



REVISIÓN

Diagnóstico diferencial entre compromiso pancreático en enfermedad relacionada con IgG4 y cáncer de páncreas



Diego Federico Baenas^{a,b,*}, Virginia Soledad Miretti^c, Francisco Caeiro^{a,b} y Sergio Paira^{b,d}

^a Servicio de Reumatología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina

^b Grupo de estudio de enfermedad relacionada con IgG4 de la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR), Argentina

^c Servicio de Oncología y Hematología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina

^d Servicio de Reumatología, Hospital J.M. Cullen, Santa Fe, Argentina

Recibido el 15 de marzo de 2019; aceptado el 20 de mayo de 2020

Disponible en Internet el 25 de julio de 2020

PALABRAS CLAVE

Enfermedad relacionada con IgG4;
Cáncer pancreático;
Pancreatitis autoinmune

Resumen La enfermedad relacionada con IgG4 es un trastorno sistémico caracterizado por lesiones inflamatorias difusas o tumorales. Puede simular cáncer de páncreas, llevando a errores diagnósticos y terapéuticos que condicionan un aumento en la morbimortalidad de los pacientes. El objetivo de esta revisión es realizar una aproximación diagnóstica diferencial de estas dos entidades desde el punto de vista epidemiológico, clínico, analítico, imagenológico e histopatológico.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

IgG4-related disease;
Pancreatic cancer;
Autoimmune pancreatitis

Differential diagnosis between pancreatic involvement in IgG4-related disease and pancreatic cancer

Abstract IgG4-related disease is a systemic disorder characterised by diffuse or tumoural inflammatory lesions. It can mimic pancreatic cancer, leading to errors in diagnosis and treatment increasing rates of morbidity and mortality in patients. The aim of this review is to take a differential diagnostic approach to these two entities using epidemiology, clinical and laboratory findings, imaging and histopathology.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es un trastorno sistémico caracterizado por lesiones inflamatorias difusas o tumorales que exhiben un denso infiltrado

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: baenashospitalprivado@gmail.com
(D.F. Baenas).

linfoplasmocitario con abundantes células plasmáticas productoras de IgG4, flebitis obliterativa y evolución a fibrosis estoriforme¹. Puede presentarse de manera heterogénea, con compromiso sistémico o de órgano único, de manera sincrónica o metacrónica¹⁻³. Es considerada una gran «simuladora» de enfermedades tumorales malignas¹⁻⁵. La nomenclatura de ER-IgG4 fue designada en el año 2010 y aceptada en el primer congreso internacional de esta entidad en Boston¹⁻⁵. Este evento derivó en el primer consenso que definió los hallazgos patológicos distintivos en 2012⁴ y en las primeras guías de manejo y tratamiento publicadas en 2015⁵. Su conocimiento reciente condiciona un aumento en la morbimortalidad, y errores diagnósticos y terapéuticos cuando no es tenida en cuenta entre los diagnósticos diferenciales de lesiones tumorales¹⁻⁵. Debido al frecuente compromiso pancreático, la pancreatitis autoinmune (PAI) por ER-IgG4 puede simular carcinoma pancreático (CP)¹⁻⁴.

El objetivo principal de esta revisión es realizar una aproximación diagnóstica diferencial de estas dos entidades desde el punto de vista demográfico, clínico, analítico, inmunológico e histopatológico.

Material y métodos

Se realizó una revisión no sistemática de la literatura en idiomas inglés y español en Pubmed. Se seleccionaron artículos publicados en los últimos 10 años. Empleando la estrategia de búsqueda «Immunoglobulin G4 [MeSH] related disease» y «Pancreatic [MeSH] cancer» se obtuvieron 5.073 y 20.746 resultados, respectivamente. Por este motivo, el enfoque incluyó información relevante y actual de revistas de alto impacto y/o de autores expertos en los distintos apartados de estas enfermedades.

Resultados: diferenciación entre PAI en ER-IgG4 y CP

Epidemiología

Debido al reconocimiento reciente de ER-IgG4, su verdadera prevalencia e incidencia son desconocidas y probablemente subestimadas¹⁻³. Hasta un 80% de los datos provienen de países asiáticos, principalmente Japón, donde se ha informado una prevalencia de 2,6-10,2 casos por millón de habitantes y una incidencia de 336-1.300 casos nuevos por año³. En los

últimos años se incrementaron los reportes a nivel mundial, especialmente en Europa y Norteamérica³.

La ER-IgG4 es más frecuente en hombres (relación hombre-mujer, 3:2)¹⁻³. La edad media es de 60 años³.

El compromiso pancreático y el de glándulas submaxilares son los más frecuentemente reportados en la literatura¹⁻⁴. La PAI tipo 1 es el patrón de compromiso de la ER-IgG4¹⁻³. En la [tabla 1](#) se muestran las diferencias entre PAI tipo 1 y 2. La prevalencia del tipo 1 no supera el 11% de las pancreatitis crónicas³. Se ha reportado en un 98% de las series internacionales de ER-IgG4 con compromiso pancreatobiliar y hasta en un 41% de los casos sistémicos de la enfermedad³.

El CP se presenta con mayor frecuencia entre la séptima y octava década, con una edad media de aparición a los 71 años⁶. En España se informó una incidencia de 6,9 por 100.000 habitantes en el año 2015, teniendo en cuenta ambos sexos⁷. La enfermedad presenta un cociente hombre/mujer de 1:1 a nivel mundial⁶⁻¹⁰.

Manifestaciones clínicas

La presentación inicial de ER-IgG4 es heterogénea e inespecífica¹⁻⁵. Frecuentemente tiene un curso subagudo o crónico, a menudo silente, o se exterioriza de manera aguda por una complicación secundaria². También puede ser un hallazgo incidental en un método por imagen¹⁻⁵. Los principales síntomas y signos reportados se describen en la [tabla 2](#). La astenia suele ser leve, la pérdida de peso no evoluciona rápidamente a síndrome consuntivo, y la hiporexia es infrecuente en ausencia de enfermedad evolucionada¹⁻³. La pancreatitis aguda es infrecuente^{1,3}. La afectación biliar como colangitis esclerosante (CE-IgG4) está presente en el 50-90% de los pacientes con compromiso pancreático³, y puede complicarse con colangitis infecciosa y sepsis por estasis biliar¹⁻³. Se ha reportado diabetes de reciente comienzo en el 40 al 70%, con gran variabilidad entre las distintas series, apareciendo en general cuando la enfermedad ha progresado a fibroesclerosis y reemplazo significativo de la glándula¹⁻⁵.

El compromiso aislado de un solo órgano es excepcional¹⁻⁴. Este hecho facilita el diagnóstico diferencial con CP. Es importante interrogar sobre síntomas atópicos como asma bronquial, rinitis y sinusitis crónica, que pueden aparecer hasta en un 40%^{1-3,11}.

El adenocarcinoma de páncreas es la neoplasia más común en este órgano⁶. Suele tener una presentación

Tabla 1 Diferencias entre PAI tipo 1 y 2⁶¹

Pancreatitis autoinmune	Tipo 1	Tipo 2
<i>Sexo</i>	Hombres > mujeres	Hombres ≥ mujeres
<i>Edad de inicio</i>	Adultos	Jóvenes y adultos
<i>Histología</i>	Pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria	Pancreatitis ductal céntrica idiopática
Infiltrado neutrofílico	Ausente	Frecuente
IHQ IgG4 positiva	Presente	Ausente
<i>IgG4 sérica</i>	Suele estar elevada	Normal
<i>Respuesta a esteroides</i>	Buena	Buena
<i>Lesiones extrapancreáticas</i>	Frecuentes (ER-IgG4)	Raras (asociación a EII)

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; IHQ: inmunohistoquímica.

