

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



TITULO

**FRECUENCIA DE PANCREATITIS AUTOINMUNE EN EL HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA” DEL CENTRO MÉDICO  
NACIONAL SIGLO XXI. CORRELACIÓN CLINICOPATOLÓGICA EN 10 AÑOS  
(1997-2007)**

TESIS QUE PRESENTA

**DRA. MARJORIE HELGA MORENO MICELI**

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD EN

**ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**ASESOR: DRA. LUZ MARÍA GÓMEZ JIMÉNEZ**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a mis padres y hermanos todo el apoyo y cariño que me han brindado durante mi formación como médico especialista y como persona, por toda su paciencia, comprensión y amor que sin ellos hubiera sido una travesía difícil mi carrera profesional.

A mi asesora, la Dra. Luz María Gómez, por su guía y apoyo para la realización de esta tesis y por compartir conmigo el amor a la patología y el deseo de superación.

## ÍNDICE

	<b>Página</b>
<b>I. RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>III. MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>14</b>
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>16</b>
<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>22</b>
<b>VI. CONCLUSIÓN.....</b>	<b>24</b>
<b>VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>25</b>

## I. RESUMEN

**Objetivo:** La pancreatitis autoinmune es un tipo especial de pancreatitis crónica poco frecuente que simula clínicamente carcinoma pancreático. El objetivo de este estudio es establecer la frecuencia de pancreatitis autoinmune en piezas quirúrgicas en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” así como los criterios clínicos, biológicos, morfológicos (histopatología y estudios de imagen) y terapéuticos en la población de este hospital.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo en 26 pacientes con diagnóstico de pancreatitis crónica, se revisaron los expedientes clínicos y las laminillas de piezas quirúrgicas de páncreas y productos de gastropancreatoduodenectomías. Se comparó la frecuencia de esta patología entre el Hospital de Especialidades y los reportados en la literatura.

**Resultados:** De 66 pacientes, solo 3 cumplieron con los criterios para pancreatitis autoinmune, todos fueron hombres. La edad media de presentación fue 58 años, y las manifestaciones clínicas fueron ictericia, pérdida de peso, dolor abdominal inespecífico, diabetes mellitus y condiciones autoinmunes asociadas. Todos los pacientes presentaron crecimiento de la cabeza del páncreas por TAC, otros cambios incluyeron dilatación del conducto colédoco, de la vía intra y/o extrahepática, y adenomegalias abdominales. El 100% de los pacientes presentó elevación de la IgG4, y el 66% del Ca 19-9. A dos de ellos se les realizó gastropancreatoduodenectomía y todos respondieron adecuadamente a la corticoterapia. Los hallazgos histopatológicos incluyeron Infiltrado por células plasmáticas y linfocitos, fibrosis periductal o difusa, atrofia acinar, edema periductal, flebitis obliterante, folículos linfoides y metaplasia escamosa de conductos pancreáticos. La frecuencia fue de 7.7%, similar a la observada en la literatura mundial.

**Conclusiones:** la pancreatitis autoinmune es poco frecuente, simula carcinoma pancreático clínicamente y por estudios de imagen con elevación de niveles séricos de Ca 19-9, el diagnóstico se confirma con el estudio histopatológico, niveles séricos de IgG4 elevados y respuesta positiva a corticoesteroides.

## II. INTRODUCCIÓN

### Antecedentes

Recientemente se ha identificado un tipo especial de pancreatitis crónica denominada autoinmune o esclerosante linfoplasmocitaria, hasta la fecha solo se han reportado menos de 100 casos a nivel internacional (1, 27), la mayoría de ellos diagnosticados en piezas quirúrgicas, debido a que raras ocasiones se sospecha o se diagnostica en el preoperatorio. La prevalencia es variable, algunos autores mencionan entre 15-30% (1) y otros entre el 5-6% de todos los pacientes con pancreatitis crónica (22).

El primero en describir un tipo de “pancreatitis desconocida” en un grupo de 10 pacientes no-alcohólicos fue Sales y cols. en 1961, sugirió un componente autoinmune, la edad media de los pacientes fue de 60 años, con o sin dolor abdominal leve, ictericia y aumento de inmunoglobulinas séricas; la histopatología del páncreas mostró inflamación crónica intensa con fibrosis, la llamó “esclerosis inflamatoria primaria del páncreas” (2, 15, 18). Se le ha dado varios nombres a esta enfermedad, como pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria, pancreatitis crónica esclerosante, pancreatitis crónica no-alcohólica con destrucción de conductos y pseudotumor inflamatorio (18, 21, 22). En el simposio de Marseilles-Romes en 1988, esta condición fue clasificada como una nueva enfermedad, y se le nombró pancreatitis crónica inflamatoria (3)

La mayoría de los casos reportados han sido en Japón a partir de 1990 (1). En 1995 Yoshida y cols., resumieron los reportes disponibles de la enfermedad en 10 características básicas (Tabla 1), sugirieron el término pancreatitis autoinmune (4). Pero

es hasta el año 2003 que esta condición fue reconocida internacionalmente como una entidad nosológica definiendo sus características y se propusieron los criterios diagnósticos iniciales (5). Actualmente no se cuenta con una definición precisa de pancreatitis autoinmune. Una de las definiciones más aceptadas es la propuesta por varios autores de la Clínica Mayo, lo resumen de la siguiente manera: “La pancreatitis autoinmune es una enfermedad sistémica fibroinflamatoria que involucra páncreas así como otros órganos, incluyendo vías biliares, glándulas salivares, retroperitoneo, y ganglios linfáticos. Los órganos afectados muestran infiltración linfoplasmocitaria con abundantes células IgG4 positivas. La inflamación responde a la terapia con esteroides” (6).

