

Pancreatitis autoinmune: una enfermedad con identidad propia

JUAN CARLOS PENALVA^a Y JUAN MARTÍNEZ-SEMPERE^b

^aServicio de Aparato Digestivo. Hospital San Jaime de Torrevieja. Alicante. España.

^bServicio de Aparato Digestivo. Hospital General Universitario. Alicante. España.

Puntos clave

- La pancreatitis autoinmune es una enfermedad de evolución subaguda, con un curso clínico paucisintomático, lo cual comporta habitualmente un retraso en el diagnóstico.
- Presenta unas características radiológicas definidas tanto en estudios del parénquima como de los conductos pancreáticos, que inducen una alta sospecha diagnóstica.
- Suele estar asociada a incremento de IgG₄ y positividad para determinados autoanticuerpos, y los más específicos son los antianhidrasa carbónica-II y los antilactoferrina.
- Puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes. El síndrome de Sjögren y la diabetes mellitus son las más frecuentes.
- Tiene una buena respuesta al tratamiento con corticoides que además pueden inducir una mejoría de las enfermedades asociadas, como la diabetes.



Axel Oliveres

Un nuevo síndrome con identidad propia

La pancreatitis crónica es una enfermedad progresiva asociada a insuficiencia pancreática exocrina y endocrina, cuya etiología se desconoce en hasta un 30% de los casos¹. Recientemente, la pancreatitis autoinmune (PAI) se ha erigido como una entidad clínicamente diferenciada, con una serie de características clínicas, analíticas y radiológicas que la distinguen del resto de formas de pancreatitis. Desde que Sarles et al^{2,3} describieran, en la década de los años sesenta, los primeros casos de una forma especial de pancreatitis asociada a hipergammaglobulinemia, posteriormente múltiples series han descrito formas similares, las cuales han recibido varias denominaciones (pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria con colangitis, pancreatitis crónica destructiva ductal no alcohólica, pancreatitis esclerosante crónica) y en las que no solamente existe asociación a determinados autoanticuerpos, sino que además presentan buena respuesta al tratamiento con corticoides sistémicos.

En la actualidad, la PAI es un síndrome con unos criterios diagnósticos que no han sido todavía ampliamente consensuados, pero que debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la patología pancreática^{4,5}. No obstante, la diferenciación frente a algunos procesos, como el carcinoma de páncreas, es en ocasiones bastante complicada⁶.

Definición y epidemiología de la pancreatitis autoinmune

La primera utilización del término PAI corresponde a Yoshida et al⁷, que en 1990 describieron la PAI como un síndrome clínico caracterizado por la presencia de concentraciones elevadas de gammaglobulina o IgG en plasma, asociación a la presencia de determinados autoanticuerpos, pruebas de imagen típicas caracterizadas por un ensanchamiento difuso del páncreas, junto con estrechamiento difuso del Wirsung, con áreas de estenosis que en ocasiones afectan a la vía biliar intra y extrahepática, rara vez presentan calcificaciones o quistes y, además, presenta un curso clínico paucisintomático, habitualmente sin acompañarse de crisis de pancreatitis aguda, y en la histología son típicos los cambios fibróticos e infiltración linfocitaria. Puede aparecer asociada a otras enfermedades de origen autoinmune y habitualmente tiene una respuesta favorable al tratamiento esteroideo.

Su presentación clínica en asociación a determinadas enfermedades de origen autoinmune ha llevado a su clasificación en PAI primaria y PAI secundaria^{5,8}. Puede aparecer en ambos sexos, pero la incidencia en los varones suele ser superior que en mujeres, el intervalo de edad es muy amplio (20-70 años), aunque la mayoría de los casos se diagnostican después de los 50 años⁹.

Fisiopatología

A pesar de que las células efectoras implicadas en la PAI no están del todo esclarecidas, se ha objetivado un incremento de linfocitos CD3+ y CD4+ activados, que se asocian con la expresión de determinados HLA-DR, tanto en sangre periféri-

ca como en el páncreas de los pacientes con PAI¹⁰. Se han identificado la anhidrasa carbónica y la lactoferrina como antígenos específicos sobre los que va dirigida la respuesta inmune¹¹. Existe un infiltrado celular pancreático en el que hay un claro predominio de linfocitos CD3+, aunque también pueden hallarse células B, células plasmáticas y foliculares.

Los antígenos del complejo HLA-DR van a expresarse tanto en las células de los conductos pancreáticos como en los linfocitos CD4+, lo cual apoya la existencia de un mecanismo autoinmune en la PAI. El HLA-DR4 y DQ4 son los marcadores más frecuentemente asociados a la PAI entre los antígenos del HLA tipo I y II, como se observa en la serie de Kawa et al, con una positividad del 73% de los casos, los subtipos DRB1*0405, DRB1*0401 y DQB1*0401 son los asociados a la PAI de forma significativa¹¹, y desempeñan un papel central en la presentación de antígenos y la inducción inmune.