Tabla 2 Características clínicas de pancreatitis autoinmune tipo 1 asociada a enfermedad relacionada con IgG4 y cáncer pancreático

Características	PAI tipo 1 - ER-IgG4	Cáncer de páncreas
Incidencia/sexo	50-70 años	65-79 años (H:M, 1:1)
Presentación	Insidiosa - aguda (< 25%)	Insidiosa
Ictericia	40-80%	50%
Dolor abdominal	35% - Leve en general	80% moderado, severo ^a
Pérdida de peso	35% +	60% +++, caquexia (13-44%)
Astenia, anorexia	5% +	86% +++++
GAA-DBT	40-70%	50%
Esteatorrea	10%	15%
Manifestaciones extrapancreáticas	++++	+
	ER-IgG4	Metástasis - S. paraneoplásicos
Eritrosedimentación	Normal o leve aumento	Elevada
Autoanticuerpos	Sí	No
IgG4	+++	+
	> 135 mg/dl	< 135 mg/dl
Marcadores tumorales	Mayoría negativos	Pueden ser positivos
Ca 19.9	< 200 U/ml	> 200 U/ml

DBT: diabetes mellitus; GAA: glucemia alterada en ayunas.

^a En estadios avanzados y principalmente localizados en la porción cefálica.

insidiosa que conlleva un diagnóstico tardío cuando la enfermedad presenta síntomas significativos por invasión local o metástasis a distancia^{6,9}. El retraso diagnóstico es mayor cuando el tumor se localiza en el cuerpo y en la cola de la glándula (20% de los casos)^{9,10}. La afectación pancreática evoluciona rápidamente generando significativa astenia y pérdida de peso^{6,10}. El dolor abdominal es frecuente y se intensifica en pocos meses⁶. La ictericia obstructiva suele ser más precoz, y es más frecuente en los tumores cefálicos^{6,9}. Puede asociarse a coluria, acolia y prurito por colestasis^{6,9,10}.

El signo de Courvoisier-Terrier (vesícula palpable indolora) en un paciente icterico sin cólico biliar, vinculado clásicamente a obstrucción maligna del árbol biliar extrahepático (presente en 13% en CP), puede observarse en algunas formas de presentación de ER-IgG4^{3,6,9}. Otras manifestaciones incluyen diarrea (44%), esteatorrea (10-25%) y vómitos (33%)^{6,9,10}.

El compromiso extrapancreático por invasión local es frecuente al diagnóstico de CP⁶. La infiltración de la pared vascular por el tumor puede ser similar a la periarteritis característica de ER-IgG4, las metástasis linfáticas confundirse con linfadenitis-IgG4, y la infiltración carcinomatosa de órganos vecinos puede simular fibrosis retroperitoneal^{1,12}.

El infrecuente síndrome paraneoplásico «paniculitis-artritis-eosinofilia» podría simular ER-IgG4 por la asociación de lesión pancreática con eosinofilia¹¹.

La similitud de signos y síntomas mencionados obliga a realizar una exhaustiva diferenciación a través de métodos complementarios y jerarquizar el rol de la histopatología⁵.

Hallazgos de laboratorio

Analítica

Los pacientes con PAI-IgG4 presentan elevación de transaminasas y patrón colestásico en el 70 al 80% de los casos³. A diferencia de otras enfermedades inflamatorias y auto-

inmunes, la eritrosedimentación y la proteína C reactiva suelen ser normales¹⁻⁵. Otros hallazgos inespecíficos son: aumento variable de amilasa y lipasa (generalmente leve a moderado), anemia de enfermedades crónicas, eosinofilia variable y aumento de inmunoglobulina E en el 20 al 40%^{1-5,11}. Los niveles de complemento generalmente están normales cuando existe compromiso pancreático, pero puede observarse hipocomplementemia hasta en un 25% de pacientes con compromiso submaxilar, pulmonar, aórtico, y es considerado un marcador de actividad en la afectación renal¹⁻³. Existe hipergammaglobulinemia policlonal en más del 60% de los casos¹⁻⁵.

En el CP puede haber anemia leve o trombocitosis reactiva, aumento de transaminasas y enzimas de colestasis, y elevación leve de amilasa y lipasa (35%)⁹. Solo el 5% de los pacientes presentan pancreatitis aguda^{6,7}.

IgG4 sérica

Es el isotipo de inmunoglobulina G menos abundante (menos del 5% en pacientes sanos)¹⁻³. Su estructura consiste en 2 cadenas pesadas y 2 ligeras. A diferencia de otros subtipos, los puentes disulfuro que unen las 2 cadenas pesadas son inestables¹. Esto permite la separación y recombinación aleatoria con fragmentos de otras moléculas de IgG¹⁻³. La formación de nuevas moléculas bivalentes le permite actuar como anticuerpos con dos especificidades de unión a antígenos diferentes, pero sin capacidad de intercambio de antígenos o formación de complejos inmunes como lo hacen los otros subtipos de IgG (IgG1, IgG2 e IgG3)¹⁻⁵. Se consideran normales los valores menores a 140 mg/dl^{13,14}.

En 2007, un estudio comparó los niveles de IgG total e IgG4 entre 45 pacientes con PAI y 135 pacientes con CP¹³. Los autores encontraron niveles elevados de IgG total en el 42% de casos de PAI frente al 5% en CP, y de IgG4 ≥ 140 mg/dl en el 76% de los pacientes con PAI (media 550 ± 98 mg/dl) versus el 10% en CP (media 70 ± 9 mg/dl, OR: 37)¹³. Al elevar el punto de corte a 280 mg/dl solo el 1% de los pacientes con CP tenían niveles elevados, frente al

53% en PAI²⁷. Un estudio prospectivo también concluyó que niveles ≥ 280 mg/dl mostraron mayor especificidad (E) para distinguir ER-IgG4 de otras patologías inflamatorias y neoplásicas (E 96,2%, valor predictivo negativo [VPN] 97,7%, y sensibilidad [S] del 56,9%)¹⁴. Un metaanálisis reciente concluyó que un valor de corte de IgG4 sérica de 135 a 144 mg/dl tiene una S del 87% y una E del 83% para el diagnóstico de ER-IgG4¹⁵. Cuando se utilizó un valor de corte de 280 mg/dl, la S combinada disminuyó al 63%, pero la E fue del 95%¹⁵. Este trabajo incluyó un número modesto de estudios, pero reflejó una heterogeneidad significativa respecto a los valores que deben considerarse positivos. Por lo tanto, aunque este marcador tiene valor en un contexto clínico adecuado, su performance diagnóstica es modesta¹³⁻¹⁵. También se han encontrado concentraciones elevadas de IgG4 sérica en otras enfermedades mediadas por esta molécula —glomerulonefritis membranosa, púrpura trombótica trombocitopénica, pénfigo foliáceo— y en procesos linfoproliferativos, enfermedades respiratorias crónicas, colangitis esclerosante primaria, colangiocarcinoma, dermatitis atópica, enfermedades parasitarias, entre otras^{1-3,13-15}. Sin embargo, en estos procesos los valores suelen ser inferiores a 280 mg/dl¹³⁻¹⁵.

Es necesario enfatizar que del 20 al 30% de los pacientes con ER-IgG4 tienen niveles séricos normales de esta IgG^{1,14,15}. Algunos autores creen que puede deberse al compromiso de pocos órganos o a enfermedad avanzada y fibrótica, a la variabilidad de criterios aplicados en las distintas series, a diferencias étnicas y geográficas, o al método inmunológico empleado en su detección^{1-3,14-16}. Otra posibilidad de falsos negativos es el fenómeno de prozona¹⁷⁻¹⁹. Los ensayos de nefelometría para IgG4 son propensos a error en presencia de exceso de antígeno, pudiendo subestimar la concentración debido a que no se produce floculación^{17,18}. La dilución adecuada de la muestra de suero durante el proceso de ensayo evitaría este efecto¹⁷.

Por todo lo mencionado, este método carece de peso específico para diferenciar de manera aislada ER-IgG4 y CP.