**Tabla 1. Características de Pancreatitis Autoinmune. Yoshida y cols (1995)**

- 1. Aumento de  $\gamma$ -globulina o IgG**
- 2. Presencia de autoanticuerpos**
- 3. Páncreas difusamente agrandado**
- 4. CPRE: Conductos pancreáticos irregularmente estenosados**
- 5. Histopatología: cambios fibróticos con infiltración linfocítica**
- 6. Síntomas leves o escasos, con ausencia de episodios (ataques –bouts) de pancreatitis**
- 7. Estenosis del colédoco, dilatación distal, colestasis**
- 8. Ausencia de calcificación o pseudoquistes**
- 9. Asociación ocasional con otras enfermedades autoinmunes**

La mayoría de los pacientes se encuentran en la sexta década de la vida, las manifestaciones clínicas varían desde ictericia obstructiva y síndrome constitucional con baja frecuencia de dolor que llevan a pensar como primera opción diagnóstica una

neoplasia pancreática; finalmente resulta en insuficiencia exocrina y endocrina (28). En la siguiente tabla 2 se resumen las características de la pancreatitis autoinmune.

<b>Tabla 2. Características de la pancreatitis autoinmune</b>	
<b>Clínicas:</b>	
-	<b>Colestasis</b>
-	<b>Dolor pancreático leve o ausente sin episodios agudos</b>
-	<b>Asociación con otras condiciones autoinmunes</b>
<b>Biológicas:</b>	
-	<b>Aumento de gammaglobulina o IgG/IgG4 séricas</b>
-	<b>Presencia de anticuerpos</b>
<b>Morfológicas:</b>	
-	<b>Agrandamiento del páncreas difusa o focalmente (masa pancreática)</b>
-	<b>Estrechez irregular segmentaria o difusa del conducto pancreático</b>
-	<b>Calcificación o pseudoquistes muy raramente</b>
-	<b>Infiltración severa con linfocitos y células plasmáticas, IgG4 (+), fibrosis, y flebitis obliterante</b>
<b>Terapéutica:</b>	
-	<b>Terapia efectiva con esteroides</b>

Es más frecuente que se presente en hombres en una relación 2:1 a 4:1 con respecto a las mujeres, entre los 45 y 75 años con una media de 60 años, y las manifestaciones clínicas más frecuentes son colestasis (60-80%), dolor abdominal no específico (10-40%), dolor leve o ausente (70%), pérdida de peso (30-50%), Diabetes Mellitus (20-75%) y condiciones auto inmunes (60-80%) (Tabla 3) (6,28).

<b>Tabla 3. Condiciones autoinmune asociadas</b>	
- <b>Colangitis esclerosante (34%)</b>	- <b>Tiroiditis (22%)</b>
- <b>Sialadenitis (39%)</b>	- <b>Vasculitis (12%)</b>
- <b>Fibrosis retroperitoneal (12-15%)</b>	- <b>Colitis ulcerosa</b>
- <b>Artritis reumatoide (23%)</b>	- <b>Pseudotumor inflamatorio hepático</b>
- <b>Síndrome de Sjögren</b>	- <b>Linfadenopatía</b>
- <b>Enfermedad renal</b>	- <b>(mediastinal/peritoneal) (80%)</b>

## Manifestaciones biológicas

Se caracteriza por incremento de niveles de gammaglobulina sérica, presencia de autoanticuerpos e incremento de IgG, especialmente IgG4. Hamano y cols. en 2001 fueron los primeros en reportar que solo la fracción 4 de la IgG sérica se elevó en la pancreatitis autoinmune en contraste con otros diagnósticos diferenciales incluyendo cáncer de páncreas y mencionan que la IgG4 es la subclase más rara de las IgG y solo representa el 3-6% del total de las IgG séricas de personas normales, y activa la vía clásica del complemento (7). La sensibilidad diagnóstica de la IgG4 fluctúa entre 76-92%, con especificidad entre 95-97%, para niveles séricos por encima de 135 o 140 mg/dL (8, 25), aunque se puede elevar moderadamente en otras condiciones patológicas como cáncer pancreático, dermatitis atópica, asma, algunas enfermedades parasitarias, pénfigo vulgar y pénfigo foliáceo (18).

Entre un 30-50% de los pacientes muestran elevación sérica de Ca19-9, probablemente debido a colestasis (8). También pueden encontrarse otros autoanticuerpos dirigidos contra lactoferrina (LF), anhidrasa carbónica-II y IV (AC-II y AC-IV), factor reumatoide, antígenos de músculo liso y antígenos nucleares (18), aunque son menos específicos. En 1994 Nishimori y cols. (9) notaron la presencia de autoanticuerpos séricos y la asociación con otras condiciones autoinmunes tales como Síndrome de Sjögren, sialoadenitis, colangitis esclerosante, lupus eritematoso, l entre otras, confirmaron que dichos autoanticuerpos son contra un antígeno expresado en los conductos de glándulas exocrinas, particularmente el páncreas, aunque esta asociación solo se encontró en un 50% de los pacientes, el resto de los pacientes no presentaron dicha asociación. Otras condiciones autoinmunes reportadas han sido tiroiditis de Hashimoto,

enfermedad de Graves, colitis ulcerosa, cirrosis biliar primaria, nefritis tubulointersticial simulando metástasis de cáncer pancreático (10, 29, 30).

## **Estudios de imagen**

La pancreatitis autoinmune se asocia a páncreas con crecimiento difuso y estrechez irregular de conductos principales que corresponden a cambios histopatológicos característicos (ver más adelante).

Por TAC se identifica un páncreas hipodenso con aumento de su tamaño y pérdida de lobulación; el incremento del tamaño puede ser focal principalmente afecta la cabeza del páncreas, da la imagen característica de “salchicha” (27), a veces asociado a adenomegalia regional (diagnóstico diferencial con cáncer pancreático), y rara vez calcificaciones y pseudoquistes (11). Los conductos pancreáticos principales presentan estenosis irregular, difusa (toda la longitud) o localizada, hasta más de un tercio de su longitud (en contraste con cáncer de páncreas), o la totalidad de los conductos si ésta no es tratada, incluso se pueden afectar conductos extrapancreáticos con dilatación proximal. Otros cambios incluyen fibrosis multifocal y fibrosis retroperitoneal que pueden confundirse con neoplasias. Los cambios por CPRE son estrechamiento irregular de los conductos pancreáticos y de los conductos biliares principales (1)

## **Histopatología**

Los cambios histopatológicos básicos diagnósticos (12, 31) son infiltrado inflamatorio severo por linfocitos T CD8+ y CD4+ con algunos linfocitos B (19, 20) y

células plasmáticas (IgG4-positivas) principalmente periductales, fibrosis densa y difusa intersticial (interlobulillar o intralobulillar), con atrofia pancreática (acinar) e islas encapsuladas de tejido residual en estadios avanzados con sustitución de los conductos más pequeños por inflamación,. Algunos autores mencionan que un conteo de  $\geq 10$  células plasmáticas IgG4(+)/campo 40X en conjunto con los demás parámetros es de ayuda para confirmación diagnóstica (13).

