



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS  
"SALVADOR ZUBIRAN"

PANCREATITIS AUTOINMUNE: UNA ENTIDAD POCO FRECUENTE  
QUE PUEDE SIMULAR CÁNCER DE PÁNCREAS

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

**MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

**DR. EDUARDO NEGRETE CARBALLO**

DIRECTOR DE TESIS:

**DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ**

CODIRECTOR DE TESIS:

**DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO**

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL, AGOSTO 2012





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA**

**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”**

**CODIRECTOR DE TESIS**

## ÍNDICE

<b>1. MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>4</b>
<b>1.1 Definición .....</b>	<b>4</b>
<b>1.2 Historia .....</b>	<b>4</b>
<b>1.3 Nomenclatura.....</b>	<b>5</b>
<b>1.4 Epidemiología.....</b>	<b>5</b>
<b>1.5 Patogénesis .....</b>	<b>6</b>
<b>1.5.1 Factores genéticos .....</b>	<b>7</b>
<b>1.5.2 Factores inmunológicos .....</b>	<b>9</b>
<b>1.6 Clasificación.....</b>	<b>14</b>
<b>1.7 Distribución geográfica .....</b>	<b>14</b>
<b>1.8 PAI tipo 1 .....</b>	<b>15</b>
<b>1.8.1 Generalidades .....</b>	<b>15</b>
<b>1.8.2 Manifestaciones clínicas.....</b>	<b>15</b>
<b>1.8.3 Estudios de imagen .....</b>	<b>16</b>
<b>1.8.4 Patología .....</b>	<b>19</b>
<b>1.9 PAI tipo 2 .....</b>	<b>21</b>
<b>1.10 Diagnóstico .....</b>	<b>21</b>
<b>1.11 Tratamiento.....</b>	<b>23</b>
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>25</b>
<b>3. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>26</b>
<b>4. ÁREA DE ESTUDIO .....</b>	<b>27</b>
<b>5. CONSECUENCIAS DE LA INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>27</b>
<b>6. OBJETIVOS.....</b>	<b>27</b>
<b>6.1 Objetivo general .....</b>	<b>27</b>
<b>6.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>27</b>
<b>7. TIPO DE ESTUDIO .....</b>	<b>28</b>
<b>8. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>28</b>
<b>8.1 Selección de pacientes.....</b>	<b>28</b>
<b>8.2 Definición de variables.....</b>	<b>29</b>
<b>8.3 Análisis estadístico.....</b>	<b>31</b>
<b>9. RESULTADOS .....</b>	<b>32</b>
<b>10. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES .....</b>	<b>35</b>
<b>11. ANEXOS .....</b>	<b>41</b>
<b>12. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>44</b>

## **1.- MARCO TEÓRICO**

### **1.1 Definición**

La pancreatitis autoinmune (PAI) es un tipo raro de pancreatitis crónica caracterizado, histológicamente, por infiltrado linfo-plasmocitario, fibrosis y obliteración venosa. Clínicamente se presenta como ictericia obstructiva y lesiones de aspecto tumoral que son fáciles de confundir con cáncer de páncreas pero que responden en forma espectacular al tratamiento con esteroides.<sup>[1, 2, 3, 4]</sup>

El concepto de “autoinmune” se acuñó por las similitudes que muestra con otras enfermedades autoinmunes como: hipergamaglobulinemia, la presencia auto-anticuerpos, infiltración linfocítica, y buena respuesta a los esteroides.<sup>[7]</sup> Posterior al estudio de Hamano que mostró concentración sérica elevada de IgG4 se ha considerado que la PAI, al igual que fibrosis mediastinal, fibrosis retroperitoneal, pseudo-tumor inflamatorio pulmonar, hepático y en nefritis intersticial, constituyen una nueva enfermedad: “Enfermedad Asociada a IgG4”<sup>[8]</sup>

### **1.2 Historia**

Una forma parecida a lo que ahora conocemos como PAI fue descrita por primera vez por Sarles y Cols, en un grupo de 10 enfermos con fibrosis pancreática, estenosis de vías biliares e hiperglobulinemia. Kawaguchi, en 1991, describió un caso de pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica y, posteriormente, Yoshida acuñó el término “pancreatitis autoinmune” presentando el caso de una enferma de 68 años de edad con ictericia obstructiva e hipergamaglobulinemia, edema difuso del páncreas en tomografía computarizada y fibrosis pancreática, que asociado a la terapia con esteroides mostró rápida mejoría y resolución radiológica.<sup>[3, 10]</sup>

En 1997 Ito reportó varios casos similares, con respuesta a esteroides, reafirmando la descripción de Yoshida. Un mayor avance en el conocimiento de esta enfermedad se

presenta hasta el año 2001 cuando Hamano demostró la utilidad de los niveles de IgG4 como un marcador específico para pancreatitis autoinmune. [3, 9, 10]

En la década pasada, se propusieron sistemas de clasificación, que incluyen múltiples características radiológicas, patológicas y la respuesta a esteroides. Los primeros criterios de diagnósticos fueron propuestos por la Sociedad Japonesa de Páncreas en 2001. Chari y cols. publicaron en 2006 los criterios conocidos como HISTORt y finalmente, en 2011, la Asociación Internacional de Pancreatología publicó el Consenso Internacional de Criterios Diagnósticos. [3, 10]

### **1.3 Nomenclatura**

-Pancreatitis esclerosante crónica.

-Pancreatitis linfoplasmocítica con colangitis.

-Pancreatocolangitis esclerosante.

-Pancreatitis crónica con destrucción de ductos no alcohólica.

-Pancreatitis crónica con estenosis irregulares del conducto pancreático común.

-Pancreatitis pseudo-tumoral.

Estos nombres describieron en base a los hallazgos radiológicos o histológicos la entidad que actualmente conocemos como PAI. [11]

### **1.4 Epidemiología**

La PAI es una enfermedad rara, de la cual desconocemos tanto incidencia como prevalencia, reflejo de la carencia de consenso internacional en los criterios diagnósticos y ausencia de marcadores serológicos, condicionando que esta entidad se encuentre, quizá,

infra-diagnosticada. La PAI representa de 4% a 6% de todas las pancreatitis crónicas y alrededor del 23% de las resecciones pancreáticas por sospecha de cáncer. [12, 13, 14]

La mayoría de los datos epidemiológicos que describen la PAI son provenientes de Japón. Las diferentes series como las realizadas en Italia, Asia y los Estados Unidos de Norte América han mostrado algunas diferencias epidemiológicas, sin embargo las discrepancias probablemente son secundarias a los criterios usados y a la inclusión de las formas focales. [15]

La edad de los pacientes varía ampliamente (30 -70 años), sin embargo la mayoría son mayores de 50 años. Afecta principalmente a hombres con una relación 2:1. [12]

Se asocia con otras enfermedades autoinmunes particularmente con las del tracto gastrointestinal. La enfermedad inflamatoria intestinal representa el 30% en la serie italiana. Esta asociación (PAI y Colitis Ulcerativa) ha sido confirmada en estudios recientes en los Estados Unidos de Norte América. Sin embargo, hasta el momento se desconoce si éstas representan una asociación o si realmente son una manifestación sistémica de la enfermedad asociada a IgG4. [12, 15, 16]

En México y Latinoamérica la información se limita a reportes y algunas pequeñas series de casos aislados, por lo cual desconocemos el comportamiento y la prevalencia la enfermedad de nuestra población.

### **1.5 Patogénesis**

Los mecanismos patogénicos aún son inciertos. Las características clínicas y los hallazgos serológicos han despertado el interés por comprender el papel –que desempeñan los mecanismos genéticos, inmunológicos y factores microbiológicos. Hasta ahora los estudios genéticos se han enfocado en cuatro locus importantes que se han asociado con diversos polimorfismos en la población humana:

- 1.- Complejo mayor de histocompatibilidad.
- 2.- Antígeno-4 asociado a linfocitos T citotóxicos.
- 3.- Promotor de TNF- alfa.
- 4.- Genes del receptor tipo Fc.

Todos estos comparten características importantes: la función inmunológica y la presencia de diversos polimorfismos que se reflejan la variación geográfica y la exposición a antígenos que podrían explicar las diferentes presentaciones clínicas en diversas poblaciones.

Los factores inmunológicos incluyen la inmunidad humoral y celular. La mejor demostración de éstos es la asociación con los niveles de IgG4.

Finalmente, de mayor interés es la potencial relación entre la exposición a agentes infecciosos y el desarrollo de PAI. A través de los mecanismos de mimetismo molecular, la exposición a *Helicobacter pylori* en individuos predispuestos, puede llevar a una respuesta inmune capaz de provocar inflamación en múltiples órganos. <sup>[3]</sup>

### **1.5.1 Factores genéticos**

#### **Complejo mayor de histocompatibilidad**

El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) es un grupo de moléculas dispuestas en la superficie de la célula que son responsables del reconocimiento antigénico por linfocitos y la presentación de antígenos. El HMC (también conocido como HLA o antígeno leucocitario humano) es codificado por múltiples genes localizados en el cromosoma 6 y se clasifica en moléculas Clase I y Clase II. La asociación mejor conocida entre HLA y enfermedad autoinmune es la enfermedad celiaca en la cual tres marcadores: DR3, B8 Y DQ2, se han relacionado fuertemente. Las moléculas del MHC pertenecen a un grupo de moléculas que se conocen como super-familia de las inmunoglobulinas, dentro de las cuales se encuentran: inmunoglobulinas, receptores de células T, CD4, CD8, entre otras. Las moléculas de Clase I presentan los antígenos a las células T citotóxicas mientras que

las de Clase II lo hacen a las células T ayudadoras. Esta especificidad refleja el tipo de antígeno presentado, las moléculas de Clase I presentan antígenos endógenos mientras que las moléculas de Clase II presentan antígenos exógenos. <sup>[3]</sup>

Hasta ahora, existen datos limitados con respecto a la asociación entre el complejo mayor de histocompatibilidad y la pancreatitis autoinmune. Un estudio japonés identificó un haplotipo específico de HLA (DRB1\*0405-DBQ\*0401) en asociación con PAI. El mismo grupo confirmó este hallazgo en 25 pacientes con PAI. Sin embargo, un estudio coreano no logró demostrar ninguna relación entre el CMH Clase I o II y la pancreatitis autoinmune. <sup>[3, 17]</sup>

### **Antígeno-4 asociado a linfocitos T citotóxicos**

El antígeno-4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) es otro mediador inmunológico importante. El CTLA-4 (CD152) es un regulador negativo de la respuesta inmune de las células T y su gen es altamente polimórfico. La expresión CTLA-4 en las células T de memoria activada y células T reguladoras CD4+, CD25+ condiciona susceptibilidad para PAI en taiwaneses <sup>[18]</sup>. Se han identificado múltiples asociaciones positivas entre polimorfismo de un nucleótido único del CTLA-4 y varias enfermedades autoinmunes (hepatitis autoinmune, lupus eritematoso sistémico y tiroiditis autoinmune). Umemura tipificó cinco polimorfismos del CTLA-4 localizados en -1722, -658 y -318 del promotor, +49 en el exón 1 y +6230 de la región no traducida 3'; en una cohorte de 53 pacientes y 32 controles. Comparado con los sujetos sanos encontró un incremento significativo en el genotipo +6230 G/G (64% vs 42%, OR 2.48, P=0.011) en pacientes con PAI. El haplotipo 2, que tenía +6230A fue asociado con resistencia, (OR 0.49, P= 0.011), mientras que, los genotipos +49A/A y el +6230A/A lo fueron con mayor riesgo de recaída (OR 5.45, P=0.038 y OR 12.66, P=0.022). Adicionalmente, los niveles de CTLA-4 fueron significativamente mayores en pacientes con PAI (8.9 ng/mL) comparado con sujetos sanos (2.9ng/mL, P=0.001). Un estudio adicional en Taiwán identificó un haplotipo de CTLA-4 (-318C/+49A/CT60G) con PAI (OR 8.53; P=0.001). Este hallazgo sugiere que la PAI esta

asociada con un polimorfismo genético en CTLA-4 y esta positivamente correlacionada con los niveles séricos de CTLA-4. [3, 18]

