

PUNTO DE VISTA

Pancreatitis crónica autoinmune

L. Aparisi Quereda

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico de Valencia

Aparisi Quereda L. Pancreatitis crónica autoinmune. Rev Esp Enferm Dig 2008; 100: 490-502.

INTRODUCCIÓN

En 1961 Sarles y cols. describen por primera vez, en un grupo de diez pacientes no alcohólicos, las características de un tipo de pancreatitis diferente a los conocidos. Estos tenían una edad media de 60 años, presentaban escaso o nulo dolor abdominal pero sí frecuentemente colestasis, con aumento de las gammaglobulinas séricas. Histopatológicamente el páncreas mostraba una intensa infiltración inflamatoria y fibrosis. Se denominó a esta afección *pancreatitis inflamatoria primaria* (1). Aunque diferentes autores habían descrito pancreopatías con parecidos síntomas, incluyendo en España a Oliver Pascual y cols. en 1961 (2), es en el Simposio de Marsella-Roma en 1988 donde se la incluye por primera vez como nueva pancreopatía con el nombre de *pancreatitis crónica inflamatoria* (3). Durante los siguientes años los estudios sobre esta enfermedad fueron escasos y generalmente sobre casos clínicos aislados.

A partir de la década de 1990 cobra interés su estudio, especialmente en Japón. En 1995 Yoshida y cols., resumiendo las publicaciones efectuadas sobre esta enfermedad, señalan en 10 puntos sus características básicas (Tabla I) y proponen la denominación de *pancreatitis autoinmune* (4), término con el que con más frecuencia se la conoce en la actualidad. No obstante, no ha sido hasta el año 2003 cuando se llega a aceptar internacionalmente como entidad nosológica, describiendo sus características y proponiendo los primeros criterios diagnósticos (5). Además de pancreatitis autoinmune, esta enfermedad ha recibido otras denominaciones, haciendo énfasis los correspondientes autores en los diferentes aspectos significativos de esta (Tabla II).

Ponencia presentada en el LXVI Congreso de la Sociedad Española de Patología Digestiva, en Madrid, 15-19 de junio de 2007.

Recibido: 19-02-08.

Aceptado: 25-02-08.

Correspondencia: Luis Aparisi Quereda. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico de Valencia. Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. e-mail: aparisi_lui@gva.es

Tabla I. Pancreatitis autoinmune. Características (Yoshida y cols., 1995) (4)

1. Aumento de γ -globulina o IgG
2. Presencia de autoanticuerpos
3. Aumento difuso del páncreas
4. CPRE: estrechamiento irregular del conducto pancreático
5. Histopatología: cambios fibróticos con infiltración linfocitaria
6. Pocos síntomas o leves, con ausencia de brotes de pancreatitis
7. Estrechamiento del colédoco, dilatación distal, colestasis
8. Ausencia de calcificaciones o pseudoquistes
9. Asociación ocasional de otras enfermedades autoinmunes
10. Eficacia de la terapéutica con esteroides

Tabla II. Pancreatitis crónica autoinmune. Denominaciones

- 1961 Sarles H, et al. Pancreatitis inflamatoria primaria (1)
1989 Simposio Marsella-Roma (3)
1991 Kawaguchi K, et al. Pancreatitis linfoplasmocítica esclerosante (6)
1995 Yoshida K, et al. *Pancreatitis crónica autoinmune* (4)
1997 Motoo Y, et al. Pancreatitis esclerosante (7)
1997 Ectors N, et al. Pancreatitis crónica no alcohólica ducto-destructiva (8)
1999 Erkelens GW, et al. Pancreatocolangitis esclerosante (9)
2003 Notohara K, et al. Pancreatitis crónica idiopática ductulocéntrica (10)
2003 Yadav D, et al. Pancreatitis crónica tumefactiva idiopática (11)
2005 Kodama T, et al. Pancreatitis pseudotumoral (12)
2006 Kamisawa T, et al. *Enfermedad esclerosante IgG4 dependiente* (13)

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Las causas de la pancreatitis autoinmune no son conocidas y sólo recientemente se acepta la existencia de una base autoinmune sistémica, llegando a considerarla como una enfermedad esclerosante IgG4 dependiente (13), fundamentándose en los siguientes hechos:

—Frecuente asociación con otras afecciones autoinmunes, con el mismo patrón histopatológico: colangitis esclerosante secundaria, sialoadenitis esclerosante, nefritis tubulointerstitial, neumonitis interstitial (14).

— Frecuente presencia de autoanticuerpos frente a la anhidrasa carbónica II y IV (15-19) y lactoferrina (20), enzimas que normalmente están presentes en los conductos/células acinares del páncreas, glándulas salivares, vías biliares, riñón, etc., órganos igualmente afectados en esta enfermedad. Recientemente se ha matizado la inicial hipótesis que considera la anhidrasa carbónica II y la lactoferrina como los antígenos diana principales de este proceso autoinmune, al observar clínicamente que la presencia sérica de sus correspondientes anticuerpos posee una limitada sensibilidad y especificidad (15,18,19).

— Reproducción experimental de las alteraciones histopatológicas en animales timectomizados e inmunizados con anhidrasa carbónica II o lactoferrina (21).

— Aumento de IgG4 sérica (22) y de células plasmáticas IgG4+ en los tejidos (14). Aunque su presencia es muy constante, cabe según algunos autores la posibilidad de que esta pueda representar sólo una respuesta secundaria a un no identificado gatillo del proceso inflamatorio (23).

— Aumento de linfocitos T activados CD4 y CD8 tanto circulantes como infiltrando los tejidos, en estrecha asociación con los haplotipos HLA DRB1*0405-HLA DRB1*0401, lo que sugiere un proceso autoinmune (20,24).

DEFINICIÓN

No existe aún una definición de esta enfermedad unánimemente consensuada. De las que recientemente se han propuesto, la de los autores de la Clínica Mayo (25) es la que en mi opinión mejor recoge el estado de los conocimientos actuales: "La pancreatitis autoinmune es una enfermedad sistémica fibroinflamatoria que afecta además del páncreas a otros órganos como los conductos biliares, glándulas salivares, retroperitoneo y ganglios linfáticos. Los órganos afectados presentan una infiltración linfoplasmocitaria con abundantes células IgG4 positivas. El proceso inflamatorio responde al tratamiento con esteroides."

FRECUENCIA

La mayoría de los estudios efectuados a este respecto son retrospectivos, comprendiendo un número de pacientes limitado y por lo tanto con resultados variables. En la tabla III se indican los resultados de los estudios sobre series médicas o quirúrgicas.

Se ha calculado que en las series médicas la prevalencia de pancreatitis autoinmune sobre la pancreatitis crónica fluctúa entre el 4 y el 8%. En España se ha efectuado un estudio multicéntrico sobre 54 pacientes con pancreatitis crónica inicialmente diagnosticadas de idiopáticas y donde finalmente se ha llegado al diagnóstico de pancreatitis autoinmune en 8 casos, lo que constituye el 15% de los pacientes (19). Recientemente Ghazale y cols. han publicado los resultados de un estudio prospectivo de 487

Tabla III. Frecuencia de la pancreatitis autoinmune. Series médicas y quirúrgicas

<i>Series médicas: tasa sobre pancreatitis crónicas</i>		
Uchida K, 2000 (26)	8/121	6,6%
Okazaki K, 2004 (27)	30/620	5%
Multicéntrico Italia 2003 (5)	23/386	6%
Multicéntrico España 2005 (19)	8/54*	15%
Kim KP, 2004 (28)	17/315	5,4%
Kamisawa T, 2006 (13)	32/380	8,4%
Ghazale A, 2007 (29)	22/487***	4,5%
<i>Series quirúrgicas: tasa sobre hallazgos pancreáticos benignos</i>		
Weber S, 2001 (30)	31/159	19%
Yadav D, 2003 (11)	27/254**	10,6%
Zamboni G, 2004 (31)	53/200**	26%

*Pancreatitis crónicas idiopáticas; **Resección pancreática con diagnóstico final de pancreopatía benigna; ***Prospectivo sobre pacientes con sospecha de pancreopatía.

pacientes con sospecha genérica de pancreopatía, en los que se incluía a pacientes con ictericia obstructiva, masas quísticas o sólidas del páncreas, pancreatitis y dolor abdominal. El número de casos con un diagnóstico definitivo de pancreatitis autoinmune fue de 22 pacientes, resultando pues un 4,5% de los sujetos estudiados (29).