En un estudio publicado por Zhang y cols. en el año 2007 en 29 especímenes pancreáticos resecados con criterios clínicos e histológicos para pancreatitis autoinmune entre 1985 y 2002 en la clínica Mayo, comparado con especímenes con pancreatitis alcohólica y adenocarcinoma ductal de páncreas; investigaron la utilidad de tinciones de inmunohistoquímica para IgG4 en tejido pancreático. Concluyeron que 72% de sus casos tuvieron moderado a marcado número de células plasmáticas positivas para IgG4. La distribución de las células positivas fue difusa, con tendencia a la acentuación alrededor de los conductos interlobulillares e intralobulillares, a diferencia de las otras 2 entidades en que el infiltrado positivo era escaso y con distribución al azar (19). Hay estenosis de los conductos pancreáticos con plegamientos de la pared que protruyen hacia la luz ductal secundario al infiltrado, fibrosis y edema periductal (Figura 1).

Otra característica es la flebitis obliterante, afecta venas de varios tamaños con infiltrado linfoplasmocitario y proliferación de fibroblastos alrededor de la pared (Figura 1B). Otros cambios no característicos son lesión por neutrófilos del epitelio ductal (42%), folículos linfoides, arteritis obliterante, focos de inflamación con miofibroblastos, colágena que puede simular desmoplasia (10%).

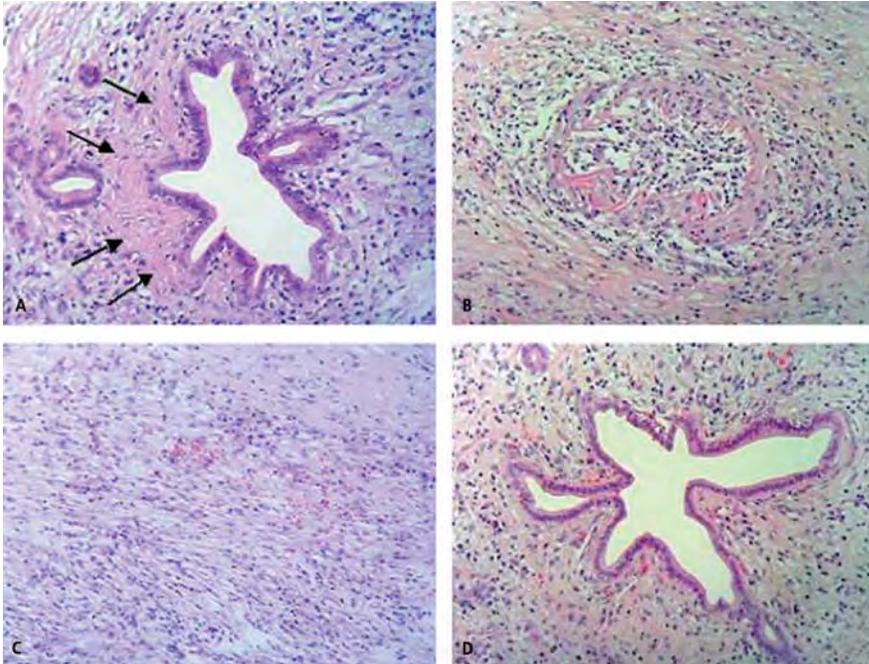


Figura 1.  
Pancreatitis  
autoinmune.  
Imágenes  
histopatológicas de  
páncreas. H&E,  
x200. A y D:  
Infiltrado  
linfoplasmocitario  
con fibrosis  
periductal (flechas);  
B: Flebitis  
obliterante; C:  
Fibrosis severa con  
infiltrado  
linfoplasmocitario  
difuso. De parisi L,  
et al. Gut 2005; 54:  
703-9 (14).

### Tratamiento. Respuesta a esteroides

Uno de los criterios diagnósticos es la prueba con esteroides, esta respuesta involucra primariamente la inflamación con fibrosis permanente resultante. En presencia de ictericia obstructiva o aumento focal del tamaño pancreático, la respuesta se considera positiva cuando existe mejoría de la ictericia y disminución del tamaño del páncreas. Dentro de los cambios también se encuentran disminución de malestar abdominal y colestasis, normalización de los conductos pancreáticos en 1 o 2 semanas (10, 12, 22). Se administra prednisona 40 mg/d por 4 semanas (tabla 4), posteriormente 5 mg/d por 12 semanas (figura 2).