Identificación de plasmoblastos circulantes

La fisiopatogenia de ER-IgG4 no ha sido dilucidada completamente¹⁻³. Se ha postulado que en individuos genéticamente susceptibles un disparador ambiental o un microorganismo podrían provocar alteraciones en la presentación de autoantígenos, defectos en la inmunidad innata y pérdida de la tolerancia inmunológica¹. Esto produciría un desbalance entre linfocitos T *helper* (Th) 1 y 2 con un aumento de la respuesta de estos últimos^{1,2}. Los Th2 activados secretan interleucina (IL) 5, responsable de la eosinofilia periférica y tisular, e IL-13, que estimula la proliferación de células B y plasmocitos productores de IgG e IgE^{1,2}. Este proceso induce la respuesta de células T reguladoras (Treg, CD25+ FoxP3+) convencionales y de memoria productoras de IL-10^{3,20,21}. Esta IL es responsable del cambio a la subclase IgG4 en las células B y de la producción de factor de crecimiento transformante β , que estimula la participación de fibroblastos^{1,3}. Todo esto genera infiltración de células plasmáticas, eosinófilos y fibroblastos, provocando el daño tisular¹⁻³. Por otro lado, los linfocitos Th foliculares inducen el desarrollo de centros germinales en los ganglios linfáticos, la generación de plasmoblastos (PB) secretores de IgG4 y células plasmáticas de larga vida^{21,22}. A partir de

estos conocimientos se ha avanzado en la investigación del rol de los PB en la enfermedad²¹.

La concentración de PB circulantes puede analizarse por citometría de flujo detectando diferentes marcadores presentes en su superficie^{21,22}. Su determinación ha demostrado utilidad como biomarcador, ya que aumentan cuando la enfermedad está activa (incluso en presencia de IgG4 sérica normal), disminuyen drásticamente cuando los pacientes responden a rituximab y se elevan en las recaídas^{21,22}. Sin embargo, la disponibilidad de esta técnica limita su uso en la práctica diaria.

No suelen encontrarse PB en sujetos sanos, a excepción de niveles bajos y transitorios luego de vacunación o algunos procesos infecciosos²¹. Sin embargo, pueden hallarse en otras enfermedades inflamatorias, autoinmunes y en procesos hematológicos²².

Hasta el momento no se ha analizado la concentración en poblaciones seleccionadas con CP²¹.

Marcadores tumorales

Múltiples investigaciones han evaluado la utilidad de estos marcadores para cribado y diagnóstico del CP^{9,10}. El más estudiado es el antígeno sérico del cáncer 19-9 (CA19-9)^{9,23}. En el 10% de las personas (con genotipo negativo de Lewis) no es un marcador útil⁹. En pacientes asintomáticos la S y la E presentan gran variabilidad (70 a 92% y 68 a 92%, respectivamente)²³. Debido a su baja S, las guías de expertos no lo recomiendan como método de cribado de CP, aunque sí es de utilidad para el seguimiento de los pacientes intervenidos quirúrgicamente⁹.

La S es muy baja en tumores pequeños^{9,23,24}. Asimismo, puede encontrarse elevada en pancreatitis aguda y crónica, cirrosis hepática, colangitis, coledocistitis, tumores neuroendocrinos del páncreas, cáncer biliar o hepatocelular, entre otras patologías^{23,25}. Incluso en pacientes sintomáticos, el valor de corte de 37 UI/ml solo permitiría discriminar CP de enfermedad benigna con una S y E del 77 y del 87%, respectivamente, y valor predictivo positivo [VPP] del 72%¹³. El CA19-9 se encuentra elevado en el 27% de pacientes con PAI¹³. Un valor de corte más elevado (100 UI/ml) aumenta la E para CP (71% CP versus 9% en PAI)¹³. Sin embargo, no hay nivel de CA19-9 (incluso > 10.000 UI/ml) que pueda verse exclusivamente en pacientes con CP^{13,23}. Por tanto, deben considerarse estas limitaciones a la hora de solicitar este marcador para diferenciar ambas patologías.

Autoanticuerpos

No existen Ac específicos ni suficientemente sensibles asociados a ER-IgG4¹⁻³. Se ha reportado la asociación de Ac anti-lactoferrina, anti-anhidrasa carbónica II, Ac anti-proteína fijadora de plasminógeno e inhibidor de la secreción pancreática de tripsina con PAI, pero su valor en la práctica clínica es incierto^{26,27}.

Los Ac IgG4 pueden unirse a la región Fc de IgG produciendo un factor reumatoide (con papel patogénico incierto) presente hasta en el 20% de los pacientes¹⁻³. También pueden observarse Ac antinucleares (generalmente títulos bajos) y se ha descrito anti-Ro/SSA y anti-La/SSB en pacientes con ER-IgG4^{1,2}. Sin embargo, su presencia obliga a descartar síndrome de Sjögren^{1,3}. La presencia de Ac anti-microsomales y anti-músculo liso puede evidenciarse en esta

enfermedad, pero no se ha podido esclarecer si se trata de una asociación con hepatopatías autoinmunes²⁷.

La presencia de Ac anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) obliga a descartar vasculitis necrosante²⁸. El hallazgo de anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP y crioglobulinas debe alertar de la posibilidad de otra enfermedad sistémica en el contexto clínico adecuado²⁸.

La presencia de Ac en ER-IgG4, hasta el momento, carece de utilidad diagnóstica y no permite diferenciar esta enfermedad del CP^{20,23}.

Diagnóstico por imágenes

La PAI-IgG4 puede presentar 3 patrones: difuso, focal o multifocal^{1-3,28}. El difuso, conocido como «páncreas en salchicha», es el más frecuente¹⁻³. Se caracteriza por aumento homogéneo del tamaño glandular y pérdida del contorno lobulado¹⁻⁵. Se asocia frecuentemente a CE-IgG4^{1,27-29}. Una de las claves para diferenciar esta enfermedad de CP es encontrar alteraciones en otros órganos^{1-5,12,29}. A nivel renal, por ejemplo, en ER-IgG4 se pueden observar lesiones nodulares corticales uni o bilaterales, agrandamiento difuso cortical bilateral y/o afectación de la pelvis renal^{1-3,29,30}. En el retroperitoneo suele presentar tumefacción rodeando la aorta abdominal (periaortitis) y sus ramas, y envolver los uréteres y la pelvis renal ocasionando hidronefrosis^{1-3,31}. La mesenteritis esclerosante puede también confundirse con linfoma, fibromatosis y tumores neuroendocrinos desde el punto de vista radiológico^{1,2,30}.

Mientras que el CP infiltra vasos y órganos, la ER-IgG4 los rodea y engloba^{31,32}. Sin embargo, esta diferencia puede generar dudas cuando ambas enfermedades se encuentran en estadios avanzados³¹.

Ultrasonografía (US) abdominal convencional y contrastado

La US convencional continúa siendo de elección en el estudio inicial de la patología pancreática^{30,31}. La presencia de una masa hipocogénica a nivel cefálico y la dilatación de los conductos pancreático y biliar sugieren CP^{32,33}. En la afectación de cuerpo y cola se dificulta la visualización por la falta de dilatación biliar y la presencia de gas en estómago y colon transversal³³. La S y la E de este estudio también dependen de la experiencia del operador, del estadio de la enfermedad y del hábito constitucional del paciente^{31,33}. Por estos motivos su precisión diagnóstica en CP es controvertida y la S oscila entre el 50 y el 90%³⁰⁻³³. El contraste mejora la visualización, permitiendo en algunos casos diferenciar tumores focales sugestivos de malignidad de lesiones fibroinflamatorias³¹⁻³³.

La PAI-IgG4 exhibe un aumento difuso del tamaño glandular, reducción de la ecogenicidad y disminución del conducto pancreático por compresión del parénquima afectado³¹. La administración de contraste revela realce homogéneo o inhomogéneo (según el grado de fibrosis y adelgazamiento de los vasos pancreáticos por la infiltración linfocítica) moderado a intenso en la fase precoz, con un lavado lento y progresivo^{1,31}. El contraste adquiere gran utilidad para diferenciar el patrón focal y multifocal de PAI del CP³¹.

Las principales diferencias ecográficas entre estas dos entidades se resumen en la [tabla 3](#).

La US abdominal es un método de primera imagen aceptable pero no aporta seguridad diagnóstica³¹⁻³³.

Elastografía convencional y ecoendoscópica

Los nuevos equipos, las técnicas de segunda generación, el método endoscópico y los programas informáticos han mejorado los resultados de este estudio disminuyendo los sesgos de interpretación^{34,35}. Sin embargo existen pocos trabajos en este campo y con número limitado de casos³⁵⁻⁴⁰. Los estudios elastográficos han mostrado resultados inconsistentes con respecto a la dureza de las lesiones pancreáticas asociadas específicamente con PAI⁴¹. Por otra parte, un estudio informó una S del 100% y una E del 67% para la detección de tumores pancreáticos³⁶.

