

# Pancreatitis autoinmune debida a enfermedad relacionada con la IgG4.

Raquel Navas-Campo<sup>1</sup>, Leticia Moreno Caballero<sup>1</sup>, Juan Ramón y Cajal Calvo<sup>1</sup>, Laura Sesé Lacámara<sup>1</sup>, Miguel Costa Lorente<sup>1</sup>, Ruth Domené Moros<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

# Objetivo Docente:

- Repasar el concepto de enfermedad relacionada con la IgG4 y de pancreatitis autoinmune tipo 1.
- Describir los hallazgos radiológicos de la pancreatitis autoinmune debida a la enfermedad relacionada con la IgG4.

# Revisión del tema:

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-ER) es un trastorno crónico que afecta a una amplia gama de órganos. Produce una afectación fibroinflamatoria multiorgánica con un patrón histológico característico que consiste en infiltración linfoplasmocítica con aumento local de células plasmáticas IgG4 y fibrosis estoriforme. Los pacientes con IgG4-ER muestran agrandamiento difuso o focal de órganos y lesiones formadoras de masas o nódulos con abundante infiltración de plasmocitos positivos para IgG4 y fibrosis. Estos pacientes responden bien al tratamiento con esteroides. La pancreatitis autoinmune (PAI) tipo 1 es la manifestación más frecuente, aunque puede afectar a casi cualquier órgano.

# CLASIFICACIÓN DE LAS PANCREATITIS AUTOINMUNES

La pancreatitis autoinmune (PAI) es una forma de pancreatitis en la que la autoinmunidad tiene un papel fundamental en la inducción de inflamación pancreática. Se han propuesto varios conjuntos de criterios de diagnóstico en todo el mundo. En 2011, **los Criterios de diagnóstico del consenso internacional (CDCI)** la clasificaron en:

- **PAI tipo 1:** exhibe hallazgos de imágenes de agrandamiento pancreático y estrechamiento del conducto pancreático, y hallazgos histológicos de pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica (PELP). Se reconoce como una lesión pancreática asociada con IgG4-ER y se caracteriza por un nivel elevado de IgG4 en suero y la invasión de tejido pancreático por células positivas para IgG4.
- **PAI tipo 2,** también llamada pancreatitis idiopática centrada en el conducto, se caracteriza por una edad de presentación menor, a menudo se complica por pancreatitis aguda y muestra cierta asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal. Los hallazgos patológicos incluyen lesión epitelial granulocítica caracterizada por la destrucción del epitelio del conducto pancreático. El nivel sérico de IgG4 rara vez se eleva y generalmente no se detectan células positivas para IgG4.

## CARÁCTERÍSTICAS DE LA PANCREATITIS AUTOINMUNE TIPO 1 Y TIPO 2

Subtipos	TIPO 1	TIPO 2
<b>Nomenclatura</b>	Pancreatitis esclerosante linfoplasmacítica o asociada a IgG4.	Pancreatitis idiopática centrada en el conducto.
<b>Edad promedio de presentación</b>	60-70 años.	40-50 años, pero puede presentarse en adultos más jóvenes o incluso en niños.
<b>Género predominante</b>	Masculino	Igual
<b>Imagen pancreática</b>	Agrandamiento difuso o focal	Agrandamiento difuso o focal
<b>Nivel de IgG4</b>	Elevado en suero, tinción positiva en tejido involucrado	Normal
<b>Compromiso de órganos extrapancreáticos</b>	Presente	Ninguno
<b>Enfermedad asociada</b>	Fibrosis retroperitoneal, sialoadenitis esclerosante, colangitis esclerosante, otras.	Enfermedad inflamatoria intestinal.
<b>Corticoides</b>	Sensible	Sensible
<b>Recaída</b>	Frecuente	Rara o nula

**Tabla 1.** Características de la pancreatitis autoinmune tipo 1 y tipo 2.

## EPIDEMIOLOGÍA

La PAI tipo 1 generalmente afecta a hombres mayores de 50 años. Las tasas de incidencia y prevalencia son muy difíciles de determinar; sin embargo, Kanno y colaboradores informaron en 2011 una tasa de prevalencia de 4.6 por 100,000 individuos y una tasa de incidencia anual de 1.4 por 100,000 individuos en Japón.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los pacientes con PAI tipo 1 se presentan con frecuencia con **ictericia obstructiva indolora**.

Otras presentaciones clínicas incluyen:

- **Masa pancreática** en las pruebas de imagen
- **Agrandamiento pancreático focal o difuso**
- **Estenosis ductal pancreática**
- **Pancreatitis aguda** (en raras ocasiones).
- **Asintomático**, descubriéndose en las pruebas de imagen como un hallazgo incidental.
- En casos altamente evolucionados puede haber síntomas derivados de **insuficiencia exocrina** (esteatorrea, deficiencia de vitaminas liposolubles, desnutrición) y **endocrina** (diabetes mellitus).

Como la PAI tipo 1 es la **manifestación pancreática de un IgG4-ER sistémica**, a menudo se observa **compromiso extrapancreático** en estos pacientes. Esto se manifiesta más comúnmente en forma de **colangitis asociada a IgG4**, vista en hasta 80% de los pacientes con PAI tipo 1. Otros órganos también pueden estar involucrados. Estos incluyen **seudotumor orbitario** (pseudolinfoma asociado a IgG4), **exocrinopatía plasmocítica relacionada con IgG4 de la glándula salival**, **fibrosis y nódulos intersticiales pulmonares**, **fibrosis mediastínica o retroperitoneal** y **nefritis tubulointersticial**. Cabe señalar que, si bien la participación de otros órganos es de apoyo, la ausencia de la participación de otros órganos no descarta la PAI tipo 1, y se puede observar una participación pancreática aislada en aproximadamente el 50% de los pacientes.

# DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la PAI requiere un alto índice de sospecha por parte del médico, y debe considerarse ante de cualquier paciente con síntomas biliopancreáticos, especialmente si tiene antecedentes de otras enfermedades extrapancreáticas como tiroiditis, fibrosis retroperitoneal, colangitis autoinmune, etc.

El diagnóstico generalmente se realiza combinando **criterios histológicos** con **parámetros analíticos y de imagen**.