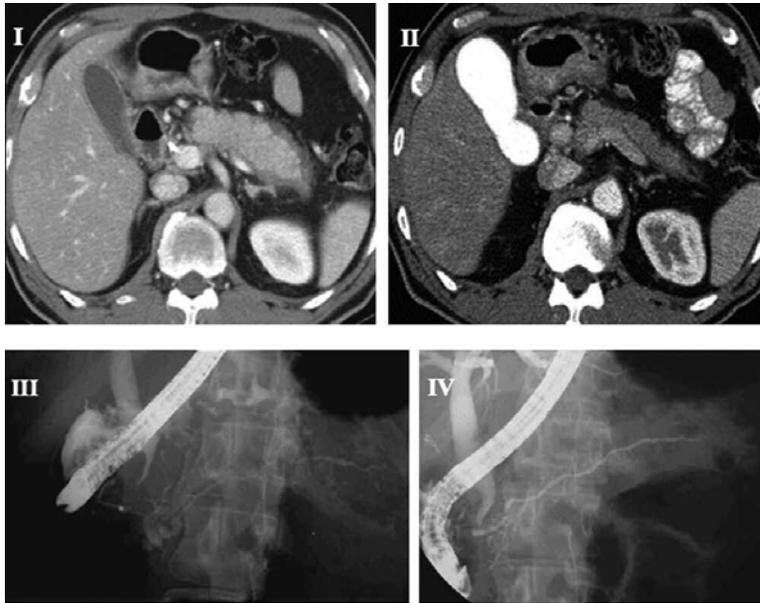


Figura 2. Imágenes por TAC. I: Crecimiento pancreático difuso con bordes hipodensos; II: El mismo paciente después del tratamiento con corticoesteroides con disminución del tamaño y ausencia de bordes hipodensos. III: estrechamiento irregular difuso de más de dos tercios del conducto pancreático; IV: El mismo paciente después de la terapia con corticoesteroides. Obvious pancreatic duct enlargement. From Kim K, et al. World J Gastroenterol 2006; 12: 2487-96 (15).

Los niveles séricos de IgG4 se normalizan o disminuyen significativamente. Posterior a la terapia, las manifestaciones clínicas y morfológicas pueden recurrir en algunos pacientes, por lo que es necesario administrar dosis profilácticas de corticoides (2.5 a 10 mg/d) por periodos prolongados de tiempo (12). Los esteroides ayudan a confirmar el diagnóstico, alivian los síntomas dispépticos y colestásicos, mejoran las anomalías estructurales de los órganos dañados y la función endocrina pancreática en la fase aguda. Están indicados para los eventos agudos y tardíos, mejoran la ictericia obstructiva y el crecimiento focal o difuso del páncreas y para las organomegalias extrapancreáticas (23, 31).

Algunos casos han sido tratados quirúrgicamente con diagnóstico previo provisional de neoplasia maligna pancreática, a los que se les practicó pancreatoduodenectomías, en una incidencia de más del 11% de los pacientes en centros de alto volumen. Un cuarto de los casos de resección de Whipple (pancreatogastroduodenectomía) fueron realizados

debido a pancreatitis autoinmune en Norte América (21). El diagnóstico prequirúrgico de pancreatitis autoinmune puede evitar cirugías no necesarias (17, 18).

Solo se ha reportado en la literatura 1 caso de cáncer pancreático y pancreatitis autoinmune concomitante y dos casos de cáncer complicando pancreatitis autoinmune años después de su diagnóstico y un caso reportado de cáncer de conductos biliares en estadio temprano en un fondo de colangitis esclerosante y pancreatitis autoinmune (25).

**Tabla 4. Tratamiento médico para pancreatitis autoinmune**

- **Prednisolona 40 mg/d**
- **Dosis de mantenimiento por 4 semanas, posteriormente administrar 5 mg cada semana por 12 semanas**
- **Seguimiento clínico, bioquímico y radiográfico**
- **Mismo régimen para enfermedad recurrente (30-40% casos)**
- **Dosis bajas de mantenimiento es apropiado para algunos pacientes**

En el 2006, Chari y cols. reportaron los criterios de la Clínica Mayo que se resumen en la tabla 5; propusieron que la histopatología es diagnóstica para esta enfermedad, pero puede fallar en un 41% sin datos clínicos de los pacientes, aunque si se utiliza uno de los 2 criterios restantes (estudios de imagen y respuesta a corticoesteroides), permite adecuadamente calificar el 100% de los casos (16, 29). Hay otros 3 tipos de criterios diagnósticos: los criterios de la sociedad japonesa del Páncreas (“The Japan Pancreas Society”) y los criterios de Kim et al, enfatizan los estudios de imagen y los criterios Italianos que se enfocan en la histología (21) (Tabla 6).

**Tabla 5. Criterios diagnósticos HISORt\*: Clínica Mayo (16)**

- **Grupo A. Histopatología:** 1 o 2 presentes:  
En tejido resecado o biopsia
  1. Infiltrado linfoplasmocitario periductal con flebitis obliterante con fibrosis estoriforme
  2. Infiltración por células plasmáticas IgG4(+) ( $\geq 10$ /campo) dentro del infiltrado linfoplasmocitario pancreático
- **Grupo B. Imagen más niveles IgG4 sérico aumentados:** todos presentes:
  1. TAC o IRM: agrandamiento pancreático difuso o focal con bordes pronunciados
  2. Pancreatogramas: estrechamiento irregular difuso de conductos pancreáticos
  3. IgG4 sérico aumentado
- **Grupo C: Respuesta a corticoesteroides:** todos presentes:
  1. Enfermedad pancreática no clara después de excluir otras etiologías
  2. Elevación sérica de IgG4 y/u otro órgano afectado confirmado por abundante infiltración por células plasmáticas IgG4(+)
- **Diagnóstico con pancreatitis autoinmune con uno o más grupos**

\* Histología, imagen, serología, otros órganos afectados y respuesta a corticoterapia

**Tabla 6. Comparación entre criterios diagnóstico para pancreatitis autoinmune**

	Criterio HISORt	Criterio SJP	Japonés revisado	Criterio de Kim	Criterios Italianos
I. Criterios de Imagen	No esencial Características típicas y atípicas	Esencial Afección a conductos de más de un tercio de longitud de conductos pancreáticos principales	La extensión inferior limitada de afección de conductos pancreáticos fue abandonada Segmentos estenosados de conductos pancreáticos y se adicionó agrandamiento localizado de páncreas Se sumó IgG4 sérica elevada	Sin límite inferior en la extensión de afección de conducto pancreático	No incluido
II. Criterios de laboratorio	Niveles elevados de IgG4 sérica	Niveles elevados de gammaglobulina sérica		Niveles elevados de IgG o IgG4 o autoanticuerpos detectados	No incluido
III. Criterios histopatológicos	PSLP			Infiltración linfoplasmocitaria y fibrosis	Histología o citología
IV. Respuesta a corticoterapia	Incluida	Marcada infiltración linfoplasmocitaria y fibrosis	Fibrosis interlobulillar se sumó	Incluida	Incluida
V. Afección a otros órganos		No incluida	No incluida	No incluido	Incluido
Diagnóstico definitivo	Diagnóstico solo con histología	No incluido	No incluido	Criterio I y cualquiera de los criterios II-IV	La histología es el criterio estándar
		Criterio I junto con criterios II y/o III	No cambió		
HISOR: indica Histología, Imagen, Serología, Otro órgano afectado y Respuesta a corticoterapia. SJP: Sociedad Japonesa del Páncreas. PELP: Pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica.					
Páncreas 2007; 35(2):158-163 (25)					

