

Pancreatitis autoinmune

LA SOSPECHA CLÍNICA *pág. 173* CAMBIOS RADIOLÓGICOS *pág. 176* CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y TRATAMIENTO *pág. 187*

Puntos clave

Las principales características morfológicas de la pancreatitis autoinmune (PAI) son: infiltrado linfoplasmocitario periductal; fibrosis de distribución perilobular; proliferación miofibroblástica con características de pseudotumor inflamatorio, y flebitis obliterante.

La PAI se puede subclasificar morfológicamente según el patrón de distribución de las lesiones, en la que se reconoce una forma predominantemente ductocéntrica y otra lobulocéntrica.

El daño del epitelio ductal por neutrófilos permite diferenciar a 2 grupos de pacientes. La PAI sin lesiones epiteliales granulocíticas ocurre en pacientes mayores, varones y asociada a síndrome de Sjögren. La lesión epitelial granulocítica afecta a un grupo de menor edad, sin diferencias de distribución por sexo y frecuente asociación con colitis ulcerosa.

Ante la sospecha clínica de una PAI, se ha de intentar el diagnóstico biopsico, con el objetivo de evitar una cirugía innecesaria. La expresión incrementada de inmunoglobulina G4 en las células plasmáticas de la PAI puede ser de utilidad diagnóstica.

La confirmación histológica

ANTONIO SALAS CADEVILLA

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa. Barcelona. España.

Hasta hace pocos años, la pancreatitis autoinmune (PAI) se incluía en las descripciones histológicas dentro del grupo heterogéneo de las pancreatitis crónicas idiopáticas, reconociendo sustanciales diferencias morfológicas con las formas más frecuentes de pancreatitis crónica de etiología alcohólica u obstructiva. Esta afección ha recibido diferentes denominaciones, entre las cuales las utilizadas con más frecuencia son pancreatitis linfoplasmocítica esclerosante¹, pancreatitis crónica esclerosante² y pancreatitis crónica ducto-destructiva no alcohólica^{3,4}, términos que resaltan de forma descriptiva algunas de las peculiaridades histopatológicas de la inflamación, que constituyen las claves del diagnóstico anatomopatológico de la PAI. De hecho, esta terminología morfológica se sigue utilizando^{5,6}, aunque la tendencia actual es unificar la definición clínica y anatomopatológica con el término etiológico de PAI⁷⁻¹⁴.

Criterios diagnósticos morfológicos

Las características morfológicas de la PAI se han descubierto a través del estudio anatomopatológico de piezas quirúrgicas de pancreatectomías efectuadas ante la sospecha clínica y radiológica de neoplasia de páncreas^{10,15,16}. Aunque la lesión puede afectar de forma difusa a todo el páncreas, habitualmente es una lesión localizada, y afecta preferentemente a la cabeza del páncreas y, con menor frecuencia, al cuerpo o la cola^{6,11-13}. En algunos casos puede haber una distribución parcheada con múltiples focos lesionales¹⁰. Macroscópicamente las piezas quirúrgicas muestran aumento de consistencia, con áreas de aspecto fibroso, que pueden dar lugar a masas mal delimitadas de aspecto similar a las neoplasias malignas pancreáticas. Histológica-

mente, la característica fundamental es la infiltración inflamatoria linfoplasmocitaria que habitualmente se dispone alrededor de los ductos interlobulares de tamaño intermedio y grande (fig. 1), aunque también puede afectar a ductos pequeños o de forma difusa los lobulillos pancreáticos^{5,6,10-13}. Aunque el componente inflamatorio está compuesto fundamentalmente por linfocitos y células plasmáticas, también contiene macrófagos y eosinófilos, que en algunos casos son muy abundantes. Habitualmente no se encuentran granulomas^{6,13}. La afectación ductal es segmentaria y la porción afectada de los ductos aparece engrosada y fibrosa, con estrechamiento de la luz que puede quedar reducida a una hendidura o adoptar un contorno estrellado. Esta fibrosis concéntrica periductal puede extenderse uniendo espacios interlobulares y dar lugar a un patrón característico de fibrosis de distribución perilobular (fig. 2). En los ductos afectados puede observarse exocitosis linfocitaria transepitelial que habitualmente no da lugar a daño epitelial importante. En algunos casos se observa infiltración neutrofilica que daña y destruye el epitelio ductal, y puede dar lugar a abscesos intraductales, similares a los abscesos de cripta de la colitis ulcerosa. Estas lesiones se han definido como "lesiones epiteliales granulocíticas"^{6,10-13}. Aunque la lesión típica es la inflamación periductal, el infiltrado inflamatorio puede ser predominantemente intralobular, lo que da lugar a atrofia y fibrosis parenquimatosa. La inflamación puede llegar a destruir totalmente áreas extensas de tejido pancreático que se encuentra sustituido por un tejido fibroinflamatorio y que contiene abundantes miofibroblastos (fig. 3). Estas lesiones fibroinflamatorias pueden extenderse al tejido peripancreático y dar lugar a masas con características morfológicas de pseudotumor inflamatorio (tumor miofibroblástico inflamatorio)¹⁰⁻¹³.

