



Pancreatitis autoinmune

CAMBIOS RADIOLÓGICOS *pág. 176* LA CONFIRMACIÓN HISTOLÓGICA *pág. 180* CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y TRATAMIENTO *pág. 187*

Puntos clave

La pancreatitis autoinmune se caracteriza por un infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario rico en células positivas para inmunoglobulina (Ig) G4 que se resuelve con corticoides. Actualmente se tiende a considerar que se trata de la afectación pancreática de la enfermedad sistémica relacionada con IgG4.

Las manifestaciones clínicas de la pancreatitis autoinmune suelen ser indistinguibles de las del cáncer de páncreas: ictericia, dolor abdominal leve o ausente, anorexia, pérdida de peso y diabetes mellitus. De forma menos frecuente puede producir una pancreatitis aguda típica o ser un hallazgo casual en pruebas de imagen.

La afectación del árbol biliar es la manifestación extrapancreática más frecuente, y a diferencia de otras causas de estenosis biliar responde a corticoides. Otros órganos que pueden afectarse son los riñones, el retroperitoneo, las glándulas salivales y lagrimales, los pulmones y la glándula tiroidea.

El marcador serológico más útil es el aumento de IgG4, con un bajo valor predictivo positivo y una sensibilidad cercana al 75%. La afectación de otros órganos, la obtención de muestras histológicas y el cumplimiento de criterios diagnósticos son claves para el diagnóstico.

La sospecha clínica

ENRIQUE DE MADARIA PASCUAL Y JUAN MARTÍNEZ SEMPERE

Sección de Gastroenterología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

La pancreatitis autoinmune (PAI) es una enfermedad descrita recientemente¹. Su patogenia es poco conocida, aunque parece relacionarse con procesos de autoinmunidad. Se caracteriza por un infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario rico en células positivas para inmunoglobulina (Ig) G4 que típicamente se resuelve con corticoides². Dado que en el contexto de una PAI es frecuente la afectación de otros órganos con un infiltrado de las mismas características histológicas mencionadas, actualmente muchos autores definen esta entidad como “enfermedad sistémica relacionada con IgG4”, y una de sus manifestaciones es la afectación pancreática³.

Manifestaciones clínicas

La PAI suele iniciarse entre la sexta y la séptima décadas de la vida, aunque puede afectar a edades más jóvenes⁴. Es más frecuente en varones (2:1)⁵. Se trata de una enfermedad rara. No hay datos sobre su prevalencia en países occidentales, pero según series publicadas en Japón ésta es de 0,82 por 100.000 habitantes⁵. En Occidente sí se dispone del dato de la incidencia de PAI en resecciones pancreáticas por sospecha de malignidad (2,4% al unir varias series⁶) y el 11% en resecciones por enfermedad benigna⁷.

La presentación clínica más habitual es la de ictericia indolora o asociada a leve dolor abdominal con anorexia y pérdida de peso en un paciente de más de 50 años⁸⁻¹¹. Se debe resaltar que este conjunto de manifestaciones clínicas son totalmente superponibles a las del cáncer de páncreas⁸, y en ocasiones también las prue-

bas de imagen (masa pancreática por afectación focal), por lo que su diagnóstico puede ser un reto. Otras presentaciones más raras incluyen la pancreatitis aguda típica, el hallazgo incidental de masa pancreática o páncreas atrófico con o sin calcificaciones o el desarrollo de esteatorrea⁶. La prevalencia de diabetes mellitus en diferentes series varía entre un 20 y un 50%.

Se ha descrito que pacientes jóvenes tienen con más frecuencia dolor abdominal¹².

Un aspecto importante que tiene valor diagnóstico es la respuesta clínica y radiológica de la PAI a corticoides². Así, en un paciente con una masa pancreática en el que se sospecha PAI, un ciclo de corticoides suele hacer desaparecer por completo la lesión. En este caso hay que vigilar de forma atenta al paciente y no dudar de realizar una exploración quirúrgica en casos de resolución parcial de la masa o en casos refractarios al tratamiento, ante la posibilidad de cáncer de páncreas⁴. En general, esta prueba de corticoides es recomendable realizarla solo en pacientes que cumplen criterios diagnósticos de PAI para evitar retrasos en el diagnóstico de malignidad⁶.