## Discusión

La pancreatitis autoinmune es un subtipo raro de pancreatitis crónica y su causa sigue siendo incierta, aunque parece caracterizarla un mecanismo inmunológico (24). El diagnóstico de pancreatitis autoinmune debe hacerse por exclusión, y basado en la combinación del análisis histopatológico, de imagen, laboratorio, cuadro clínico y respuesta a corticoterapia. El diagnóstico es importante, debido a que puede simular cáncer pancreático y someter al paciente a un procedimiento quirúrgico innecesario (procedimiento de Whipple). Si se sospecha pancreatitis autoinmune, se recomienda realizar biopsia de páncreas (22), antes de cualquier cirugía y administrar corticoesteroides.

### III. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional en 26 pacientes con diagnóstico histopatológico de pancreatitis crónica registrados en las libretas del servicio de Anatomía Patológica. El periodo de estudio comprendió desde enero 1997 a diciembre 2007 en la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI. De los 26 pacientes seleccionados solo 3 de ellos cumplieron los criterios para el diagnóstico de pancreatitis crónica de tipo autoinmune que comprenden criterios clínicos, biológicos, morfológicos (histopatología y estudios de imagen) y terapéuticos.

De los expedientes clínicos se recabó la edad de los pacientes, sexo y manifestaciones clínicas relacionadas a pancreatitis autoinmune tales como colestasis, dolor abdominal inespecífico, pérdida de peso, antecedente de Diabetes Mellitus y condiciones autoinmunes asociadas; estudios de gabinete (TAC, CPRE, USG) para valorar crecimiento focal o difuso del páncreas, estenosis de conductos principales, dilatación de la vía biliar intrahepática y extrahepática así como dilatación del conducto colédoco y presencia de adenomegalias abdominales. Se recabaron los resultados de exámenes de laboratorio que incluyeron niveles séricos elevados de gamma-globulinas (>2g/dL), IgG (>1,800 mg/dL), IgG4 (>135 mg/dL) y Ca 19-9 (>15U/mL). De las notas quirúrgicas se obtuvo la siguiente información: realización de procedimiento de Whipple (pancreatogastroduodenectomía) y toma de biopsia previa. Se registró la respuesta positiva o negativa a esteroides (prednisolona), recurrencia posterior a corticoterapia y el tiempo de seguimiento de los pacientes.

Se revisaron las laminillas obtenidas de las biopsias y piezas quirúrgicas de páncreas y productos de pancreatogastroduodenectomías de pacientes hombres o mujeres de cualquier edad, con diagnóstico histopatológico de pancreatitis crónica incluyendo el tipo autoinmune. Los parámetros histopatológicos considerados fueron los siguientes: infiltración por células plasmáticas y linfocitos con o sin formación de folículos linfoides, fibrosis periductal o difusa, atrofia acinar, metaplasia escamosa de conductos pancreáticos, edema periductal y flebitis obliterante. Los cambios histopatológicos fueron valorados como leve (+), moderado (++) o intenso (+++).

Por último, se comparó la frecuencia de pancreatitis autoinmune entre las series médicas y quirúrgicas reportadas en la literatura con nuestros resultados.

#### IV. RESULTADOS

De los 26 pacientes, solo 3 cumplieron con los criterios mínimos para el diagnóstico de pancreatitis autoinmune, el resto fue diagnosticado únicamente como pancreatitis crónica. Los 3 pacientes fueron hombres, con edades de 40, 64 y 70 años con una media de 58 años. Las manifestaciones clínicas que se presentaron (Tabla 7) en los 3 pacientes fueron colestasis y pérdida de peso; el dolor abdominal inespecífico, diabetes mellitus y condiciones autoinmunes se presentaron en 66% de los casos.

TABLA 7. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	
Edad	58 años (40-70a)
Sexo (M/F)	3/0
Colestasis	100%
Dolor abdominal inespecífico	66%
Pérdida de peso	100%
Diabetes Mellitus	66%
Condiciones autoinmunes	66%

Las condiciones autoinmunes fueron síndrome de Sjögren en un paciente confirmado con toma de biopsia de glándula salival y vasculitis en otro. Otras manifestaciones fueron náuseas, vómitos e hiporexia.

La tomografía axial computada (TAC) de abdomen del caso 1 mostró grasa mesentérica adyacente a lecho vascular con aumento de densidad, heterogeneidad; dilatación de la vía biliar intrahepática y extrahepática, colédoco intrahepático de 15mm. Páncreas con incremento del tamaño a nivel de la cabeza (46 mm), dimensiones normales de cuerpo y cola y adenomegalias abdominales. En el caso 2 la resonancia magnética (IRM) reportó tumor en cabeza de páncreas con invasión a vasos mesentéricos. Por último el caso 3 por ultrasonografía (USG) de hígado y vías biliares se identificó dilatación de vía

biliar intrahepática y extrahepática, colédoco 1.3 cm, cabeza de páncreas hipoeoica, vesícula con lodo y múltiples imágenes puntiformes sugestivas de litos, páncreas con dilatación de conducto de Wirsung e imagen ecogénica hacia la cabeza, las dimensiones del páncreas fueron cabeza 3 cm, cuerpo 1 cm y resto sin alteraciones. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) mostró porción distal del colédoco con estenosis de 4 cm de longitud y dilatación pre-estenótica en región media y distal del colédoco de aproximadamente 20 mm, se dilató y colocó endoprótesis de 5 cm con adecuado drenaje de biliar. Los resultados de imagen se resumen en la tabla 8.