Lectura rápida

La pancreatitis autoinmune (PAI) ha recibido diferentes denominaciones, entre las cuales las utilizadas con más frecuencia son las de pancreatitis linfoplasmocítica esclerosante, pancreatitis crónica esclerosante y pancreatitis crónica ducto-estructiva no alcohólica.

La PAI suele ser localizada, y preferentemente afecta a la cabeza del páncreas, aunque puede ser difusa o multifocal. La lesión histológica característica es la inflamación linfoplasmocitaria que rodea a los ductos interlobulares. La afectación ductal es segmentaria, con fibrosis concéntrica periductal que puede extenderse al parénquima con un patrón perilobular. Puede observarse infiltración neutrofílica que daña y destruye el epitelio ductal (lesión epitelial granulocítica): la inflamación puede ser predominantemente intralobular y puede destruir extensas áreas de tejido pancreático, sustituido por un tejido fibroinflamatorio con proliferación de miofibroblastos, dando lugar a masas con características de pseudotumor inflamatorio. Es habitual el hallazgo de flebitis obliterante en el seno del tejido fibroinflamatorio.

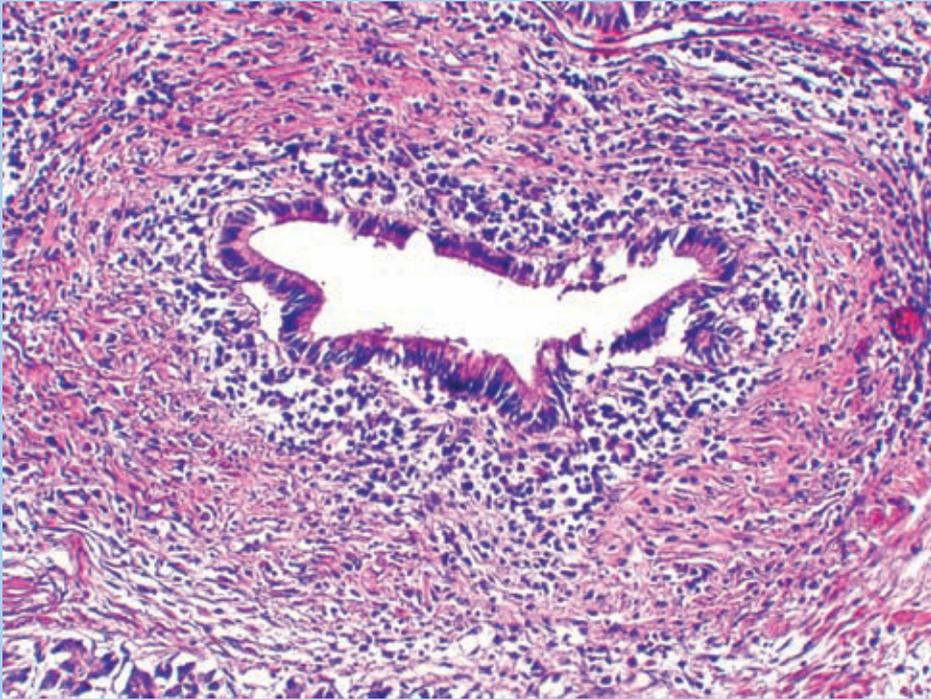


Figura 1. Infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario que forma un manguito que rodea un ducto interlobular. Se aprecia fibrosis concéntrica periductal. HE.