La Japan Pancreas Society ha propuesto "**criterios de diagnóstico para la pancreatitis autoinmune, 2002**", que contiene tres elementos:

- 1. Imágenes radiológicas** que muestran el agrandamiento difuso del páncreas y el estrechamiento irregular difuso del conducto pancreático principal (más de un tercio de la longitud de todo el páncreas)
- 2. Datos de laboratorio** que demuestran niveles anormalmente elevados de  $\gamma$ -globulina o IgG en suero, o la presencia de autoanticuerpos
- 3. Examen histológico** del páncreas que muestra infiltración linfoplasmocítica y fibrosis.

Para el diagnóstico de PAI, deben estar presentes todos los criterios o el criterio 1 junto con el criterio 2 o el criterio 3.

La presencia del criterio de imagen es esencial para diagnosticar la PAI.

En 2006, se publicaron unos **nuevos criterios revisados** según los cuales:

- Los casos que muestran **estrechamiento ductal localizado en menos de un tercio de la longitud del páncreas** pueden ser diagnosticados.
- Los hallazgos serológicos que muestran la **elevación del nivel sérico de IgG4** se incluyen como un factor de diagnóstico.

Recientemente, se han propuesto **nuevos criterios de diagnóstico en Corea y los Estados Unidos** que incluyen dos factores más:

- La **respuesta a la terapia con esteroides**
- La **participación de otros órganos**.

## ENFERMEDAD DEL PARÉNQUIMA PANCREÁTICO

La participación del parénquima puede ser difusa, regional o focal en la PAI.

- La **enfermedad difusa** generalmente se presenta con agrandamiento de la glándula en forma de salchicha con pérdida de hendiduras grasas. La necrosis glandular, las colecciones peripancreáticas o los pseudoquistes son hallazgos poco frecuentes. La glándula típicamente realza menos de lo esperado en la fase arterial con un aumento del realce en las fases retrasadas. Dado que los cambios inflamatorios y fibrosos involucran el tejido adiposo peripancreático, se detecta un borde en forma de cápsula que rodea el páncreas, que aparece como un área de baja densidad en la TC y como un área hipointensa en una resonancia magnética (RM) potenciada en T2. Cabe señalar que un páncreas de apariencia normal en CT o RM no descarta PAI. El principal diferencial para un paciente no agudo con páncreas difusamente inflamado que realza poco es el linfoma pancreático. La diferenciación de imágenes puede ser difícil, aunque la presencia de adenopatías de volumen moderado (> 1,5 cm de eje corto) debería sugerir linfoma.
- La **forma segmentaria** afecta a una parte completa de la glándula, por ejemplo, la cola o el cuerpo. En la RM, la glándula afectada puede mostrar hipointensidad relativa en las secuencias ponderadas en T1 e hiperintensidad leve en las secuencias ponderadas en T2. El realce temprano deficiente y el realce tardío más intenso es el patrón típico. Por lo general, hay una marcada demarcación entre el páncreas afectado y el no afectado.
- La **enfermedad nodular** se presenta con 1 o más masas en el páncreas. Estas masas pueden imitar el cáncer de páncreas.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se establece con **adenocarcinoma pancreático**.

- **Clínicamente**, los pacientes con cáncer de páncreas y PAI comparten muchas características, como:
  - ser ancianos
  - tener ictericia indolora
  - desarrollar diabetes mellitus de nueva aparición
  - tener marcadores tumorales elevados.
  
- **Radiológicamente**, el agrandamiento focal del páncreas y el "signo de doble conducto", que representa estenosis tanto en los conductos biliares como pancreáticos, a veces se puede ver tanto en el cáncer de páncreas como en la PAO.

Como la PAI responde dramáticamente a la terapia con esteroides, su diagnóstico preciso puede evitar laparotomías o la resecciones pancreáticas innecesarias.

## PANCREATITIS AUTOINMUNE VERSUS CÁNCER DE PÁNCREAS

Cuando se ve una masa en el páncreas, el cáncer de páncreas (adenocarcinoma ductal) suele ser la consideración diagnóstica principal. Hay una superposición moderada en los hallazgos de cáncer de páncreas y PAI focal, que incluye una masa hipodensa, signo de doble conducto, manguitos perivasculares de tejido blando, nódulos omentales y adenopatías locales.

La Tabla 2 ofrece una lista de características para el diagnóstico diferencial entre PAI y cáncer de páncreas:

- Un solo corte abrupto del conducto, con dilatación del conducto distal y atrofia de la cola en la presentación, es altamente diagnóstico de cáncer pancreático. La masa focal también estará más claramente definida que en la PAI. Claramente, la presencia de metástasis hepáticas favorece el diagnóstico de cáncer.
- Múltiples masas pancreáticas, estenosis ductales pancreáticas múltiples o de un segmento largo sin dilatación de más de 5 mm, glándula difusamente inflamada, estenosis distal del conducto biliar común con pared engrosada e intensamente realzada, y lesiones corticales renales hipodensas son sugestivas de PAI. El signo de penetración del conducto se observa en estenosis benignas con una especificidad de aproximadamente el 94% y una sensibilidad del 85%. Cuando estos hallazgos están presentes, puede ser una mejor práctica plantear el diagnóstico de PAI, de modo que se pueda realizar una IgG4 sérica y, si es necesario, una biopsia pancreática.

## DIFERENCIAS ENTRE LA PANCREATITIS AUTOINMUNE Y EL CÁNCER DE PÁNCREAS

PANCREATITIS AUTOINMUNE	CÁNCER DE PÁNCREAS
Agrandamiento pancreático difuso	Atrofia del cuerpo y/o cola
Masa mal definida	Masa bien definida con realce disminuido
Estenosis de un segmento largo (> 1/3 de longitud) del conducto pancreático principal	Estenosis de un segmento corto
Dilatación del conducto pancreático principal < 5 mm	Dilatación del conducto pancreático principal > 5 mm
Múltiples sitios de estenosis del conducto pancreático principal	Sitio único de estenosis del conducto pancreático principal: corte abrupto.
Signo de la “cápsula”	No signo de la “cápsula”
Signo de penetración de conductos	No signo de penetración de conductos
Dilatación de la rama lateral en el sitio de estenosis del conducto pancreático principal	No se ven ramas laterales en la estenosis del conducto pancreático principal
Lesiones hiporealzadas en la cortical renal	Metástasis hepáticas pero sin masas renales
Estenosis del conducto biliar común con realce y engrosamiento parietal (> 1 cm)	Estenosis del conducto biliar común pero sin engrosamiento de la pared
Responde a esteroides	No responder a esteroides