TABLA 8. ESTUDIOS DE IMAGEN	
<i>TAC, CPRE, USG, IRM</i>	
Crecimiento focal (cabeza)	100%
Crecimiento difuso	0%
Segmento largo	0%
Estenosis de conductos principales	33%
Dilatación vía biliar intra y/o extrahepática	66%
Dilatación del conducto colédoco	66%
Adenomegalias abdominales	66%

Los casos 1 y 3 presentaron hipergammaglobulinemia (>2g/dL), y los 3 casos presentaron niveles séricos elevados de IgG (caso 1: 6118mg/dL, caso 2: 2500mg/dL y caso 3:3740mg/dL) y de fracción 4 de la IgG (IgG4) siendo las cifras 620, 552 y 440 mg/dL para los casos 1, 2 y 3 respectivamente. Solo los casos 2 y 3 presentaron elevación de Ca 19-9 sospechando carcinoma de páncreas, y a pesar de que en el caso 1 no hubo elevación, en los casos 1 y 3 se realizó gastropancreatoduodenectomía (procedimiento de Whipple) (Figura 3) como tratamiento de carcinoma pancreático (Tablas 9 y 10). Las complicaciones por la cirugía fueron colangitis repetitivas secundarias, hipertensión portal (várices esofágicas), gastropatía reactiva a sales biliares, cirrosis biliar y daño renal agudo. En el caso 2 no se reportaron complicaciones.



Figura 3. Cabeza de páncreas con fibrosis difusa, dilatación y fibrosis de colédoco.

TABLA 9. MANIFESTACIONES BIOLÓGICAS	
<i>Elevación de Gammaglobulinas o IgG sérica</i>	
Gamma-globulinas (>2g/dL)	66%
IgG (>1,800 mg/dL)	100%
IgG4 (>135 mg/dL)	100%
<i>Elevación sérica Ca19-9</i>	
Ca 19-9 (U/mL)	66%

Previo al procedimiento de Whipple en los casos 2 y 3 se tomó biopsia, en el primero el reporte histopatológico fue pancreatitis crónica con fibrosis extensa y atrofia acinar; y en el segundo el cepillado por CEPRE se reportó como negativo para células malignas (Figura 4).

TABLA 10. TERAPÉUTICA EMPLEADA	
Procedimiento de Whipple	66%
Toma de biopsia	66%
Respuesta a esteroides positiva	100%
Recurrencia posterior a corticoterapia	66%
Seguimiento (meses)	16m (13-19m)

Los 3 casos presentaron adecuada respuesta a la corticoterapia con dosis de prednisolona de 40mg/d, se disminuyó gradualmente la dosis hasta eliminar el tratamiento por mejoría clínica. Los casos 1 y 2 tuvieron recurrencia de pancreatitis autoinmune por que se reinició el tratamiento. El seguimiento de los pacientes fue de 19, 13 y 16 meses para los casos 1, 2 y 3 respectivamente con una media de 16 meses. Actualmente los pacientes se encuentran libres de enfermedad.

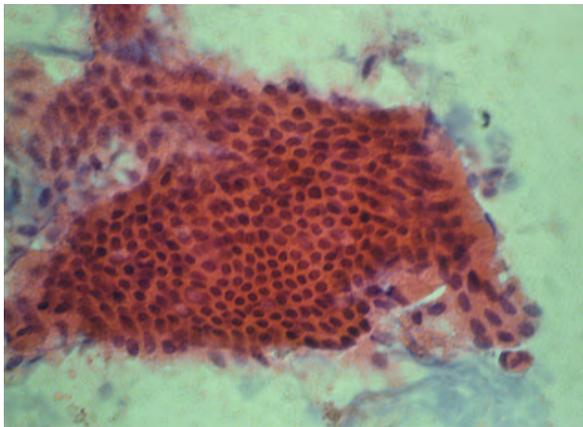


Figura 4. Cepillado por CPRE. Monocapa de células epiteliales sin atipia. Negativo para células malignas.

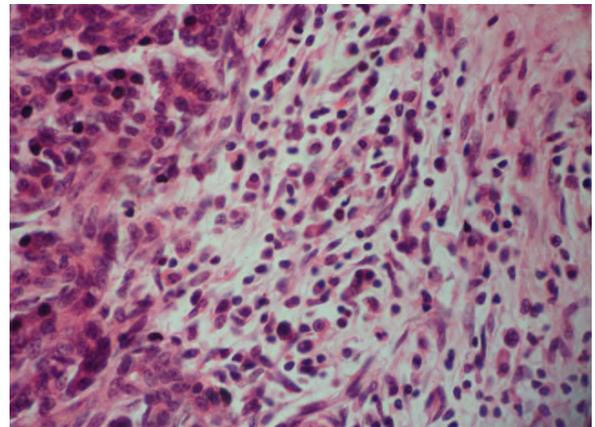


Figura 5. 10X H&E. Numerosas células plasmáticas alrededor de acinos.

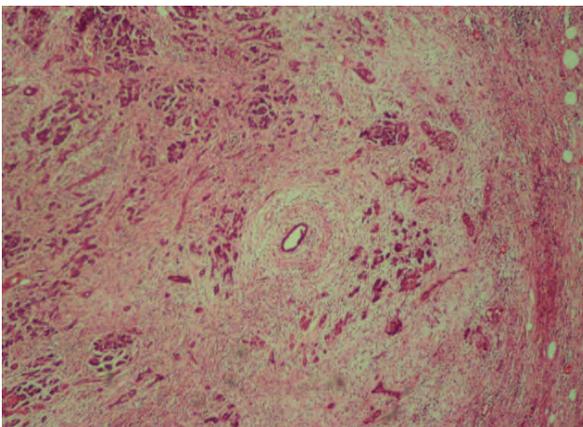


Figura 6. 4X H&E. Vista panorámica. Fibrosis difusa con destrucción acinar.

