para el tratamiento de la enfermedad.

Definición

La autoinmunidad es una reacción inmune adquirida del organismo en contra de autoantígenos. La

Artículo de Revisión

enfermedad autoinmune se manifiesta cuando esta reacción provoca daño en algún órgano. La pancreatitis autoinmune (PAI) es una inflamación particular del páncreas en que se presenta infiltración linfoplasmocitaria del parénquima pancreático con fibrosis en remolino y venulitis obliterante². La presencia de plasmoblastos, linfocitos positivos a IgG4 es parte de los hallazgos histológicos. Además de los linfocitos B se encuentran también linfocitos T, predominantemente T-reguladores, que a su vez activan la producción de citokinas y los linfocitos B.

La PAI ha sido considerada como parte de la enfermedad relacionada a IgG4 (ER-IgG4), una enfermedad fibroinflamatoria sistémica, cuyo nombre sugiere un vínculo entre la IgG4 y las manifestaciones clínicas. La IgG4 constituye menos de 5% de la IgG total en personas sanas. Su producción es controlada por células T-helper 2 (Th2), similar a la producción de IgE. La molécula de IgG4 tiene algunas particularidades que se traducen en su incapacidad para activar efectivamente la vía clásica del complemento, razón por la cual, su rol en la respuesta inmune se considera marginal. La IgG4 es más bien un marcador de la enfermedad y no tiene un rol patogénico²⁻⁴.

Se detectaron también numerosos autoanticuerpos en PAI, contra la lactoferrina, anhidrasa carbónica, inhibidora de tripsina (PSTI), alfa-2 amilasa y colágeno tipo IV. Todos estos autoanticuerpos fueron en alguna manera involucrados en el mecanismo patológico de la PAI, pero no se ha logrado demostrar importancia clara de ninguno de ellos. Se encontró también autoanticuerpo contra una proteína, similar a una de las proteínas (PBP = plasminogen-binding protein) de *Helicobacter pylori*⁵. Se observaron también algunas alteraciones genéticas en Japón, principalmente en la tipificación de células B y de las células T, los CD4 y CD8⁶. Además, se encontraron algunas mutaciones menores de CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) que parece un cofactor en la enfermedad⁷ y se demostró su defecto funcional en PAI activa y su recuperación después del tratamiento con esteroides.

Muchos datos avalan el mecanismo autoinmune en la fisiopatología de la PAI, en especial de la enfermedad sistémica relacionada a IgG4 (ER-IgG4), pero faltan detalles de gran importancia para comprender los procesos de la inflamación. La IgG4 por sí misma no es la causa de la enfermedad, sino un marcador útil. La activación de la inmunidad celular genera aumentos de eosinófilos (Th2), proliferación policlonal linfoplasmocitaria (T-reg), pero con aumento de proporción de IgG4 y producción aumentada de TGF-beta (factor de crecimiento), que a su vez estimula la proliferación de fibroblastos y la fibrogénesis. El conjunto de estos fenómenos son responsables de la frecuente formación de pseudotumores inflamatorios.

Clasificación histológica y clínica

Desde el punto de vista histológico, existen dos tipos de PAI, como fue descrito detalladamente en la publicación anterior¹⁻⁴. En resumen:

Tipo 1

Pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica (PELP). El hallazgo histológico es un infiltrado linfoplasmocitario periductal, fibrosis en remolino (*"storiform"* en literatura en inglés) y venulitis obliterativa. La proporción de linfocitos positivos a IgG4 es alta, aún en casos con IgG4 sérico normal.

Tipo 2

Pancreatitis idiopática conducto-destructivo (PICD). El hallazgo histológico es presencia dominante de lesiones epiteliales granulocíticas y obliteración ductal consecutiva. Linfocitos también pueden estar presentes, con escasa positividad a IgG4.

La clasificación clínica tiene el inconveniente habitual de las enfermedades pancreáticas: el páncreas es de difícil acceso y obtener una biopsia evaluable por punción sólo se logra en escasas ocasiones, por lo que el diagnóstico histológico realmente fidedigno requiere resección y estudio de la pieza quirúrgica. Por consiguiente, es necesario encontrar otros criterios diagnósticos para la diferenciación de los dos tipos de la enfermedad. Estos criterios ya son generalmente aceptados y se resumen en la Tabla 1.