### **TNF-alfa**

El TNF-alfa es un factor humoral crítico en el manejo de la respuesta inmune y se le ha relacionado con enfermedad de Crohn y artritis reumatoide. Los polimorfismos en el promotor del TNF-alfa han sido evaluados bajo esta premisa. Un grupo de asiáticos tipificaron 46 pacientes con PAI, 78 con pancreatitis crónica calcificante y 200 sujetos sanos. Identificaron un polimorfismo del promotor (-836A) que correlaciona con afección extra-pancreático de la PAI. [3]

### **Genes de los receptores tipo Fc (FCRLs)**

Una nueva familia de genes determinados como genes de los receptores tipo Fc (FCRLs) se ha identificado recientemente. Algunos polimorfismos de estos genes se han asociado con artritis reumatoide, enfermedad tiroidea autoinmune y lupus eritematoso generalizado. Estos polimorfismos regulan la expresión de FCRL3 en las células B. Umemura evaluó los polimorfismos en el locus de FCRL3 en 50 apacientes con PAI y los comparó con enfermos con pancreatitis crónica y sujetos sanos. Encontró una asociación positiva entre la frecuencia de los alelos -110/A/A y pancreatitis autoinmune comparado con controles ( $p=0.012$ ,  $OR=7.45$ ). [3]

## **1.5.2 Factores inmunológicos**

### **El sistema inmune humoral**

El antígeno específico de la PAI se ha buscado desde los reportes iniciales de elevación en suero de IgG4 por Hamano en 2001. [9] Se han descrito un grupo de auto-anticuerpos en PAI: anti-lactoferrina (ALF), anti-Anhidrasa Carbónica (ACA tipo II), anti-antinucleares (ANA) y factor reumatoide (FR). Okazaki evaluó un panel de auto-anticuerpos en 20

pacientes con PAI y encontró la siguiente frecuencia: ANA 75%, ALF 75%, ACA-II 55% y RF 25%. Los anticuerpos anti-músculo liso se observaron en el 15% de los casos. Los anticuerpos anti-lactoferrina o los ACA-II se observaron en el 90% de los pacientes y ambos en 35%. Estos anticuerpos se dirigen contra antígenos (lactoferrina y anhidrasa carbónica tipo II) que muestran reactividad cruzada con diversos tejidos incluyendo glándulas salivales, epitelio biliar, tejido pancreático y túbulos renales. Debido a la amplia distribución de estos antígenos se cree que pueden estar patogénicamente relacionados con la enfermedad. [3, 8]

Otras tres auto-antígenos han emergido como blancos potenciales: alfa-fodrina, proteína del inhibidor de la tripsina pancreática (PSTI) y amilasa alfa-2A. La alfa-fodrina (también conocida como espectrina no-eritroide) es una proteína omnipresente del citoesqueleto. Esta proteína hetero dimérica de unión a actina se encuentra comúnmente en la cara citoplasmática de la membrana plasmática de células maduras. La importancia de esta radica en mantener la polaridad y forma celular en tejidos epiteliales. Los reportes iniciales demostraron alta sensibilidad y especificidad (>90%) de los anticuerpos anti-alfa-fodrina, para el diagnóstico de síndrome de Sjögren (SS). También se documentó una relación de los anticuerpos contra alfa-fodrina con la gravedad de la afección ocular, lo que sugiere que estos anticuerpos son marcadores de actividad del SS. Existen pocos datos que demuestren la presencia de títulos altos de anti-alfa-fodrina en personas con PAI y SS. Los anticuerpos anti PSTI (típicamente IgG1) se han encontrado hasta en 30% a 40% de pacientes con PAI. Un estudio realizado en Japón identificó una alta frecuencia de anticuerpos anti-amilasa alfa-2 en pacientes con PAI. En este estudio, todas las muestras de enfermos con PAI fueron positivas en contraste con la negatividad informada en sujetos con pancreatitis crónica alcohólica o neoplasia. Es interesante que 88% de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 fulminante fueron positivos para anticuerpos anti-amilasa alfa-2<sup>a</sup>, lo que sugiere que este anticuerpo es un marcador emergente para PAI y diabetes mellitus tipo 1. [3, 8, 19]

En personas sanas la IgG1, constituye la mayor parte de las inmunoglobulinas presentes. Generalmente, la cantidad de IgG4 no varía con la edad o el sexo y la cantidad de IgG4 así

como la relación IgG4/IgG total se mantienen estables. Los índices para cada subclase de IgG son 65% para IgG1, 25% para IgG2, 6% para IgG3 y 4% para IgG4. <sup>[7]</sup>

En la enfermedad relacionada a IgG4, los niveles de IgG, IgG1, IgG2, IgG4 e IgE se encuentran frecuentemente elevadas en comparación con sujetos sanos; mientras que IgM, IgA y los índices de IgG con IgM o IgA disminuyen comparativamente con sujetos sanos o controles con otras enfermedades. <sup>[7]</sup>

Los índices de las subclases de IgG diferentes a IgG4 varían en distintas enfermedades: en PAI, todas las subclases (IgG1-IgG4) de IgG se incrementan comparativamente con otros tipos de pancreatitis. En contraste, IgG1 e IgG3 en la enfermedad de Mikulicz se encuentran significativamente disminuidos más que en el síndrome de Sjögren típico. <sup>[3, 7]</sup>

La IgG4 es la más escasa de las inmunoglobulinas en personas sanas representando apenas al 6% del total, sin embargo, es única por su incapacidad de ligarse al complejo C1q del complemento y por lo tanto activarlo por la vía clásica. Hasta el momento, una serie limitada de condiciones han sido asociadas con niveles séricos elevados de IgG4, dentro de los cuales encontramos enfermedades dermatológicas autoinmunes (dermatitis atópica, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo) y algunas parasitosis (Strongiloidosis, Trichinella y Filariasis). <sup>[3]</sup>

En 2001, Hamano evaluó 20 pacientes con pancreatitis esclerosante, 20 sujetos normales y 154 con carcinoma de páncreas, pancreatitis crónica, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria o síndrome de Sjögren <sup>[9]</sup>. En este estudio, la concentración media de IgG4 en pancreatitis esclerosante fue de 663 mg/dL comparado con 51 mg/dL en los controles sanos ( $P < 0.001$ ). La concentración sérica de IgG4 en los otros grupos de enfermos fue muy similar a la del grupo control. El valor de corte que utilizó fue de 135mg/dL para obtener una sensibilidad de 95% y especificidad de 97%. Cuando se usó como valor de corte 1883mg/dL para IgG sérica fue 65% y 81%. Adicionalmente, la IgG4 sérica se correlaciona con actividad de la enfermedad. Este reporte inicial concluyó que los niveles elevados de IgG4 son prácticamente patognomónicos de PAI. <sup>[3, 9]</sup>

Una serie de estudios adicionales han confirmado la asociación entre los niveles séricos de IgG4 y PAI. Sin embargo, la elevada sensibilidad y el valor predictivo no han podido ser validados en población no Asiática. Aún más, 10% de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas, 6% con pancreatitis crónica y 5% de sujetos aparentemente normales se han mostrado niveles de IgG4 mayores a 140mg/dL <sup>[20, 21]</sup>. En el estudio con mayor volumen de pacientes realizado en los Estados Unidos de Norte América (Clínica Mayo), la frecuencia con que se presentaron cifras >140mg/dL de IgG4 fue de 75%. En base a estos datos, se han realizado las siguientes conclusiones:

- 1.- Amplia variabilidad en la utilidad del diagnóstico de IgG4, siendo mayor en los pacientes de Japón comparados con la población Occidental.
- 2.- La IgG4 probablemente no este ligada directamente con la patogenia de la PAI y quizá represente un epifenómeno.
- 3.- El rendimiento diagnóstico de IgG4 se incrementa con valores de corte más altos (280mg/dL).
- 4.- La elevación aislada de IgG4 no es lo suficiente sensible o específica para diagnosticar o excluir PAI. <sup>[3, 4, 20, 21, 22]</sup>

El grupo de estudio Italiano de Frulloni y colaboradores identificaron otros autoantígenos: ligasa E3 de ubiquitina, una proteína con amino ácidos homólogos a la de unión al plasminógeno de *Helicobacter Pylori*. <sup>[23]</sup>

El papel que desempeña el sistema del complemento aun no es bien comprendido. Existen reportes con niveles séricos elevados de complejos inmunes y disminución de los niveles de complemento (C3 y C4). Estos autores han observado que estos complejos inmunes han sido ligados a IgG1. Se postula que la IgG4 remueva estos complejos IgG1 o apague la respuesta celular uniéndose a los receptores Fc previniendo a activación inmune. <sup>[3, 24]</sup>

## Sistema inmune celular

Durante las últimas dos décadas ha crecido el conocimiento de la variabilidad del fenotipo de la enfermedad por la respuesta de las células T. En comparación con los pacientes con pancreatitis crónica alcohólica o secundaria a litiasis, los que tienen PAI muestran un incremento en la densidad de células T tanto en sangre como en tejido pancreático. Algunos datos sustentan variaciones en el tipo específico de las poblaciones de células T ayudadoras (TH1 o TH2). La respuesta TH2, se caracteriza por secreción de IL-4, que parece dominar sobre la respuesta de TH1 (IFN gama e IL-2) en los pacientes con PAI y afección del árbol biliar. [3]

## Exposición microbiológica

El mimetismo molecular ha sido considerado durante mucho tiempo como un mecanismo en múltiples enfermedades autoinmunes como la enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus y esclerosis múltiple. La idea central del mimetismo molecular involucra reacciones cruzadas entre antígenos microbianos y proteínas endógenas [3]. Algunos estudios han demostrado un potencial eslabón entre *Helicobacter Pylori* y PAI. Se ha observado cierta homología entre los aminoácidos de la anhidrasa carbónica II humana y la alfa-anhidrasa carbónica del *Helicobacter pylori*. Aún más, este péptido es homólogo al motivo de unión de DRB1\*0405 de la molécula del HLA, incrementándose de esta forma la posibilidad de predisposición genética individual y probablemente albergando una sensibilidad para el desarrollo de PAI en el escenario de exposición de *Helicobacter pylori*. [26,27]

Recientemente, un grupo italiano evaluó el suero de 35 pacientes con PAI y 70 pacientes con cáncer de páncreas. Un péptido con una secuencia específica se identificó con gran afinidad en los pacientes con PAI. Este péptido (PAI 1-7) tiene aminoácidos homólogos con la proteína de unión a plasminógeno del *Helicobacter pylori* y con la UBR2, una enzima expresada en las células acinares del páncreas en seres humanos. El estudio fue positivo para anticuerpos en 33 a 35% de los pacientes con pancreatitis autoinmune (94%) y en 5

de 110 pacientes con cáncer de páncreas (5%). Este interesante descubrimiento debe de ser validado en poblaciones más grandes. <sup>[28]</sup>

## **1.6 Clasificación**

En 2001 un estudio identificó la asociación entre la PAI y niveles séricos elevados de IgG4 y en 2004 se documentó infiltración del páncreas por células plasmáticas IgG4 +. En esa época se consideraba que los pacientes con PAI tenían generalmente afección a otros órganos además del páncreas. Los estudios histopatológicos en estos pacientes revelaron distintos patrones de infiltrado linfoplasmocitario con fibrosis en la mayoría de los órganos involucrados.