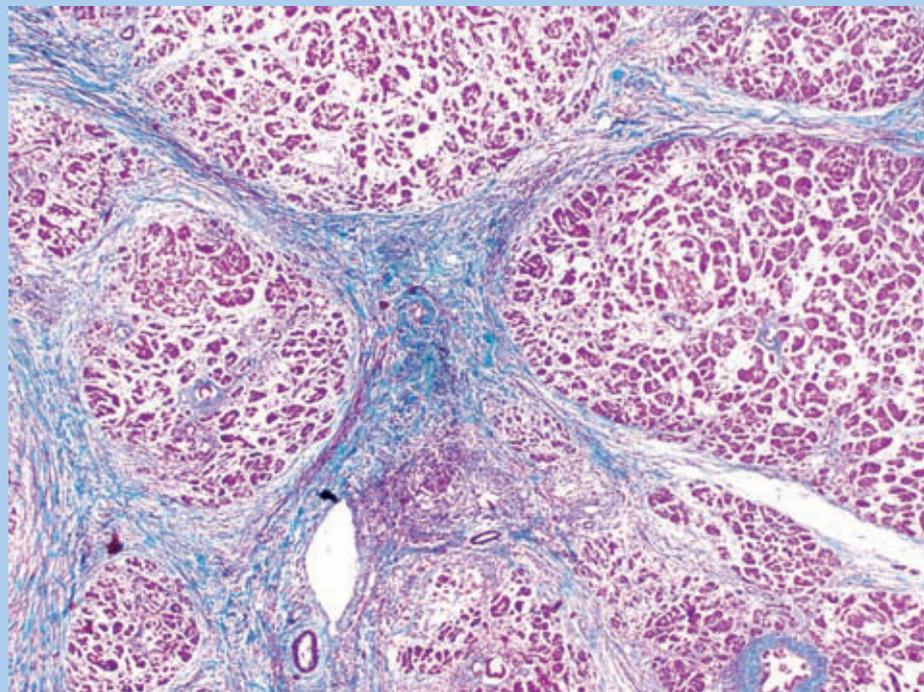


Figura 2. Fibrosis intersticial que rodea los lóbulos pancreáticos a partir de los espacios interlobulares (patrón de fibrosis perilobular). Tricrómico.

Otro hallazgo morfológico característico es la inflamación de vasos venosos en el parénquima pancreático, con lesión del endotelio vascular y cambios reparativos de flebitis obliterante (fig.

4A). En algunos casos, la obliteración completa de los vasos venosos englobados en el tejido fibroinflamatorio hace que resulte difícil reconocerlos con las tinciones convencionales,



Lectura rápida



Los linfocitos son en su mayoría T, con predominio de CD4. También se observan linfocitos B dispersos o formando folículos. Las células plasmáticas de la PAI expresan inmunoglobulina (Ig) G4 con mayor frecuencia que en otras forma de pancreatitis crónica.

Se ha propuesto subclasificar morfológicamente la PAI, según el patrón predominante de distribución de las lesiones, en PAI lobulocéntrica y PAI ductocéntrica, sin apreciarse diferencias clínicas significativas entre las 2 formas. La valoración de la existencia de lesiones epiteliales granulocíticas permite reconocer 2 grupos. Los pacientes con PAI sin lesiones epiteliales granulocíticas suelen ser de personas mayores, varones y con mayor frecuencia de asociación con síndrome de Sjögren. Por el contrario, las lesiones epiteliales granulocíticas ocurren con más frecuencia en pacientes más jóvenes, sin diferencias por sexo, y asociadas a colitis ulcerosa.

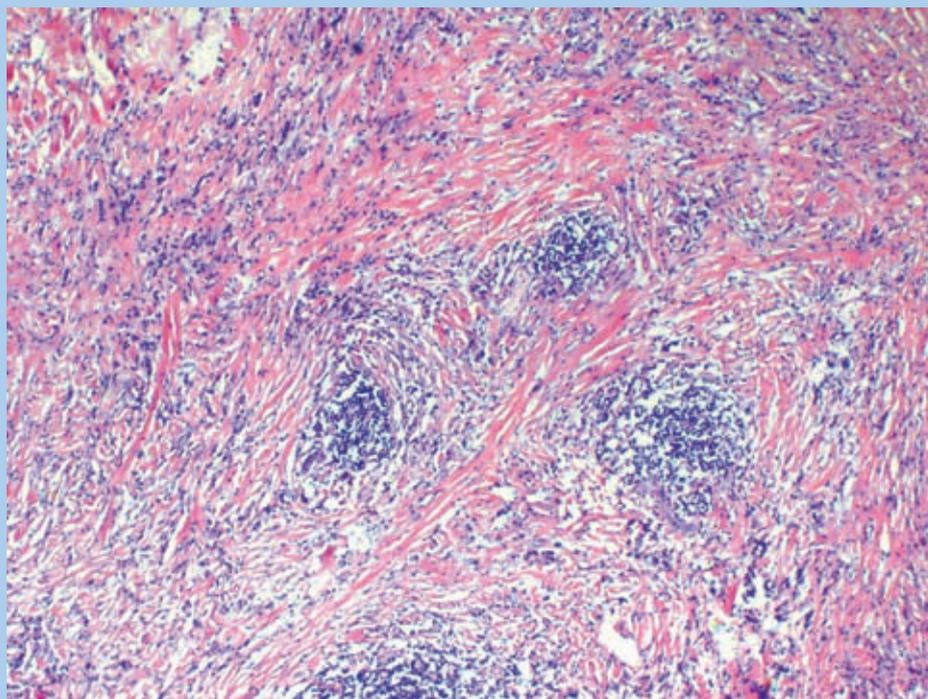


Figura 3. Tejido fibroinflamatorio con proliferación fibroblástica y denso infiltrado inflamatorio con presencia de acumulaciones linfoides, que sustituyen al parénquima pancreático destruido. Las características morfológicas son similares a las de un seudotumor inflamatorio. HE.