Existen diferencias clínicas importantes entre los dos tipos de la enfermedad: en el Tipo 1, existe una predominancia masculina, la edad promedio es desde la quinta-sexta década de vida y aproximadamente un tercio de pacientes tiene recurrencia de la enfermedad durante los siguientes años. En cambio, el Tipo 2 es una enfermedad de pacientes más jóvenes y la recurrencia es de excepción. Al enfrentar al paciente con el diagnóstico de PAI, la clasificación puede ser difícil: la imagen radiológica y la respuesta a prednisona es similar en los dos tipos. El rendimiento de IgG4 para el diagnóstico de PAI Tipo 1 ni en las publicaciones más optimistas supera el 70%, y el compromiso de otros órganos no siempre está presente; con frecuencia ocurre más tarde al seguir la evolución del paciente. El caso es similar en el Tipo 2 con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que con frecuencia se manifiesta años más tarde que la PAI. Por consiguiente, existe un grupo de pacientes que aunque tengan diagnóstico de PAI, la tipificación no es factible en el momento del diagnóstico. Para estos casos se sugirió la introducción de otra clase de la enfermedad que denominaron *"No otherwise specified"* (NOS)⁸. Aunque esta clase probablemente representa una mezcla de casos de Tipo 1 seronegativos y Tipo 2 sin asociación de EII (¿todavía?), parece útil para la práctica clínica cotidiana.

Tabla 1. Criterios clínicos para diagnóstico y clasificación de PAI

Hallazgos característicos	Tipo 1. Pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica	Tipo 2. Pancreatitis idiopática conducto-destructiva
Imagen	Parénquima: aumento difuso y realce tardío después de contraste Conducto: estrechez larga o múltiple, sin dilatación proximal significativa	Parénquima: aumento difuso y realce tardío después de contraste Conducto: estrechez larga o múltiple, sin dilatación proximal significativa
Serología	IGg4 elevado > 2x normal	IgG4 normal
Compromiso de otros órganos	Múltiples otros órganos pueden estar comprometidos (glándulas salivales, lacrimales, riñones, vía biliar, etc.)	Ninguno, salvo asociación con enfermedad inflamatoria intestinal
Respuesta a prednisona	Rápida respuesta clínica y resolución/mejoría en compromiso pancreático y de sus consecuencias extrapancreáticas y de los otros órganos comprometidos	Rápida respuesta clínica y resolución/mejoría en compromiso pancreático y de sus consecuencias extrapancreáticas

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la PAI no es siempre fácil, el problema principal tiene dos aristas. La duda más frecuente es distinguir la PAI de un cáncer de páncreas y evitar la cirugía, innecesaria en el caso de tratarse de PAI pero no inocua ni exenta de complicaciones. El otro punto ocurre en forma más infrecuente cuando se encuentra una alteración de imagen compatible con PAI en pacientes asintomáticos (u oligosintomáticos) con IgG4 normal y sin compromiso de otros órganos. En estos casos surge la duda: ¿vale la pena iniciar tratamiento? ¿Es una enfermedad real o sólo un hallazgo sin importancia? La solución definitiva en ambos casos sería una biopsia de páncreas. El rendimiento de la punción con aguja fina guiada por endosonografía es desgraciadamente muy bajo. Se comercializó un nuevo tipo de aguja, que permite tomar muestra no sólo citológica, sino más cercana a biopsia y el rendimiento parece mucho mejor⁹. Existe la posibilidad de obtener un cilindro mayor con una biopsia percutánea guiada por tomografía computada (TC), no obstante, no entró en la práctica cotidiana; en parte por la dificultad en su realización y por la posibilidad de complicaciones, encontrándose en primer lugar las fistulas. Por ahora el diagnóstico diferencial se debe realizar en base a dos elementos: las imágenes y la respuesta a tratamiento con prednisona. En cuanto a la morfología, las características evidentes del cáncer están ausentes, al igual que la dilatación significativa del conducto pancreático. Aunque en condiciones muy estrictas somos partidarios de un tratamiento de prueba con prednisona y control con imágenes en forma temprana, (dos semanas post-inicio del tratamiento), permitiendo evaluar la respuesta a corticoides¹⁰. Si no se observa mejoría clara, la cirugía es inevitable ya que no se puede perder tiempo en la toma de decisiones. Debemos destacar que el retraso de la cirugía en dos semanas no modifica la operabilidad de un eventual cáncer.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es lograr la remisión. Tanto la PAI Tipo 1 como la Tipo 2, tienen excelente respuesta al tratamiento esteroidal¹¹. Se recomienda una dosis diaria de 0,6 a 1 mg/kg/día de prednisona por 4 a 6 semanas y gradualmente disminuir la dosis dentro de 2 a 3 meses, aunque aún no existe consenso respecto de cuánto tiempo mantener los corticoides. Existe una tendencia a mantener una dosis baja (5 mg/día) de prednisona durante 3 años. Otros grupos, incluyendo a los autores, prefieren suspender la prednisona una vez que la recuperación clínica e imagenológica se han completado. La recaída de la PAI Tipo 1 es frecuente, presentándose en 30 a 50% de los pacientes. Responde igualmente bien al nuevo curso de tratamiento con prednisona. En estos casos se considera agregar azatioprina, que se ha reportado como fármaco ahorrador de corticoides y mantención de tratamiento a largo plazo. El uso de rituximab¹² es altamente efectivo para la inducción y mantención de remisión en pacientes con PAI, incluyendo aquellos que son resistentes al tratamiento inmunomodulador. A nuestro conocimiento, no existe experiencia en Chile con rituximab en PAI.