Entre las publicaciones sobre pacientes sometidos a cirugía, hay que señalar el estudio de Yadav en 2003, sobre 245 pacientes con pancreatitis crónicas, de los que 45 presentaban una pancreatitis "tumefactiva" (masa pancreática y/o ictericia obstructiva). De estos fueron finalmente diagnosticados como pancreatitis autoinmune 27 casos, lo que representó el 10,6% de todas las pancreatitis crónicas y el 60% de las pancreatitis tumefactivas (11). En un estudio multicéntrico europeo sobre 200 casos con resección de páncreas por pancreatitis crónica, se ha constatado que el 26% de los pacientes tenía una pancreatitis autoinmune (31).

Todos estos estudios vienen a confirmar que es una enfermedad poco frecuente, aunque no tanto como para no tenerla en cuenta a la hora de efectuar un diagnóstico definitivo en una pancreopatía de etiología incierta o con manifestaciones clínicas atípicas.

CARACTERÍSTICAS

Las manifestaciones de esta afección pueden agruparse en manifestaciones clínicas, biológicas, morfológicas de imagen e histopatológicas y de respuesta a la terapéutica (Tabla IV).

Manifestaciones clínicas

Uno de los aspectos comúnmente señalado por todos los autores es la escasa frecuencia de dolor, manifestación muy frecuente en la mayoría del resto de pancreopatías, lo que, unido a su más frecuente aparición en la sexta década de

Tabla IV. Pancreatitis autoinmune: características

-Clínicas	
Frecuente colestasis	
Ausencia o leve dolor pancreático, sin ataques agudos	
Asociación con otras afecciones autoinmunes	
-Biológicas	
Aumento de gammaglobulinas o IgG sérica/IgG4	
Presencia de autoanticuerpos	
-Morfológicas	
Aumento difuso o focal del páncreas (masa pancreática)	
Disminución irregular segmentaria o difusa del conducto pancreático	
Muy infrecuentes calcificaciones o pseudoquistes	
Intensa infiltración linfocítica y plasmocitaria IgG4+, fibrosis y flebitis obliterativa	
-Terapéutica	
Efectividad de la terapéutica con esteroides	

edad, ictericia obstructiva y un cuadro constitucional, obligan frecuentemente a considerar como primera hipótesis diagnóstica a una neoplasia de páncreas (32) (Tabla V). Aunque los episodios agudos de pancreatitis son muy infrecuentes, estos han sido descritos en sujetos más jóvenes (13).

El sexo masculino es mucho más frecuente que el femenino en todas las series publicadas. Una de las características frecuentemente reseñada es la asociación a otras afecciones autoinmunes en el 60 al 80% de los casos (Tabla VI). Recientemente se ha calculado que la afectación de las vías biliares extrapancreáticas se da en el 74% de los casos (en forma de colangitis esclerosante secundaria), las glándulas lacrimales o salivares en el 39% (en forma de Sjögren secundario o sialoadenitis), fibrosis retroperitoneal en el 12-15%, artritis reumatoide en el 23%, linfadenopatías hiliares mediastínicas en el 80%, alteraciones tiroideas en el 22% y neuropatías en el 12%

Tabla V. Pancreatitis autoinmune. Manifestaciones clínicas

Edad	60 (45-75)
Sexo (M/F)	2/1-4/1
Colestasis	60-80%
Dolor abdominal inespecífico	10-40%
Ausencia de dolor o leve	70%
Pérdida de peso	30-50%
Diabetes mellitus	20-75%
Función exocrina con alteración leve inicial	
Afecciones autoinmunes	60-80%

Tabla VI. Afecciones autoinmunes asociadas: 60-80%

-Colangitis esclerosante	-Tiroiditis
-Sialoadenitis	-Vasculitis
-Fibrosis retroperitoneal	-Colitis ulcerosa
-Artritis reumatoide	-Enfermedad de Crohn
-Síndrome de Sjögren	-Linfadenopatía (mediastínica/peritoneal)
-Nefropatía	

(13,33). Con frecuencia, la aparición de estas alteraciones extrapancreáticas se da de manera metacrónica con el inicio de las pancreáticas (33).

Han sido descritas alteraciones exocrinas y endocrinas en la mayoría de los pacientes (34-37). En las fases iniciales la diabetes es generalmente no insulina-dependiente y reversible tras el tratamiento con corticoides (36), pasando a insulina-dependiente e irreversible con la evolución en los casos no tratados. Igualmente la esteatorrea es constante en las fases avanzadas de la enfermedad (37).

Manifestaciones biológicas

Las manifestaciones biológicas observadas en la pancreatitis autoinmune, según han ido siendo descritas en la literatura, son el aumento de las gammaglobulinas séricas, la presencia de autoanticuerpos y finalmente el aumento de la inmunoglobulina IgG, especialmente la fracción 4 de esta, la IgG4 (Tabla VII).

El aumento de gammaglobulinas en estos pacientes fue la primera alteración biológica señalada en 1961 por Sarles y cols. (1). Posteriormente en la siguiente década y especialmente tras la caracterización clínica de la enfermedad efectuada en 1995 por Yoshida y cols. (4), se concreta entre estas el aumento de las IgG séricas, aunque con escasa especificidad. Finalmente Hamano y cols. en 2001 constatan por primera vez que sólo la fracción 4 de las IgG séricas estaba elevada en la pancreatitis autoinmune, al contrario que en otras afecciones, donde puede plantearse un problema de diagnóstico diferencial con el cáncer de páncreas (22). A partir de los hallazgos de Hamano y cols., el aumento de la IgG4 sérica ha sido considerado como el principal marcador biológico de la pancreatitis autoinmune; no obstante, el aumento de IgG4 no es totalmente específico de la pancreatitis autoinmune, ya que se ha encontrado elevada también en la dermatitis atópica, pénfigo, asma, parasitosis como la filariosis, etc.

En los últimos años se ha analizado por diferentes autores el valor diagnóstico del aumento de la IgG4 sérica en la práctica clínica (19,29,33,38,39), calculándose que su sensibilidad diagnóstica fluctúa entre el 76 y el 92% y su especificidad entre el 95 y el 97% (28,32,39), para unos valores séricos por encima de 135 ó 140 mg/dl (29,40),

Tabla VII. Pancreatitis crónica autoinmune II. Manifestaciones biológicas (13,17-20,26,38)

-Presencia de autoanticuerpos	
Antianhidrasa carbónica II	55%
Antilactoferrina	75%
Antinucleares	75%
Factor reumatoide	25%
-Aumento de γ-globulinas o IgG sérica	
γ -globulinas (> 2 g/dl)	59-76%
IgG (> 1.800 mg/dl)	53-71%
IgG4 (> 135 mg/dl)	77-92%

concluyendo que los valores elevados de esta son característicos de la pancreatitis autoinmune, pero los aumentos moderados pueden darse en otras afecciones como en el cáncer de páncreas. Así se ha observado que cuando las elevaciones de la IgG4 sérica son leves (< 2 veces el límite normal), se obtienen resultados falsamente positivos entre el 5 y 10%, especialmente con el cáncer de páncreas (Tabla VIII) (29) y que, por el contrario, al elevar el punto de corte, obviamente se reduce su sensibilidad diagnóstica a la vez que aumenta la especificidad, 53 y 99% respectivamente, con un valor predictivo positivo del 75% (29). Recientemente Kamisawa y cols. describen la presencia de aumentos de IgG4 sérica e infiltración de plasmacélulas en algún paciente con cáncer de páncreas, por lo que recomiendan que en los sujetos con masa pancreática los valores moderadamente elevados de IgG4 sean interpretados con prevención (13).