**Tabla 2.** Diferencias entre la PAI y el cáncer de páncreas.

## TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

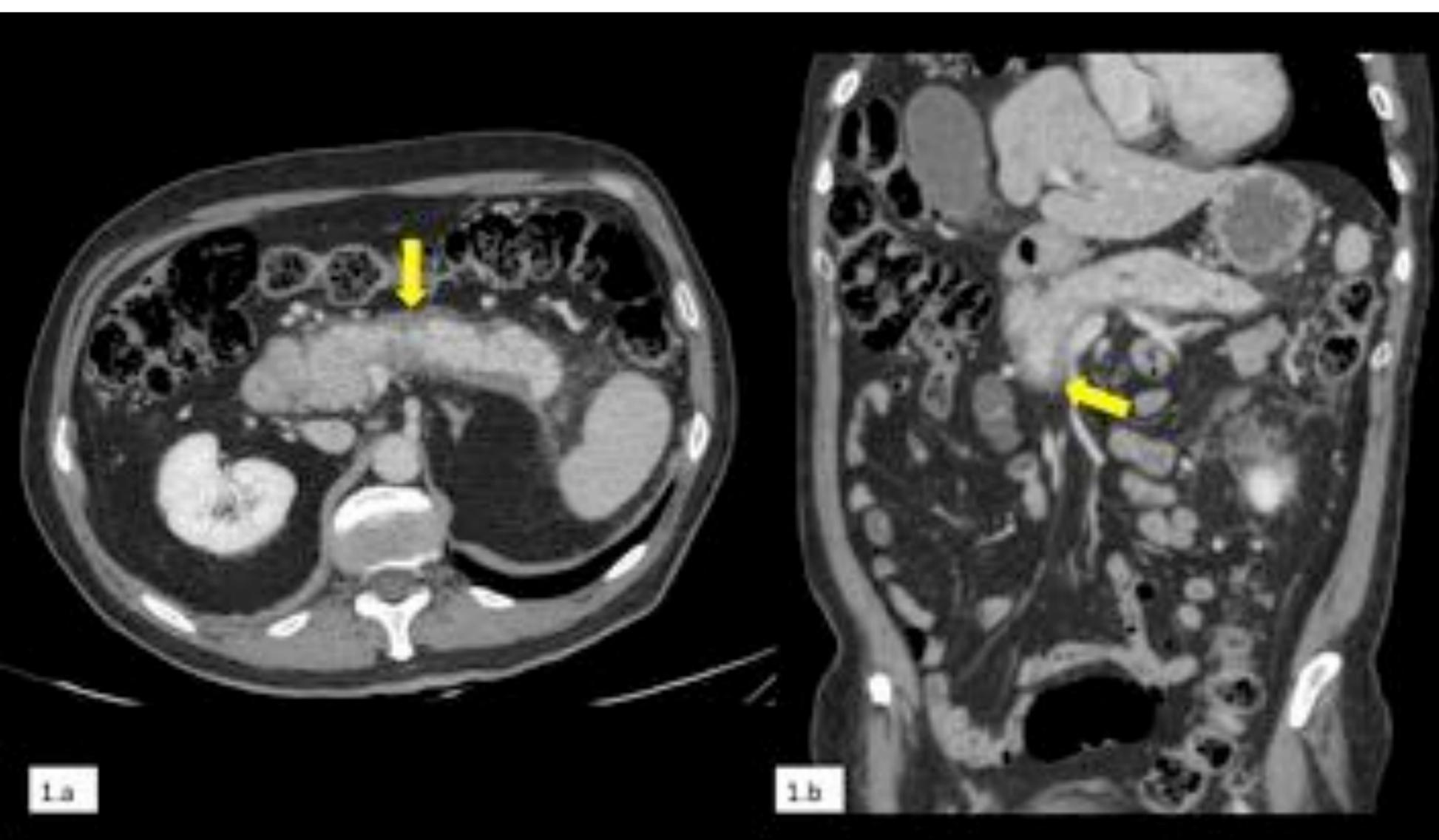
El tratamiento de elección de la PAI se basa en corticosteroides orales. Aunque hay casos de resolución espontánea, dada la alta tasa de recurrencia, se recomienda el tratamiento con corticoides para evitar reacciones irreversibles de fibrosis e inflamación.

Antes de comenzar el tratamiento, es necesario controlar el drenaje del conducto biliar en pacientes con ictericia obstructiva y la glucemia en caso de diabetes mellitus.

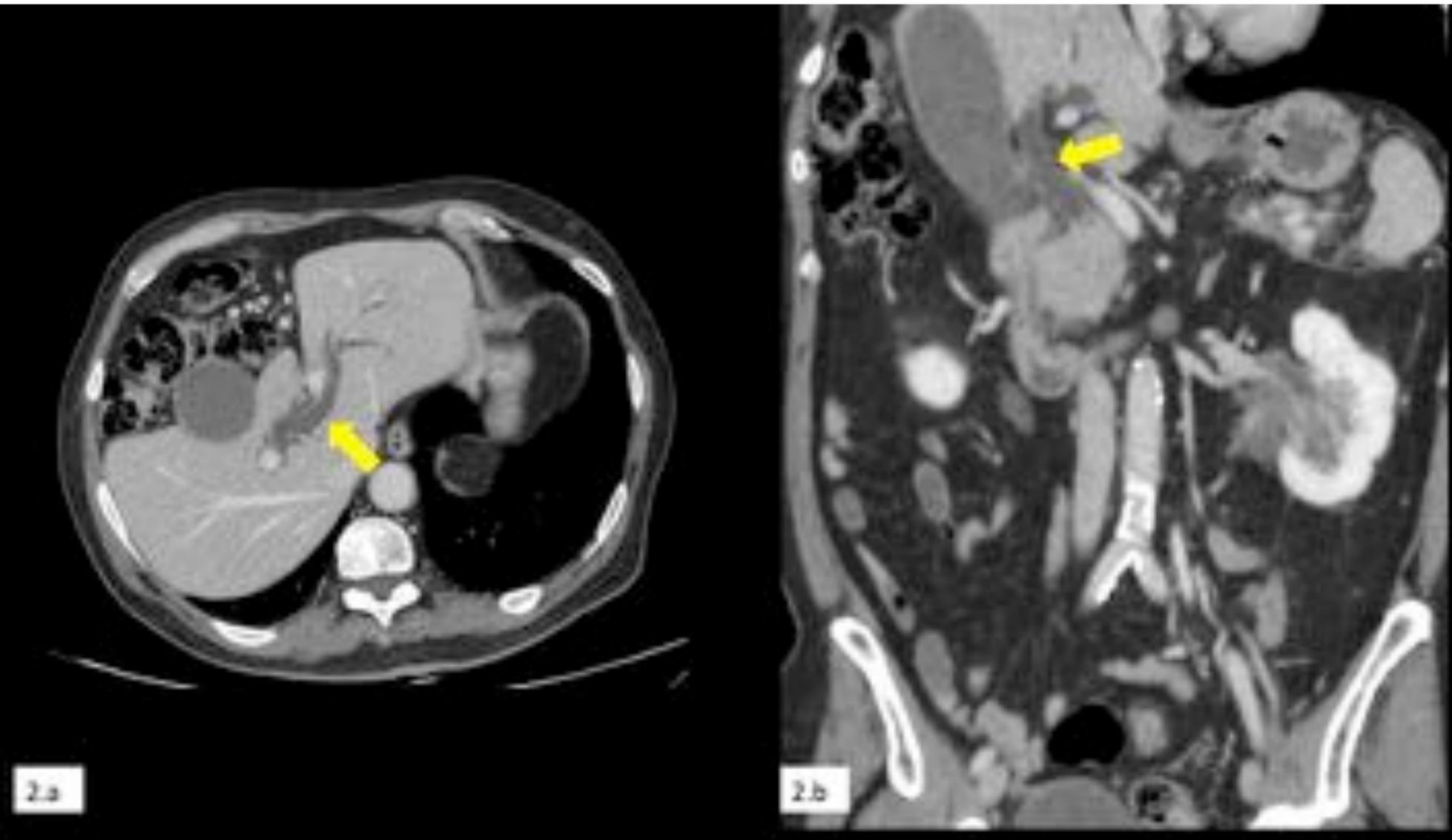
Las pruebas serológicas y de imagen se realizarán periódicamente después del comienzo del tratamiento. Por lo general, el tamaño del páncreas se normaliza en unas pocas semanas y el drenaje biliar se vuelve innecesario en 1-2 meses.