Seguimiento a largo plazo

La secuela más frecuente de la PAI es un cierto grado de atrofia de parénquima pancreático, eventualmente con mínima dilatación del conducto pancreático. Puede evolucionar con diabetes mellitus, pero es poco frecuente observar la pancreatitis crónica como resultado tardío¹³, de hecho, hemos observado un solo caso entre 60 pacientes controlados. Existen publicaciones que describen mayor probabilidad de cáncer pancreático y/o extrapancreático en pacientes después de la PAI, pero nuestra experiencia en Chile no avalan este riesgo hasta ahora.

Artículo de Revisión

Referencias

- 1.- Berger Z. Pancreatitis autoimmune: sospecha, diagnóstico diferencial y manejo. *Gastroenterol latinoam* 2013; 24 Supp 1: S107-S11.
- 2.- Stone J, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 539-51.
- 3.- Cai O, Tan S. From pathogenesis, clinical manifestation, and diagnosis to treatment: an overview on autoimmune pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract* 2017; 2017: 3246459. Publicación electrónica en avance *Ene* 19.
- 4.- Lang D, Zwerina J, Pieringer H: IgG4-related disease: current challenges and future prospects. *Ther Clin Risk Manag* 2016; 12: 189-99.
- 5.- 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; 361: 2135-42.
- 6.- Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Hamano H, Ochi Y, et al. HLA DRB1*0405-DQB1*0401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 2002; 122: 1264-9.
- 7.- Chang MC, Jan IS, Liang PC, Jeng YM, Yang CY, Tien YW, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene variants are associated with autoimmune pancreatitis and slow response to steroid treatment. *J Cyst Fibros* 2015; 14: 661-7.
- 8.- Ikeura I T, Manfredi R, Zamboni G, Negrelli R, Capelli P, Amodio A, et al. Application of international consensus diagnostic criteria to an Italian series of autoimmune pancreatitis. *United European Gastroenterol J* 2013; 1: 276-84.
- 9.- Kerdsirichairat T, Saini SD, Chamberlain PR, Prabhu A. Autoimmune pancreatitis diagnosed with core biopsy obtained from a novel fork-tip EUS needle. *ACG Case Rep J* 2017; 4: e7.
- 10.- Berger Z. Un desafío clínico: diagnóstico diferencial de pancreatitis autoimmune y cáncer de páncreas. El valor de tratamiento esteroideal de prueba. *Rev Med Chile* 2014; 142: 413-7.
- 11.- Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, Kamisawa T, Kawa S, et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* 2017; 17: 1-6.
- 12.- 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.
- 13.- Berger Z, Mancilla C. Is autoimmune pancreatitis a subclass of chronic pancreatitis? *Pancreatology* 2017; 17: 55.