Entre el 30 y el 50% de los pacientes presentan valores séricos elevados de Ca 19-9, posiblemente debido a la colestasis (aunque es infrecuente que rebasen tres veces el límite normal) (32,41,42), lo que contribuye a que frecuentemente se plantee un problema de diagnóstico diferencial con el cáncer de páncreas.

La presencia de autoanticuerpos en esta enfermedad ha sido constatada en la descripción de casos aislados desde la década de 1980 y posteriormente en 1995 incluidos en los criterios diagnósticos de Yoshida y cols. (4) (Tabla I). Su valor diagnóstico aislado en la actualidad es escaso y sólo en el contexto del resto de manifestaciones (Tabla VII). Inicialmente Nishimori y cols. en 1994 evidencian en estos enfermos la frecuente presencia de autoanticuerpos séricos y la asociación a otras afecciones autoinmunes (síndrome de Sjögren, sialoadenitis, colangitis esclerosante, etc.), comprobando que dichos autoanticuerpos lo son frente a un antígeno expresado en los conductos de las glándulas exocrinas y especialmente frente al páncreas, proponiendo el concepto de exocrinopatía autoinmune como mecanismo autoinmune en su patogénesis (16). En 1995 el mismo equipo demuestra experimentalmente que este antígeno era la anhidrasa carbónica II (43). En 1996 se comprueba la presencia sérica de anticuerpos antianhidrasa carbónica II en algunos de los pacientes con pancreatitis crónica considerada idiopática hasta ese momento (18). En aquel momento este equipo investigador considera la hipótesis

de que estas enfermedades constituyan la manifestación, en diferentes órganos, de una reacción autoinmune frente a un antígeno común expresado en las células de los conductos de los órganos exocrinos y que la anhidrasa carbónica II era el candidato a ser este antígeno diana (18). En los siguientes años fueron publicados varios estudios clínicos donde se analizaba el valor diagnóstico de la presencia de estos autoanticuerpos, llegándose a la conclusión de su escasa especificidad (15,18,19), habiéndose encontrado en otras afecciones como las pancreatitis alcohólicas, síndrome de Sjögren primario, lupus eritematoso, endometriosis, artritis reumatoide, hepatitis viral, etc., por otro lado se constató su ausencia en casos con pancreatitis autoinmune comprobada, calculándose que estos anticuerpos están presentes en sólo el 50% de los casos (20,26,41). Ello, unido al hecho de que la IgG4 sérica se encuentra aumentada en esta enfermedad de manera más sensible y específica (Fig. 1) (Tabla VIII) y a las dificultades técnicas de su determinación, ha hecho que actualmente su aplicación clínica se haya abandonado.

La presencia de autoanticuerpos frente a la lactoferrina (20), así como antinucleares, antimúsculo liso, antimitocondriales o factor reumatoide, se ha descrito en porcentajes diferentes en estos pacientes, de manera no específica (Tabla VII).

Adicionalmente se ha observado un aumento sérico de las transaminasas, enzimas pancreáticas y bilirrubina en las crisis agudas de la enfermedad (20), secundarios a las alteraciones anteriormente descritas.

Alteraciones morfológicas de imagen

Las alteraciones morfológicas de imagen consideradas básicas en la pancreatitis autoinmune son el aumento difuso del páncreas y el estrechamiento irregular del conducto principal, formando parte de los criterios diagnósticos cardinales aceptados por las principales escuelas (25,39,40) (Tabla IX). Estas alteraciones se corresponden con las alteraciones histopatológicas descritas más adelante.

Tabla VIII. Valor diagnóstico de las inmunoglobulinas séricas IgG total e IgG4 (29)

	Número de casos	IgG total > 1.500 mg/dl	IgG4 > 140 mg/dl	IgG4 > 280 mg/dl
Pancreatitis autoinmune	45	42%	76%	53%
Páncreas normal	62	10%	4,8%	0%
Cáncer de páncreas	135	5%	9,6%	1%
Tumores benignos de páncreas	64	6%	4,7%	0%
Pancreatitis aguda	58	7%	8,6%	3%
Pancreatitis crónica	78	1%	6,3%	0%
Miscelánea	67	1,5%	4,5%	0%

Tabla IX. Pancreatitis crónica autoinmune. Alteraciones morfológicas de imagen

-Estrechamiento irregular del conducto pancreático
Difuso: 16-56%
Segmentario (habitualmente > 1/3 de la longitud): 28-50%
-Aumento del páncreas
Aumento difuso (forma de salchicha y/o con un borde de baja densidad): 27-56%
Aumento focal con efecto masa: 28-50%
-Otros
Alteraciones biliares (75-88 %): estrechamiento o estenosis extrahepática: 50%; intra- y extrahepática: 50%
Fibrosis retroperitoneal
Calcificaciones o pseudoquistes < 3 %

Métodos: TC, CPRE, RNM, ultrasonografía endoscópica.

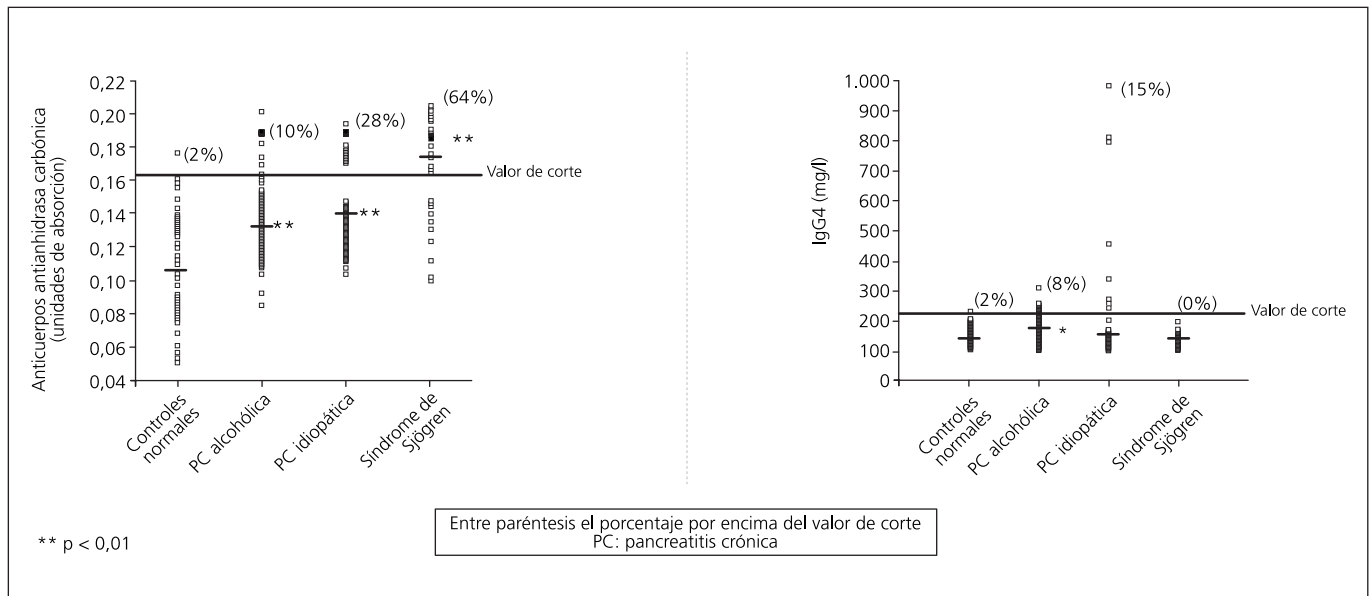


Fig. 1. Valores séricos de anticuerpos antianhidrasa carbónica e IgG4 en diferentes grupos. Tomado de Aparisi L, et al. Gut 2005; 54: 703-9 (19).

Parénquima pancreático

Mediante TAC, antes del tratamiento con corticoides, puede observarse un aumento difuso, homogéneo, hipodenso del páncreas, con pérdida del carácter lobulado, semejante a una salchicha cuando está todo el páncreas afectado (en el 26 al 56% de los casos) (25,39,44) (Fig. 2B), pudiendo presentar característicamente un borde liso de baja densidad (Fig. 3I). En otros casos, en el 28 al 50%, el aumento puede ser focal, especialmente en la cabeza del páncreas, en forma de una masa con baja atenuación, denominada por algunos autores pancreatitis tumefactiva (25,32,44,45) (Fig. 2A), lo que, unido a la frecuente apari-

ción del aumento del tamaño de los ganglios regionales, hace que se plantee habitualmente un problema de diagnóstico diferencial con el cáncer de páncreas (11). Es infrecuente observar calcificaciones pancreáticas o pseudoquistes (25,32,44,45).