Afectación de otros órganos y enfermedades asociadas

La presencia de enfermedades o lesiones típicamente asociadas a PAI puede ser la clave para su diagnóstico. El espectro clínico de afectación de diferentes órganos se enmarca en la llamada enfermedad sistémica relacionada con IgG4 y tiene una histología común: el infiltrado linfoplasmocitario positivo a IgG4, en el que es frecuente la elevación de IgG4 en sangre.

Lectura rápida



La pancreatitis autoinmune (PAI) se caracteriza por un infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario rico en células positivas para inmunoglobulina (Ig) G4 que típicamente se resuelve con corticoides.

Actualmente muchos autores definen esta entidad como “enfermedad sistémica relacionada con IgG4”, y una de sus manifestaciones es la afectación pancreática.

La presentación clínica más habitual es la de ictericia indolora o asociada a leve dolor abdominal con anorexia y pérdida de peso, síntomas indistinguibles del cáncer de páncreas.

Otras presentaciones más raras incluyen la pancreatitis aguda típica, el hallazgo incidental de masa pancreática o páncreas atrófico, con o sin calcificaciones o el desarrollo de esteatorrea.

La afectación extrapancreática más frecuente es la de la vía biliar o colangitis asociada a IgG4.

El marcador serológico más importante de PAI es la elevación de IgG4.

La IgG4 presentaba una sensibilidad del 76% y un valor predictivo positivo del 36%, elevándose en el 10% de pacientes con cáncer de páncreas, lo que remarca el valor limitado de la serología en el diagnóstico de PAI.

Para la sospecha clínica de PAI, se valora la clínica de la afectación pancreática, los síntomas extrapancreáticos, la serología, la respuesta a corticoides y el análisis de muestras histológicas.



La afectación extrapancreática clínicamente relevante más frecuente es la de la vía biliar o colangitis asociada a IgG4. Un 60-100% de los pacientes con PAI presentan afectación biliar⁶. Se producen estenosis inflamatorias que pueden afectar tanto a la porción intrapancreática del colédoco (50% de los casos), como a colédoco extrahepático proximal y vía biliar intrahepática (50%)¹³. A diferencia de otras enfermedades biliares, como la colangitis esclerosante primaria, responde bien a corticoides, aunque la afectación biliar proximal se asocia a recidiva después de retirar el tratamiento¹³.

Las glándulas lagrimal y salival están frecuentemente afectadas. En una serie japonesa de Hamano et al¹⁴, en la que se describía la afectación extrapancreática de 64 pacientes con PAI, había afectación de glándulas lagrimales en el 12,5% de los pacientes y salival en el 25,9%. Esta afectación suele caracterizarse por tumefacción indolora y bilateral que responde a corticoides. El análisis histológico de estas glándulas (p. ej., biopsia de glándulas salivales del labio) muestra el infiltrado linfoplasmocitario IgG4 positivo ya comentado. Se había descrito la asociación de síndrome de Sjögren y PAI¹⁵, pero probablemente se trate de esta afectación glandular extrapancreática de la enfermedad sistémica relacionada con IgG4.

El hipotiroidismo con anticuerpos anti-Tg o anti-TPO se asocia frecuentemente a PAI (22,2% según la serie de Hamano et al¹⁴) y puede mejorar con el uso de corticoides¹⁴.

Un hallazgo muy frecuente en pacientes con PAI es la adenopatía en hilio pulmonar, presente en el 80,4% de los pacientes evaluados con tomografía computarizada y gammagrafía con galio-67¹⁴, lo que plantea el diagnóstico diferencial con otra enfermedad sistémica: la sarcoidosis. También se ha descrito una neumonitis que puede afectar al 13% de los pacientes según una serie¹⁶. En esta publicación, la mitad de estos pacientes desarrolló insuficiencia respiratoria y se precisaron altas dosis de corticoides para su mejoría.

La fibrosis retroperitoneal se observa en el 12,5% de los pacientes¹⁴ y se presenta como hidronefrosis o como engrosamiento del tejido que rodea a la aorta abdominal y arteria ilíaca en pruebas de imagen¹⁴.