Una gran cantidad de células IgG4 + se encontraron en los sitios afectados. <sup>[29]</sup> Sin embargo, en algunos de los páncreas estudiados se observó patrones histológicos diferentes caracterizados por infiltrado por neutrófilos en el epitelio ductal con destrucción. Estos pacientes compartían la peculiaridad de tener enfermedad sólo confinada a páncreas y no se observaban manifestaciones de la enfermedad asociada a IgG4. En el seguimiento se encontró que este último grupo de pacientes presentaba recaídas frecuentes mientras que el otro no las presentaba. Estos dos grupos ahora se conocen como PAI tipo 1 y tipo 2, respectivamente. El grupo de características clínicas e histológicas así como la diferencia en la respuesta al tratamiento hacen esta subclasificación extremadamente importante. <sup>[30]</sup>

## **1.7 Distribución geográfica**

La PAI tipo 1 es la más común alrededor del mundo. Esta parece ser el único tipo presente en Japón y Corea. En los EUA, es el tipo predominante, representando 80% de los casos. La PAI tipo 2 es relativamente más común en Europa, sin embargo la tipo 1 continúa siendo la más frecuente. <sup>[29, 30, 31]</sup>

## **1.8 PAI tipo 1**

### **1.8.1 Generalidades**

La PAI tipo 1 se asocia con un patrón histológico característico conocido como pancreatitis esclerosante linfo plasmocitaria (LPSP). La afección extrapancreática se observa con bastante frecuencia.<sup>[32]</sup> En algunas series hasta 60% de los pacientes tiene manifestaciones sistémicas. El infiltrado linfoplasmocítico IgG4 + se encuentra en el estudio histopatológico de todos los órganos afectados. El proceso inflamatorio en estos órganos responde espectacularmente al tratamiento con esteroides, aunque las recaídas en páncreas u otros órganos son comunes. La elevación de los niveles séricos de IgG4 se encuentra presente en cerca del 80%.<sup>[29]</sup>

La asociación de la IgG4 con participación de múltiples órganos ha llevado al concepto de enfermedad multi-orgánica asociada a IgG4, ahora conocida como enfermedad relacionada a IgG4. La PAI tipo 1 es la manifestación pancreática de esta enfermedad y también se ha llamado como pancreatitis relacionada a IgG4.<sup>[33, 34]</sup>

Alrededor del 20% de los pacientes con PAI tipo 1 son seronegativos (IgG4) al momento del diagnóstico. El significado de este hallazgo no se conoce, aunque ahora se sabe que los niveles fluctúan. Es importante tener en cuenta que una porción de los pacientes con PAI serán, al inicio, seronegativos y esta característica no es suficiente para reclasificarlo como PAI tipo 2.<sup>[29, 34]</sup>

### **1.8.2 Manifestaciones clínicas**

No existen síntomas específicos relacionados con la PAI, en las series occidentales el mayor porcentaje de los pacientes son hombres (62%-83%) alrededor de los 50 años de edad (70%) que se presentan con dolor abdominal leve asociado con ictericia obstructiva.<sup>[35]</sup> Un pequeño grupo pueden presentarse con pancreatitis aguda o crónica con datos de

insuficiencia pancreática exocrina y pseudoquistes.<sup>[36]</sup> Las recaídas son poco comunes en adultos y se observan más en casos pediátricos. La pérdida de peso se observa en el 40% de los pacientes y tiende a desarrollarse a lo largo de semanas o meses, generalmente esta hace pensar en neoplasia.<sup>[36]</sup> Hasta el 50% de los pacientes se presentan con intolerancia a la glucosa que responde satisfactoriamente a la terapia con esteroides.<sup>[37,41]</sup>

Las manifestaciones extrapancreáticas son características de la PAI tipo 1, más de la mitad de los pacientes tiene afectación sistémica y se pueden presentar de forma metacrónica o sincrónica con la lesiones pancreáticas. Las mas comunes son la adenopatía mediastinal, estenosis de las vías biliares (intrahepática, extrahepática y vesícula biliar) y de glándulas salivales y lacrimales (Sjögren), tiroiditis (Hashimoto y Riedel) y tumores fibroinflamatorios retroperitoneales. Hamano reportó la frecuencia de manifestaciones en 24 pacientes. En este grupo se encontró adenopatía hiliar en 80% de los casos, involucro de la vía biliar en 73%, síndrome de Sjögren 39%, tiroiditis 22% y masa retroperitoneal 13%. El síndrome de Sjögren se observó sólo en mujeres. Se encontraron diferencias significativas con el Síndrome de Sjögren primario pues no se relaciona con artritis reumatoide o anticuerpos anti-SSA o anti-SSB. Todas estas manifestaciones responden a terapia con esteroides lo que presupone el mismo mecanismo fisiopatológico<sup>[38, 39, 40]</sup>

### **1.8.3 Estudios de imagen**

El ultrasonido abdominal como estudio inicial, tiene cierta utilidad diagnóstica, pero es el menos sensible y específico. Se puede identificar crecimiento generalizado del páncreas que se observa hipoecoico, generalmente no hay dilatación del conducto pancreático; puede cursar con dilatación de la vía biliar intra y extrahepática (Fig. 1). En caso de encontrarse crecimiento focal se deberá considerar cáncer de páncreas como parte del diagnóstico diferencial.<sup>[3, 41, 42]</sup>

La tomografía computarizada trifásica se el método de imagen mas utilizado y quizá, el mejor evaluado. Típicamente muestra crecimiento difuso del páncreas con pérdida de la

forma lobulada (dando la apariencia de “páncreas en salchicha”) (Fig. 2).<sup>[3]</sup> Donde el parénquima pancreático ha sido remplazado por fibrosis que disminuye el reforzamiento durante la “fase del parénquima pancreático” con menor absorción comparado con un páncreas normal, con persistencia de la captación en fase tardía.<sup>[42, 43]</sup> También se ha observado incremento de la hipo atenuación del anillo periférico en halo en fases tardías de la imagen. Este último es indicativo de edema peripancreático (Fig. 3). La cola del páncreas generalmente presenta involución. La vía biliar se muestra con reforzamiento secundario a infiltrado inflamatorio, mientras que el ducto pancreático se encuentra típicamente con estenosis difusa en el contexto de un páncreas aumentado de tamaño y edematoso. Las dilataciones segmentarias del ducto pancreático asociado con masas focales hipodensa es una presentación relativamente común (Fig. 4). La sospecha de cáncer en estos casos es muy alta por lo que estos pacientes generalmente son sometidos a resecciones extensas para confirmar el diagnóstico. Algunos hallazgos infrecuentes se encuentran en fases avanzadas de la enfermedad, entre ellas encontramos pseudoquistes, atrofia del páncreas, calcificaciones y afección vascular. En un estudio de 26 pacientes realizado en la universidad de Pittsburgh, el 23% de los casos se identificaron con afectación mayor en el sistema vascular peri-pancreático, incluyendo trombosis de vasos esplénicos, infarto esplénico secundario, oclusión de la confluencia entre mesentérica superior, vena portal y esplénica. En estos pacientes se descartó la presencia de procoagulantes. Se observó que el daño vascular es más común en pacientes que tienen evidencia de tumor en la cola del páncreas o crecimiento difuso pancreático.<sup>[3, 41, 42,43]</sup>

La resonancia magnética comparte muchas de las características que se encuentran en la tomografía computarizada. Adicionalmente a aumento del parénquima pancreático y estreches difusa del conducto pancreático, en T1 la intensidad del páncreas se encuentra disminuida y en T2 se encuentra aumentada; ambos hallazgos consistentes con inflamación.<sup>[3, 41, 42,43]</sup>

Respecto a la tomografía por emisión de positrones con 18 FDG, Matsubayashi evaluó a 13 pacientes con PAI, de los cuales 11 fueron re-evaluados 3 meses posteriores al inicio de

terapia con esteroides. En cada uno de los casos se observó acumulación de moderada a intensa de FDG en las lesiones pancreáticas. En 11 de los 13 pacientes (84.6%) se mostró acumulación de FDG en diversos órganos, como ganglios mediastinales, glándulas salivales, árbol biliar, próstata y pared de la aorta. En 11 de los pacientes que se realizaron PET antes y después del tratamiento con esteroides, se documentó disminución en la acumulación de FDG en la mayoría de las lesiones sistémicas. La reducción en la actividad en el PET correlaciona con la respuesta clínica y los niveles de IgG4. Los autores concluyeron que el rastreo de todo el cuerpo con PET con 18FDG es útil para la detección de la PAI, lesiones extrapancreáticas y para monitorizar la actividad de la enfermedad. <sup>[44]</sup>

Lee examinó la utilidad de PET 18FDG/CT para diferenciar pancreatitis autoinmune de cáncer de páncreas. Se compararon los resultados del PET/CT de 17 pacientes con PAI con 151 con diagnóstico de cáncer de páncreas. La captación de 18 FDG por el páncreas se identificó en todos los casos de PAI y en el 82% de los pacientes con cáncer de páncreas. La captación difusa del páncreas fue mas frecuente en pancreatitis autoinmune (53% Vs 3%  $p < 0.001$ ). Captación de FDG por las glándulas salivales sólo se observó en pacientes con PAI, alcanzando significancia estadística. Se realizó PET/CT posterior a la terapia con esteroides en 8 casos de PAI. Ninguno de éstos presentó captación intensa de FDG en páncreas u otros órganos. <sup>[45]</sup>

La CPRE permite obtener imágenes de alta calidad. Típicamente se describe adelgazamiento del conducto pancreático principal que se extiende, al menos, en 1/3 de su longitud total; entre otros de los hallazgos más frecuentes son estenosis de las vías biliares (únicas o múltiples; intra o extrahepáticas) (Fig.5). La presentación más común se caracteriza por estenosis de la vía biliar extra hepática, corta y lisa. Sin embargo estos hallazgos se mimetizan con los de la colangitis esclerosante primaria (PSC) o colangiocarcinoma. Las dilataciones focales o segmentarias son poco comunes, pero se pueden observar en casos que se presentan con pseudotumores. <sup>[41, 42, 43]</sup>

El ultrasonido endoscópico (USTE) se ha convertido en una herramienta esencial para evaluar a los enfermos con sospecha clínica de PAI. Las lesiones más características son: 1. Incremento difuso e hipoecoico del páncreas (57%), 2. Lesiones focales (43%) y 3. linfadenopatía (43%) (Fig. 6). En 21% de los pacientes se encuentra evidencia de afectación vascular. Un subgrupo de pacientes presentó engrosamiento de la pared de la vía biliar y edema periférico en anillo. El conducto pancreático principal puede verse comprimido de forma focal o difusa por el crecimiento pancreático en los casos de pancreatitis autoinmune con presentación difusa. <sup>[3, 47]</sup>

Es común encontrar características que simulan cáncer de páncreas, por lo que los hallazgos encontrados en el USTE por si solos no son suficientes para el diagnóstico de PAI. Se ha observado que las características descritas en pacientes con pancreatitis crónica se pueden presentar en pacientes con pancreatitis autoinmune. La frecuencia de zonas difusas hipoecoicas, crecimiento difuso, engrosamiento de la pared de la vía biliar y márgenes peripancreáticos hipoecoicos es significativamente mayor en pacientes con PAI que en los pacientes con cáncer de páncreas. La mayoría de estas lesiones se resuelven con la administración de corticosteroides. Respecto al engrosamiento de la pared de la vía biliar no se encontró que el USTE fuese mejor que el ultrasonido o la tomografía computarizada; estas características fueron mas frecuentes en pacientes con PAI que en los pacientes con cáncer (53% VS 6%). <sup>[15, 46]</sup>

#### **1.8.4 Patología**

La mayoría de los pacientes (80%) tiene afectación de la cabeza del páncreas. Las características histológicas de la PAI tipo 1 son las descritas inicialmente en la pancreatitis linfoplasmocítica esclerosante, incluyendo: infiltrado linfoplasmocítico periductal denso que no destruye el epitelio ductal pancreático, fibrosis estoriforme alrededor de ductos y venas más prominente en tejido adiposo peripancreático y flebitis obliterante de venas pancreáticas. La inmunohistoquímica del tejido muestra infiltrado

por células IgG4 + (>10 cel/HPF) tanto en tejido pancreático y como fuera de él y apoya el diagnóstico de PAI aún si los niveles de IgG 4 en suero son normales (Fig.7). [2, 15, 48]