La utilización de la ecografía endoscópica ha cobrado un creciente interés debido a su capacidad de explorar detalladamente el páncreas y poder efectuar biopsias. Las imágenes mostradas permiten observar también un páncreas “hinchado” con ecoestructura alterada difusamente o localmente (especialmente en la cabeza, como masa focal) y aumento de los ganglios peripancreáticos en el 40% de los casos (> 1 cm). Estos resultados no son total-

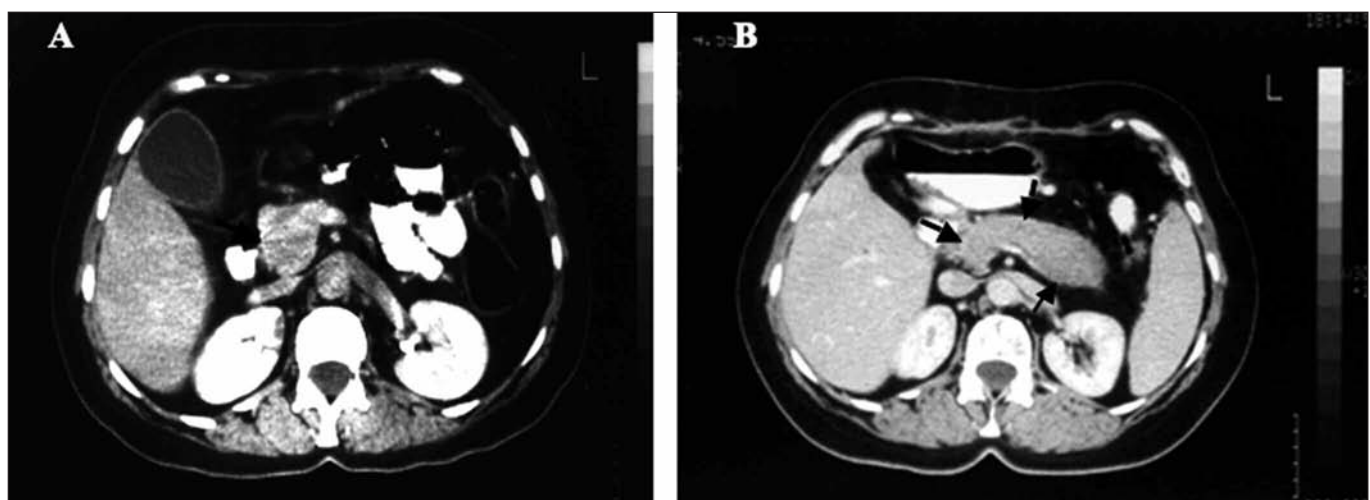


Fig. 2. Pancreatitis autoinmune. TAC: aumento difuso del páncreas. A: Aumento de la cabeza; B: aumento del cuerpo y cola. Tomado de Beristain JL, et al. Rev Esp Enferm Dig 2008 (en prensa) (37).

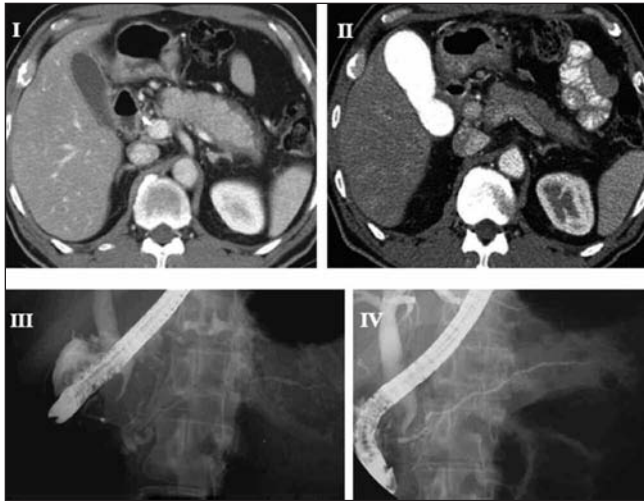


Fig. 3. *Imágenes tras TAC. I:* aumento difuso del páncreas, con un borde hipodenso; *II:* el mismo paciente tras el tratamiento con corticosteroides, reducción del tamaño y desaparición del borde hipodenso. *Imágenes tras CPRE. III:* estrechamiento difuso e irregular de más de 2/3 de todo el conducto pancreático; *IV:* el mismo paciente tras el tratamiento con corticosteroides, evidente despliegue del conducto pancreático. Tomadas de Kim K, et al. World J Gastroenterol 2006; 12: 2487-96 (28).

mente coincidentes con la TAC y complementan a veces los hallazgos de esta (44). El valor diagnóstico de la ecografía transabdominal es limitado dada su poca especificidad, observándose habitualmente un páncreas aumentado hipoecoico (44). No está claramente establecido el valor de la RNM con colangiopancreatografía (44,46); no obstante se ha constatado también un aumento difuso o localizado del páncreas con baja densidad en T1 y alta en T2 (Fig. 4A).

Conductos pancreáticos

Desde las primeras descripciones se ha señalado que en esta enfermedad existe un estrechamiento irregular del conducto principal (4). Este puede ser difuso, a lo largo de todo el conducto principal (Fig. 3III), o localizado y en este caso típicamente el estrechamiento es mayor de un tercio de toda la longitud del conducto, al contrario de lo que habitualmente ocurre en el cáncer de páncreas (Fig. 5) (5,39,40). Con la progresión de la enfermedad, sin tratamiento, este estrechamiento tiende a extenderse a toda la extensión del conducto (46). También ha sido observado que distalmente al estrechamiento raramente existe una dilatación significativa del conducto, a diferencia de lo que comúnmente existe en la pancreatitis crónica etílica o el cáncer de páncreas (25,32,44,45). Estas alteraciones ductales se han observado especialmente tras la colangiopancreatografía endoscópica (5,41,42), siendo más dificultosa la objetivación de estas en las colangiopancreatografías tras RNM (38,39), especialmente a la hora de diferenciar los estrechamientos ductales propios de esta enfermedad de los de otras pancreatopatías (47). La visualización del conducto pancreático puede hacerse más evidente tras la administración de secretina (Fig. 4B, C).

Extrapaneáticamente se han evidenciado alteraciones de imagen en las vías biliares, retroperitoneales, pulmonares, renales y hepáticas en consonancia con su condición de enfermedad multifocal (33,48). Las alteraciones biliares se han observado entre el 75 y el 88% de los casos (33,49), como estrechamientos o estenosis de las vías intra- y extrahepáticas con dilatación proximal, constituyendo una colangitis esclerosante secundaria. Recientemente han sido descritas diferencias colangiográficas con respecto a la colangitis esclerosante primaria, como la mayor frecuencia de estenosis por segmentos, ausencia de apariencia de árbol podado, la dilatación tras los estre-