Además de producirse afectación renal por hidronefrosis secundaria a fibrosis retroperitoneal, puede haber daño de este órgano por una nefritis túbulo-intersticial¹⁷. En pruebas de imagen se pueden detectar lesiones difusas o pseudotumorales en los riñones¹⁷. En una serie se observaron en pruebas de imagen lesiones renales en un tercio de los pacientes con PAI, con mejoría tras corticoides¹⁸.

Otros órganos que pueden afectarse más raramente son el hígado (seudotumor hepático)¹⁹ o

el tubo digestivo (úlcera gástrica con el infiltrado típico de esta enfermedad)²⁰.

Serología

Se ha comentado que el infiltrado linfoplasmocitario positivo para IgG4 es el principal marcador de la PAI y de sus lesiones asociadas; desafortunadamente, la obtención de muestras histológicas del páncreas y otros órganos internos no está exenta de complicaciones. Para una aproximación inicial a la sospecha de PAI, el estudio serológico es útil dado su carácter no invasivo. La PAI se asocia a un aumento de IgG4 en suero^{21,22}. A pesar de estudios con una sensibilidad y especificidad del 95 y el 97%, respectivamente²¹, en un estudio en Estados Unidos, en el que se incluía a 510 pacientes con cáncer de páncreas, PAI, otras enfermedades pancreáticas y controles sanos, se describía con un punto de corte de 140 mg/dl una sensibilidad del 76%, una especificidad del 93% y un bajo valor predictivo positivo del 36%²³. Un 10% de pacientes con cáncer de páncreas puede tener valores de IgG4 elevados²³. Así, un paciente con una masa pancreática y unos valores de IgG4 elevados orienta a PAI, pero debe manejarse con gran precaución por la posibilidad de un falso positivo. Un mayor punto de corte aumenta la especificidad a costa de disminuir la sensibilidad.

Otros marcadores serológicos de PAI de menor valor son los anticuerpos antianhidrasa carbónica II y IV, antilactoferrina, antinucleares, anti-músculo liso, antiinhibidor de tripsina secretora pancreática, factor reumatoide, mayores valores totales de IgG y gammaglobulinas⁶.

Conclusiones

La PAI es una enfermedad en ocasiones de diagnóstico difícil, sobre todo en el caso de daño focal pancreático (presencia de masa pancreática indistinguible por imagen del cáncer de páncreas). La clínica específica de afectación pancreática es superponible a la del cáncer de páncreas. En un paciente con posible PAI, es útil buscar afectación extrapancreática: la presencia de estenosis biliares extrapancreáticas, lesiones renales o pulmonares no compatibles con metástasis pueden ser de gran ayuda, así como la afectación clínica de glándulas lagrimales o salivales. La serología puede ayudar en la sospecha clínica, pero no es definitiva. El desarrollo reciente de criterios diagnósticos, la histología y la respuesta a tratamiento con corticoides, temas tratados más adelante, son las herramientas actuales para confirmar o al menos afianzar el diagnóstico de PAI.

Bibliografía



www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los
resúmenes de esta bibliografía