Los pacientes en los que se documenta una mejoría radiológica completa pueden suspender su medicación, pero la mayoría de los demás pacientes requieren una terapia de mantenimiento continua.

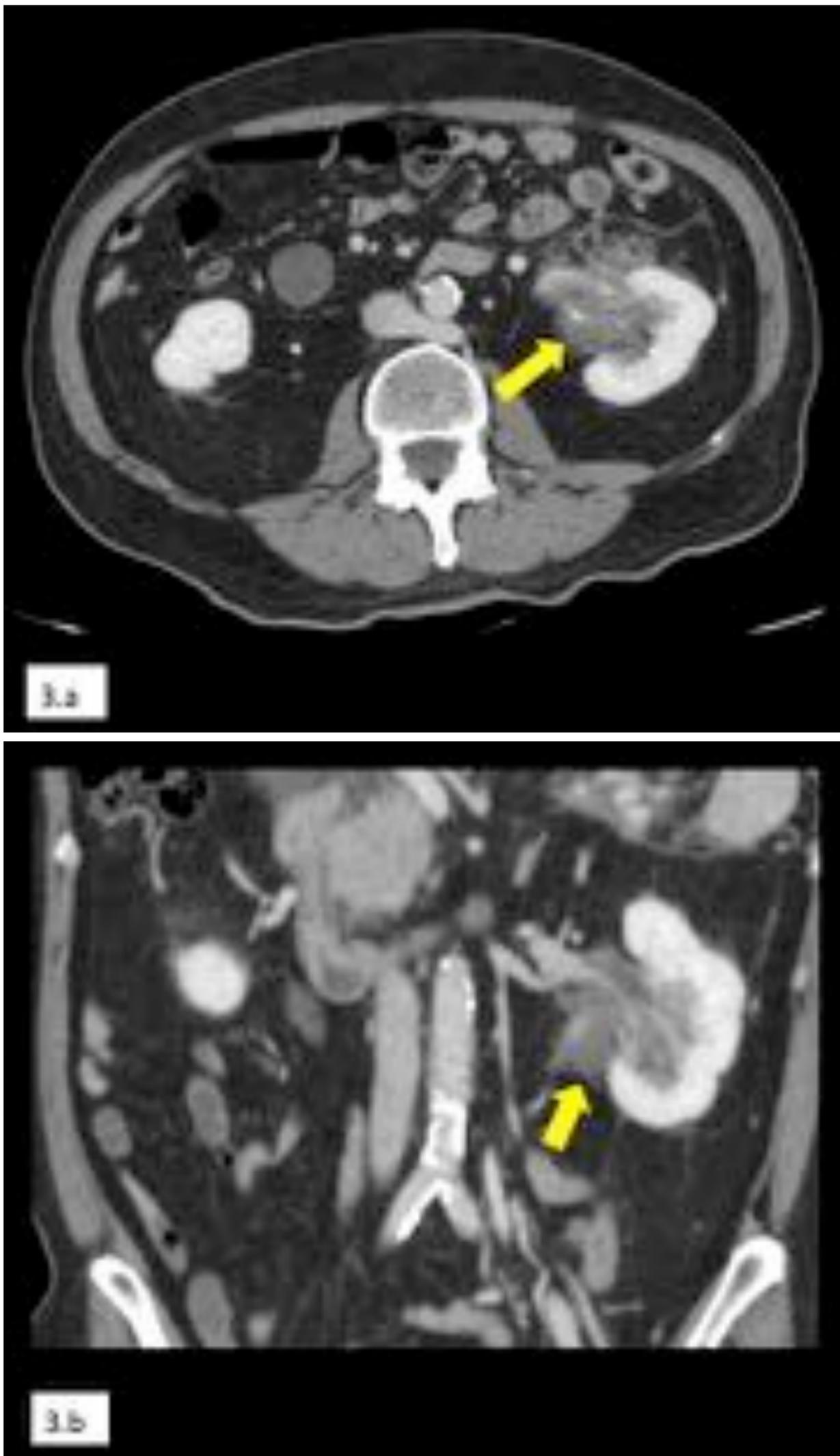
En la mitad de los pacientes tratados con esteroides, la función exocrina o endocrina deteriorada mejora.