Las células CD4 se subdividen en función de la producción de citocinas en células Th1, productoras de interleucina 2 (IL-2), interferón gamma (IFN- γ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que actúa como mediador en la inmunidad celular y en la activación de macrófagos, y células Th2 productoras de IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. Las citocinas producidas por las células Th1 se implican en la producción y el mantenimiento de la PAI, mientras que las Th2 se asocian con la progresión de la enfermedad. La asociación significativa a determinados HLA, así como la evidencia de una respuesta autoinmune en función de la presencia de autoanticuerpos frente a determinados antígenos evidencian la existencia de una respuesta autoinmune como principal mecanismo fisiopatológico asociado a la PAI.

Diagnóstico y asociaciones

La PAI es una entidad clínica infrecuente, aunque su verdadera incidencia es desconocida. Estos pacientes, desde el punto de vista clínico, suelen presentar una sintomatología y evolución diferentes de las de pancreatitis agudas clásicas. Así, principalmente presentan un cuadro de molestias abdominales, bien epigástricas o en la espalda, con una duración variable, incluso de meses, y en ocasiones permanecen asintomáticos. Un tercio de los pacientes presenta pérdida de peso y raramente va a desarrollar una PA. Puede comenzar en forma de ictericia obstructiva secundaria a la estenosis del colédoco intrapancreático, que puede aparecer hasta en el 80% de los casos⁹. La mayoría de los pacientes presenta un conjunto de hallazgos característicos (tabla 1). Se han propuesto unos criterios diagnósticos propios por parte de algunas sociedades científicas, aunque éstos no están aceptados internacionalmente (tabla 2) e incluso algunos de ellos son discutidos⁹.

Las pruebas de laboratorio muestran un incremento de enzimas pancreáticas, hipergammaglobulinemia, incremento de IgG y, de forma más específica, IgG₄¹² junto a positividad de autoanticuerpos como anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antilactoferrina, anticuerpos antianhidrasa carbónica-II y, con menor frecuencia, anticuerpos antimúsculo liso (ASMA) y factor reumatoide^{11,13}.

Las pruebas de imagen empleadas son la ultrasonografía abdominal (US), la tomografía computarizada (TC), la reso-

nancia magnética (RM) y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) para el diagnóstico morfológico del conducto pancreático.

El páncreas muestra en la US un aspecto hipocogénico que suele ser más evidente en la cabeza, mientras que la TC muestra un agrandamiento focal o difuso del páncreas. El hallazgo más característico es el realce alrededor de un páncreas hipodenso que simula una cápsula¹⁴. La RM corrobora los hallazgos descritos, y la PAI se comporta con una imagen periférica hipointensa en T2, con retraso del realce durante la fase dinámica⁹. La colangiografía por RM (CPRM) permite valorar la morfología del árbol biliar y el conducto de Wirsung. Similares datos proporciona la CPRE que muestra áreas de estenosis difusa o localizada que afectan al menos a 1/3 de dicho conducto¹⁵. Es característica de la PAI la ausencia de calcificaciones, así como de pseudoquistes de páncreas. Por último, se ha comunicado un aumento de captación de Galio-67 asociado a la actividad inflamatoria de la PAI, con valores elevados de IgG, que disminuyen en respuesta al tratamiento esteroideo y pueden ayudar a diferenciar esta entidad de procesos neoplásicos¹⁶.

El diagnóstico diferencial de la PAI se establece con procesos neoproliferativos, fundamentalmente el carcinoma ductal de páncreas y el linfoma primario de páncreas. En relación con el primero de ellos, la positividad a determinados

autoanticuerpos, el incremento de IgG₄, el incremento en la captación de Ga-67 junto con la buena respuesta al tratamiento esteroideo deben ser suficientes para establecer el diagnóstico de PAI, pero no siempre es así. De hecho, varios casos han sido diagnosticados tras efectuar un tratamiento quirúrgico debido a la alta sospecha diagnóstica de proceso expansivo¹⁷⁻¹⁹.

La anatomía patológica de la PAI muestra cambios fibróticos con un denso infiltrado linfoplasmocitario alrededor de los conductos interlobares, acompañados de expresión de determinados antígenos HLA-DR en las células acinares y/o conductos pancreáticos^{7,20}.

Se ha descrito la PAI en asociación con determinadas enfermedades de origen autoinmune^{5,9,19,21-24} (tabla 3) aunque, como se ha comentado, también puede presentarse de forma aislada. Entre estas asociaciones, el síndrome de Sjögren es el que se ha asociado con mayor frecuencia, seguido de diabetes mellitus en la que ambas formas se han descrito asociadas pero con un claro predominio de la de tipo II.