Otro estudio con elastografía ecoendoscópica incluyó 130 pacientes consecutivos con lesiones pancreáticas sólidas y 20 controles sanos y definió 4 patrones elastográficos diferentes: homogéneo verde (controles sanos), heterogéneo predominantemente verde (principalmente lesiones inflamatorias y ausente en CP), heterogéneo predominantemente azul (adenocarcinomas y otras neoplasias) y un patrón homogéneo azul (solo en tumores neuroendocrinos)³⁹. Los autores concluyeron que un patrón predominantemente verde, homogéneo o heterogéneo, excluye malignidad con alta precisión³⁷. La S, la E, el VPP, el VPN y la precisión global de la elastografía endoscópica para el diagnóstico de malignidad fueron del 100, del 85,5, del 90,7, del 100 y del 94%, respectivamente³⁷. Sin embargo, otros estudios previos con menor número de pacientes obtuvieron una S similar pero una E claramente menor (60-70%)^{38,39}.

Un metaanálisis que incluyó siete estudios y 752 pacientes reveló S global del 97% y E del 76%⁴⁰.

Por lo tanto, esta técnica puede complementar a la clínica y a otros estudios por imagen en centros que cuenten con personal y equipos idóneos, permitiendo fundamentalmente excluir malignidad y facilitando la obtención de biopsias^{35,42}.

Ultrasonografía endoscópica (USE)

Esta herramienta ofrece mayor resolución del parénquima pancreático respecto a la US convencional⁴³. Ha demostrado mayor rendimiento diagnóstico que la tomografía por emisión de positrones (PET-TC), la tomografía computarizada (TC) y la US abdominal para reconocer los tumores pancreáticos en estadios iniciales (S 99% frente al 55% para la TC)^{43,44}. Tiene la desventaja de ser una técnica invasiva, aunque con baja tasa de complicaciones (1 a 3%)⁴⁴. En PAI 1 permite visualizar el aumento hipocogico difuso o focal de la glándula y las linfadenopatías peripancreáticas⁴¹. En el patrón focal, a diferencia del CP, suelen observarse manchas hiperecicas dentro de la masa por infiltración linfocítica y compresión de los conductos^{1-3,40,41}. A pesar de estos sutiles cambios que no siempre están presentes, no existen características específicas para diferenciar PAI del CP.

Si se agrega contraste, las lesiones de PAI pueden ser homogéneamente hipervascularizadas, mientras que el CP es principalmente hipovascular ([tabla 3](#))⁴¹.

La mayor ventaja del USE es la posibilidad de guiar la punción-biopsia⁴³⁻⁴⁵.

Tabla 3 Características ultrasonográficas diferenciales entre pancreatitis autoinmune tipo 1 y cáncer de páncreas

	Pancreatitis autoinmune difusa	Cáncer de páncreas
US convencional	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoecoico con aumento de volumen • Agrandamiento difuso, en «salchicha» • Conducto pancreático disminuido • Rodea los vasos y órganos, no infiltra 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoecoico • Márgenes mal definidos • Dilatación del Wirsung • Infiltración vascular • Metástasis
Doppler	<ul style="list-style-type: none"> • No se detectan vasos tumorales 	<ul style="list-style-type: none"> • No se detectan vasos tumorales
US con contraste	<ul style="list-style-type: none"> • Realce moderado o marcado • Inhomogéneo en fase precoz • Lavado del contraste lento y progresivo 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor poco vascularizado • Vasos marginales al tumor
US endoscópica	<ul style="list-style-type: none"> • Agrandamiento hipoecoico difuso o masa hipoecoica irregular focal con o sin linfadenopatía peripancreática 	<ul style="list-style-type: none"> • Manchas hiperecoicas dentro de la masa por la compresión de los ductos pancreáticos

US: ultrasonografía.

Tomografía computada con contraste intravenoso

Permite visualizar el páncreas y la extensión del proceso inflamatorio o neoplásico^{32,42}.

En PAI difusa se visualiza el «páncreas en salchicha» con «signo del halo» o «falsa cápsula», hipodensidad que aparece en fase tardía rodeando la glándula y que permite diferenciarla del linfoma¹⁻³. El conducto suele verse irregular y estenótico por inflamación circundante^{1-3,33}. El patrón focal suele ser hipodenso en fase temprana e isodenso en la tarde, comportamiento similar al CP^{1,32,33}. En este caso cobran mayor valor los hallazgos extrapancreáticos¹⁻³.

La TC es de gran utilidad ante la sospecha de CP por su amplia disponibilidad y experiencia en la interpretación de resultados. Tiene una S > 90% y una E del 99%^{32,33,45,46}. La mayor limitación es la menor S para lesiones tempranas y tumores menores de 2 cm³⁰. Estos valores mejoran con la tomografía helicoidal trifásica⁴⁷. El protocolo para páncreas incluye una fase arterial con máximo realce de la aorta a los 30s, una fase «pancreática» con mayor contraste entre el tumor y el parénquima a los 40s, y una fase venosa portal con realce máximo del hígado entre los 60 y 70s⁴⁷. Las fases arterial y venosa contribuyen a la estadificación valorando el compromiso vascular, y la fase venosa portal permite identificar metástasis hepáticas⁴⁷. El CP se visualiza como masa mal definida e hipodensa respecto al resto de la glándula, con patrón heterogéneo y bordes espiculados^{30,32,46-48}. Sin embargo, tumores pequeños y de bajo grado pueden verse isodensos respecto al parénquima normal y requieren signos secundarios para su reconocimiento (desaparición ductal focal, dilatación ductal distal, atrofia parenquimatosa distal, deformidad del contorno pancreático)⁴⁶⁻⁴⁸. En fase tardía presenta aumento heterogéneo de intensidad y realce periférico, y pueden verse hebras peripancreáticas que se extienden al tejido adiposo circundante^{32,33,46-48}. A diferencia de la PAI, el conducto suele tener contornos lisos, con estenosis o amputación focal en el sitio del tumor y dilatación pre-obstruccion^{30,31,46-48}. La doble dilatación de los conductos pancreático y biliar está presente en el 70% de los casos de CP de localización cefálica, pero no es patognomónica y puede verse en pancreatitis crónica³¹. Además, suele evidenciarse infiltración desorganizada de las paredes vasculares y de los órganos vecinos que puede ser indistinguible

de los casos de PAI con extensa inflamación de tejidos peripancreáticos^{45,46}.

Colangiopancreatorresonancia (CPR)

Es una técnica útil para demostrar alteraciones anatómicas de vía biliar y conductos pancreáticos.

Los hallazgos son similares a la TC pero puede aportar información diferencial del compromiso biliar en pacientes con colecistitis y/o CE-IgG4^{1-3,28}. Un estudio retrospectivo que incluyó 162 pacientes (47 con CE-IgG4, 73 con colangitis esclerosante primaria [CEP] y 42 con hepatopatías autoinmunes) analizó los hallazgos de CPR en conductos biliares, hígado, páncreas y otros órganos⁴⁹. Los autores mostraron que la CE-IgG4 se asoció significativamente con engrosamiento contiguo de los conductos biliares intra y extrahepáticos, anomalías del parénquima pancreático, alteraciones renales y engrosamiento de la pared de la vesícula biliar⁴⁹. El grosor de la pared del conducto biliar común fue significativamente mayor en CE-IgG4 (media de 3 mm) respecto a CEP (1,89 mm) y al grupo de enfermedad hepática autoinmune (1,80 mm)⁴⁹. Sin embargo, no encontraron significación estadística entre los tres grupos respecto a la ubicación o longitud de las estenosis del conducto biliar extrahepático, las linfadenopatías abdominales o la fibrosis retroperitoneal⁴⁹.