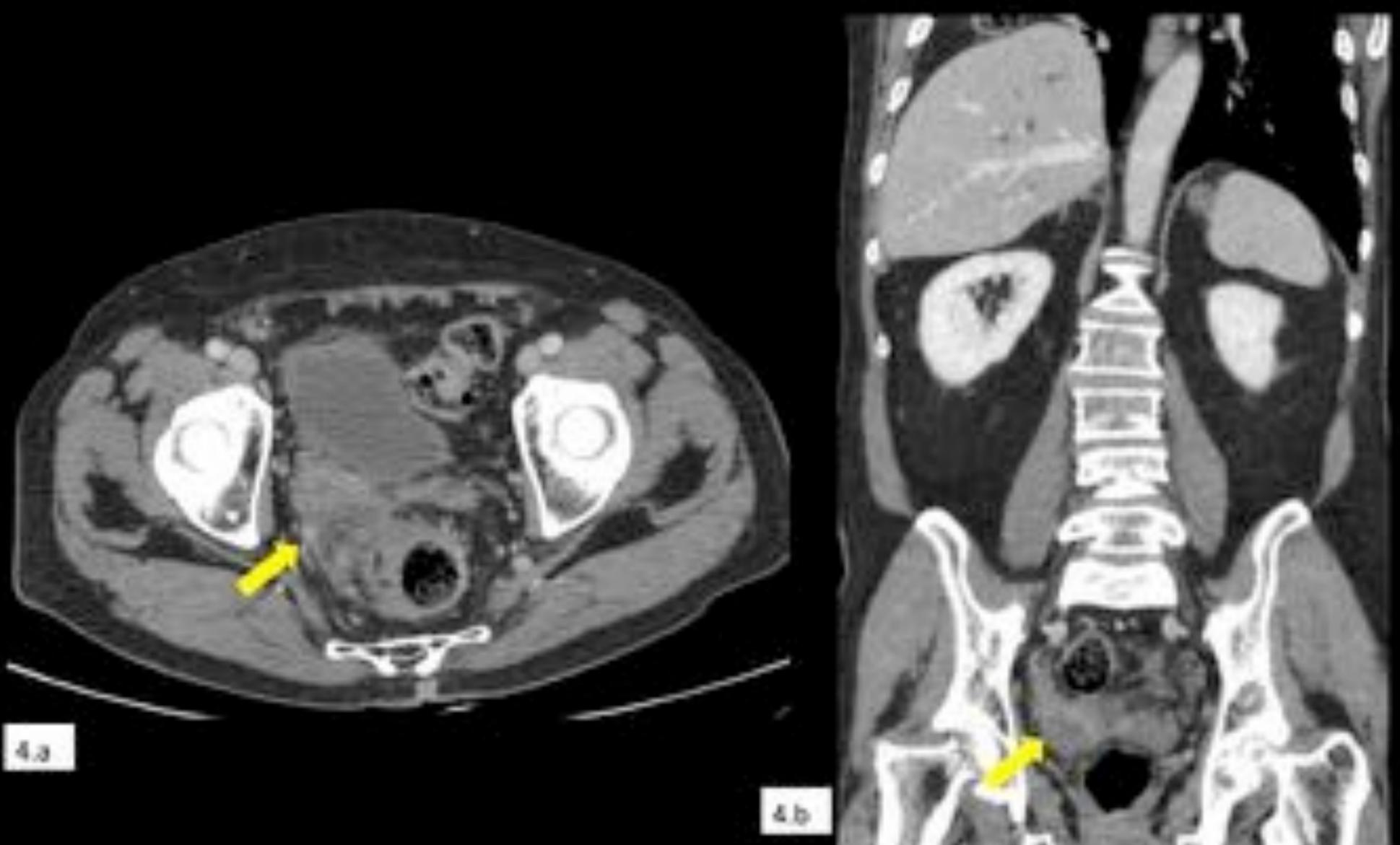
**Figura 1.** Pancreatitis autoinmune IgG4. 1.a TCMD abdominopélvica en plano axial con contraste intravenoso iodado en fase portal que muestra un aumento difuso del tamaño pancreático, con pérdida de la definición de las hendiduras grasas, una sutil hipodensidad en la cabeza pancreática y rarefacción de la grasa peripancreática. Se observa una cápsula hipodensa que rodea el páncreas y que corresponde con los cambios inflamatorios y fibrosos que involucran al tejido adiposo peripancreático (flecha amarilla). 1.b. MPR coronal que muestra el proceso limitado a páncreas y celda pancreática.



**Figura 2.** Pancreatitis autoinmune IgG4. 2.a TCMD abdominopélvica en plano axial con contraste intravenoso yodado en fase portal y 2.b MPR coronal que muestran una dilatación de la vía biliar intra y extrahepática (flecha amarilla) en el contexto de la pancreatitis autoinmune.



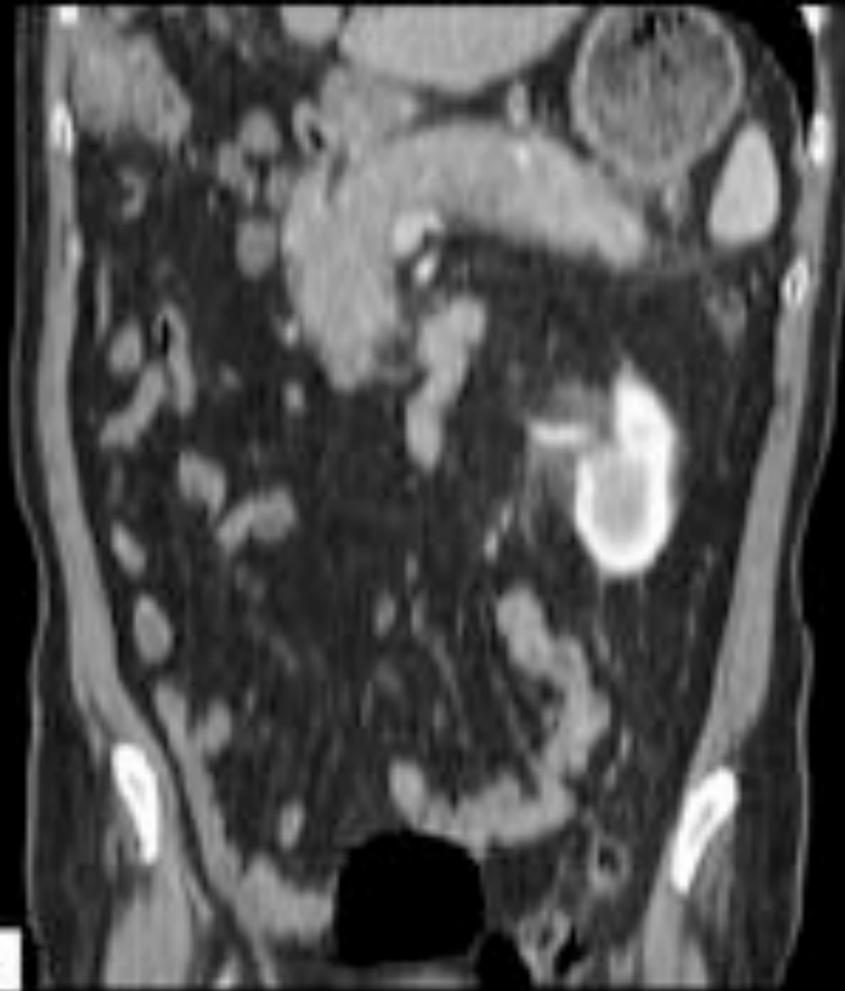
**Figura 3.** Pseudotumor renal en contexto de enfermedad relacionada con la IgG4. 3.a TCMD abdominopélvica en plano axial con contraste intravenoso iodado en fase portal que muestra tumoración de baja densidad, mal delimitada, ligeramente heterogénea, en el seno renal, con patrón infiltrativo y extensión a la celda renal (flecha amarilla) . 3.b MPR coronal que muestra el pseudotumor renal en relación con la enfermedad de Ig G4.