El estudio histológico se ha constituido, desde el advenimiento de la USTE, como el método ideal de diagnóstico. Sin embargo, tanto su sensibilidad como la especificidad dejan mucho que desear. Un estudio evaluó 16 pacientes con PAI (11 sometidos a cirugía), 16 con pancreatitis crónica y 19 con adenocarcinoma de páncreas. La BAAF guiada por USTE se comparó con el resultado final de la patología del material obtenido en cirugía. Ninguno de los 16 pacientes fue diagnosticado correctamente en el preoperatorio con BAAF. La mitad mostraron citología atípica, en 30% obtuvieron material insuficiente para el diagnóstico y 20% fueron falsos positivos para neoplasia, incluyendo neoplasia pseudopapilar, neoplasia mucinosa quística y adenocarcinoma. En retrospectiva los hallazgos citopatológicos encontrados fueron: infiltrado linfoplasmocítico en 37.5% de sujetos con PAI, 12.5% en carcinoma y 0% en pancreatitis crónica. Los autores concluyeron que la presencia de fragmentos de estroma con elevada celularidad con infiltrado linfoplasmocítico en conjunto con los hallazgos radiológicos y clínicos pueden potencialmente establecer el diagnóstico de PAI y excluir carcinoma previniendo la resección pancreática. [15, 49]

Otro estudio comparó la BAAF con Trucut guiados por USTE en 14 pacientes con sospecha de PAI. Todos los enfermos fueron sometidos a ambos procedimientos. Histológicamente, la PAI se definió como pancreatitis esclerosante linfoplasmática (LPSP) y se subdividió en dos: definitiva y probable (sin flebitis obliterante o abundantes células IgG4). Se excluyó el diagnóstico de carcinoma en todos los pacientes. La BAAF identificó PAI en 3/8, normal en 1/8 y 4/8 inconclusas. Uno de los seis pacientes sin pancreatitis autoinmune fue diagnosticado como probable LPSP, uno como pancreatitis crónica idiopática y cuatro inconclusos. Usando Trucut todos los pacientes con PAI fueron diagnosticados como LPSP (4 definitivos y 4 probables). No se presentaron complicaciones con ninguno de los procedimientos. [50]

## 1.9 PAI tipo 2

Histológicamente la PAI tipo 2 se identifica por lesión epitelial granulocítica (GELS). El diagnóstico definitivo requiere del estudio histológico. Por si solas las características clínicas, imagen, serología y la ausencia de afección de otros órganos no pueden confirmar el diagnóstico. La PAI tipo 2 afecta a personas más jóvenes comparada con la tipo 1. Cerca de la tercera parte de los pacientes se presentan con pancreatitis aguda. Sin embargo, al igual que en la PAI tipo 1, la ictericia obstructiva es la manifestación clínica mas frecuente. Con respecto a las imágenes, éstas no pueden diferenciar entre los subtipos, aunque los enfermos con PAI tipo 2 generalmente exhiben lesiones focales y no tienen involucro de órganos extra-pancreáticos. No se asocia con infiltrado rico en IgG4 en los estudios histológicos y la elevación sérica es infrecuente. Entre 16% y 30% de los pacientes se relaciona con enfermedad inflamatoria intestinal. La respuesta a esteroides es característica y no presentan recaídas. [2, 3, 4, 10, 11,29]

### 1.10 Diagnóstico

En la última década se han propuesto muchos criterios diagnósticos. Las diferencias en los criterios reflejan las distintas prácticas regionales así como posibles variaciones clínicas y epidemiológicas. Por ejemplo, la mayoría de los criterios Asiáticos requieren imagen del conducto pancreático (CPRE o RMI). Mientras que, los criterios HISORt no exigen ni CPRE ni RMI para la evaluación de la ictericia.

Con la idea de homogenizar los criterios de diagnóstico, recientemente se llevo a cabo un consenso internacional que incorporó la mayoría de las propuestas por la Clínica Mayo (HISORt) con las de los criterios Asiático (Corea y Japón) donde se incluye la imagen del conducto pancreático principal así como, biopsias de ampula de Vater con tinción para IgG4. (Tablas 1-4) [2]

**TABLA 1 DIAGNÓSTICO DE PAI TIPO 1 [2]**

Diagnóstico	Base del diagnóstico	Imagen	Evidencia colateral
<b>Definitivo</b>	Histología	Indeterminada	Confirmado histológicamente (nivel 1 H)
	Imagen	Típica	Cualquier (no-D) nivel 1/ nivel 2
		Indeterminada	Dos o mas nivel 1 (+ nivel 2 D*)
Respuesta a esteroides	Indeterminada	Nivel 1 S/OOI + Rt o nivel 1 D + nivel 2 S/OOI/H + Rt	
<b>Probable</b>		Indeterminado	Nivel 2 S/OOI/H + Rt

\*Nivel 1= Altamente Sugerente. Nivel 2= Sugerente. Nivel 2 D es considerado como nivel 1 en este apartado.

**TABLA 2 DIAGNÓSTICO DE PAI TIPO 1 [2]**

Criterio	Nivel 1	Nivel 2
<b>P Imagen del parénquima</b>	Típica: Crecimiento difuso con reforzamiento retardado (algunas veces asociado a "rim-like enhancement")	Indeterminada: (incluye atípica+) Crecimiento segmentario/focal con reforzamiento retardado
<b>D Imagen ductal (CPRE)</b>	Estenosis larga (>1/3 de la longitud del conducto pancreático principal) o múltiple sin dilatación distal)	Estrechamiento segmentario focal sin dilatación distal (conducto <5 mm)
<b>S Serología</b>	IgG4 >2x valor superior normal	IgG4 1-2x valor superior normal
<b>OOI Involucro de otro órgano</b>	a ó b	a ó b
	a. Histología de órganos extrapancreáticos Cualquiera de los 3 siguientes: (1) Infiltrado linfoplasmocitario marcado con fibrosis y sin infiltrado granulocítico. (2) Fibrosis estoriforme (3) Flebitis obliterante (4) Abundantes células IgG4 + (>10 células/HPF) b. Evidencia radiológica típica Al menos 1 de los siguientes: (1) Estenosis de la vía biliar proximal segmentaria/múltiple o proximal y distal. (2) Fibrosis retroperitoneal.	a. Histología de órganos extrapancreáticos incluyendo biopsias de la vía biliar por endoscopia. ‡ Todos los siguientes: (1) Infiltrado linfoplasmocitario marcado sin infiltrado granulocítico. (2) Abundantes células IgG4 + (>10 células/HPF). b. Evidencia física o radiológica. Al menos uno de los siguientes: (1) Crecimiento simétrico de glándulas salivales o lacrimales. (2) Evidencia radiológica de involucro renal descrito en asociación con PAI.
<b>H Histología del páncreas</b>	LPSP (biopsia core/resección)	LPSP (biopsia core)
	Al menos 3 de los siguientes: (1) Infiltrado linfoplasmocitario periductal sin infiltrado granulocítico. (2) Flebitis obliterante. (3) Fibrosis estoriforme. (4) Abundantes células IgG4 + (>10 células/HPF)	Dos de los siguientes: (1) Infiltrado linfoplasmocitario periductal sin infiltrado granulocítico. (2) Flebitis obliterante. (3) Fibrosis estoriforme. (4) Abundantes células IgG4 + (>10 células/HPF)
<b>Rt Respuesta a esteroides*</b>	Rápida resolución radiológica (< 2 semanas) o marcada mejoría de las manifestaciones pancreáticas/extrapancreáticas.	

\*El diagnóstico con prueba de esteroides debe ser realizado por un especialista en páncreas y solo cuando el abordaje para cáncer incluyendo biopsia con aguja fina guiada por USTE sea negativa.

+ Atípico: Algunos casos de PAI se presentan con masas hipodensas, dilatación del conducto pancreático y atrofia distal.

El hallazgo de estas imágenes en pacientes con ictericia obstructiva y/o masa pancreática son muy sugestivas de cáncer de páncreas. Estos pacientes se deberán tratar con cáncer de páncreas excepto si hay evidencia fuerte de PAI y el abordaje para cáncer es negativo.

‡ La biopsia de la papila duodenal por endoscopia es un método útil debido a que frecuentemente esta se encuentra involucrada patológicamente con la PAI.

**TABLA 3 DIAGNÓSTICO DE PAI TIPO 2 [2]**

Diagnóstico	Imagen	Evidencia colateral
<b>Definitivo</b>	Típica/Indeterminado	Confirmado histológicamente (nivel 1H) o Enfermedad Inflamatoria intestinal + nivel 2H + R
<b>Probable</b>	Típica/Indeterminado	Nivel 2 H/Enfermedad Inflamatoria Intestinal + Rt

**TABLA 4 DIAGNÓSTICO DE PAI TIPO 2 [2]**

Criterio	Nivel 1	Nivel 2
<b>P Imagen del parénquima</b>	Típica: Crecimiento difuso con reforzamiento retardado (algunas veces asociado a "rim-like enhancement")	Indeterminada: (incluye atípica+) Crecimiento segmentario/focal con reforzamiento retardado
<b>D Imagen ductal (CPRE)</b>	Estenosis larga (>1/3 de la longitud del conducto pancreático principal) o múltiple sin dilatación distal)	Estrechamiento segmentario focal sin dilatación distal (conducto <5 mm)
<b>OOI Involucro de otro órgano</b>		Diagnóstico clínico de enfermedad inflamatoria intestinal.
<b>H Histología del páncreas (Biopsia core/resección)</b>	IDCP: Los dos siguientes: (1) Infiltrado granulocítico de la pared del ducto con o sin inflamación acinar granulocítica. (2) Células IgG4 (0-10 cel/HPF)	Los dos siguientes: (1) Infiltrado acinar granulocítico y linfoplasmocitario. (2) Células IgG4 (0-10 cel/HPF)
<b>Rt Respuesta a esteroides*</b>	Rápida resolución radiológica (< 2 semanas) o marcada mejoría de las manifestaciones pancreáticas.	

\*El diagnóstico con prueba de esteroides debe ser realizado por un especialista en páncreas y solo cuando el abordaje para cáncer incluyendo biopsia con aguja fina guiada por USTE sea negativa.

+ Atípico: Algunos casos de PAI se presentan con masas hipodensas, dilatación del conducto pancreático y atrofia distal.

El hallazgo de estas imágenes en pacientes con ictericia obstructiva y/o masa pancreática son muy sugestivas de cáncer de páncreas. Estos pacientes se deberán tratar con cáncer de páncreas excepto si hay evidencia fuerte de PAI y el abordaje para cáncer es negativo.

‡ La biopsia de la papila duodenal por endoscopia es un método útil debido a que frecuentemente esta se encuentra involucrada patológicamente con la PAI.

### 1.11 Tratamiento

Hasta ahora no hay ensayos clínicos prospectivos con relación al tratamiento de la PAI, por lo que su manejo se basa en análisis retrospectivos y opinión de los expertos. Ambos subtipos de PAI responden a tratamiento con esteroides. Por lo que se ha propuesto que la respuesta al tratamiento pueda utilizarse como prueba terapéutica. Múltiples series de casos han estudiado la respuesta a esteroides tanto en las manifestaciones pancreáticas como en otros órganos en PAI tipo 1. Los protocolos de tratamiento varían dependiendo del centro. Uno de los esquemas propuestos es iniciar con prednisona 40 mg/día (0.6mg/kg) por 4 semanas y disminuir posteriormente 5 mg/semana hasta completar un

curso de 11 semanas. El tratamiento se debe monitorizar con la respuesta clínica, por imagen y bioquímica (PFH). [51, 52, 53]

### **Recaída en pacientes con PAI tipo 1**

Las recaídas en pacientes con PAI tipo 1 son comunes, mientras que los pacientes con PAI tipo 2 no las presentan. La mayoría de las series reportan una frecuencia que varía de 30% a 50%. La falta de consenso en la definición de recaída, seguimiento durante poco tiempo y grupos pequeños de pacientes incluyendo la variabilidad étnica contribuye a las diferencias reportadas alrededor del mundo. El 90% de las recaídas se presentan durante los primeros 3 años de diagnóstico en PAI tipo 1.

La vía biliar proximal es un sitio frecuente de recaída (estenosis biliar con ictericia con o sin colangitis) y en el páncreas (edema difuso, pancreatitis y esteatorrea). Algunas series informan frecuencia altas, de 54% y 27% respectivamente. También se han informado recaídas en la afección extrapancreático (riñón, pulmón, nódulos linfáticos e hígado) aunque son menos frecuentes. Para prevenir las recurrencias se ha propuesto continuar con una dosis baja de esteroides hasta por 3 años (2.5-5 mg de prednisona).