En un estudio que comparó CPR con la colangiopancreatorresonancia retrógrada endoscópica (CPRE) para detectar CP, la S de la CPRE fue del 84% y la E del 97%, equiparables a las de la CPRE, que fueron del 70 y del 94%, respectivamente⁵⁰. Los tumores cefálicos del páncreas pueden ocasionar también obstrucción del conducto biliar común^{9,10}. Si se sospecha CP, la valoración requiere que se agreguen imágenes en T1 eco de gradiente y T2 con administración de contraste^{9,27,30,50}. El CP se presenta característicamente hipointenso en T1 respecto al parénquima normal^{30,50}. Puede observarse ensanchamiento difuso, segmentario o focal del páncreas, con retraso en el realce o hipoatenuación⁵⁰.

Colangiopancreatorresonancia retrógrada endoscópica

Algunos estudios han mostrado que la CPRE, la CPR y la USE permiten una adecuada visualización de las estenosis biliares^{34,40,45}. La CPRE asociada al USE arrojó mejores resultados en el diagnóstico diferencial entre enfermedad

benigna y maligna, pero este último es un método de menor disponibilidad^{34,40,45}.

Los hallazgos de PAI en la CPRE son: estenosis mayor a 1/3 de la longitud del conducto pancreático, ausencia de dilatación proximal al sitio de estenosis, múltiples zonas estenóticas, y ramas secundarias que emergen desde el segmento estenosado²⁸. El conducto biliar se afecta concomitantemente en el 20 al 80% de los pacientes^{28,30}. Se han descrito 4 patrones de afectación biliar en CE-IgG4²⁸. El tipo 1 involucra la zona distal del conducto biliar común, y entre los diagnósticos diferenciales debe incluirse el CP, el colangiocarcinoma distal y la afectación secundaria a pancreatitis crónica²⁸. Algunos expertos han planteado que, a diferencia del colangiocarcinoma o CP, la CE-IgG4 no suele presentar dilatación preestenótica^{28,31}.

Tomografía por emisión de positrones (PET/TC) con 18F-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG)

Esta técnica permite valorar el compromiso extrapancreático⁵¹. Un estudio prospectivo que evaluó con PET/TC a 35 pacientes con ER-IgG4 demostró afectación multiorgánica en el 97%, y en el 71% se evidenció participación de al menos un órgano que no se había objetivado por examen físico, US y TC⁵². Los autores detallaron que en ER-IgG4 existe una imagen y patrón específicos que incluyen una captación elevada de 18F-FDG en páncreas y glándulas salivales, lesiones parcheadas en la región retroperitoneal y paredes vasculares, y afectación multiorgánica que no puede interpretarse como metástasis⁵². En siete casos, los nuevos hallazgos en la PET/TC permitieron reelegir el sitio de la biopsia por lesiones más accesibles, como ganglios linfáticos periféricos y glándulas submandibulares⁵². Además, demostraron que luego de 2 a 4 semanas de tratamiento con 40 mg de prednisona por día el 72% mostraron una remisión completa y los restantes una disminución en la captación de 18F-FDG > 80%⁵². Otro estudio que evaluó la utilidad de la PET/TC en 26 pacientes con ER-IgG4 mostró que todos los pacientes tenían dos o más órganos afectados, con valores medios del valor de captación estandarizado (SUV) de 4,14 (rango 0,30 a 8,78)⁵³. Describieron también que 11 pacientes habían sido erróneamente diagnosticados de tumores submandibulares, CP, pancreatitis, fibrosis intersticial pulmonar, fibrosis retroperitoneal o vasculitis sistémica antes de la PET-TC⁵³. En un estudio reciente de casos y controles, con el objetivo de evaluar la utilidad de PET/TC para el diagnóstico de PAI y la exclusión de CP, se incluyeron 53 pacientes con sospecha de PAI que tuvieron una PET/TC antes del tratamiento, y se compararon con la PET/TC de 61 pacientes con CP⁵⁴. Los investigadores encontraron diferencias significativas en la morfología de captación tumoral pancreática, SUV, características de textura del tumor primario y en el número y ubicación de focos extrapancreáticos entre ambos grupos⁵⁴. Utilizando un modelo de predicción, el área bajo la curva de receptor-operador fue de 0,95 ($p < 0,0001$), con S, E, VPP y VPN del 90,6, del 84,0, del 87,9 y del 87,5%, respectivamente, en la diferenciación entre PAI y CP⁵⁴. Por lo tanto, los autores concluyeron que la PET/TC ofrece una alta sensibilidad para diferenciar PAI de CP y que los focos inflamatorios sistémicos ayudan a confirmar el diagnóstico de PAI en pacientes que no han iniciado terapia con glucocorticoides⁵⁴.

Los estudios mencionados concluyen que es una herramienta útil para el diagnóstico diferencial de ER-IgG4, para evaluar compromiso sistémico, guiar la biopsia y monitorizar la respuesta al tratamiento⁵²⁻⁵⁴.

El rol de la PET/TC en CP es controvertido. Su S y su E se han reportado entre 73-94% y 60-89%, respectivamente^{6,9,55}. A pesar del mayor uso en patologías malignas, se desconoce si aporta más información que la que se obtiene con una TC helicoidal trifásica en un paciente con sospecha de CP^{6,9}. Existen estudios a favor y en contra de una mayor S de la PET/TC para diagnosticar pequeñas lesiones metastásicas, con un límite de resolución cercano a 8 mm, similar al de la TC⁵⁵. Otro falso negativo incluye la hiperglucemia⁵¹⁻⁵⁶.

Recientemente se ha publicado un estudio británico multicéntrico que evaluó la utilidad de sumar la PET/TC a la TC en 550 pacientes con sospecha de CP, y en función de sus resultados los autores concluyen en favor del uso más extensivo de esta técnica⁵⁵. La S, la E, el VPP y el VPN de realizar ambos métodos superaron ligeramente a los de la TC como único método diagnóstico⁵⁵. Las razones de probabilidad incrementales demostraron que la PET/TC mejoró significativamente la precisión diagnóstica en todos los escenarios ($p < 0,0002$), cambió correctamente la estadificación del CP en 56 casos ($p = 0,001$) e influyó en el tratamiento en el 45% de los pacientes⁵⁵. Asimismo, permitió detener la resección en el 20% de los pacientes que debían someterse a cirugía⁵⁵. Sin embargo, los autores asumen que el beneficio de la PET/TC fue limitado en pacientes con pancreatitis crónica u otros tumores pancreáticos⁵⁵. A la luz de los resultados expresados, se consideró que la PET/TC era solo más coste-efectiva para el subgrupo de pacientes con sospecha de CP que se consideraban erróneamente reseables^{55,56}.

En conclusión, a pesar de algunos resultados prometedores, esta herramienta es costosa y de disponibilidad limitada. Por otro lado, su verdadera aplicabilidad en la práctica clínica diaria y su capacidad para medir actividad y decisiones terapéuticas requieren aún mayor estudio^{5,51}. Por este motivo, las guías de consenso vigentes de ER-IgG4 advierten que su uso no puede ser estandarizado ni generalizado, y, por lo tanto, su utilidad debe ser evaluada en cada caso particular por los médicos tratantes^{5,51}.

Respuesta terapéutica

Numerosos estudios han demostrado que la PAI responde al tratamiento con prednisona con recuperación casi completa, a excepción de casos muy avanzados donde la respuesta es parcial^{1-3,5}. En pacientes con alta sospecha de PAI la respuesta terapéutica a glucocorticoides se considera un criterio diagnóstico HISOrt (histología, imágenes, serología, otros órganos involucrados, respuesta al tratamiento)⁵⁶. Generalmente existe remisión radiológica a las 2 semanas de tratamiento óptimo (prednisona 40 mg/día)⁵⁶. En casos de alta sospecha de enfermedad inflamatoria se ha recomendado controlar la imagen en 8-12 semanas para valorar la respuesta completa^{11,56}. Sin embargo, cuando exista sospecha de malignidad, la ausencia de mejoría terapéutica a las 2 semanas obliga a descartar formalmente esta etiología⁵. Los pacientes con CP pueden presentar un alivio transitorio de los síntomas durante el ensayo de esteroides debido a la reducción de la inflamación

peritumoral⁵⁶. Por este motivo la respuesta se evalúa con métodos de diagnóstico por imágenes buscando la resolución de la masa pancreática^{1-3,56}.