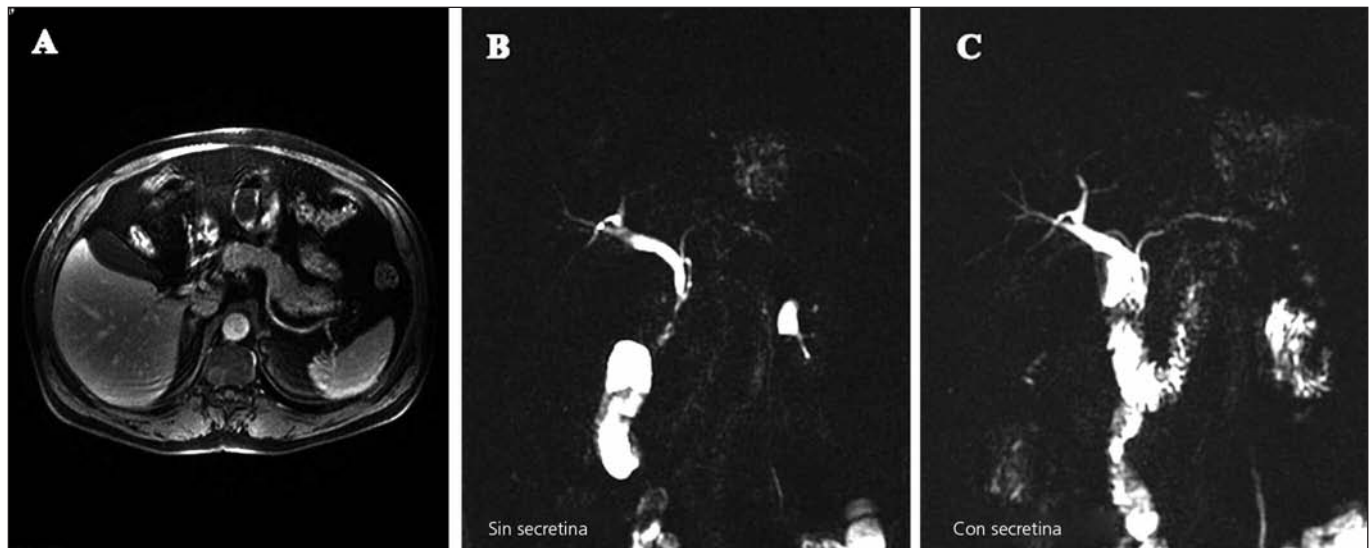


Fig. 4. RNM colangiopancreatografía. Paciente con pancreatitis autoinmune: elastasa fecal: 65 µg/g; ANA: negativa; F. reumatoide: positivo; anticuerpos antianhidrasa carbónica II: positivos; IgG4: 208 mg/dl. A: aumento difuso del páncreas; B: colangiopancreatografía sin secretina; C: con secretina.

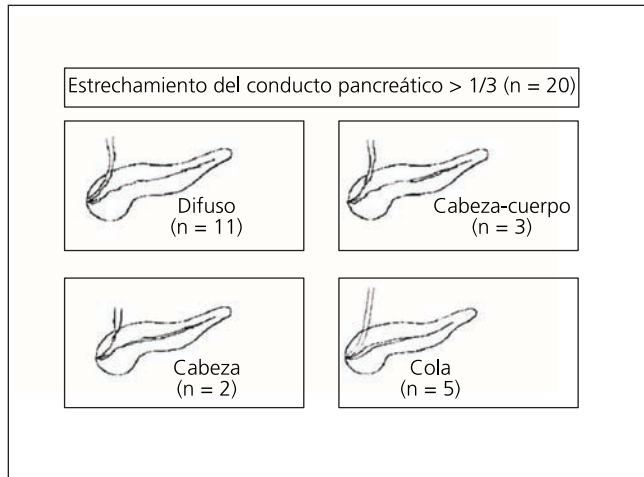


Fig. 5. Pancreatitis crónica autoinmune. Localización del estrechamiento del conducto pancreático según Fruloni L y Cavallini G. Tomado de Paerson RK, et al. *Pancreas* 2003; 27: 1-13 (5).

chamientos y mayor afectación en el tercio distal del conducto biliar (50,51); adicionalmente sólo en la colangitis de la pancreatitis autoinmune se obtiene una buena respuesta tras el tratamiento con corticosteroides.

Como una manifestación más de la fibrosis multifocal propia de la enfermedad ha sido descrita la presencia de una fibrosis retroperitoneal en un 12% de los casos (Fig. 6) (33), en forma de masa con densidad de tejidos blandos periaórtica, confundiendo a veces con un proceso maligno (linfoma, sarcoma, carcinomas de otros órganos retroperitoneales), pudiendo afectar a los uréteres y provocar hidronefrosis (52), así como fibrosis en el hilio hepático asociado a hipertensión portal con varices esofágicas (37).

También han sido descritas alteraciones morfológicas y funcionales correspondientes a otras lesiones extrapancreáticas asociadas como sialoadenitis, síndrome de Sjögren secundario, linfadenopatías hiliares pulmonares, así como imágenes pseudotumorales hepáticas o pulmonares (13,33).

Alteraciones morfológicas histopatológicas

En la actualidad se consideran como alteraciones histopatológicas pancreáticas básicas de la pancreatitis autoinmune una intensa infiltración inflamatoria con una distribución predominantemente periductal, una fibrosis densa difusa (*storiform fibrosis*) y una flebitis obliterativa (Tabla X) (25,31,39,40). La infiltración está compuesta principalmente de linfocitos y células plasmáticas y la fibrosis es usualmente densa y difusa. La infiltración y la fibrosis se dan tanto en áreas interlobulares como intralobulares, con afectación periácinar, asociadas a atrofia acinar y encapsulamiento de los islotes en estadios avanzados. Los conductos pequeños se afectan generalmente en los estadios avanzados de la enfermedad y las células acinares van siendo progresivamente reemplazadas por la



Fig. 6. Paciente con pancreatitis autoinmune avanzada. TAC: fibrosis retroperitoneal en área pélvica, rodeando la bifurcación aortoiliaca (flecha).

Tabla X. Pancreatitis crónica autoinmune. Alteraciones histopatológicas (25,31-33,40)

<i>Intensa infiltración periductal o perilobular linfoplasmocítica (100%)</i>
Linfocitos T CD4+, CD8+
Células plasmáticas IgG4 +
<i>Marcada fibrosis periductal (100%)</i>
<i>Flebitis obliterativa (90%)</i>
<i>Otras</i>
Lesión en el epitelio ductal granulocítica (42%)
Folículos linfoides
Arteritis obliterativa
Núcleos inflamatorios con miofibroblastos, colágeno que en 10% adquiere carácter pseudotumoral

infiltración inflamatoria. La fibrosis con la evolución de la enfermedad da lugar a la atrofia pancreática. Los conductos pancreáticos están estrechados con plegamiento hacia el interior de la luz como consecuencia de la infiltración, la fibrosis y el edema periductal (Fig. 7). En la mitad de los casos de la serie de Zamboni y cols. (31) se observan pequeños núcleos inflamatorios con miofibroblastos entremezclados con haces de colágeno, que en algunos casos ocupan áreas mayores adquiriendo una apariencia pseudotumoral. Ocasionalmente se observan folículos linfoides aislados e infiltrados con eosinófilos. Igualmente se observa característicamente una flebitis obliterativa, afectando a venas de diferente tamaño, con infiltración linfoplasmática y proliferación de fibroblastos alrededor de la pared de la vena (Fig. 7). Zamboni y cols. hacen notar que en los sujetos más jóvenes se da una infiltración granulocítica epitelial con destrucción del epitelio ductal, asociada frecuentemente al padecimiento de una colitis ulcerativa o Crohn (31).