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pancreatitis autoinmune (PAI) es una entidad emergente a tomar en cuenta en el diagnóstico diferencial de las masas pancreáticas, su presentación pseudotumoral muestra características clínico-radiológicas que mimetizan al cáncer de páncreas haciéndolas indistinguibles. Actualmente diferenciar estas lesiones ocupantes del espacio pancreático es fundamental para evitar cirugías o esquemas de quimioterapia innecesarios y las comorbilidades que estas conllevan, ya que la PAI responde espectacularmente a la administración de inmunosupresores, con resolución completa de los parámetros clínicos, analíticos y radiológicos.

Descrita por primera vez en 1961 por Henri Sarles como "pancreatitis inflamatoria primaria asociada a hipergammaglobulinemia", pasó desapercibida hasta 1995, cuando Yoshida llamó a esta entidad "pancreatitis autoinmune". Desde entonces ha constituido un reto diferenciarla del cáncer de páncreas, despertando gran interés en la comunidad científica por lo que hacia los últimos años se han incrementado de forma vertiginosa las publicaciones en torno al tema, buscando una estrategia diagnóstica adecuada; sin embargo, hasta el momento ningún dato clínico, bioquímico o de imagen puede distinguir de forma confiable y absoluta la pancreatitis autoinmune de tumores pancreáticos malignos.

Los reportes iniciales de la enfermedad fueron en población japonesa, no obstante, con el mayor conocimiento y caracterización de la patología han surgido informes en población europea y americana, lo que sugiere que es una entidad presente en todo el mundo, seguramente infra-diagnosticada. En México y Latinoamérica la evidencia se limita a reportes de casos aislados, por lo que aún desconocemos el comportamiento y prevalencia de la enfermedad en nuestra población.

### 3. JUSTIFICACIÓN

La pancreatitis autoinmune es una entidad descrita recientemente, de curso benigno y con respuesta espectacular a la administración de inmunosupresores, de la que se desconocen con exactitud los fenómenos fisiopatológicos involucrados y que desde el punto de vista clínico se presenta con ictericia obstructiva asociada a masa pancreática indistinguible del cáncer de páncreas.

El poder diferenciar con certeza estas dos enfermedades constituye un reto que tiene importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas, donde el error puede presentarse en dos escenarios diferentes: a. Realizar procedimientos quirúrgicos y/o quimioterapéuticos innecesarios y evitar comorbilidad asociada a los mismos.

Afortunadamente, esta situación se ha vuelto menos común con el aporte de nuevos conocimientos, sin embargo, en México la información es limitada por lo que desconocemos las características de nuestra población.—Otro escenario aún más preocupante sería tratar con inmunosupresores tumores malignos, acortando la ventana terapéutica y empeorando su pronóstico.

Ante la disyuntiva entre una resección pancreática innecesaria o dejar evolucionar un cáncer potencialmente resecable es imprescindible contar con herramientas útiles que nos permitan diferenciar estas patologías.

El propósito de este trabajo es describir la prevalencia de la pancreatitis autoinmune en nuestra población y obtener información que nos ayude a definir una estrategia de diagnóstico diferencial adecuada, visto que el retraso de la conducta terapéutica en cualquiera de los sentidos es inconveniente y perjudicial.

#### **4. ÁREA DE ESTUDIO**

Clínica

#### **5. CONSECUENCIAS DE LA INVESTIGACIÓN**

No existen repercusiones negativas implicadas a este estudio en el ámbito ético, legal o económico.

#### **6. OBJETIVOS**

##### **6.1 Objetivo general**

- (1) Determinar la prevalencia de pancreatitis autoinmune y otras condiciones benignas con presentación pseudotumoral sometida a pancreatoduodenectomía en el INCMNSZ.

##### **6.2 Objetivos específicos**

- (1) Describir las características clínicas, analíticas, de imagen e histológicas de la pancreatitis autoinmune y otras condiciones benignas con presentación pseudotumoral sometidas a pancreatoduodenectomía por sospecha de malignidad.
- (2) Determinar el porcentaje de pancreatoduodenectomías realizadas por sospecha de malignidad en patologías benignas.
- (3) Identificar las características clínicas, analíticas y radiológicas que pueden evitar la realización de pancreatoduodenectomías innecesarias en pacientes con pancreatitis autoinmune.

## 7. TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional transversal retrolectivo.

## 8. MATERIAL Y MÉTODOS

**Población:** Se identificaron a los pacientes sometidos, del 1 de enero de 1999 al 31 de diciembre del 2011, a pancreatoduodenectomía por sospecha de cáncer de la Clínica de Páncreas del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

**Muestra:** Se incluyeron a todos los sometidos, del 1 de enero de 1999 al 31 de diciembre del 2011, a pancreatoduodenectomía por sospecha de cáncer y con diagnóstico histopatológico definitivo negativo para malignidad.

### 8.1 SELECCIÓN DE PACIENTES

#### Criterios de inclusión

- Pacientes sometidos a pancreatoduodenectomía por sospecha de cáncer y con diagnóstico histopatológico definitivo negativo para malignidad.

#### Criterios de exclusión

- Pacientes sometidos a pancreatoduodenectomía con diagnóstico histopatológico de cáncer.

#### Criterios de eliminación

- Falta de disponibilidad del expediente clínico.
- Falta de información necesaria para el análisis de datos.

## **8.2 DEFINICIÓN DE VARIABLES**

Se revisaron los expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección y se recolectaron los siguientes datos en una hoja de captura:

### **Aspectos demográficos**

Registro, nombre, edad al momento del diagnóstico, sexo.

### **Aspectos clínicos**

Consumo de alcohol, consumo de tabaco, dolor abdominal, pérdida de peso, ictericia obstructiva, ictericia intermitente, anorexia, náusea, vómito, diarrea, fiebre, dolor lumbar, otras enfermedades autoinmunes. Se buscaron comorbilidades como diabetes mellitus, historia de pancreatitis, coledocolitiasis y colelitiasis. Se investigó tratamiento con esteroides en los pacientes con sospecha de pancreatitis autoinmune, dosis, duración, respuesta clínica, radiológica y bioquímica.

A partir de su ingreso los pacientes con pseudotumor pancreático sometidos a pancreatoduodenectomía, se revisaron a lo largo de su evolución hasta la última consulta en el INCMNSZ, fallecimiento o visita previa al 30 de marzo del 2012.

### **Aspectos bioquímicos**

Se revisaron los expedientes y se obtuvieron los siguiente parámetros bioquímicos e inmunológicos al momento del diagnóstico.

Hemoglobina, bilirrubinas totales, bilirrubina directa, fosfatasa alcalina, AST, ALT, albúmina, globulinas, amilasa , lipasa, inmunoglobulinas, IgG, IgG4, Ca 19-9, antígeno carcinoembrionario, anticuerpos anti-nucleares, factor reumatoide, anti-SSA, anti-SSB.

## **Aspectos radiológicos**

Se revisaron los archivos de imagen disponible al momento del diagnóstico, posterior a la pancreatoduodenectomía y última imagen disponible, de las cuales se obtuvieron los siguientes datos.

Tomografía computarizada: Alteraciones pancreáticas: crecimiento difuso, captación en anillo, crecimiento focal/segmentario; masa hipodensa, tamaño y localización. Dilatación del conducto pancreático. Atrofia pancreática. Alteraciones de las vías biliares: estenosis biliar segmentaria/múltiple, hiliar/intrahepática. Dilatación de la vía biliar intrahepática/extrahepática. Evidencia de involucro renal: localización y tamaño de lesiones hipodensas redondeadas, lesiones en cuña, nódulos corticales, parches difusos. Fibrosis retroperitoneal. Linfadenopatía: abdominal, mediastinal, parahiliar. Alteraciones pulmonares: neumonitis intersticial, pseudotumor inflamatorio. Alteraciones glandulares: crecimiento simétrico de glándulas salivales.

Resonancia magnética: Alteraciones pancreáticas: crecimiento difuso, captación en anillo, crecimiento focal/segmentario; masa hipodensa, tamaño y localización. Dilatación del conducto pancreático. Atrofia pancreática.

USG abdominal: Alteraciones del páncreas: crecimiento difuso o focal del páncreas. Alteraciones de la vía biliar: dilatación intra/extrahepática.

CPRE: Estenosis larga (>1/3 de la longitud del conducto pancreático principal) o múltiple sin dilatación distal). Estrechamiento segmentario focal sin dilatación distal (conducto <5 mm).

USTE: Masa pancreática, localización, patrón ultrasonográfico: homogéneo o difuso, heterogéneo. Inclusiones hiperecoicas: lineales, difusas. Margen lobulado. Calcificaciones. Conducto pancreático hiperecoico.

### **Aspecto histológico**

Se revisó el material histológico disponible en el archivo de patología y se graduaron las siguientes características de forma semi-cuantitativa.

Páncreas:

- (1) Infiltrado linfoplasmocitario periductal sin infiltrado granulocítico.
- (2) Infiltrado granulocítico de la pared del ducto con o sin inflamación acinar granulocítica.
- (3) Flebitis obliterante.
- (4) Fibrosis estoriforme.
- (5) Inmunohistoquímica para IgG4 +.

Otros órganos

- (1) Infiltrado linfoplasmocitario marcado con fibrosis y sin infiltrado granulocítico.
- (2) Fibrosis estoriforme.
- (3) Flebitis obliterante.
- (4) Inmunohistoquímica para IgG4 +.

El diagnóstico de pancreatitis autoinmune se clasificó como definitivo o probable en base a “International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology” [2]

### **8.3 Análisis estadístico**

El análisis descriptivo de variables cuantitativas se presenta mediante media y desviación estándar. Las comparaciones intergrupo se realizaron con test Chi cuadrado en el caso de variables cualitativas y con t de Student o Mann-Whitney en las cuantitativas, según fuera conveniente. Se establecieron límites de confianza de 95% y considerando como significancia estadística un valor de  $p < 0.05$ .

## 9. RESULTADOS

### Datos demográficos dieciocho

Durante el periodo de estudio se operaron 212 enfermos con sospecha clínica de cáncer de páncreas. Diez y Ocho (8.4%) correspondieron a lesiones benignas. Dos se excluyeron por falta de expediente clínico.

Se diagnosticó pancreatitis autoinmune en 7 casos (38%) lo que representa el 3.3% del total de las pancreatoduodenectomías hechas por sospecha de cáncer. El 56.3% de los casos se diagnosticó como pancreatitis crónica.

La relación hombre:mujer fue de 4:3 en los pacientes con PAI; la edad media de este grupo fue de 43.9 ±22.4 años (rango 17-77).

Características	PAI (n=7)	PC (n=9)	P	CI 95%
Edad (±SD)	43.9(±22.4)	45.8(±16.1)	0.85	(-24, 20)
Hombres	4 (57.1 %)	6 (66.6 %)	0.69	(-0.5, 0.3)
Mujeres	3 (42.8%)	3 (33.3 %)	0.69	(-0.3, 0.5)

### Datos clínicos

El grupo de estudio con PAI presentó en promedio mayor pérdida de peso 15.4 ±9.3 Kg vs 6.3 ±3.7 Kg en el grupo de PC, esta diferencia con significancia estadística ( $p=0.02$ ). De igual forma se observó con mayor frecuencia diagnóstico de diabetes mellitus de reciente inicio en los pacientes con PAI (42.8%) ( $p=0.02$ ).