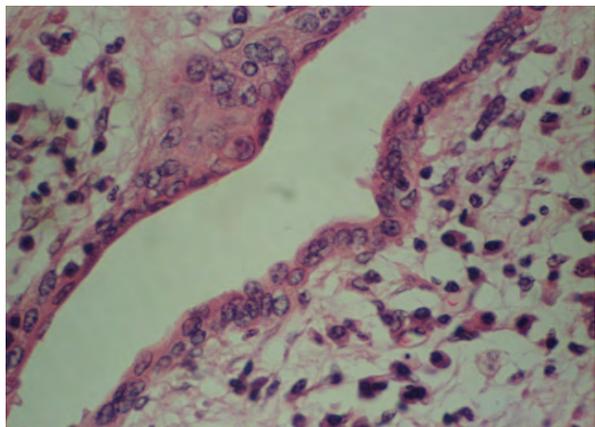


Figura 7. 10X H&E. Conducto pancreático con metaplasia escamosa con infiltrado de células plasmáticas.

Los cambios histopatológicos se resumen en la tabla 11. En el caso 1 el infiltrado por células plasmáticas y linfocitos fue intenso (figura 5), la fibrosis periductal, atrofia acinar y metaplasia escamosa se observó en moderada cantidad y el edema periductal, flebitis obliterante y formación de folículos linfoides se presentaron de forma leve. El caso 2 mostró infiltrado linfoplasmocitario con fibrosis periductal y atrofia acinar intensos (figura 6), en cantidad moderada se presentaron metaplasia escamosa de conductos y folículos linfoides en parénquima pancreático, se presentó fibrosis leve de forma difusa. En el caso 3 el infiltrado linfocitario y por células plasmáticas fue intenso, la fibrosis difusa con atrofia acinar fueron moderadas y leve metaplasia escamosa de conductos (figura 7) y formación de folículos linfoides.

11. CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS			
	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Infiltrado por células plasmáticas	+++	+++	+++
Infiltrado por linfocitos	+++	+++	+++
Fibrosis periductal	++	+++	-
Fibrosis difusa	-	+	++
Atrofia acinar	++	+++	++
Edema periductal	+	-	-
Flebitis obliterante	+	-	-
Folículos linfoides	+	++	+
Metaplasia escamosa de conductos pancreáticos	++	++	+
<i>Leve +, moderado ++, intenso +++</i>			

La frecuencia de pancreatitis autoinmune en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del CMN siglo XXI fue de 7.7%. En las series médicas y quirúrgicas publicadas a nivel mundial la frecuencia varía entre 5-15% y 19-26% respectivamente (Tabla 12), demostrando que nuestra frecuencia se encuentra entre los rangos informados en la literatura.

**TABLA 12. FRECUENCIA DE PANCREATITIS AUTOINMUNE. SERIES MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS**

<i>Series médicas: Tasa de pancreatitis crónica</i>		
Uchida K. 2006	8/121	6.6%
Okazaki K. 2004	30/620	5%
Multicéntrico Italia 2003	23/386	6%
Multicéntrico España 2005	8/54*	15%
Kim KP. 2004	17/315	5.4%
Kamisawa T. 2006	32/380	8.4%
Ghazale A. 2007	22/487***	4.5%
<i>Series quirúrgicas: Tasa de hallazgos pancreáticos benignos</i>		
Weber S. 2001	31/159	19%
Yadav D. 2003	27/254**	10.6%
Zamboni G. 2004	53/200**	26%
Moreno y Gómez HE CMN SXXI 2009	<b>3/26**</b>	<b>7.7%</b>
* Pancreatitis crónica idiopática		
** Resección pancreática con diagnóstico final de enfermedad pancreática benigna		
*** Prospectivo en pacientes con sospecha de enfermedad pancreática		

## V. DISCUSIÓN

La frecuencia de pancreatitis autoinmune en la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” de CMN siglo XXI en el periodo comprendido entre enero de 1997 a diciembre 2007 fue de 7.7% (3 de 26 pacientes diagnosticados como pancreatitis crónica), cifra similar a la registrada en los estudios realizados en las series médicas y quirúrgicas reportadas en la literatura, de los cuales, la mayoría fueron estudios retrospectivos con un número limitado de pacientes. En las series médicas la prevalencia de pancreatitis autoinmune se ha estimado entre 4.5% a 15%. Entre los reportes de pacientes que fueron sometidos a cirugía la prevalencia varía entre un 19% a 26%.

Los resultados en este estudio fueron similares a los reportados en la literatura mundial, con un predominio en hombres con una edad media de 58 años, los síntomas más frecuentes fueron colestasis y pérdida de peso, seguidos por dolor abdominal inespecífico, Diabetes Mellitus y condiciones autoinmune asociadas (Síndrome de Sjögren y vasculitis).

El aumento de tamaño pancreático fue focal con afección a cabeza de páncreas en todos los casos, otras manifestaciones observadas por estudios de imagen fueron dilatación de la vía biliar intrahepática y/o extrahepática, dilatación del conducto colédoco y adenomegalias abdominales, y en menor frecuencia estenosis de conductos principales.

En cuanto a las manifestaciones biológicas, todos los casos presentaron elevación de niveles séricos de IgG e IgG4, seguidos de niveles aumentados de gammaglobulinas y

Ca 19-9, este último influyó en la terapéutica empleada previa al diagnóstico de pancreatitis autoinmune confirmado, por lo que los pacientes fueron sometidos a gastropancreatoduodenectomía (a pesar que los pacientes contaban con toma de biopsia reportada sin células neoplásicas), procedimiento que empeoró el estado de salud de los pacientes por las complicaciones propias de la cirugía. La respuesta a los esteroides fue diagnóstica y terapéutica, fue positiva en todos los pacientes, y se disminuyó la dosis conforme el paciente presentó mejoría clínica. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de 16 meses, con varias recurrencias de pancreatitis en dos pacientes.