y para identificarlos es muy útil la tinción de fibras elásticas (fig. 4B). Con menor frecuencia se afectan los vasos arteriales (arteritis obliterante)¹⁰⁻¹³. Todos los cambios histológicos descritos pueden variar en intensidad de unos casos a otros e incluso en distintas áreas del mismo páncreas. Se ha propuesto clasificar la gravedad de la lesión en 4 grados: en función de la intensidad y la extensión del infiltrado inflamatorio, el daño de los ductos, la fibrosis y la frecuencia de lesiones de flebitis^{10,14}.

Inmunohistoquímica

Los linfocitos en relación con los ductos son en su mayoría T (fig. 5) CD3+, CD4+ y CD8+, aunque suelen predominar los CD4. En el infiltrado inflamatorio también se observan numerosos linfocitos B CD20+ y macrófagos CD68+^{6,10-12}. Los folículos linfoides con centros germinales que se encuentran dispersos en el tejido fibroescleroso están constituidos fundamentalmente por linfocitos B. En diferentes estudios se ha comprobado que tanto los linfocitos T y B como las células plasmáticas son policlonales¹⁷. A diferencia de otras formas de

pancreatitis crónicas, en la PAI muchas células plasmáticas expresan inmunoglobulina (Ig) G4^{17,18}. Las células fusiformes que proliferan en las áreas fibroinflamatorias expresan alfa actina de músculo liso, lo que confirma que se trata de miofibroblastos activados¹⁰.

Subtipos morfológicos

Algunos autores han propuesto subclasificar morfológicamente la PAI a partir fundamentalmente del patrón de distribución de las lesiones, y distinguen 2 variantes: a) PAI lobulocéntrica, con afectación predominantemente lobular, y b) PAI ductocéntrica, con predominio de las lesiones periductales^{13,19}, que se corresponden aproximadamente con la pancreatitis linfoplasmocítica esclerosante y la pancreatitis idiopática ductocéntrica descritas por Notohara et al¹⁵. A excepción de una mayor incidencia de ictericia al inicio en la variante lobulocéntrica, no hay diferencias clínicas significativas entre las 2 formas, por lo que la subclasificación morfológica de la PAI, aparte del reconocimiento de los distintos patrones por parte del patólogo, no tiene una gran utilidad práctica. Más interés tiene el

Lectura rápida

La PAI puede asociarse con otras enfermedades autoinmunes, y es particularmente frecuente la afectación concomitante de la vía biliar intrahepática y extrahepática, así como de la vesícula biliar, con lesiones similares a la colangitis esclerosante. También es frecuente la asociación con procesos fibroinflamatorios de distintas localizaciones, que en la actualidad se engloban en el grupo genérico de "fibroesclerosis multifocal idiopática", en el que está incluida la PAI.

Se ha indicado que la PAI forma parte del espectro clinicopatológico de la enfermedad esclerosante relacionada con IgG4^{25,26}, que se considera un proceso sistémico que puede afectar a distintos órganos, entre ellos el páncreas. La elevación de IgG4 en el suero de los pacientes con PAI se correlaciona con un incremento de la expresión de IgG4 en tejido, que se puede comprobar mediante inmunohistoquímica. Este incremento de IgG4 tisular también se produce en otros procesos fibroinflamatorios extrapancreáticos.