Anatomía patológica

Importancia del estudio histológico

Aunque se han propuesto criterios «diagnósticos» para ER-IgG4^{57,58} (fig. 1), tal como ocurre en otras enfermedades autoinmunes e inflamatorias, su mayor utilidad radica en clasificar pacientes para ensayos científicos y no reemplazan el juicio clínico⁵. La evaluación clínica, analítica y radiológica a menudo son insuficientes para distinguir entre ER-IgG4 y CP^{1,2,5,58}. Por este motivo, las pautas del consenso internacional ER-IgG4 recomiendan fuertemente (acuerdo del 94% de expertos) realizar la confirmación histológica siempre que sea posible^{5,58}.

También es preciso aclarar que la biopsia ofrece algunas dificultades, y que carece de valor intrínseco de certeza si no se correlaciona con los demás estudios^{5,29}. El rendimiento del procedimiento depende de la calidad de la muestra, del sitio seleccionado, de la vía de obtención, del procesamiento y de la interpretación de los resultados^{4,29,58,59}. El VPN de la biopsia en ER-IgG4 es más bajo que en CP^{6,58}.

Se han propuesto estrategias para distinguir PAI-IgG4 del CP (fig. 2), estratificando a los pacientes en función de los hallazgos radiológicos en 3 grupos: 1) imagen altamente sugestiva de PAI; 2) indeterminado (lesiones focales, multifocales, o difusas avanzadas con invasión

peripancreática), y 3) imagen altamente sugestiva de CP⁵⁹. Aunque la confirmación histológica es deseable en todos los escenarios, en pacientes del grupo 1 que presenten riesgos y contraindicaciones absolutas, inaccesibilidad, o negativa del paciente a la biopsia, y que además tengan otros órganos afectados sugestivos de ER-IgG4 y/o niveles de IgG4 sérica elevados, y/o PB elevados y marcadores tumorales negativos (teniendo en cuenta las limitaciones de estos métodos), podría iniciarse terapia esteroidea (prednisona 40 mg/día) y evaluar respuesta terapéutica con TC o CPR a las 2 semanas. Si existiera respuesta, se puede considerar el diagnóstico de PAI con un seguimiento estrecho del paciente. Sin embargo, a pesar de poder diagnosticar PAI, no se podrá establecer un diagnóstico definitivo de ER-IgG4 si no se confirma histológicamente en páncreas u otro tejido. En los otros 2 grupos se debe descartar malignidad con el estudio histológico e inmunohistoquímico^{1-6,29,57-59}.

Obtención de la muestra

Las características morfológicas más sugestivas de ER-IgG4 en el tejido pancreático requieren que la muestra preserve la arquitectura glandular^{4,29,58}. Por este motivo no se sugiere realizar biopsias con aguja fina (PAAF) para diagnosticar ER-IgG4^{5,58}.

La estrategia de obtención de una biopsia pretratamiento (cirugía u oncológico) es cada vez más frecuente ante la sospecha de CP, principalmente si se trata de un paciente con una lesión avanzada o que requerirá neoadyuvancia^{6,9}. En este caso la PAAF guiada por US o TC tiene una S del 80-90% y una E cercana al 100%⁵⁹. Tiene las ventajas de ser una

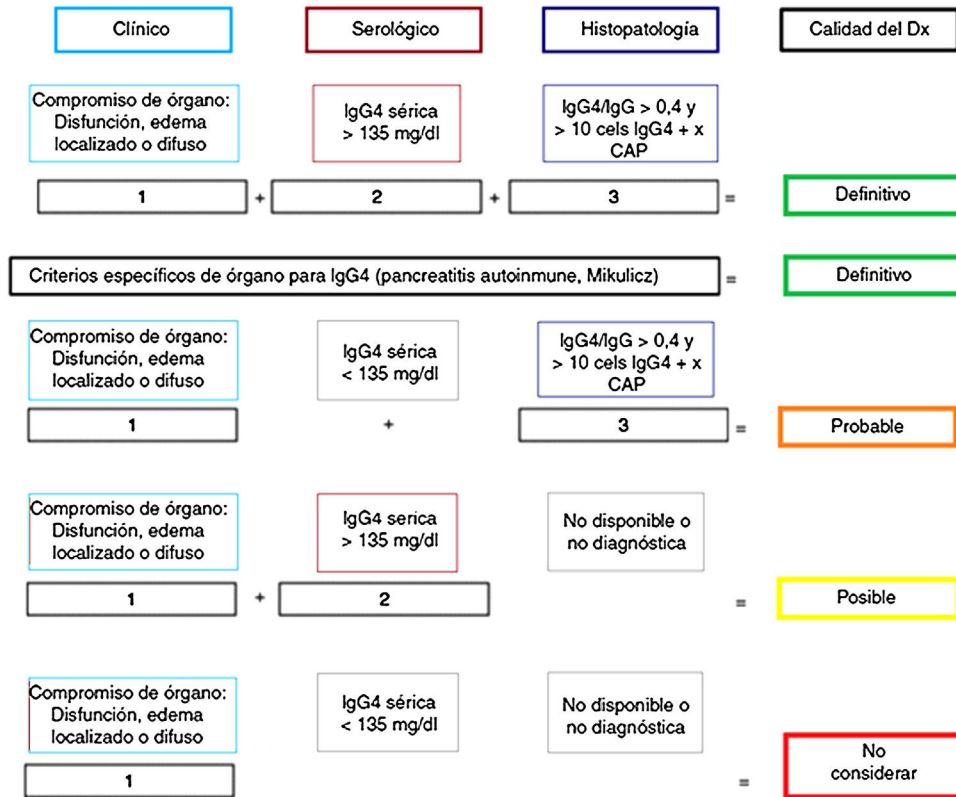


Figura 1 Certeza del diagnóstico de ER-IgG4 según criterios diagnósticos de Umehara. Adaptado de Ardila-Suarez et al.⁵⁸.

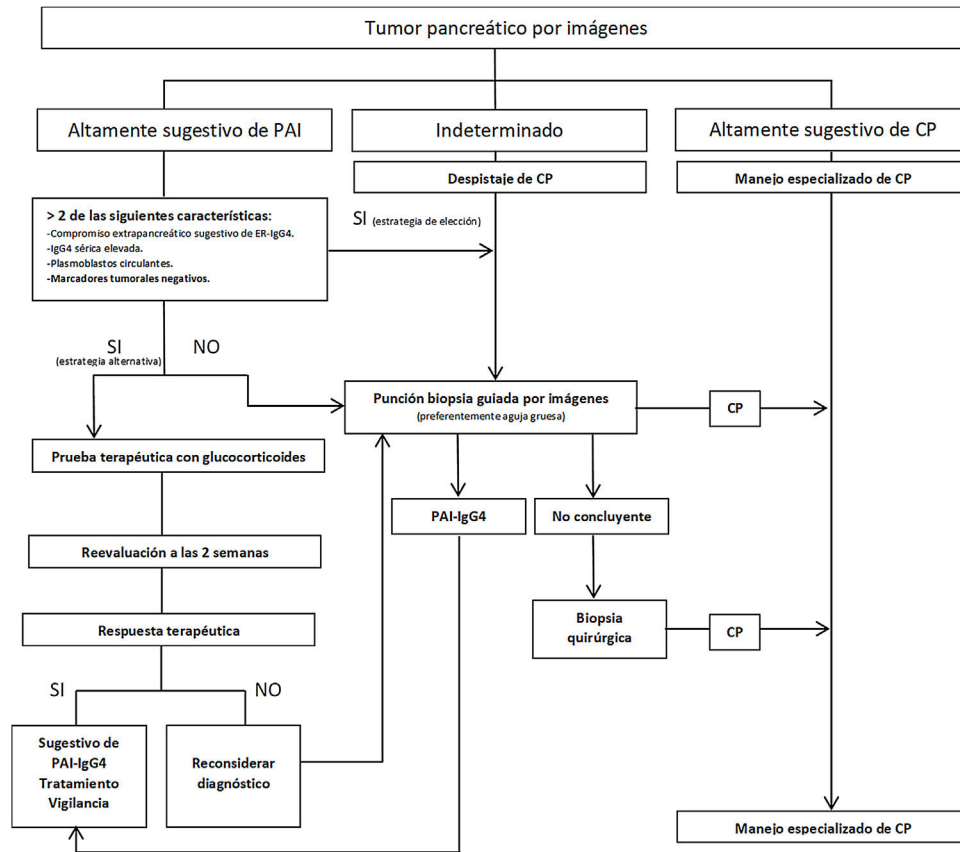


Figura 2 Algoritmo de manejo.