Tratamiento y evolución de la pancreatitis autoinmune

El pilar fundamental del tratamiento de la PAI lo constituyen los corticoides sistémicos (prednisona 40 mg/día), que además han demostrado eficacia terapéutica en el tratamiento de procesos asociados, como la diabetes mellitus^{5,25-27}. Se han descrito buenos resultados mediante el empleo de otras alternativas terapéuticas, como el ácido ursodesoxicólico²⁸. La aparición de complicaciones, como la ictericia obstructiva, puede requerir un tratamiento adicional mediante drenaje de la vía biliar endoscópico o percutáneo⁵.

Hay preguntas acerca de la PAI cuya respuesta es aún incierta, como son el valor terapéutico de otros inmunosupresores, la evolución en el tiempo de la PAI en relación con el tratamiento y, sobre todo, el pronóstico de la enfermedad, que en la actualidad es desconocido. En relación con estas preguntas se ha descrito un seguimiento de pacientes a 5 años sin observar degeneración maligna y con una buena evolución con dosis bajas de corticoides (prednisona 10 mg/día)⁸.

Tabla 1. Pancreatitis autoinmune. Hallazgos característicos⁵

Incremento de gammaglobulina o IgG ₄
Presencia de autoanticuerpos
Ensanchamiento difuso de páncreas en las técnicas de imagen
Estenosis irregular del conducto de Wirsung mediante CPRE
Cambios fibróticos asociados a infiltrado linfoplasmocitario
Curso paucisintomático, normalmente sin episodios de pancreatitis aguda
Ausencia habitual de calcificaciones o pseudoquistes
Asociación con otras enfermedades autoinmunes
Respuesta al tratamiento esteroideo
Asociación con diabetes mellitus que responde a tratamiento esteroideo

Tabla 2. Criterios diagnósticos pancreatitis autoinmune. Sociedad Japonesa de Páncreas⁸

Pruebas de imagen pancreáticas que muestran estenosis difusa del conducto pancreático principal (> 1/3 del conducto) asociado a ensanchamiento difuso del páncreas
Ascenso de gammaglobulinas o IgG o presencia de autoanticuerpos
Anatomía patológica que muestra cambios fibróticos con infiltrado linfoplasmocitario celular

Tabla 3. Enfermedades autoinmunes asociadas a pancreatitis autoinmune

Diabetes mellitus tipos I y II
Colangitis esclerosante primaria
Artritis reumatoide
Síndrome de Sjögren
Fibrosis retroperitoneal
Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Tiroiditis de Hashimoto
Vasculitis

Conclusiones

La PAI es un nuevo síndrome, poco frecuente, que presenta unas características definidas desde el punto de vista clínico, analítico, radiológico y anatomopatológico, con buena respuesta al tratamiento esteroideo. Todo ello, y su asociación con otras enfermedades de origen autoinmune, le confieren entidad propia y debe considerarse en el diagnóstico diferencial etiológico de la pancreatitis crónica.