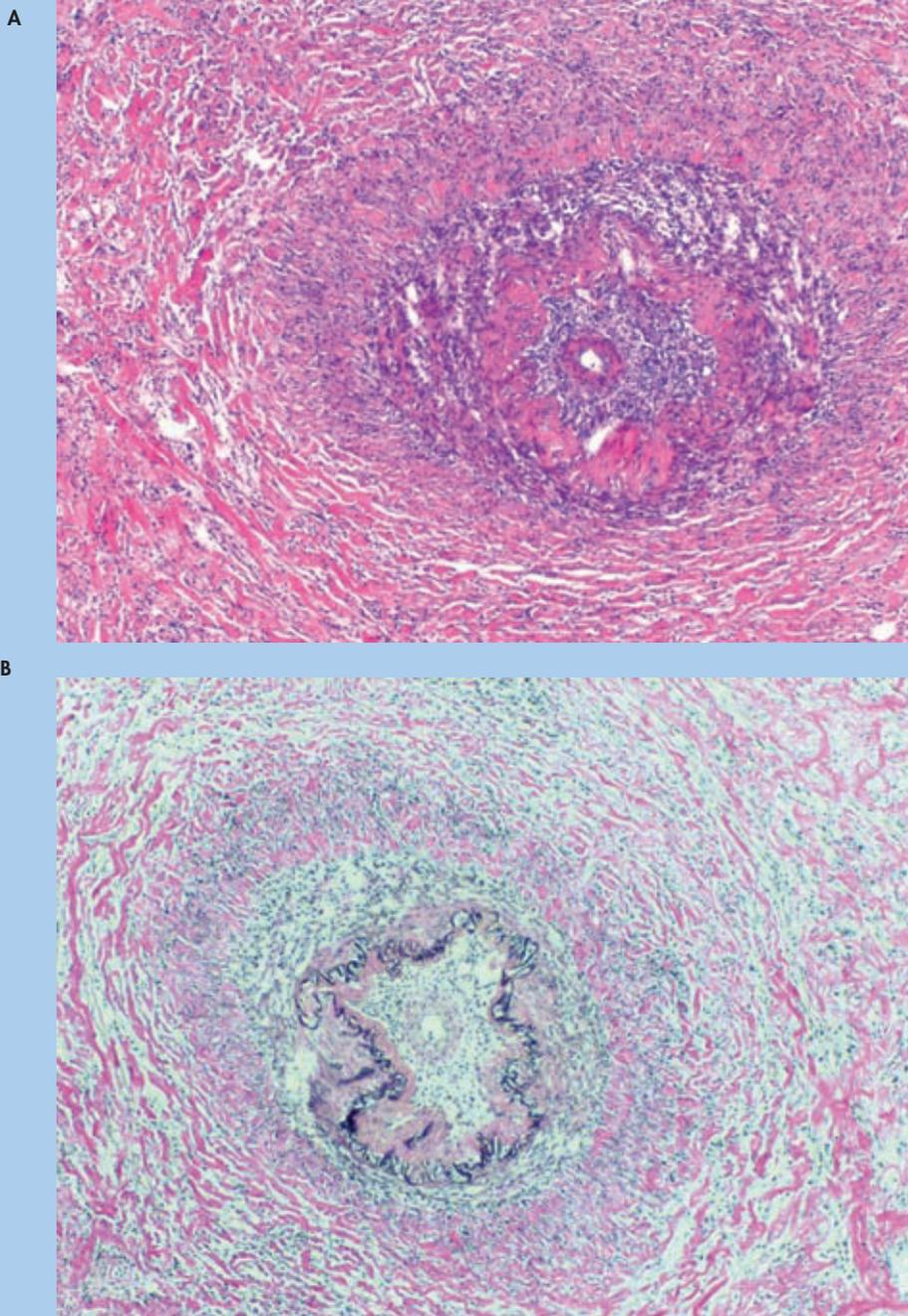


Figura 4. A) Vaso venoso inflamado y con cambios obliterativos en el seno del tejido fibroinflamatorio. HE. B) La tinción para fibras elásticas ayuda a identificar los vasos en el estudio histológico.

hallazgo de lesiones epiteliales granulocíticas, que para algunos autores permiten identificar 2 grupos claramente diferenciados en la edad de presentación, distribución por sexo y tipo de enfermedades extrapancreáticas asociadas. Los pacientes con PAI sin lesiones epiteliales granulocíticas suelen ser de mayor edad, predo-

minantemente varones y, con mayor frecuencia, de asociación con síndrome de Sjögren. Por el contrario, las lesiones epiteliales granulocíticas ocurren habitualmente en pacientes más jóvenes, sin diferencias de distribución por sexo, y que muestran una asociación frecuente con colitis ulcerosa^{6,10,13,15,19}.



Lectura rápida

El diagnóstico diferencial de la PAI se basa, además de en el hallazgo de las alteraciones descritas, en la ausencia de las lesiones asociadas a otras formas de pancreatitis crónica, en particular la pancreatitis alcohólica, como dilataciones quísticas de ductos, acumulaciones mucoproteínicas, calcificaciones, zonas de necrosis o pseudoquistes.

El diagnóstico preoperatorio puede evitar una intervención quirúrgica innecesaria. Aunque la utilidad de la biopsia y la citología por punción es limitada debido al pequeño tamaño de las muestras obtenidas, el hallazgo en una biopsia pancreática de inflamación linfocítica periductal, flebitis obliterante y/o lesiones epiteliales granulocíticas, indica el diagnóstico de PAI. Puede ser útil la comprobación de incremento de IgG4 tisular en el estudio inmunohistoquímico.