Características	PAI (n=7)	PC (n=9)	P	CI 95%
<b>Antecedentes</b>				
Alcohol	1 (14.2 %)	2 (22.2 %)	0.67	(-0.4, 0.2)
Tabaquismo	2 (28.5 %)	3 (33.3%)	0.83	(-0.5, 0.4)
<b>Síntoma principal</b>				
Dolor abdominal	5 (71.4 %)	6 (66.6 %)	0.83	(-0.4, 0.5)
Perdida de peso	2 (28.5 %)	0/9	0.09	(-0.04, 0.6)
Diarrea	0/7	1 (11.1 %)	0.28	(-0.3, 0.09)

Características	PAI (n=7)	PC (n=9)	P	CI 95%
Ictericia	2 (28.5 %)	4 (44.4 %)	0.50	(-0.6, 0.3)
Anorexia	2 (28,5%)	2 (22.2 %)	0.77	(-0.3, 0.4)
Vómito	3 (42,8 %)	1 (11.1 %)	0.13	(-0.1, 0.7)
Dolor abdominal	7 (100 %)	7 (77.7%)	0.10	(-0.04, 0.4)
Perdida de peso	7 (100%)	8 (88.8 %)	0.28	(-0.09, 0.3)
Promedio de Kg (±SD)	15.4 (±9.3)	6.63 (±3.7)	0.02	(1.0, 20)
Diabetes (de novo)	3 (42.8 %)	0 /9	0.02	(0.06, 0.79)
Fiebre	1 (14.2 %)	0/9	0.28	(-0.1, 0.4)
Dolor lumbar	1 (14.2%)	2 (22.2 %)	0.67	(-0.4, 0.2)
Pancreatitis	3 (42.8 %)	4 (44.2 %)	0.94	(-0.5, 0.4)
Colelitiasis	3 (42,8 %)	3 (33.3 %)	0.69	(-0.3, 0.5)
Autoinmunidad	2* (28.5 %)	2 <sup>†</sup> (22.2 %)	0.13	(-0.1, 0.7)

\* Enfermedad de Graves, poliarteritis nodosa. † Colangitis esclerosante primaria, hipotiroidismo autoinmune.

### Datos bioquímicos

Los niveles de hemoglobina presentaron tendencia a ser mayores en el grupo con PAI (14.1 ±0.81 g/dL) en comparación con el grupo de PC (12.9 ±1.63) sin embargo no alcanzaron diferencia estadística ( $p=0.056$ ), al igual que el resto de la variables bioquímicas analizadas.

	PAI (n=7)	PC (n=9)	P	CI 95%
<b>Bioquímicos</b>				
Hemoglobina (±SD)	14.1 (±0.81)	12.9 (±1.63)	0.056	(-0.3, 2.8)
Fosfatasa alcalina	335 (±282)	238 (±302)	0.34	(-98, 334)
Bilirrubinas	2.05 (±2.45)	2.36 (±2.0)	0.31	(-2.10, 2.94)
Bilirrubina directa	1.10 (±1.55)	1.05 (±1.41)	0.94	(-1.58, 1.68)
AST	72.1 (±74.7)	76.1 (±77.1)	0.91	(-86, 78)
ALT	85.7 (±83.8)	78.8 (±88.6)	0.87	(-86, 100)
Albúmina	3.2 (±0.70)	3.4 (±0.71)	0.91	(-1.0, 0.62)
Globulinas	3.61 (±0.77)	3.36 (±0.57)	0.39	(-0.5, 0.9)
Amilasa	499 (±811)	287 (±543)	0.41	(-216, 1184)
Ca19-9	74 (±113)	242 (±389)	0.93	(-663, 57)
IgG4	20.6 (±6.58)	NA	NA	NA
IgG	842 (±1185)	1443 (±231)	0.60	(-11385, 10182)

## Datos radiológicos

En los estudios de imagen por tomografía se observó que el 60% de los pacientes con diagnóstico de PAI presentaron dilatación de la vía biliar intrahepática y el 50% dilatación de la vía biliar extrahepática a diferencia de los pacientes con PC en los que no se documentó ninguna de estas ( $p=0.006$ ) y ( $p=0.014$ ).

	PAI	PC	P	CI 95%
<b>TAC</b>				
Masa hipodensa	5/5 (100 %)	4/6 (66.6 %)	0.08	(-0.04, 0.71)
Localización				
Cabeza	4/5 (80 %)	6/6 (100 %)	0.26	(-0.55, 0.15)
Cola	1/5 (20%)	0/6	0.26	(-0.15, 0.55)
Dilatación conducto pancreático principal	3/5 (60 %)	4/6 (66.6 %)	0.81	(-0.63, 0.50)
Atrofia distal	1/5 (20 %)	1/6 (16.6 %)	0.88	(-0.42, 0.49)
Estenosis biliar	1/4 (25 %)	1/6 (16.6 %)	0.75	(-0.43, 0.50)
Dilatación VB intrahepática	3/5 (60 %)	0/6	0.006	(0.17, 1.00)
Dilatación VB extrahepática	3/6 (50 %)	0/6	0.014	(0.09, 0.90)
Manifestaciones renales	2/5 (40 %)	2/6 (33.3 %)	0.89	(-0.50, 0.63)
Adenopatía abdominal	2/5 (40 %)	4/6 (66.6 %)	0.36	(-0.83, 0.30)
Adenopatía mediastinal	1/5 (20 %)	0	0.26	(-0.15, 0.55)

	PAI	PC	P	CI 95%
<b>RMN</b>				
Masa hiperintensa T2, hipointensa T1	1/1 (100 %)	1/3 (33.3 %)	0.014	(0.13, 1.00)
Dilatación conducto pancreático principal	0	1/3 (33.3 %)	0.22	(-0.86, 0.20)
Atrofia	0	1/3 (33.3 %)	0.22	(-0.86, 0.20)
<b>CPRE</b>				
Estenosis larga	0/1	1/6 (16.6 %)	0.27	(-0.46, 0.13)
Estenosis focal	0/1	1/6 (16.6 %)	0.27	(-0.46, 0.13)
Dilatación conducto pancreático principal	0/1	4/6	0.001	(-1.0, -0.28)
<b>USTE</b>				
Masa	2/3 (66.6 %)	2/6 (33.3%)	0.31	(-0.31, 0.98)
Homogénea	1/3 (33.3 %)	0/2	0.22	(-0.20, 0.86)
Heterogénea	2/3 (66.6 %)	2/2 (100 %)	0.22	(-0.86, 0.20)

Se identificaron 4 pacientes con infiltración por células IgG4 + en tejido extrapenacréatico, siendo estos: ganglios y tumor miofibroblástico.

Respecto al tratamiento, solo 1 paciente con diagnóstico de pancreatitis autoinmune recibió prednisona (40 mg) con lo que se documentó respuesta clínica y radiológica.

## 10. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El adenocarcinoma de páncreas se presenta como una lesión tumoral que se localiza con mayor frecuencia a nivel de la cabeza pancreática condicionando obstrucción de la vía biliar e ictericia no dolorosa. Estos hallazgos también pueden estar presentes en patologías benignas.<sup>[54]</sup> Debido a que la resección pancreática ofrece posibilidad de cura a pacientes con cáncer, este procedimiento se ha justificado a pesar de la falta de diagnóstico histológico preoperatorio.<sup>[54]</sup> La frecuencia reportada de patologías benignas a las que se realiza pancreatoduodenectomía por sospecha de cáncer se encuentra entre el 5% al 21%, sin embargo, en publicaciones mas recientes y con un volumen de pacientes mayor es del 7 y 8%.<sup>[55]</sup> En nuestra serie con 212 resecciones pancreático-duodenales, el 8.4% (18) se realizó en patologías que simulaban malignidad. Se diagnosticó pancreatitis autoinmune en el 38% de estos pacientes lo cual representa el 3.3% del total de procedimientos. La frecuencia reportada en estudios publicados con anterioridad se encuentra entre 23 % y 38%, con una prevalencia de PAI del 2.4%.<sup>[56, 57]</sup> Estos hallazgos evidencian que esta enfermedad representa una proporción significativa de diagnósticos prequirúrgicos erróneos.

En este trabajo hemos tratado de caracterizar a la pancreatitis autoinmune con presentación pseudotumoral que imita al cáncer de páncreas, basados en la correlación con hallazgos clínico patológicos. La edad media en el grupo de PAI fue de 43.9 ±22.4 años. Este hallazgo coincide con una serie de 15 casos en México en el cual la edad media fue 47.5 años, sin embargo difiere de la edad reportada a nivel internacional donde el 85% de los pacientes son mayores de 50 años y en algunas publicaciones japonesas hasta 60 años.<sup>[12, 58, 59]</sup>

La manifestación inicial de la pancreatitis autoinmune es la ictericia obstructiva que se presenta hasta en el 75% de los pacientes con PAI tipo 1; sin embargo en nuestro estudio solo el 28.5% se presentó con ictericia. Sin embargo, encontramos que el dolor abdominal se presentó con mayor frecuencia a la esperada (71.4%), de acuerdo a estudios

previos (40%), constituyendo la manifestación inicial principal en el grupo de pacientes con PAI de nuestra serie. [29]

En 2009 Frulloni reportó PAI asociada a pancreatitis aguda en el 25%, posteriormente en 2010 Raghuwansh mostró una frecuencia del 34.9%. [12, 60] En nuestro estudio el 42.8 % (n=3) de los pacientes presentó con pancreatitis aguda recurrente, lo que sugiere que la pancreatitis aguda probablemente sea mas frecuente en nuestra población que lo reportado previamente en otros países. Otras manifestaciones clínicas encontradas fueron anorexia (28.4 %), fiebre y dolor lumbar (14.2%); ninguna de estas características fueron significativamente diferentes al grupo de pancreatitis crónica.

La asociación de PAI con diabetes mellitus de inicio reciente se observó en el 42.8% (n=3) que coincide con lo reportado en la literatura (26% -78%); en los pacientes con PC esta asociación fue menos frecuente ( $p=0.02$ , IC95% 0.06-0.79). En 2012 Heerde encontró una frecuencia de diabetes mellitus de inicio reciente del 71% en los pacientes con PAI, siendo significativamente mayor que en los pacientes con pancreatitis crónica ( $p=0.03$ ). [12, 61] A diferencia de lo publicado en la evidencia internacional, en nuestra serie observamos en el 100% (n=7) de los pacientes con PAI pérdida de peso en comparación con el 40 % de otras series; perdiendo en promedio  $15.4 \pm 9,3$  kg que resultó ser significativamente mayor que en el grupo de PC  $6.63 \pm 3.7$  ( $p=0.02$ ), esta relación no se ha descrito en estudios previos. [36]

Para algunos autores, la PAI sería una enfermedad sistémica, dada su asociación con otras patologías autoinmunes como el síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, hipotiroidismo, colitis ulcerosa, colangitis esclerosante, cirrosis biliar primaria (CBP) y pseudotumores inflamatorios (hepáticos, renales, pulmonares). En nuestra serie se identificó 1 paciente con hipotiroidismo autoinmune y 1 paciente con poliarteritis nodosa. [12, 15, 22] Únicamente 1 paciente con PAI presento antecedente de consumo excesivo de alcohol.

En 2001, Hamano evaluó 20 pacientes con pancreatitis esclerosante, 20 sujetos normales y 154 pacientes con carcinoma de páncreas, pancreatitis crónica, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primar o síndrome de Sjögren <sup>[9]</sup>. En este estudio, la concentración media de IgG4 en pacientes con pancreatitis esclerosante fue de 663mg/dL comparado con 51mg/dL en los sujetos normales (P < 0.001). La concentración sérica de IgG4 en los otros grupos de pacientes fue muy similar al de grupo de sujetos sanos. El valor de corte que se utiliza de 135mg/dL tiene sensibilidad de 95% y especificidad de 97% para diferenciar la pancreatitis esclerosante del cáncer de páncreas. Cuando se usó como valor de corte 1883mg/dL para IgG sérica fue 65% Y 81%. Adicionalmente, la IgG4 sérica se correlaciona con actividad de la enfermedad. Este reporte inicial concluyó que los niveles elevados de IgG4 son prácticamente patognomónicos de PAI. <sup>[3, 9]</sup>

Una serie de estudios adicionales han confirmado la asociación entre los niveles séricos de IgG4 y PAI. Sin embargo, la elevada sensibilidad y el valor predictivo no han podido ser validados en población no Asiática. Aún más, alrededor del 10% de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas, 6% de los pacientes con pancreatitis crónica y el 5% de sujetos normales se han encontrado con niveles de IgG4 mayores a 140mg/dL <sup>[20, 21]</sup>. En el estudio con mayor volumen de pacientes realizado en los Estados Unidos de América (Clínica Mayo), la frecuencia con que se presentaron cifras >140mg/dL de IgG4 fue del 75% y 44% respectivamente y especificidad del 93%. En nuestra serie podemos encontrar que solo se determino IgG4 sérica en 3 pacientes de los 16 estudiados lo que sugiere que el grado de sospecha de pancreatitis autoinmune es aún muy bajo. Todos a los que se realizó determinación de IgG4 (n=3) tienen diagnóstico histológico de PAI, llama la atención que no encontró elevación en ninguno de ellos (rango: 15.4 mg/dL – 28 mg/dL) y que en base a lo reportado en la literatura esperaríamos valores >135mg/dL hasta en el 75% de los pacientes; no existe una explicación con respecto a este hallazgo.