Bibliografía



- Importante ●● Muy importante
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. Etemad B, Withcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001;120:682-707.
2. 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.
3. Sarles H, Sarles JC, Camatte R, Muratore R, Gaini M, Guien C, et al. Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis and chronic pancreatitis. *Gut*. 1965;6:545-59.
4. ● Ito T, Nakano I, Koyanagi S, Miyahara T, Migita Y, Ogoshi K, et al. Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity. *Dig Dis Sci*. 1997;42:1458-68.
5. ●● Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut*. 2002;51:1-4.
6. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A, Kamata N. Clinical difficulties in the differentiation of autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2694-9.
7. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe SI, 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.
8. ●● Steinberg WM, Barkin JS, Bradley EL, DiMagno E, Laver P. Controversies in clinical pancreatology. Autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas*. 2003;27:1-13.
9. ● Kloppel G, Luttges J, Lohr M, Zamboni G, Longnecker D. Autoimmune pancreatitis: pathological, clinical and immunological features. *Pancreas*. 2003;27:14-9.
10. Uchida K, Okazaki K, Konishi Y, Ohana M, Takakuwa H, Hajiro K, et al. Clinical analysis of autoimmune-related pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2788-94.
11. Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Hamano H, Ochi Y. HLA DRB1*0405-DQB1*0401 haplotype is associated with Autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology*. 2002;122:1264-9.
12. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG 4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001;344:732-8.
13. Okazaki K, Uchoda K, Ohana M, Nadase 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.
14. Procacci C, Cabognin G, Biasutti C, Frulloni L, Bicego E, Spoto E, et al. Autoimmune pancreatitis: possibilities of CT characterization. *Pancreatol*. 2001;1:246-53.
15. Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Hayama M, Ota H, Kiyosawa K. ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2002;55:494-9.
16. Saegusa H, Momose M, Kawa S, Hamano H, Ochi Y, Takayama M, et al. Hilar and pancreatic gallium-67 accumulation is characteristic feature of autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2003;27:20-5.
17. Horiuchi A, Kaneko T, Yamamura N, Nagata A, Nakamura T, Akamatsu T, et al. Autoimmune chronic pancreatitis simulating pancreatic lymphoma. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:2607-9.
18. Tabata M, Kitayama J, Kanemoto H, Fukasawa T, Goto H, Taniwaka K. Autoimmune pancreatitis presenting as a mass in the head of the pancreas: a diagnosis to differentiate from cancer. *Am Surg*. 2003;69:363-6.
19. Taniguchi T, Seko S, Azuma K, Tamegai M, Nishida O, Inoue F, et al. Autoimmune pancreatitis detected as a mass in the tail of the pancreas. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15:461-4.
20. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis. *Hum Pathol*. 1991;22:387-95.
21. Hamano H, Kawa S, Horiuchi S, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. The importance of autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*. 2001;121:1518.
22. Lindstrom E, Lindstrom F, Von Schenck H, Ihse I. Pancreatic ductal morphology and function in primary Sjögren's syndrome. *Int J Pancreatol*. 1991;8:141-9.
23. Ichimura T, Kondo S, Ambo Y, Hirano S, Ohmi M, Okushiba S, et al. Primary sclerosing cholangitis associated with autoimmune pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 2002;49:1221-4.
24. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Tsuruta K, Okamoto A, Amemiya K, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut*. 2003;52:683-7.
25. 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.
26. Hong SP, Park SW, Chung JP, Chung JB, Kang JK, Kim J, et al. Autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy. *Yonsei Med*. 2003;44:534-8.
27. Tanaka S, Kobayashi T, Nakanishi K, Okubo M, Murase T, Hashimoto M, et al. Corticosteroid-responsive diabetes mellitus associated with autoimmune pancreatitis. *Lancet*. 2000;356:910-1.
28. Tsubakio K, Kiriya K, Matsushima N, Taniguchi M, Shizusawa T, Katoh T, et al. Autoimmune pancreatitis successfully treated with ursodeoxycholic acid. *Intern Med*. 2002;41:1142-6.

Bibliografía recomendada

Ito T, Nakano I, Koyanagi S, Miyahara T, Migita Y, Ogoshi K, et al. Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity. *Dig Dis Sci*. 1997;42:1458-68.

Artículo epidemiológico en el que sobre una cohorte de 161 pacientes con pancreatitis crónica se estudian 3 casos en los que se pone de relieve la relevancia de la etiopatogenia autoinmune, y es uno de los primeros en el que se habla de pancreatitis autoinmune (PAI) como entidad propia. Se consideran los principales hallazgos tanto clínicos como analíticos asociados a la PAI, los criterios diagnósticos de esta entidad y el tratamiento específico.

Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut*. 2002;51:1-4.

Excelente artículo, cuyo autor es uno de los que más experiencia ha acumulado en relación con la PAI. En él se hace una revisión sintetizada y clara de la PAI y se desarrollan uno a uno todos los aspectos de la enfermedad, en cuanto a definición, clasificación, asociaciones, características clínicas, hallazgos de laboratorio, etc. De su lectura se obtiene una idea muy precisa de los aspectos más relevantes de la enfermedad.

Steinberg WM, Barkin JS, Bradley EL, DiMagno E, Laver P. Controversies in clinical pancreatology. Autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas*. 2003;27:1-13.

Artículo en el que se debate la situación actual de la PAI por parte de diversos autores con experiencia en el tema; cada uno de ellos desarrolla un aspecto de la enfermedad. En una segunda parte se expone la experiencia con la enfermedad en 2 poblaciones bien diferenciadas, como son la japonesa, que acumula la mayor incidencia en esta enfermedad, y la italiana, que debate sobre los puntos coincidentes y diferenciales entre los hallazgos de estos pacientes en ambas poblaciones.

Kloppel G, Luttges J, Lohr M, Zamboni G, Longnecker D. Autoimmune pancreatitis: Pathological, Clinical and Immunological features. *Pancreas*. 2003;27:14-9.

Artículo donde se desarrollan todos y cada uno de los puntos más importantes de la enfermedad, con un enfoque europeo más próximo a nuestro entorno. Hablan de su experiencia en PAI a partir de un registro que engloba pacientes procedentes de varios países.