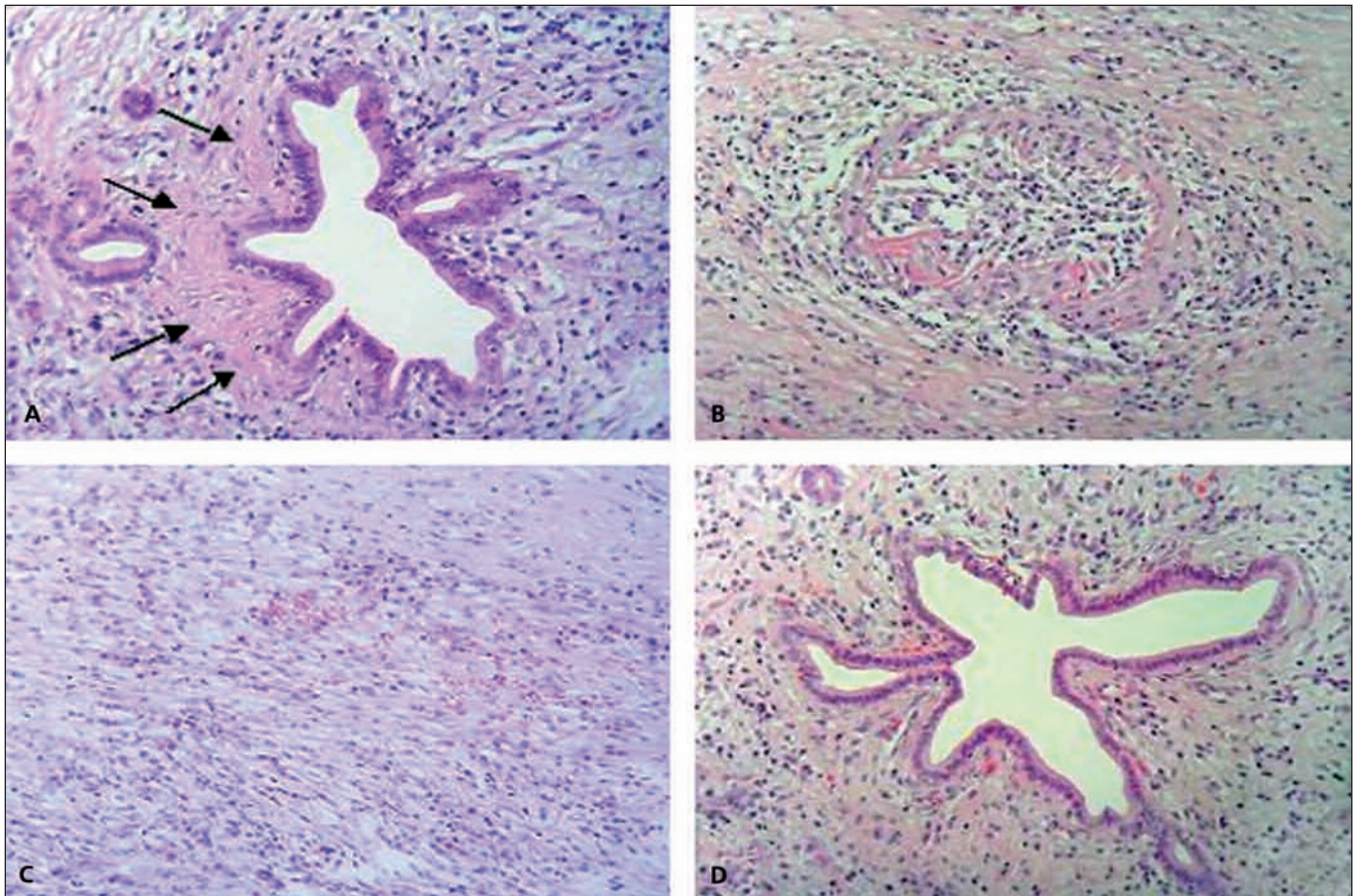


Fig. 7. Pancreatitis autoinmune. Imágenes histopatológicas del páncreas. Hematoxilina-eosina, x 200. A y D: infiltración linfoplasmática con fibrosis periductal (flechas); B: flebitis obliterativa; C: fibrosis intensa, con infiltración linfoplasmática difusa. Tomado de Aparisi L, et al. Gut 2005; 54: 703-9 (19).

Kamisawa y cols. en 2003 demuestran que en la pancreatitis autoinmune las alteraciones histopatológicas básicas observadas en tejido pancreático se observan también en otros tejidos como en los conductos biliares, ganglios linfáticos, tejido peripancreático y glándulas salivares, y que la infiltración se compone predominantemente de linfocitos T CD4 o CD8 y sobre todo de plasmacélulas IgG4 positivas (48), dando lugar además de la pancreatitis a colangitis esclerosante secundaria, sialoadenitis, fibrosis retroperitoneal, afectación de venas portales o flebitis obliterativa. Este patrón histopatológico ha sido posteriormente observado también en glándulas lacrimales, linfáticos mediastínicos, riñón, hígado, papila duodenal, estómago, intestino, tiroides o articulaciones, dando lugar a síndrome de Sjögren, linfoadenopatías hiliares, nefritis, pseudotumor hepático, duodenitis, colitis ulcerosa, tiroiditis, artritis, con una frecuencia variable (13,25,31,33,37,46,53-57).

En los últimos años la demostración de la presencia infiltrativa de plasmocélulas IgG4 ha sido utilizada como prueba diagnóstica confirmatoria de la pancreatitis autoinmune (13,19,25) (Fig. 8). No obstante, también se ha observado que la presencia de plasmacélulas IgG4 + infiltrantes en pequeñas cantidades puede darse también en otras pancreato-

patías incluido el cáncer de páncreas, habiéndose calculado que sólo la infiltración intensa (microscópicamente: ≥ 10 plasmacélulas IgG4+/campo), en el contexto de los otros parámetros, supone una gran ayuda en la confirmación diagnóstica (ver más adelante) (58). Recientemente Kamisawa propone el término de “enfermedad esclerosante asociada a IgG4-positiva” para esta entidad nosológica (13).

La obtención de suficiente tejido pancreático como para poder observar estas alteraciones con la histopatología estándar presenta dificultades en la práctica clínica, teniendo en cuenta que en numerosos casos la lesión tiene una distribución focal, limitando el valor diagnóstico de las biopsias con aguja fina ecoendoscópicamente guiadas (13,25,31). Según el grupo de la Clínica Mayo la demostración inmunohistoquímica de una infiltración suficiente de plasmacélulas IgG4 + podría soslayar esta dificultad (25), hecho también cuestionado recientemente (59).

Características según la respuesta a la terapéutica

Desde las primeras descripciones de la pancreatitis autoinmune se señaló que sus manifestaciones clínicas ce-

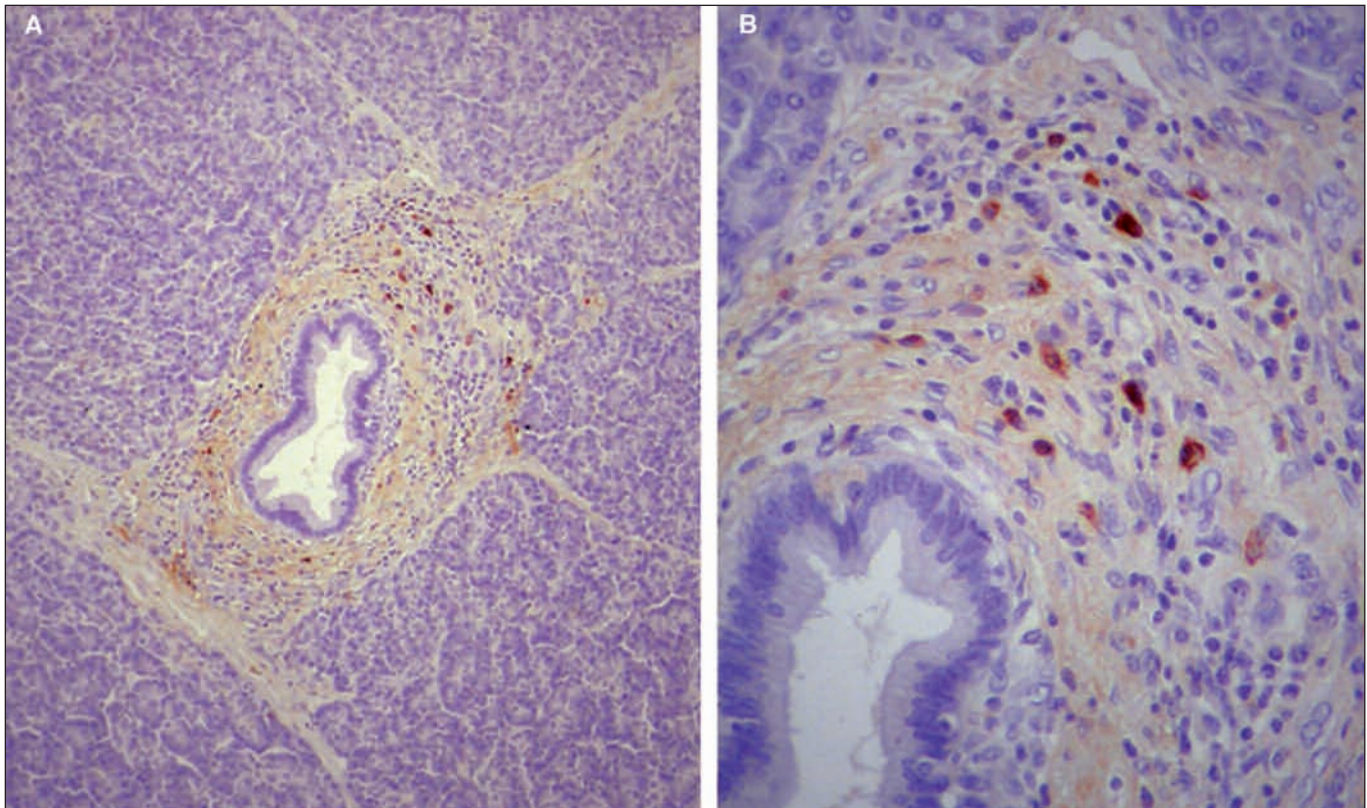


Fig. 8. Inmunohistoquímica de tejido pancreático. Infiltración linfoplasmática y fibrosis periductal con células plasmáticas IgG4+ (en color pardo). A: x 100; B: x 400.