Los pacientes con cáncer de páncreas se asocian elevación de las concentración sérica de CA 19-9 > 100U/mL en comparación con los pacientes con PAI (71% vs 9%). Este mismo autor reporto en el 27% de los pacientes con PAI CA19-9 >37 U/mL <sup>[62]</sup> De nuestro grupo

con PAI se encontró el 16.6% (n=1) con CA19-9 >100 U/mL (297.8 U/mL) y el 33.3% (n=2) >37 U/mL.

La tomografía computarizada trifásica se ha convertido en el estándar de oro en imagen para los pacientes con PAI, donde típicamente se observa crecimiento difuso del páncreas con pérdida de la forma lobulada (dando la apariencia de “páncreas en salchicha”).<sup>[3]</sup> El parénquima pancreático es remplazado por fibrosis que disminuye el reforzamiento durante la “fase del parénquima pancreático” con menor absorción comparado con un páncreas normal, con persistencia de la captación en fase tardía.<sup>[42, 43]</sup> También se ha observado incremento de la hipoatenuación del anillo periférico en halo en fases tardías de la imagen. Este último es indicativo de edema proteináceo alrededor del páncreas y a nivel de cola generalmente se presenta involución. La vía biliar se muestra con reforzamiento secundario a infiltrado inflamatorio, mientras que el ducto pancreático se encuentra típicamente con estenosis difusa en el contexto de un páncreas aumentado de tamaño y edematoso. En nuestra serie se estudiaron patologías benignas con presentación pseudotumoral, que se localizó con mayor frecuencia en cabeza de páncreas (80%) con una relación 4:1 con cuerpo y cola, que concuerda con lo publicado en otros estudios como el de Wakabayashi en 2003 con una relación 8:3.<sup>[63]</sup>

Las dilataciones segmentarias del ducto pancreático asociado con masas focales hipodensas es una presentación no tan poco común. La sospecha de cáncer en estos casos es muy alta por lo que estos pacientes generalmente son sometidos a resecciones extensas para confirmar el diagnóstico.<sup>[3, 41, 42,43]</sup> Nosotros encontramos dilatación del conducto pancreático principal en el 60% de los casos (n=3). Algunos estudios han reportado dilatación < 4mm hasta el 100 % de los pacientes con PAI, sin embargo en nuestro caso no se cuantificó la dilatación por lo que no los podemos considerar comparativos.<sup>[64]</sup>

Otras de las alteraciones frecuentes fue dilatación de la vía biliar extrahepática en el 60 % e intrahepática 50% de las tomografías de los pacientes con PAI; ambos hallazgos se

presentaron significativamente con mayor frecuencia que en el grupo de pancreatitis crónica ( $p= 0.006$  y  $p=0.014$ ). Existen pocos estudios que hacen referencia a esta alteración, uno de ellos, la serie de pacientes en China de Yang donde se documento dilatación de la vía biliar en 18/25 pacientes (72%).

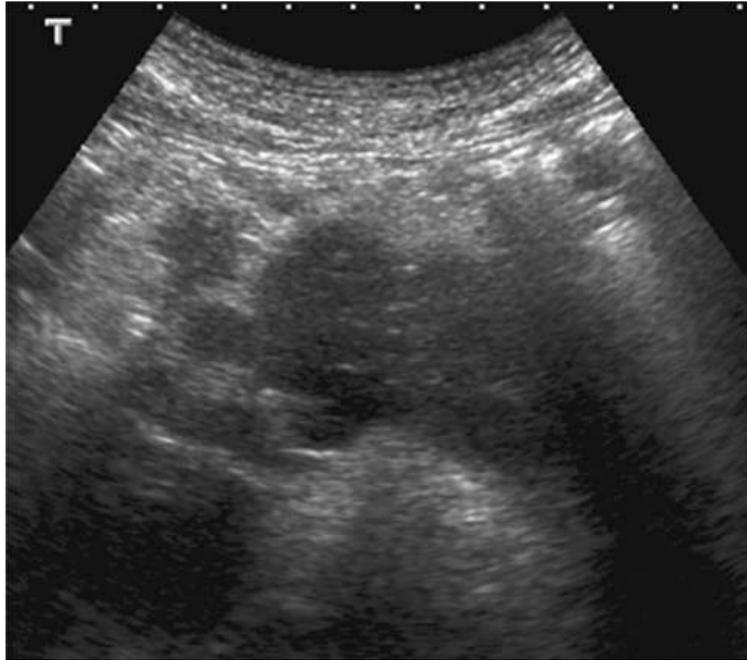
También la pancreatitis autoinmune se caracteriza por la presencia de manifestaciones extra-pancreáticas, dentro de las más comunes: afección renal, biliar y retroperitoneal. Las alteraciones renales se encuentran presentes hasta en el 35 %, de los cuales el 30% están contenidas en el parénquima; generalmente son múltiples, afectan predominantemente la corteza renal y pueden ser lesiones redondeadas, en cuña, nódulos corticales o parches difusos; esta información coincide con lo observado en nuestro estudio donde 40% de los pacientes ( $n=2$ ) presentaron manifestaciones renales caracterizadas por nódulos corticales periféricos. Encontramos adenopatía abdominal y mediastinales en el 40 % y 20 % de los pacientes con PAI respectivamente; las cuales según lo reportado se encuentran hasta el 50% de los pacientes. Otras de las manifestaciones extra-pancreáticas como fibrosis retroperitoneal, crecimiento de glándulas salivales y alteraciones pulmonares son menos frecuentes < 15% de los pacientes; en nuestra serie no se observaron, probablemente esto sea consecuencia de la rareza de las mismas y el número pequeño de pacientes en nuestra muestra. <sup>[43]</sup>

Este estudio tiene muchas limitaciones, incluyendo el diseño retrospectivo, un pequeño grupo de pacientes con presentación pseudotumoral de pancreatitis autoinmune, falta de registro de algunos estudios de imagen y de material de patología fundamentales para el diagnóstico y caracterización de la enfermedad.

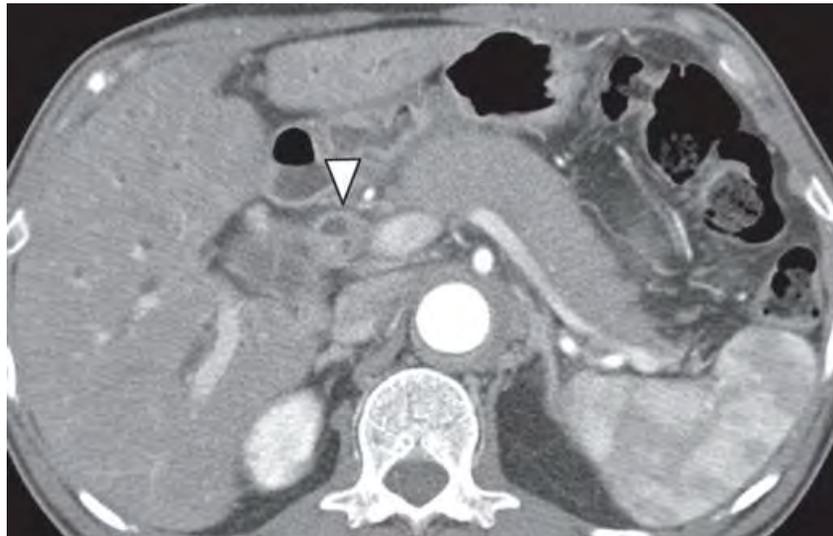
En conclusión en el INCMNSZ el 8.4 % de las pancreatoduodenectomías son realizadas en patología benignas ante la sospecha de malignidad y de las cuales el 38 % corresponden a pancreatitis autoinmune, lo que indica una prevalencia del 3.3 % en este grupo de pacientes. Identificamos a diferencia con lo reportado por la literatura internacional que la edad de presentación es menor, la manifestación inicial más frecuente es dolor

abdominal, mayor asociación con episodios de pancreatitis aguda recurrente y pérdida de peso significativa así como valores séricos normales de IgG4. Como podemos observar el abordaje diagnóstico en nuestro centro de atención al igual que en el resto del mundo aún es deficiente, puesto que aún desconocemos en gran parte los mecanismos fisiopatológicos involucrados en esta enfermedad y a la falta de consenso para el diagnóstico, sin embargo esperamos que esto cambie pronto. Es necesario tener una alta sospecha de PAI en aquellos pacientes con lesiones tumorales en páncreas, para poder realizar el abordaje adecuado, solicitar los estudios de laboratorio y gabinete necesarios, que a su vez nos permitirán obtener mayor información de esta entidad fundamental para ofrecer oportunamente la terapia de tratamiento que brinde mayor beneficio. Consideramos necesario realizar estudios comparativos con cáncer de páncreas para identificar las diferencias útiles para realizar el diagnóstico diferencial pre-quirúrgico entre estas dos entidades.

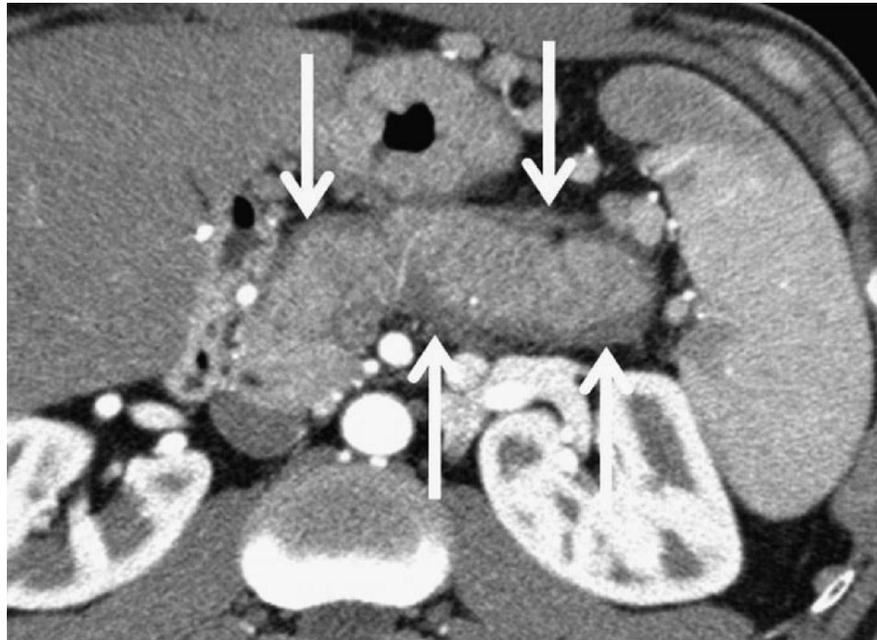
## 11. ANEXOS



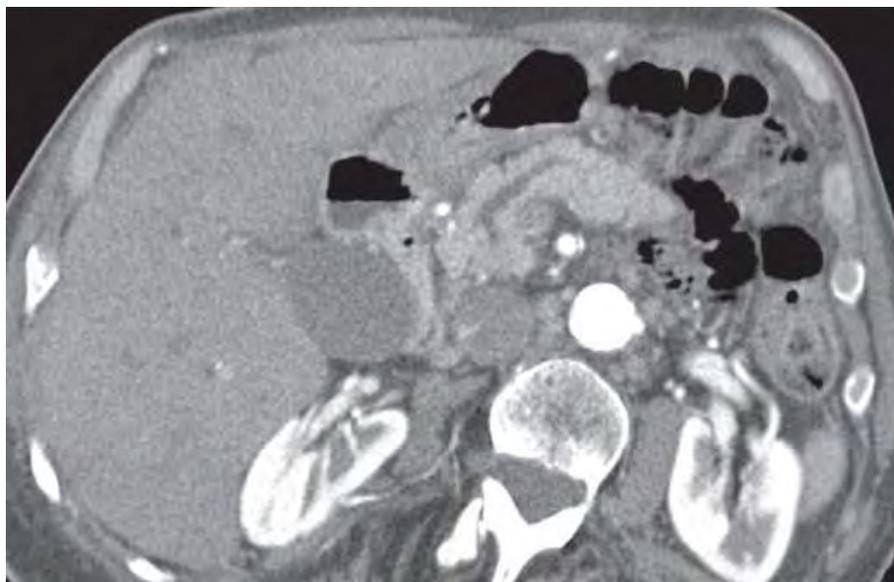
*Figura 1. Ultrasonido abdominal en PAI (tipo difuso).  
Crecimiento generalizado del páncreas hipoecoico.*