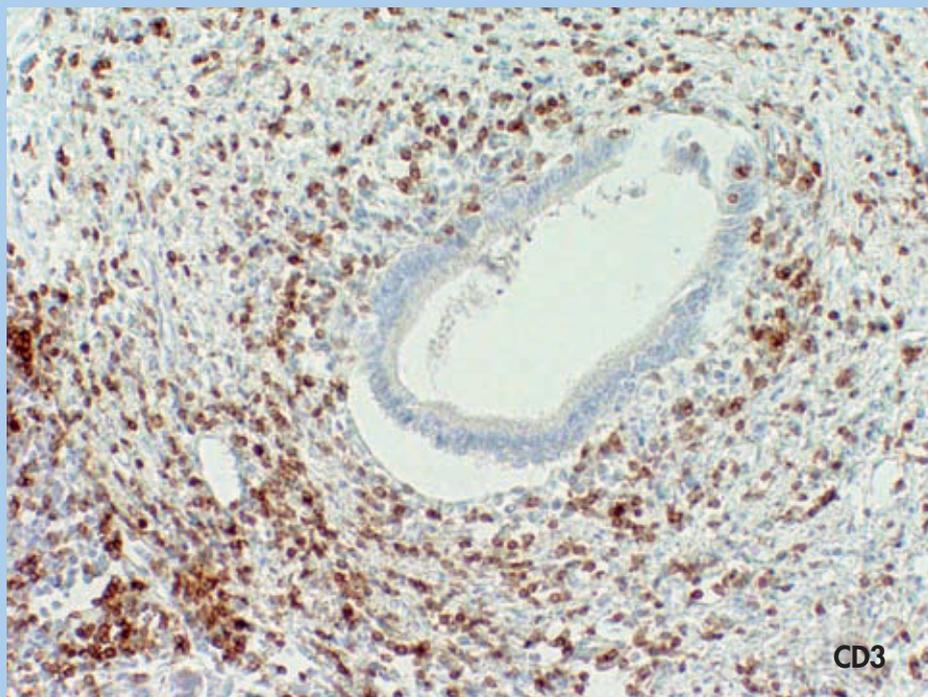


Figura 5. El infiltrado inflamatorio periductal está constituido fundamentalmente por linfocitos T. Tinción inmunohistoquímica para CD3.

Relación con otras enfermedades autoinmunes y procesos fibroinflamatorios

Las lesiones morfológicas de la PAI son similares a las de otras enfermedades autoinmunes con las que frecuentemente coexiste. En el espectro clinicopatológico de la PAI, es particularmente relevante la afectación concomitante de la vía biliar intrahepática y extrahepática, así como de la vesícula biliar, que muestra lesiones con características morfológicas superponibles a la colangitis esclerosante²⁰. Pero también es muy interesante desde el punto de vista patogénico la asociación frecuente con procesos fibroinflamatorios, como la fibrosis retroperitoneal o mediastínica, la tiroiditis de Riedel y seudotumores inflamatorios de distintas localizaciones. Estas enfermedades inflamatorias seudotumorales, incluida la PAI, se engloban actualmente en el grupo genérico de fibroesclerosis multifocal idiopática^{21,22}. Es importante recordar que una de las características morfológicas de los

procesos fibroesclerosos sistémicos es la flebitis obliterante. Probablemente, los casos de seudotumor inflamatorio de páncreas descritos en la bibliografía corresponden a lesiones graves de PAI que dan lugar a masas fibroinflamatorias localizadas^{23,24}.

IgG4 en la pancreatitis autoinmune

Algunos autores han indicado que la PAI forma parte del espectro clinicopatológico de la denominada enfermedad esclerosante relacionada con IgG4^{25,26}, que se considera un proceso sistémico que puede afectar de forma simultánea a distintos órganos, entre ellos el páncreas. Este concepto unitario es muy atractivo, porque explicaría las similitudes patogénicas y morfológicas de entidades aparentemente no relacionadas, y también la asociación de distintos procesos fibroinflamatorios entre los que se cuenta la PAI. La elevación de IgG4 en el suero de los pacientes con PAI se correlaciona con un incremento de la expresión de IgG4 en tejido, que se puede comprobar con métodos inmunohistoquímicos^{12,13,17-19,27,28}. Este incremento de

IgG4 tisular también se produce en otros procesos fibroinflamatorios que pueden asociarse a la PAI²⁹⁻³¹, lo que refuerza el concepto unitario patogénico de los procesos fibroesclerosos sistémicos y tiene una utilidad indudable en el diagnóstico anatomopatológico.