● Importante ● Muy importante

■ Epidemiología

1. 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.
2. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1010-6.
3. Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N, Funata N, Tsuruta K, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. *Pancreatol.* 2006;6:132-7.
4. Toomey DP, Swan N, Torreggiani W, Conlon KC. Autoimmune pancreatitis. *Br J Surg.* 2007;94:1067-74.
5. Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J Gastroenterol.* 2007;42 Suppl 18:6-8.
6. Gardner TB, Chari ST. Autoimmune pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2008;37:439-60, vii.
7. Yadav D, Notahara K, Smyrk TC, Clain JE, Pearson RK, Farnell MB, et al. Idiopathic tumefactive chronic pancreatitis: clinical profile, histology, and natural history after resection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1:129-35.
8. Hardacre JM, Iacobuzio-Donahue CA, Sohn TA, Abraham SC, Yeo CJ, Lillemoe KD, et al. Results of pancreaticoduodenectomy for lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Ann Surg.* 2003;237:853-8.
9. Kawamoto S, Siegelman SS, Hruban RH, Fishman EK. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with obstructive jaundice: CT and pathology features. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:915-21.
10. Hirano K, Tada M, Isayama H, Yagioka H, Sasaki T, Kogure H, et al. Long-term Prognosis of Autoimmune Pancreatitis without and with Corticosteroid Treatment. *Gut.* 2007;56:1719-24.
11. Church NI, Pereira SP, Deheragoda MG, Sandanayake N, Amin Z, Lees WR, et al. Autoimmune Pancreatitis: Clinical and Radiological Features and Objective Response to Steroid Therapy in a UK Series. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2417-25.
12. Kamisawa T, Wakabayashi T, Sawabu N. Autoimmune pancreatitis in young patients. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:847-50.
13. 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.
14. ● Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2006;41:1197-205.
15. Nieminen U, Koivisto T, Kahri A, Farkkila M. Sjogren's syndrome with chronic pancreatitis, sclerosing cholangitis, and pulmonary infiltrations. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:139-42.
16. Hirano K, Kawabe T, Komatsu Y, Matsubara S, Togawa O, Arizumi T, et al. High-rate pulmonary involvement in autoimmune pancreatitis. *Intern Med J.* 2006;36:58-61.
17. Saeiki T, Nishi S, Ito T, Yamazaki H, Miyamura S, Emura I, et al. Renal lesions in IgG4-related systemic disease. *Intern Med.* 2007;46:1365-71.
18. Takahashi N, Kawashima A, Fletcher JG, Chari ST. Renal involvement in patients with autoimmune pancreatitis: CT and MR imaging findings. *Radiology.* 2007;242:791-801.
19. Zen Y, Harada K, Sasaki M, Sato Y, Tsuneyama K, Haratake J, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *Am J Surg Pathol.* 2004;28:1193-203.
20. Shinji A, Sano K, Hamano H, Unno H, Fukushima M, Nakamura N, et al. Autoimmune pancreatitis is closely associated with gastric ulcer presenting with abundant IgG4-bearing plasma cell infiltration. *Gastrointest Endosc.* 2004;59:506-11.
21. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med.* 2001;8;344:732-8.
22. Aparisi L, Farre A, Gomez-Cambronero L, Martinez J, De las Heras G, Cortes J, et al. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2005;54:703-9.
23. ● 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.

Bibliografía recomendada

Gardner TB, Chari ST. Autoimmune pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2008;37:439-60.

Excelente revisión sobre la pancreatitis autoinmune de reciente publicación. Está elaborada por el grupo de la Clínica Mayo, el más activo en el estudio de la pancreatitis autoinmune en Occidente.

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.

Estudio en el que se determinaba el nivel sérico de IgG4 en 510 pacientes (9% con pancreatitis autoinmune, 26% con cáncer de páncreas, 53% con otras enfermedades pancreáticas y 12% controles). Para el diagnóstico de pancreatitis autoinmune, un nivel de corte de 140 mg/dl tuvo una sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo del 76, el 93 y el 36%, respectivamente, y para un nivel de 280 mg/dl fue del 53, el 99 y el 75%. En el 10% de pacientes con cáncer de páncreas, la IgG4 superó los 140 mg/dl y el 1% superó los 280 mg/dl.

Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2006;41:1197-205.

Estudio retrospectivo sobre las manifestaciones extrapancreáticas de la pancreatitis autoinmune en 64 pacientes. La más frecuente fue la adenopatía de hilio pulmonar (80,4%), seguida de afectación de conducto biliar (73,9%), glándulas lacrimales y salivares (39,1%), hipotiroidismo (22,2%) y fibrosis retroperitoneal (12,5%).

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.

Estudio retrospectivo de la clínica y la evolución tras tratamiento de 53 pacientes con colangitis asociada a IgG4. En el 77% el inicio fue ictericia obstructiva. En el 92% se asoció a pancreatitis autoinmune. En el 51% las estenosis eran del colédoco intrapancreático y en el 49%, más proximales. En la mitad de pacientes hubo recidiva tras corticoides y en el 44% tras cirugía.