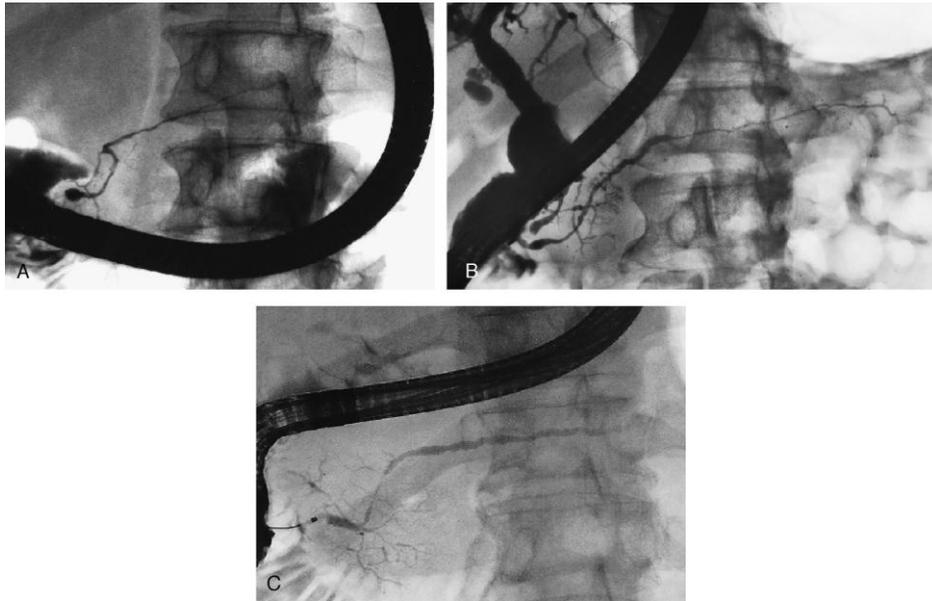
*Figura 2. Crecimiento difuso del páncreas con pérdida de la forma  
lobulada (dando la apariencia de "páncreas en salchicha")*



*Figura 3. TAC abdominal en paciente con PAI. Crecimiento difuso del páncreas con hipo atenuación del anillo periférico en halo en fases tardías.*



*Figura 4. TAC abdominal en paciente con PAI. Anormalidad en la cabeza del páncreas con dilatación del conducto pancreático en cuerpo y cola.*



*Figura 5. Imágenes de CPRE en paciente con PAI. A, Estrechamiento difuso del conducto pancreático principal (CPP). B, Estenosis segmentaria irregular del CPP. C, Estenosis irregular focal del CPP.*



*Figura 6. TAC de tórax en paciente con PAI y linfadenopatía mediastinal e hiliar bilateral.*

## 12. BIBLIOGRAFÍA

1. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, et al. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2670–6.
2. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011;40(3):352-8.
3. Forcione DG, Brugge WR. New kid on the block? Autoimmune pancreatitis. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*. 2010;24(4):361-78.
4. Gardner TB, Chari ST. Autoimmune pancreatitis. *Gastroenterol Clin N Am* 2008;37:439–60.
5. Zandieh I, Byrne M-F. Autoimmune pancreatitis: a review. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2007;13(47):6327-32.
6. Sarles H, Sarles JC, Muratore R, et al. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961;6:688–98.
7. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Modern rheumatology* 2011.
8. 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.
9. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732–8.
10. Sugumar A. Diagnosis and management of autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology clinics of North America*. 2012;41(1):9-22.
11. Zandieh I, Byrne M-F. Autoimmune pancreatitis: a review. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2007;13(47):6327-32.
12. Frulloni L, Gabbrielli A, Pezilli R, et al. Chronic pancreatitis: report from a multicenter Italian survey (PanCroInfAISP) on 893 patients. *Dig Liv Dis* 2009;41:311–7.
13. Kim KP, Kim MH, Song MH, et al. Autoimmune chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1605–16.
14. Abraham SC, Wilentz RE, Yeo CJ, et al. Pancreaticoduodenectomy (Whipple resections) in patients without malignancy: are they all ‘chronic pancreatitis’? *Am J Surg Pathol* 2003;27:110–20.
15. Buscarini E, Frulloni L, De Lisi S, et al. Autoimmune pancreatitis: a challenging diagnostic puzzle for clinicians. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2010;42(2):92-8.
16. Ravi K, Chari ST, Vege SS, et al. Inflammatory bowel disease in the setting of autoimmune pancreatitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(9):1326–30.
17. Ota M, Katsuyama Y, Hamano H, et al. Two critical genes (HLA-DRB1 and ABCF1) in the HLA region are associated with the susceptibility to autoimmune pancreatitis. *Immunogenetics* 2007;59:45–52.

18. Okazaki K, Uchida K, Miyoshi H, et al. Recent Concepts of Autoimmune Pancreatitis and IgG4-Related Disease. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2011;41(2):126-38.
19. Divatia M, Kim S a, Ro JY. IgG4-related sclerosing disease, an emerging entity: a review of a multi-system disease. *Yonsei medical journal*. 2012;53(1):15-34.
20. Kawa S, Ito T, Watanabe T, et al. The Utility of Serum IgG4 Concentrations as a Biomarker. *International journal of rheumatology*. 2012;2012:198314.
21. Choi EK, Kim MH, Lee TY, et al. The sensitivity and specificity of serum immunoglobulin G and immunoglobulin G4 levels in the diagnosis of autoimmune chronic pancreatitis: Korean experience. *Pancreas* 2007;35:156–61.
22. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Farnell MB. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1010–6.
23. Frulloni L, Lunardi C, Simone R, et al. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2009;361:2135–42.
24. Muraki T, Hamano H, Ochi Y, et al. Autoimmune pancreatitis and complement activation system. *Pancreas* 2006;32:16–21.
25. Kountouras J, Zavos C, Gavalas E, et al. Challenge in the
26. pathogenesis of autoimmune pancreatitis: potential role of helicobacter pylori infection via molecular mimicry. *Gastroenterology* 2007; 133 (1): 368-369.
27. Guarneri F, Guarneri C, Benvenga S: Helicobacter pylori and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? *J Cell Mol Med* 2005, 9:741-744.
28. Frulloni L, Lunardi C, Simone R, et al. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N Engl JMed* 2009;361:2135–42.
29. Sah RP, Chari ST. Autoimmune pancreatitis: an update on classification, diagnosis, natural history and management. *Current gastroenterology reports*. 2012;14(2):95-105.
30. Sugumar A, Kloppel G, Chari ST. Autoimmune pancreatitis: pathologic subtypes and their implications for its diagnosis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(9):2308–10.
31. Kloppel G, Detlefsen S, Chari ST, et al. Autoimmune pancreatitis: the clinicopathological characteristics of the subtype with granulocytic epithelial lesions. *J Gastroenterol*. 45(8):787–93.
32. Hamano H, Arakura N, Muraki T, et al. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2006;41(12):1197–205.
33. Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14(25):3948–55.
34. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *The New England journal of medicine*. 2012;366(6):539-51.
35. Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J Gastroenterol* 2007; 42 (Suppl 18): 6-8.
36. Nishimura T, Masaoka T, Suzuki H, et al. Autoimmune pancreatitis with pseudocysts. *J Gastroenterol* 2004;39:1005–10.

37. Raina A, Yadav D, Krasinskas A. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large US center. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2295–306.
38. Hamano H, Arakura N, Muraki T, et al. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006;41:1197–205.
39. Ohara H, Nakazawa T, Ando T, Joh T. Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Journal of gastroenterology*. 2007;42 Suppl 1(2):15–21.
40. Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *Journal of gastroenterology*. 2010;45(4):355–69.
41. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Journal of gastroenterology*. 2010;45(3):249–65.
42. Irie H, Ito T. US, CT and MRI findings of autoimmune pancreatitis based on “Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis 2006”. *Suizo*. 2007;22:629–33.
43. Fletcher JG, Fidler JL, Hough DM. Autoimmune Pancreatitis: Pancreatic and Extrapancreatic Imaging Findings. *american journal of radiology*. 2009;(February):431–437.
44. Matsubayashi H, Furukawa H, Maeda A, et al. Usefulness of positron emission tomography in the evaluation of distribution and activity of systemic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* 2009;9(5):694–9.
45. Lee TY, Kim MH, Park do H, et al. Utility of 18F-FDG PET/CT for differentiation of autoimmune pancreatitis with atypical pancreatic imaging findings from pancreatic cancer. *Am J Roentgenol* 2009;193(2):343–8.
46. Hoki N, Mizuno N, Sawaki A, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using endoscopic ultrasonography. *J Gastroenterol* 2009;44(2):154–9.
47. Agrawal S, Daruwala C, Khurana J. Distinguishing autoimmune pancreatitis from pancreaticobiliary cancers: current strategy. *Annals of surgery*. 2012;255(2):248–58.
48. Chari ST, Kloppel G, Zhang L, et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the honolulu consensus document. *Pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*. 2010;10(6):664–72.
49. Deshpande V, Mino-Kenudson M, Brugge WR, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of autoimmune pancreatitis: diagnostic criteria and pitfalls. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(11):1464–71.
50. Mizuno N, Bhatia V, Hosoda W, et al. Histological diagnosis of autoimmune pancreatitis using EUS-guided trucut biopsy: a comparison study with EUS-FNA. *J Gastroenterol* 2009;44:742–50.
51. Pannala R, Chari ST. Corticosteroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009;58(11):1438–9.
52. Ghazale A, Chari ST. Optimising corticosteroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2007;56(12):1650–2.

53. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Tanaka M. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *Journal of gastroenterology*. 2010;45(5):471-7.
54. Susan C. Abraham, et al., "Pancreaticoduodenectomy ( Whipple Resections ) in Patients Without Malignancy," *Most* 27, no. 1 (2003): 110-120.
55. Frulloni, Luca et al. 2011. "A practical approach to the diagnosis of autoimmune pancreatitis." *World journal of gastroenterology : WJG* 17(16): 2076-9.
56. Weber SM, Cubukcu-Dimopulo O, Palesty JA, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2003;7:129–137.
57. Kobayashi, Go et al. 2007. "Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis forming a localized mass: a variant form of autoimmune pancreatitis." *Journal of gastroenterology* 42(8): 650-6.
58. Bourlon, María T et al. 2012. "Clinical and Immunopathologic Profile of Mexican Patients with IgG4 Autoimmune Pancreatitis." *ISRN rheumatology* 2012: 164914.
59. Kamisawa T, Wakabayashi T, Sawabu N. Autoimmune pancreatitis in young patients. *J Clin Gastro-enterol* 2006; 40 (9): 847-850.
60. Raghuvansh P et al. 2010. "Prevalence, diagnosis, and profile of autoimmune pancreatitis presenting with features of acute or chronic pancreatitis." *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 8(1): 91-6.
61. van Heerde, M J et al. 2012. "Prevalence of Autoimmune Pancreatitis and Other Benign Disorders in Pancreatoduodenectomy for Presumed Malignancy of the Pancreatic Head." *Digestive diseases and sciences*.
62. Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1646–1653.
63. Wakabayashi, T. 2003. "Clinical and imaging features of autoimmune pancreatitis with focal pancreatic swelling or mass formation: comparison with so-called tumor-forming pancreatitis and pancreatic carcinoma." *The American Journal of Gastroenterology* 98(12): 2679-2687.
64. Muhi, Ali et al. 2011. "Mass-forming autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma: Differential diagnosis on the basis of computed tomography and magnetic resonance cholangiopancreatography, and diffusion-weighted imaging findings." *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 000: 1-10.