CP: cáncer pancreático; PAI: pancreatitis autoinmune.

técnica de amplio uso (operadores más experimentados), más económica y no requiere sedación^{59,60}.

La necesidad de una biopsia en un paciente con una lesión resecable de inicio permanece bajo discusión, ya que si la misma es negativa, no elimina la necesidad de una cirugía en un paciente con alta sospecha de CP y existiría un potencial riesgo de diseminación al peritoneo^{6,9}. Se plantea que la PAAF guiada por USE transduodenal tiene una S del 90% y una E del 96%, y al no atravesar el peritoneo disminuiría el riesgo de diseminación⁶⁰. Sin embargo, esta técnica obtiene predominantemente células aisladas, lo que dificulta el diagnóstico de tumores bien diferenciados o con marcada desmoplasia⁶⁰. Por este motivo, siempre que anatómicamente sea posible, en centros con disponibilidad y experiencia se prefiere la biopsia de aguja gruesa (tru-cut) ecoendoscópica o percutánea, cuya tasa de complicaciones es muy similar a la de la biopsia por aguja fina (alrededor del 2%) y tiene la ventaja de requerir menor número de punciones durante el procedimiento^{6,9,59,60}.

Por otra parte, en PAI, la PAAF ha mostrado una S de 36% y una E del 33%, frente a la biopsia con aguja gruesa, que alcanzó en algunos estudios una S y una E del 100% cuando se tomó por USE de una lesión altamente sugestiva^{5,44,45,57,59}. La biopsia tru-cut con aguja 19G puede realizarse también guiada por TC o US convencional^{5,44,45}.

Surgen también dificultades cuando las muestras evidencian pancreatitis crónica inespecífica, debido a que estos

cambios pueden corresponder a un área de la vecindad de un CP o PAI^{1-3,5,59}. En estos casos, o en escenarios dudosos (evolución clínica atípica, ausencia de afectación de otros órganos, ausencia de halo periférico en la masa, morfología ductal inespecífica, niveles normales de IgG4, etc.) puede ser necesario repetir la punción u obtener biopsias quirúrgicas a través de videolaparoscopia exploradora, evitando una duodenopancreatectomía innecesaria si no existe clara sospecha de CP^{1,5,12,29,56,59}. Las biopsias intraoperatorias por congelación pueden ser difíciles de interpretar debido a la intensa reacción desmoplásica que puede observarse a menudo en ER-IgG4, confundiendo el diagnóstico con CP^{1,4,12,29,57,59}.

Hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos

Los hallazgos histológicos de PAI-IgG4 son: infiltrado linfoplasmocitario denso (S 100%, E 17%) con células plasmáticas positivas para IgG4, en un contexto de fibrosis con patrón estoriforme (S 31%, E 100%) y flebitis obliterante (S 54%, E 100%)^{1-5,57,58}. Otros hallazgos posibles son: fibrosis no estoriforme (S 91%, E 82%), flebitis no obliterante e infiltrado leve a moderado de eosinófilos (S 43%, E 100%)^{4,57,58}. Se requieren más de 10 células plasmáticas IgG4+ por campo de alto poder (CAP) para muestras obtenidas por punción, y más de 50 células IgG4+ CAP para muestras quirúrgicas^{4,57,58}. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la fase evolutiva de la enfermedad puede condicionar los resultados⁵⁷.

La enfermedad pancreática con fibrosis retroperitoneal significativa a menudo se diagnostica tardíamente y puede mostrar una fibrosis paucicelular⁵⁷. Por este motivo algunos investigadores postulan que una relación de IgG4:IgG en células plasmáticas de más del 40% es altamente sugestiva cuando está respaldada por características clínicas e imagenológicas^{4,29,57,58}.

La mera presencia de células IgG4+ en otros tejidos sin los hallazgos histológicos compatibles tampoco es suficiente para el diagnóstico, ya que puede observarse en otras patologías: diverticulitis, vasculitis ANCA, enfermedad de Castleman multicéntrica^{4,58}. El CP también puede ser infiltrado por células plasmáticas IgG4+ en diversos grados, y este fenómeno también se puede observar en otras neoplasias y en los ganglios linfáticos regionales^{4,29,57}. En estos casos la infiltración suele ser parcheada y no está asociada con otras características histológicas de ER-IgG4¹⁻⁴. La discusión sobre si los casos informados como CP sincrónico y ER-IgG4 representan una asociación verdadera, si los hallazgos de células IgG4+ en las zonas vecinas al CP son un epifenómeno, o si la asociación es mera coincidencia, permanece incierta^{1-5,29,58}. Por lo tanto, en los casos dudosos es apropiado obtener más tejido. Si al menos dos de las tres características básicas de ER-IgG4 están presentes junto al aumento significativo en células IgG4+ o IgG4/IgG > 40%, el diagnóstico de ER-IgG4 puede ser realizado^{1-4,29}. Si no se cumplen esas condiciones, el diagnóstico es probable y necesita evidencia adicional, como IgG4 sérica elevada, PB, hallazgos radiológicos y/o afectación sistémica²⁹.

En CP las células neoplásicas suelen formar glándulas e infiltran la fibrosis estromal densa (adenocarcinomas ductales), y por ese motivo se denominan tumores escirros o desmoplásicos^{6,9}. Cuando la fibrosis es extensa y se realiza PAAF, se suelen requerir numerosas muestras para hallar células atípicas⁹.

Algunos subtipos de CP ductal son el carcinoma de células claras, el adenoescamoso, el indiferenciado o anaplásico y el mucinoso no-cístico^{6,9}. Otras variantes que se presentan como masas sólidas son el acinar y el pseudopapilar-sólido (infrecuentes y de mejor pronóstico)^{6,9}. Tienen tendencia a invadir tejidos vecinos, vasos sanguíneos y estructuras nerviosas⁹.

Conclusiones

El diagnóstico entre PAI en ER-IgG4 y CP requiere necesariamente un abordaje multidisciplinario que incluya la discusión de los hallazgos clínicos, serológicos, radiológicos e histológicos. Siempre que sea posible debe realizarse la confirmación histológica de estos procesos. Todos los esfuerzos deben destinarse a excluir malignidad, pero se sugiere adoptar estrategias de manejo que eviten resecciones quirúrgicas amplias en aquellos pacientes donde la sospecha de PAI y ER-IgG4 sea elevada.

Financiación

Los autores declaramos que no tenemos fuente de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos que no tenemos conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012;366:539–51.
2. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet*. 2015;385:1460–71.
3. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bosch X, Stone JH. The clinical spectrum of IgG4-related disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13:1203–10.
4. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25:1181–92.
5. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1688.
6. Yabar CS, Winter JM. Pancreatic cancer: A review. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45:429–45.
7. Las cifras del cáncer en España 2018. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: <https://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/106537-las-cifras-del-cancer-enespana2018#ThCl1KWzMLlrM6>; https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/las.Cifras.del.cancer_en.Espana2018.pdf.
8. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394–424.
9. Kleeff J, Korc M, Apte M, la Vecchia C, Johnson CD, Biankin AV, et al. Pancreatic cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16022.
10. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2010;362:1605–17.
11. Della Torre E, Mattoo H, Mahajan VS, Carruthers M, Pillai S, Stone JH. Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease. *Allergy*. 2014;69:269–72.
12. Psarras K, Baltatzis ME, Pavlidis ET, Lalountas MA, Pavlidis TE, Sakantamis AK. Autoimmune pancreatitis versus pancreatic cancer: A comprehensive review with emphasis on differential diagnosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2011;10:465–73.
13. 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.
14. Culver EL, Sadler R, Simpson D, Cargill T, Makuch M, Bateman AC, et al. Elevated serum IgG4 levels in diagnosis, treatment response, organ involvement, and relapse in a prospective IgG4-related disease UK cohort. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:733–43.
15. Hao M, Liu M, Fan G, Yang X, Li J. Diagnostic value of serum IgG4 for IgG4-related disease: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3785.
16. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4 related disease. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:14–8.
17. Khosroshahi A, Cheryk LA, Carruthers MN, Edwards JA, Bloch DB, Stone JH. Spuriously low serum IgG4 concentrations caused by the prozone phenomenon in patients with IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:213–7.