Diagnóstico diferencial morfológico

El diagnóstico diferencial con una neoplasia maligna, que es el principal desde el punto de vista clínico o radiológico, no suele plantear problemas en el ámbito histológico. La distinción con otras formas de pancreatitis crónica se basa, además de en el hallazgo de las lesiones morfológicas descritas como características de la PAI, en la ausencia de lesiones asociadas a otras formas de pancreatitis crónica, en particular la pancreatitis alcohólica, como dilataciones quísticas de ductos, acumulaciones mucoproteínicas, calcificaciones, zonas de necrosis o pseudoquistes. Por el contrario, en la pancreatitis alcohólica no se observa inflamación linfoplasmocitaria periductal, ni lesiones de flebitis obliterante^{6,10,12}. La PAI localizada se ha de distinguir también de la pancreatitis paraduodenal, que es una lesión con una localización anatómica definida, que afecta a la pared del duodeno y focalmente la cabeza del páncreas, habitualmente en la región correspondiente a la papila menor. En la pancreatitis paraduodenal se pueden observar lesiones fibroinflamatorias similares a las de la PAI de distribución lobular, pero además es característica la presencia de formaciones quísticas que nunca se encuentran en la PAI^{6,10,12}.

Diagnóstico preoperatorio

Debido a la buena respuesta de la PAI a los esteroides, es de gran importancia alcanzar el diagnóstico, sin tener que llegar a la intervención quirúrgica. En varias publicaciones se ha evaluado la utilidad de la biopsia y la citología por punción^{6,10-13,32}, en las que se aprecian importantes limitaciones debido al pequeño tamaño de las muestras obtenidas que pueden corresponder a zonas no representativas de la lesión. No obstante, en el contexto clínico adecuado, el hallazgo en una biopsia pancreática de inflamación linfoplasmocitaria periductal, flebitis obliterante y/o lesiones epiteliales granulocíticas, sugiere el diagnóstico de PAI^{12,13}. Como se ha comentado previamente, puede ser de gran

utilidad la demostración de un número elevado de células plasmáticas positivas para IgG4 en el estudio inmunohistoquímico^{12,13,19,28,32}.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis. A variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol*. 1991;22:387-95.
2. Sood S, Fossard DP, Shorrocks K. Chronic sclerosing pancreatitis in Sjogren syndrome: a case report. *Pancreas*. 1995;10:419-21.
3. Ectors N, Maillat B, Aerts R, Geboes K, Donner A, Borchard F, et al. Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis. *Gut*. 1997;41:263-8.
4. Scully KA, Shuen CL, Hebert JC, Trainer TD. The characteristic appearance of non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis. A report of two cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:1535-8.
5. Youssef N, Petitjean B, Bonte H, Terris B, De Saint Maur PP, Fléjou JF. Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis: a histological, immunohistochemical and in-situ apoptosis. Study of 18 cases. *Histopathology*. 2004;44:453-61.
6. ● Klimstra DS, Adsay NV. Lymphoplasmacytic sclerosing (autoimmune) pancreatitis. *Semin Diagn Pathol*. 2004;21:237-46.
7. 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.
8. Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut*. 2002;51:1-4.
9. Zandieh I, Byrne MF. Autoimmune pancreatitis: a review. *World J Gastroenterol*. 2007;47:6327-32.
10. ●● Zamboni G, Lüttges J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P, et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch*. 2004;445:552-63.
11. Klöppel G, Lüttges J, Sipos B, Capelli P, Zamboni G. Autoimmune pancreatitis: pathological findings. *JOP*. 2005;6:97-101.
12. ● Klöppel G. Chronic pancreatitis, pseudotumors and other tumor-like lesions. *Mod Pathol*. 2007;20:S113-31.
13. ●● Deshpande V, Mino-Kenudson M, Brugge W, Lauwers GY. Autoimmune pancreatitis: more than just a pancreatic disease? A contemporary review of its pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129:1148-54.
14. Detlefsen S, Sipos B, Zhao J, Drewes AM, Klöppel G. Autoimmune pancreatitis: expression and cellular source of profibrotic cytokines and their receptors. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:986-95.
15. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, Chari S, Smyrk TC. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration. Clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:1119-27.
16. Weber SM, Cubukcu-Dimopulo O, Palesty JA, Suriawinata A, Klimstra D, Brennan MF, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2003;7:129-39.
17. ● Kojima M, Sipos B, Klapper W, Frahm O, Knuth HC, Yanagisawa A, et al. Autoimmune pancreatitis: frequency, IgG4 expression, and clonality of T and B cells. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:521-8.
18. Aoki S, Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Nakao H, Joh T, et al. Immunohistochemical study of autoimmune pancreatitis using anti-IgG4 antibody and patients' sera. *Histopathology*. 2005;47:147-58.
19. Deshpande V, Chicano S, Finkelberg D, Selig MK, Mino-Kenudson M, Brugge WR, et al. Autoimmune pancreatitis: a systemic immune complex mediated disease. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:1537-45.
20. Abraham SC, Cruz-Correa M, Argani P, Furth EE, Hruban RH, Boitnott JK. Lymphoplasmacytic chronic sclerosing

Bibliografía recomendada

Deshpande V, Mino-Kenudson M, Brugge W, Lauwers GY. Autoimmune pancreatitis: more than just a pancreatic disease? A contemporary review of its pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129:1148-54.