dían rápida y espectacularmente tras el tratamiento con corticosteroides. Esta característica es muy constante y por ello se ha incluido como prueba diagnóstica en la mayoría de los criterios diagnósticos propuestos en la actualidad (5,23,25,39). Esta respuesta afecta principalmente al componente inflamatorio, siendo la fibrosis frecuentemente permanente.

Especialmente cuando existe ictericia obstructiva o aumento focal del páncreas (masa pancreática), la respuesta se considera como positiva si tras el tratamiento (Tabla XI) se obtiene una clara mejoría de la ictericia y reducción franca del páncreas (25,60).

Las molestias abdominales y la colestasis ceden con rapidez. Las alteraciones pancreáticas de imagen, aumento de tamaño o estrechamiento del conducto pancreático se normalizan en pocas semanas (25,35,39,45), considerándose esta respuesta como específica de la enfermedad (25,39) (Fig. 3). Los valores séricos de IgG4 se normalizan o se reducen significativamente (Fig. 9) (37,45). Igualmente se ha descrito que en las fases iniciales de la enfermedad la existencia de alteraciones pancreáticas exocrinas y endocrinas tiende a normalizarse tras el tratamiento con corticosteroides (61); sin embargo en las fases avanzadas, con intensa fibrosis, los cambios tienden a ser permanentes (con atrofia pancreática, irregularidades pancreáticas) (37,62). Las manifestaciones extrapancreáticas

Tabla XI. Pancreatitis crónica autoinmune: tratamiento médico

-Prednisona 40 mg/día
-Mantener la dosis durante 4 semanas para luego disminuir progresivamente 5 mg cada semana, hasta un total de 12 semanas
-Efectuar controles clínicos, bioquímicos y radiológicos
-En la recurrencia (30 al 40% de los casos) volver a tratar igual
-En algunos casos se da tratamiento de mantenimiento con dosis bajas

igualmente ceden cuando la fibrosis no es intensa. Cuando existe colestasis, con el tratamiento con corticoides, hace innecesaria la colocación de *stents* o su recolocación.

Tras el tratamiento en numerosos pacientes recurren las manifestaciones clínicas y morfológicas, haciendo necesario el tratamiento preventivo con corticoides a dosis reducidas, habitualmente con 2,5 a 10 mg/día, durante largos periodos. Dada la edad avanzada de la mayoría de los pacientes, se ha descrito la aparición de complicaciones secundarias a su uso. A este propósito algunos autores han empezado a utilizar alternativamente inmunomoduladores como la azatioprina como tratamiento postagudo de mantenimiento de la remisión de las complicaciones, con resultados preliminares esperanzadores (63).

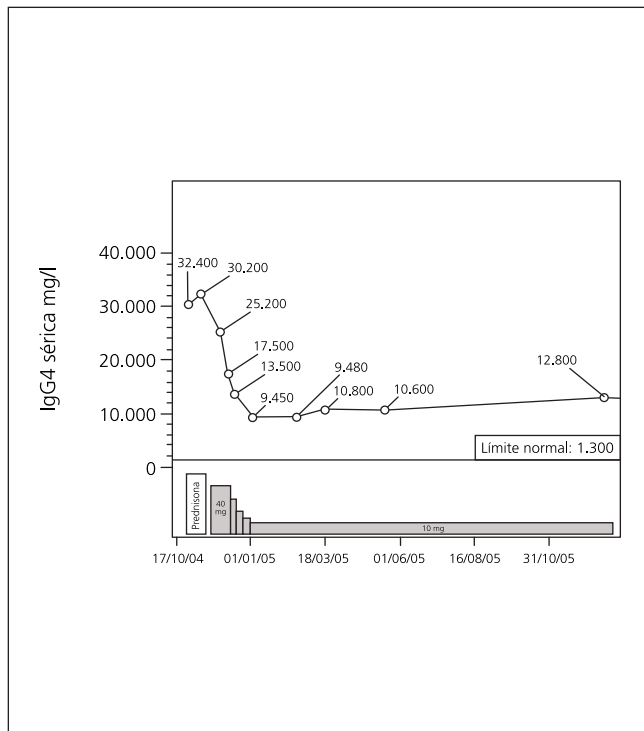


Fig. 9. Pancreatitis autoinmune. Efecto del tratamiento con corticosteroides sobre las IgG4 séricas en un paciente con enfermedad avanzada (37).

PANCREATITIS AUTOINMUNE. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

No existe un consenso unánime sobre los criterios a utilizar en el diagnóstico de la pancreatitis autoinmune, habiendo sido publicados diferentes en el curso de pocos años (5,19,23,25,39,40,64) y que, dada la rapidez con la que se van modificando los conocimientos sobre la enfermedad, unos van quedando superados por otros en pocos años.

En la actualidad se utilizan principalmente los criterios de la escuela japonesa (40), los de la escuela de la Clínica Mayo (25), además de los propuestos por Frulloni y cols. en Italia (5) y Kim y cols. en Corea (39).

En 2006, en Japón se llega a un acuerdo de mínimos sobre los criterios clínicos diagnósticos de la pancreatitis autoinmune (40), sustituyendo a los propuestos unos años antes por la *Japan Pancreatic Society* (64). En estos cri-

terios diagnósticos se utilizan los datos correspondientes a las manifestaciones morfológicas de imagen, biológicas e histopatológicas (Tabla XII). Recomiendan la CPRE para un adecuado diagnóstico de las alteraciones del conducto pancreático (Tabla IX) y consideran que con la colangiopancreatografía por RNM se dan dificultades interpretativas. Entre los criterios diagnósticos no se incluye la apreciación de una masa tumefactiva en el páncreas ni la asociación con la colitis ulcerosa, como se ha indicado entre los autores occidentales (5). Se considera que el conducto pancreático está característicamente estrechado en más de 1/3 de su longitud, a diferencia de lo que habitualmente se observa en otras pancreatopatías. Cuando las pruebas de imagen son típicas pero las serológicas son negativas, puede darse la pancreatitis autoinmune, siendo en este caso necesaria la comprobación histopatológica. Se indica que, para el estudio histopatológico, el tejido obtenido mediante biopsia con aguja fina guiada ecoendoscópicamente puede ofrecer grandes dificultades diagnósticas si la muestra es demasiado pequeña.