18. Parker AR, Carr-Smith HD. Calibration differences and the prozone phenomenon in IgG4-related disease: Comment on the article by Khosroshahi et al. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:1964–5.
19. Egner W, Swallow K, Lock RJ, Patel D. Falsely low immunoglobulin (Ig)G4 in routine analysis: How not to miss IgG4 disease. *Clin Exp Immunol*. 2016;186:57–63.
20. Okazaki K, Yanagawa M, Mitsuyama T, Uchida K. Recent advances in the concept and pathogenesis of IgG4-related disease in the hepato-bilio-pancreatic system. *Gut Liver*. 2014;8:462–70.
21. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, Mahajan VS, Della Torre E, Lee H, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:190–5.
22. Lin W, Zhang P, Chen H, Chen Y, Yang H, Zheng W, et al. Circulating plasmablasts/plasma cells: A potential biomarker for IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:25.
23. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3:105–19.
24. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J C Oncol*. 2006;24:5313–27.
25. Wu E, Zhou S, Bhat K, Ma Q. CA19-9 and pancreatic cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013;11:53–5.
26. Aparisi L, Farre A, Gomez-Cambronero L, Martinez J, De Las Heras G, Corts 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.
27. Kiyama K, Yoshifuji H, Kandou T, Hosono Y, Kitagori K, Nakashima R, et al. Screening for IgG4-type anti-nuclear antibodies in IgG4-related disease. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:129.
28. Culver EL, Chapman RW. IgG4-related hepatobiliary disease: An overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:601–12.
29. Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawano M, et al. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease — combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. *Mod Rheumatol*. 2017;27:381–91.
30. Best LM, Rawji V, Pereira SP, Davidson BR, Gurusamy KS. Imaging modalities for characterising focal pancreatic lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4. CD010213.
31. Al Zahrani H, Kim TK, Khalili K, Vlachou P, Yu H, Jang H-J. IgG4-related disease in the abdomen: A great mimicker. *Semin Ultrasound CT MR*. 2014;35:240–54.
32. Treadwell JR, Zafar HM, Mitchell MD, Tipton K, Teitelbaum U, Jue J. Imaging tests for the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma: A meta-analysis. *Pancreas*. 2016;45:789–95.
33. Lee ES, Lee JM. Imaging diagnosis of pancreatic cancer: A state-of-the-art review. *World J Gastroenterol*. 2014;20:7864–77.
34. Kawada N, Tanaka S. Elastography for the pancreas: Current status and future perspective. *World J Gastroenterol*. 2016;22:3712–24.
35. Chantarojanasiri T, Kongkam P. Endoscopic ultrasound elastography for solid pancreatic lesions. *World J Gastrointest Endosc*. 2017;9:506–13.
36. Giovannini M, Hookey LC, Bories E, Pesenti C, Monges G, Delpero JR. Endoscopic ultrasound elastography: The first step towards virtual biopsy? Preliminary Results in 49 patients. *Endoscopy*. 2006;38:344–8.
37. Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Abdulkader I, Forteza J, Dominguez-Munoz JE. EUS elastography for the characterization of solid pancreatic masses. *Gastrointest Endosc*. 2009;70:1101–8.
38. Janssen J, Schlörer E, Greiner L. EUS-elastography of the pancreas: Feasibility and pattern description of the normal pancreas, chronic pancreatitis, and focal pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc*. 2007;65:971–8.
39. Hirche TO, Ignee A, Barreiros AP, Schreiber-Dietrich D, Jungblut S, Ott M, et al. Indications and limitations of endoscopic ultrasound elastography for evaluation of focal pancreatic lesions. *Endoscopy*. 2008;40:910–7.
40. Xu W, Shi J, Li X, Zeng X, Lin Y. Endoscopic ultrasound elastography for differentiation of benign and malignant pancreatic masses: A systemic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25:218–24.
41. Matsubayashi H, Kakushima N, Takizawa K, Tanaka M, Imai K, Hotta K, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20:16559–69.
42. Iglesias-Garcia J, Lindkvist B, Lariño-Noia J, Abdulkader-Nallib I, Dominguez-Muñoz JE. Differential diagnosis of solid pancreatic masses: Contrast-enhanced harmonic (CEH-EUS), quantitative-elastography (QE-EUS), or both? *United European Gastroenterol J*. 2017;5:236–46.
43. Arabol M, Karakus F, Alper E, Kandemir A, Celik M, Karakus V, et al. Comparison of multidetector CT and endoscopic ultrasonography in malignant pancreatic mass lesions. *Hepatogastroenterology*. 2012;59:1599–603.
44. Gonzalo-Marin J, Vila JJ, Perez-Miranda M. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2014;6:360–8.
45. Gómez Molinar AL, Murcio Pérez E. Autoimmune pancreatitis. The endoscopist role. *Endoscopia*. 2016;28:27–34.
46. Burk KS, Lo GC, Gee MS, Sahani DV. Imaging and screening of pancreatic cancer. *Radiol Clin North Am*. 2017;55:1223–34.
47. Brook OR, Brook A, Vollmer CM, Kent TS, Sanchez N, Pedrosa I. Structured reporting of multiphasic CT for pancreatic cancer: Potential effect on staging and surgical planning. *Radiology*. 2015;274:464–72.
48. Granata V, Fusco R, Catalano O, Venanzio Setola S, di Castelguidone EdeL, Piccirillo M, et al. Multidetector computer tomography in the pancreatic adenocarcinoma assessment: An update. *Infect Agent Cancer*. 2016;11:57.
49. Tokala A, Khalili K, Menezes R, Hirschfield G, Jhaveri KS. Comparative MRI analysis of morphologic patterns of bile duct disease in IgG4-related systemic disease versus primary sclerosing cholangitis. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202:536–43.
50. Adamek HE, Albert J, Breer H. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A prospective controlled study. *Lancet*. 2000;356:190.
51. Montilla-Soler JL, Makanji RJ, Barron BJ. Oncologic ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: What all physicians need to know. *Am J Med*. 2018;131:357–64.
52. Zhang J, Chen H, Ma Y, Xiao Y, Niu N, Lin W, et al. Characterizing IgG4-related disease with ¹⁸F-FDG PET/CT: A prospective cohort study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:1624–34.
53. Zhao Z, Wang Y, Guan Z, Jin J, Huang F, Zhu J. Utility of FDG-PET/CT in the diagnosis of IgG4-related diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:119–25.
54. Cheng MF, Guo YL, Yen RF, Chen YC, Ko CL, Tien YW, et al. Clinical utility of FDG PET/CT in patients with autoimmune pancreatitis: A case-control study. *Sci Rep*. 2018;8:3651.
55. Ghaneh P, Hanson R., Titman A, Lancaster G, Plumpton C, Lloyd-Williams H, et al. PET-PANC: Multicentre prospective diagnostic accuracy and health economic analysis study of the impact of combined modality 18fluorine-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography with computed tomography scanning in the diagnosis and management of pancreatic cancer. *Health Technol Assess*. 2018;22:1–114.

56. Chari ST. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: Introducing the Mayo Clinic's HISORt criteria. *J Gastroenterol.* 2007;42:39–41.
57. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol.* 2012;22:21–30.
58. Ardila-Suarez O, Abril A, Gómez-Puerta JA. IgG4-related disease: A concise review of the current literature. *Reumatol Clin.* 2017;13:160–6.
59. Chari ST, Takahashi N, Levy MJ, Smyrk TC, Clain JE, Pearson RK, et al. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:1097–103.
60. D'Onofrio M, de Robertis R, Barbi E, Martone E, Manfrin E, Gobbo S, et al. Ultrasound-guided percutaneous fine-needle aspiration of solid pancreatic neoplasms: 10-year experience with more than 2,000 cases and a review of the literature. *Eur Radiol.* 2016;26:1801–7.
61. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas.* 2011;40:352–8.