Artículo de revisión reciente que abarca aspectos clínicos, radiológicos y especialmente anatomopatológicos de la pancreatitis autoinmune. En él se exponen de forma clara y concisa todas las características histológicas, los subtipos morfológicos y los criterios diagnósticos en piezas quirúrgicas, biopsias y citología por punción. También se contempla el papel patogénico de la inmunoglobulina G4 y el espectro anatomoclínico de la pancreatitis autoinmune, con las posibles enfermedades asociadas y la afectación extrapancreática.

Klimstra DS, Adsay NV. Lymphoplasmacytic sclerosing (autoimmune) pancreatitis. *Semin Diagn Pathol*. 2004;21:237-46.

Descripción muy completa y detallada de las características morfológicas de la pancreatitis autoinmune, principales criterios diagnósticos, diagnóstico diferencial anatomopatológico y diagnóstico citológico y biopsico preoperatorio.



Bibliografía recomendada

Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, Chari S, Smyrk TC. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration. Clinicopathologic features of 35 cases. Am J Surg Pathol. 2003;27:1119-27.

Identificación por primera vez de 2 subtipos morfológicos de pancreatitis autoinmune: a) la pancreatitis linfoplasmocítica esclerosante, de distribución difusa, que afecta a ductos y lobulillos, con infiltración linfoplasmocitaria y patrón de proceso fibroinflamatorio, y b) la pancreatitis crónica ductocéntrica idiopática, con mayor infiltración inflamatoria de la pared de los ductos y frecuente daño del epitelio por neutrófilos.

Zamboni G, Lüttges J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P, et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. Virchows Arch. 2004;445:552-63.

Estudio, en una serie amplia, de las alteraciones anatomopatológicas en la pancreatitis autoinmune, donde se definen las lesiones epiteliales granulocíticas y su significado clínico patológico, sugiriendo un sistema de gradación de la gravedad de las lesiones.

- cholecistitis and biliary tract disease in patients with lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:441-51.
21. 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.
 22. Aimoto T, Uchida E, Nakamura Y, Katsuno A, Chou K, Tajiri T, et al. Autoimmune pancreatitis associated with idiopathic retroperitoneal fibrosis: a case report. *J Nippon Med Sch.* 2006;73:235-9.
 23. Walsh SV, Evangelista F, Khettry U. Inflammatory myofibroblastic tumor of the pancreatobiliary region. Morphologic and immunohistochemical study of three cases. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:412-8.
 24. Wreesmann V, Van Eijck CHJ, Naus DCWH, Van Velthuysen MLF, Jeekeel J, Mooi WJ. Inflammatory pseudotumor (inflammatory myofibroblastic tumour) of the pancreas: a report of six cases associated with obliterative phlebitis. *Histopathology.* 2001;38:105-10.
 25. Kamisawa T, Funata N, Hyashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol.* 2003;38:982-4.
 26. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol.* 2006;41:613-25.
 27. Pezzilli R, Corinaldesi R. IgG4 as a serological marker of autoimmune pancreatitis: the latest news. *JOP.* 2004;5:531-3.
 28. Zhang L, Notohara K, Levy MJ, Chari ST, Smyrk TC. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Mod Pathol.* 2007;20:23-8.
 29. Taguchi M, Aridome G, Abe S, Kume K, Tashiro M, Yamamoto M, et al. Autoimmune pancreatitis with IgG4-positive plasma cell infiltration in salivary glands and biliary tract. *World J Gastroenterol.* 2005;11:5577-81.
 30. Kamisawa T, Chen PY, Tu Y, Nakajima H, Egawa N. Autoimmune pancreatitis metachronously associated with retroperitoneal fibrosis with IgG4-positive plasma cell infiltration. *World J Gastroenterol.* 2006;12:2955-7.
 31. ● Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14:3948-55.
 32. Deshpande V, Mino-Kenudson M, Brugge WR, Pitman MB, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of autoimmune pancreatitis: diagnostic criteria and pitfalls. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:1464-71.