**Figura 4.** Afectación de vesículas seminales por enfermedad relacionada con la IgG4. 4.a TCMD abdominopélvica en plano axial con contraste intravenoso yodado en fase portal y 4.b MPR coronal que muestran un aumento de tamaño de ambas vesículas seminales de predominio derecho con heterogeneidad de las mismas, borrosidad de los contornos y áreas hipodensas (flecha amarilla) .

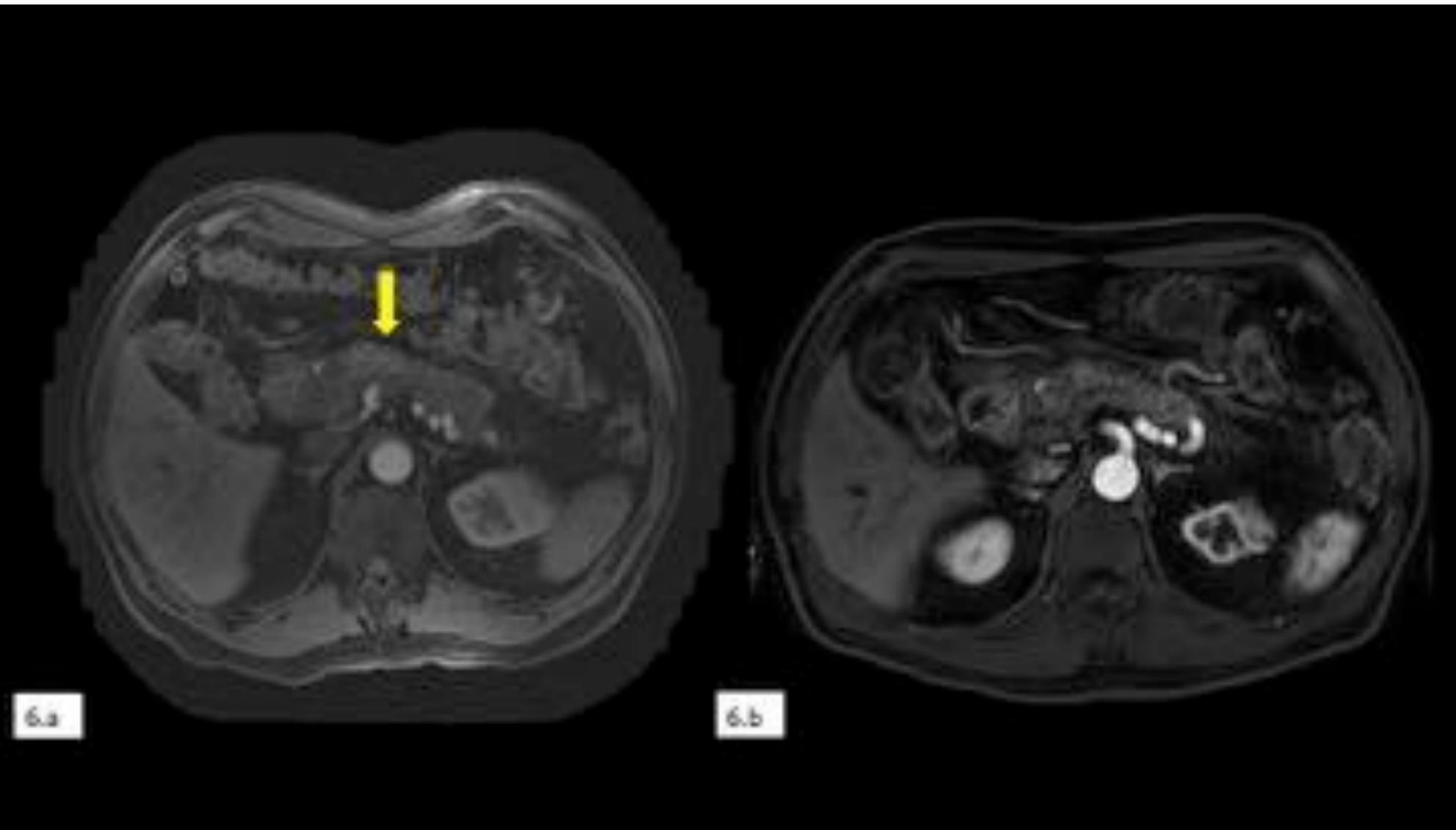


5.a

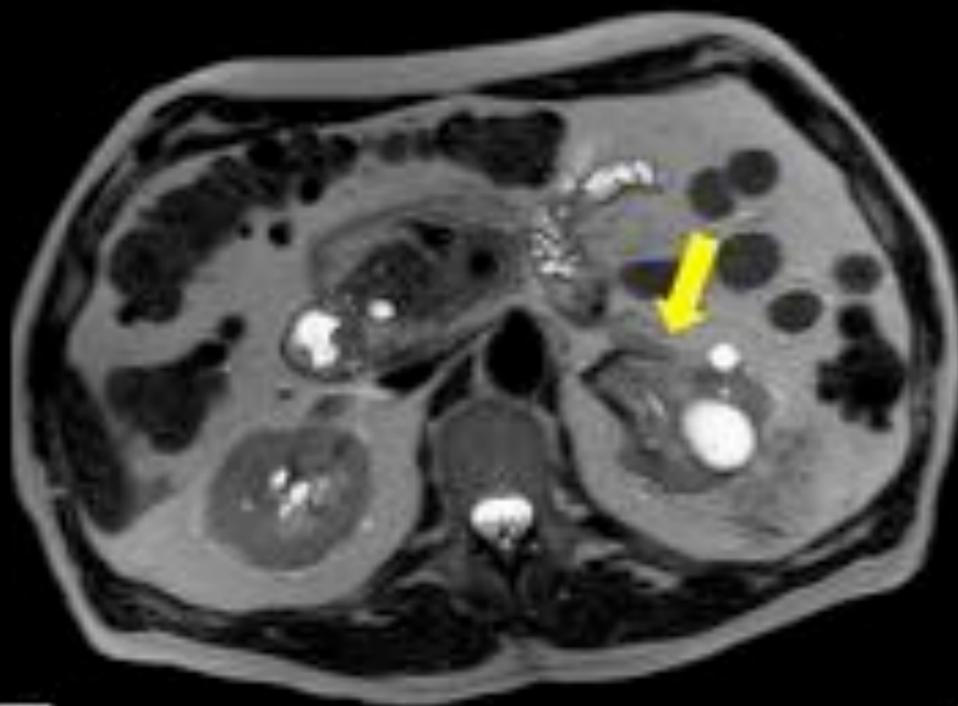


5.b

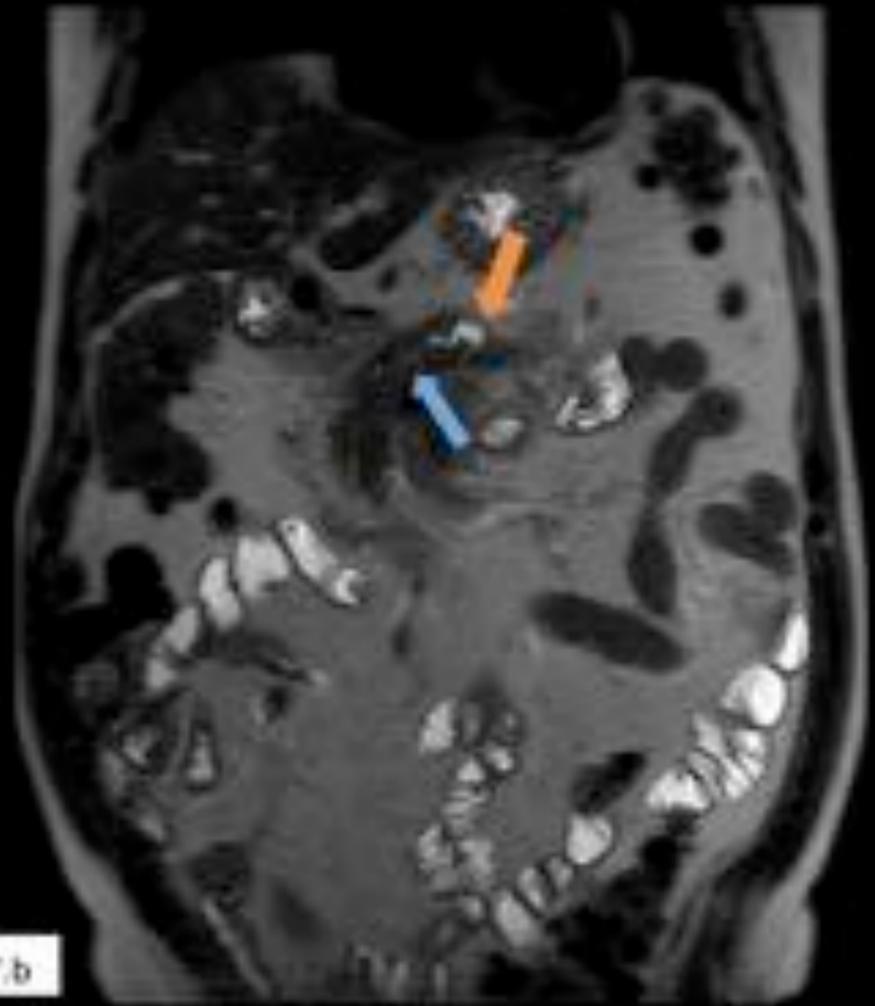
**Figura 5.** 5.a TCMD abdominopélvica en plano axial con contraste intravenoso yodado en fase portal y 5.b. MPR coronal que muestran un aumento difuso del tamaño pancreático en forma de salchicha con pérdida de las hendiduras grasas. Cápsula hipodensa que rodea el páncreas y que corresponde con los cambios inflamatorios y fibrosos que involucran al tejido adiposo peripancreático (flecha amarilla).



**Figura 6.** RM abdominopélvica en plano axial 6.a Secuencia potenciada en T1. Aumento difuso de la glándula pancreática, con morfología en salchicha e hipointensidad de señal (flecha amarilla). 6.b Secuencia potenciada en T1 con administración de contraste paramagnético. Dishomogeneidad en la captación de contraste del parénquima pancreático.