Los cambios histopatológicos fueron similares a los reportados en la literatura, siendo los más frecuentes el intenso infiltrado por células plasmáticas y linfocitos con formación de folículos linfoides, atrofia acinar y metaplasia escamosa de conductos pancreáticos, seguidos de fibrosis periductal y/o difusa, los menos frecuentes fueron edema periductal y flebitis obliterante.

En este estudio se confirmó que la pancreatitis autoinmune es un diagnóstico de correlación clinicopatológica, en la que las manifestaciones clínicas, estudios de imagen sumados a los hallazgos histopatológicos y elevación de la IgG4, corticoterapia la corroboran. Además se obtuvo información similar a la reportada en la literatura.

## VI. CONCLUSIONES

Con este estudio y los previos reportados en la literatura se confirma que la enfermedad es poco común; las manifestaciones clínicas, estudios de gabinete y elevación de Ca 19-9 orientan en primera instancia a pensar en carcinoma pancreático, a pesar de esto, se debe tener en cuenta la posibilidad de pancreatitis autoinmune, por lo que es necesario realizar toma de biopsia pancreática preoperatoria. Una vez que por histopatología se sospeche de pancreatitis autoinmune se deben cuantificar los niveles séricos de IgG, específicamente la fracción 4 para confirmar el diagnóstico de pancreatitis autoinmune e iniciar de inmediato corticoesteroides, ya que estos pacientes responden adecuadamente a estos medicamentos. Se debe realizar una adecuada correlación clinicopatológica, a fin de evitar cirugías innecesarias, sus complicaciones, alto costo y estancia hospitalaria. Por otro lado, se debe buscar de forma intencionada otras enfermedades autoinmunes asociadas que apoyan el diagnóstico como Diabetes Mellitus, Síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, entre otras.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wayne M, Delman K, Kurt T et al. Autoimmune pancreatitis. Unveiling a Hidden Entity. *Arch Surg* 2005; 140: 1104-1107.
2. Sarles H, Sarles JD, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas –An autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961; 6: 688-98
3. Sarles H, Adler G, Dani R, Frey C, Gullo L, Harada H. The classification of pancreatitis and definition of pancreatic diseases. *Digestion* 1989; 43: 234-6
4. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by autoimmune abnormality. Proposal of concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40:1561-8.
5. Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, Smyrk TC, Okazaki K, Frulloni L, et al. Controversies in clinical pancreatology: Autoimmune pancreatitis: Does it exist? *Pancreas* 2003; 27: 1-13.
6. 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
7. 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; 344: 732-8
8. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: Revised proposal. *J Gastroenterol* 2006; 41: 626-31.
9. Nishimori I, Yamamoto Y, Okazaki K, Morita M, Onodera M, Kino J, et al. Identification of autoantibodies to a pancreatic antigen in patients whit idiopathic pancreatitis and Sjögren's syndrome. *Pancreas* 1994; 9: 374-81
10. Pezzilli R, Fantini L. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: clinical and histological assessment. *JOP. J. Pancreas* 2005 6(6):609-611.
11. Yadav D, Notahara K, Smyrk T, Clain J, Pearson R, Farnell M, et al. Idiopathic tumefactive chronic pancreatitis: Clinical profile, histology, and natural history after resection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 129-35.
12. Aparisi Quereda L. Chronic autoimmune pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 490-502.
13. 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
14. Aparisi L, Farré A, Gómez-Cambronero L, Martínez 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.
15. Kim KP, Kim MH, Song MH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Autoimmune chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1605-16

16. 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
17. Ooi K, Merrett N. Case report. Autoimmune pancreatitis in a patient presenting with obstructive jaundice and pancreatic mass. *HBP* 2004; 6 (2): 127-127.
18. Zhang L, Notohara K, Levy M, Chari S, Smyrk T. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Mod Pathol* 2007; 20:23-28.
19. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2003;52:683–687.
20. Ectors N, Maillet B, Aerts R, Geboes K, et al. Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis. *Gut* 1997; 41:263-268.
21. Lin L, Huang P, Ho K, Tung J. Autoimmune chronic pancreatitis. *J Chin Med Assoc* 2008, 71(1):14-21.
22. Finkelberg D, Sahani D, Deshpande V, Brugge W. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2006, 355 (25):2670-2676.
23. Suresh T Chari. Current Concepts in the treatment of autoimmune pancreatitis. *JOP. J. Pancreas* 2007; 8(1):1-3
24. Sulz M, Geyer M, Peter Sh, Degen L. Serum immunoglobulin G4 (IgG4): an important marker in autoimmune pancreatitis? *Swiss Med Wkly* 2006;136:544-547
25. Choi E, Kim M-H, Lee T, Kwon S, Oh H-C, et al. The sensitivity and specificity of serum immunoglobulin G and Immunoglobulin G4 levels in the diagnosis of autoimmune chronic pancreatitis. *Pancreas* 2007; 35(2):158-163
26. Hyoung-Chul O, Jae K, Jeong K, Kwang L, Kyung K, et al. Early bile duct cancer in a background of sclerosing cholangitis and autoimmune pancreatitis. *Inter Med* 2008;47:2025-2028
27. Villalobos A, Muñoz A, Pérez I, Navarro A, et al. Autoimmune pancreatitis. Related to a case. *An Med Interna* 2008; 25(7):359-361
28. Frossard J, Dumonceau J, Pastor C, Spahr L, Hadengue A. concomitant autoimmune and genetic pancreatitis leads to severe inflammatory conditions. *World J Gastroenterol* 2008; 14(16):2596-2598
29. Rudmik L, Trpkov K, Nash C, Kinnear S, Falck V, et al. Autoimmune pancreatitis associated with renal lesions mimicking metastatic tumours. *Case Report. CMAJ* 2006; 175(4):267-369
30. Takeda S, Haratake J, Kasai T, Takaeda C, Takazukura E. IgG4-associated idiopathic tubulointerstitial nephritis complicating autoimmune pancreatitis. *Case report. Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:474-476
31. Kitano Y, Matsumoto K, Chisaka K, Imazawa M, Takahashi K, et al. An autopsy case of autoimmune pancreatitis. *J pancreas* 2007;8(5):621-627