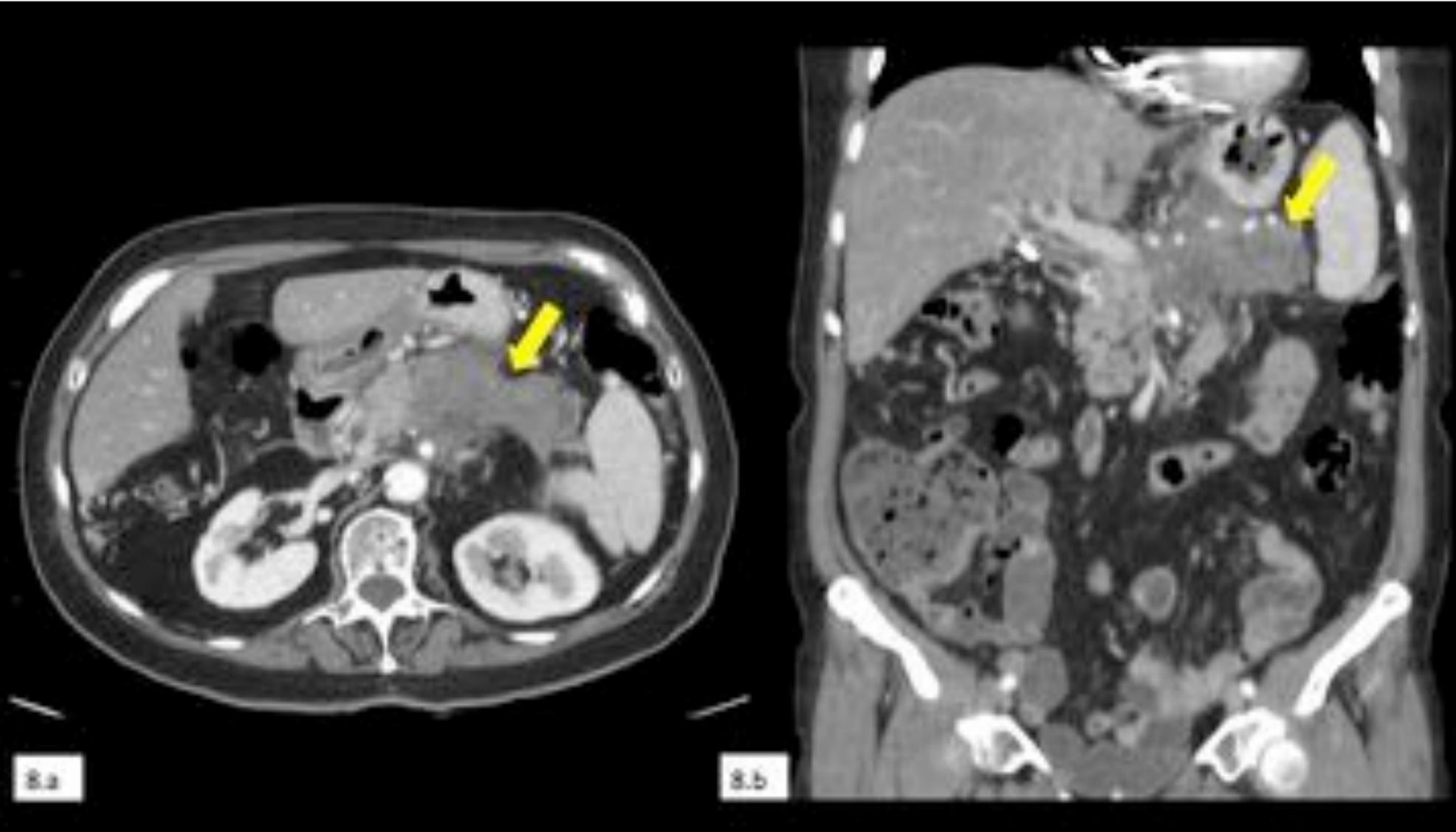


7a



7b

**Figura 7.** 7.a RM en plano axial secuencia potenciada en T2. Borrosidad de la grasa de la celda renal y extensión hacia pedículo renal izquierdo (flecha amarilla), en relación a trastornos secundarios a pancreatitis autoinmune IgG4. 7.b RM abdominopélvica en plano coronal secuencia potenciada en T2. Estrechamiento del conducto de Wirsung focal en segmento proximal del cuerpo pancreático (flecha azul). Se aprecia a su vez dilataciones de radicales en cola pancreática (flecha naranja).



**Figura 8.** Adenocarcinoma ductal 8.a TCMD abdominopélvica en plano axial con contraste intravenoso iodado en fase portal y 8.b. MPR coronal que muestran un aumento de tamaño de cuerpo y cola pancreática con hipodensidad difusa que resulto ser un adenocarcinoma ductal.



**Figura 9.** Adenocarcinoma mucinoso 9.a TCMD abdominopélvica en plano axial con contraste intravenoso iodado en fase portal y 9.b. MPR coronal oblicuo que muestran un aumento de tamaño de cuerpo y cola pancreática (flecha amarilla) con adenopatías retroperitoneales asociadas (flecha azul) que resulto ser un adenocarcinoma mucinoso.

# Conclusiones:

La pancreatitis autoinmune tipo 1 es la manifestación más frecuente de la enfermedad relacionada con la IgG4. Su relevancia radica en que forma parte del diagnóstico diferencial de la neoplasia pancreática, ya que puede manifestarse clínicamente como ictericia obstructiva y masa pancreática. Las pruebas de imagen juegan un papel muy importante en su orientación diagnóstica, que cambia totalmente el manejo terapéutico de pacientes con ictericia obstructiva. Los radiólogos deben conocer los principales hallazgos radiológicos de esta patología.

# Bibliografía:

1. Khandelwal A, Shanbhogue AK, Takahashi N, Sandrasegaran K, Prasad SR. Recent advances in the diagnosis and management of autoimmune pancreatitis. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202:1007–21.
2. Majumder S, Takahashi N, Chari ST. Autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2017; 62:1762–9.
3. Ichikawa T, Sou H, Araki T, Arbab AS, Yoshikawa T, Ishigame K et al. Duct-penetrating sign at MRCP: usefulness for differentiating inflammatory pancreatic mass from pancreatic carcinomas. *Radiology* 2001;221:107–16.
4. Crosara S, D’Onofrio M, De Robertis R, Demozzi E, Canestrini S, Zamboni G et al. Autoimmune pancreatitis: multimodality non-invasive imaging diagnosis. *World J Gastroenterol* 2014;20: 16881–90.
5. Sandrasegaran K, Menias C. Imaging in Autoimmune Pancreatitis and Immunoglobulin G4–Related Disease of the Abdomen. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2018;47:603-619.
6. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH et al. International Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011;40:352–8.
7. Sah RP, Chari ST. Autoimmune pancreatitis: An update on classification, diagnosis, natural history and management. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14:95-105.
8. Van Buuren HR, Vleggaar FP, Willemien Erkelens G, Zondervan PE, Lesterhuis W, van Eijck CH, et al. Autoimmune pancreatocholangitis: A series of ten patients. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 2006;243:70-8.
9. Abraham SC, Wilentz RE, Yeo CJ, Sohn TA, Cameron JL, Boitnott JK, et al. Pancreaticoduodenectomy (Whipple resections) in patients without malignancy: Are they all “chronic pancreatitis”. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:110-20.
10. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Ito T, Inui K, Irie H, et al., Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014;49:961-70.
11. Ozden I, Dizdaro glu F, Poyanli A, Emre A. Spontaneous regression of a pancreatic head mass and biliary obstruction due to autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 2005;5: 300-3.
12. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *Journal of Gastroenterology*. 2006;41:613-25