También en el año 2006 Chari y cols. exponen los criterios de la Clínica Mayo (Tabla XIII) (25), con diferencias significativas con respecto los propuestos por la escuela japonesa. Se consideran tres categorías diagnósticas según diferentes situaciones clínicas: a) aquellas en las que el diagnóstico se basa en datos histopatológicos de pancreatitis linfoplasmática esclerosante (11,65); b) las que se basa en datos de imagen típicas con aumento sérico de IgG4; y c) las que se basan en la presencia de una pancreatopatía idiopática con aumento sérico de IgG4 y/o demostración de la afectación histopatológica típica de otros órganos, con respuesta clara tras el tratamiento con corticosteroides. Estos autores también cuestionan el valor aislado de las biopsias por punción (*core biopsias*) por la dificultad en la obtención de suficiente tejido como para poder caracterizar adecuadamente las alteraciones histopatológicas descritas con las técnicas histológicas clásicas, y en estos casos se considera que es necesario el estudio inmunohistológico con demostración de la infiltración significativa de plasmacélulas IgG4 + (63). A diferencia de los criterios japoneses, el grupo de la Clínica Mayo introduce el parámetro de la respuesta al tratamiento con corticosteroides, con la advertencia de que no debe utilizarse hasta conseguida la exclusión de otras pancreatopatías y la existencia de alteraciones objetivables donde se pueda

Tabla XII. Criterios diagnósticos clínicos de pancreatitis autoinmune (Japan Pancreas Society. Okazaki K, et al. *J Gastroenterol* 2006; 41: 626-31) (40)

1. *Imagen*: estrechamiento difuso o segmentario del conducto principal con forma irregular con aumento difuso o localizado del páncreas en los estudios de imagen
2. *Serología*: aumento de γ -globulina sérica, IgG o IgG4, o la presencia de autoanticuerpos como los antinucleares y el factor reumatoide
3. *Histopatología*: importante fibrosis interlobular y prominente infiltración de linfocitos y células plasmáticas en el área periductal, con folículos linfoides ocasionales

–El diagnóstico se establece cuando: el criterio 1 se asocia al criterio 2 y/o el 3 –Sin embargo, es necesaria la exclusión de neoplasias, como el cáncer de páncreas o biliar

Tabla XIII. Criterios diagnósticos HISORt: Clínica Mayo. Chari ST. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 1010-6 (25)

–Grupo A. *Histopatológicos*: presencia de 1 ó 2:

En tejido de resección o core biopsia

1. Infiltración linfoplasmocitaria periductal con flebitis obliterativa y con fibrosis storiform
2. Infiltración de plasmocitos IgG4 + (≥ 10 /campo) en el infiltrado linfoplasmocitario pancreático

–Grupo B. *Imagen con aumento de IgG4 sérica*: presencia de todos:

1. TAC o RNM: aumento difuso o focal del páncreas con realce del borde
2. Pancreatogramas: estrechamiento difuso irregular del conducto pancreático
3. Aumento de IgG4 sérica

–Grupo C. *Respuesta a corticosteroides*: presencia de todos:

1. Pancreatopatía no aclarada tras la exclusión de otras etiologías
2. Aumento de IgG4 sérica y/o afectación de otros órganos confirmado por la presencia de infiltración en ellos de abundantes plasmocélulas IgG4 +
3. Resolución o mejoría del páncreas y/o de las manifestaciones extrapancreáticas tras tratamiento con corticosteroides

–*Diagnóstico de pancreatitis autoinmune* con uno o más grupos

confirmar claramente la respuesta terapéutica. Estos autores observan que esta prueba adecuadamente utilizada es positiva en el 100% de sus pacientes, haciendo hincapié en el hecho de que el tratamiento con los corticoides va a modificar únicamente el componente infiltrativo linfoplasmocitario, pero no la intensa fibrosis causante de alteraciones permanentes tanto morfológicas como funcionales (atrofia pancreática). Según estos autores, aunque el diagnóstico histopatológico constituye la prueba de oro de esta enfermedad, este no se consigue adecuadamente en el 41% de sus casos, utilizando entonces uno de los otros dos criterios (Tabla XIII) con los que califica adecuadamente el 100% de sus casos (25).

EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO

No son bien conocidos la evolución y el pronóstico de esta enfermedad. Las series publicadas comprenden periodos de tiempo limitados con un número reducido de pacientes (62,66-69).

Algunos pacientes mejoran espontáneamente (68,70-72), aunque esta mejoría se consigue habitualmente tras el tratamiento con corticoides (25,39,40).

En las fases iniciales las alteraciones pancreáticas funcionales exocrinas y endocrinas revierten tras este tratamiento (61), como corresponde a los hallazgos patológicos, donde predomina la infiltración linfoplasmocitaria (73), pero en más del 50% de los casos, generalmente en fase avanzada, la diabetes y la esteatorrea secundarias a la atrofia pancreática con masiva fibrosis son irreversibles (37,43,73).

Se ha observado que en los pacientes tratados con corticoides la recurrencia de los síntomas se ha producido del 10 al 40% de los casos, necesitando volver a tratar (67) y en algunos casos ha obligado a mantener el tratamiento con dosis más reducidas (37,63,67-69).

Recientemente Hirano y cols. (67), en un estudio retrospectivo sobre pacientes tratados con corticosteroides (16 casos) y sin este tratamiento (19 casos), constatan que tras un seguimiento medio de 25 meses los pacientes sin tratamiento habían desarrollado diferentes incidentes desfavorables

en el 70% de ellos, en forma de ictericia obstructiva, molestias abdominales, colangitis, fibrosis retroperitoneal, nefritis e hidronefrosis. En los enfermos tratados con corticosteroides los diferentes incidentes desfavorables se redujeron al 32%. En algunos casos se observa la aparición de complicaciones secundarias al tratamiento prolongado con corticosteroides, como fractura vertebral, necrosis avascular femoral, descompensación de la diabetes o cataratas, etc.

Al no estar normalizado el concepto de recurrencia (de los síntomas como ictericia, dolor abdominal, de las alteraciones de imagen pancreáticas o extrapancreáticas, alteraciones exocrinas/endocrinas del páncreas, etc.) así como de las dosis de corticosteroides, tanto al inicio como de mantenimiento (63), las conclusiones de estos trabajos, generalmente retrospectivos, son sólo orientativas.

En contra de lo considerado inicialmente, con la evolución pueden aparecer cálculos pancreáticos, especialmente cuando los pacientes presentan recurrencias, lo que hace suponer que finalmente estos pacientes evolucionan hacia lo que constituye una pancreatitis crónica “clásica” (66).

Algunos autores han observado en el seguimiento la aparición de neoplasias, tanto de origen pancreático como extrapancreático, en un número reducido de casos –3 de 42 en la serie de Hirano y cols. (67) y 2 de 10 en la serie de Nishino y cols. (68)–, lo que obliga a analizar con cautela la evolución de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sarles H, Sarles JD, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas –An autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961; 6: 688-98.
2. Oliver-Pascual E, Sanz-Ibáñez J, Fernández E, Puras E. Pancreatitis crónica por esclerosis total del páncreas, clínicamente latente y cirrosis biliar de origen extrahepático. Relación de ambos procesos. *Rev Esp Enferm Ap Digest Nutric* 1961; 20: 287-300.
3. Sarles H, Adler G, Dani R, Frey C, Gullo L, Harada H. The classification of pancreatitis and definition of pancreatic diseases. *Digestion* 1989; 43: 234-6.
4. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by autoimmune abnormality. Proposal of concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-8.

5. Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, Smyrk TC, Okazaki K, Frulloni L, et al. Controversies in clinical pancreatology: Autoimmune pancreatitis: Does it exist? *Pancreas* 2003; 27: 1-13.
6. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: A variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* 1991; 22: 387-95.
7. Motoo Y, Minamoto T, Watanabe H, Sakai J, Okai T, Sawabu N. Sclerosing pancreatitis showing rapidly progressive changes with recurrent mass formation. *Int J Pancreatol* 1997; 21: 85-90.
8. Ectors N, Maillet B, Aerts R, Geboes K, Donner A, Borchart F, et al. Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis. *Gut* 1997; 41: 263-8.
9. Erkelens GW, Vleggaar FP, Lesterhuis W, van Buuren HR, van der Werf SD. Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to steroid therapy. *Lancet* 1999; 354: 43-4.
10. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, Chari S, Smyrk TC. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: Clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1119-27.
11. Yadav D, Notohara K, Smyrk T, Clain J, Pearson R, Farnell M, et al. Idiopathic tumefactive chronic pancreatitis: Clinical profile, histology, and natural history after resection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 129-35.
12. Kodama T, Abe M, Sato H, Imamura Y, Koshitani T, Kato K, et al. A case of pseudotumorous pancreatitis that presented unique pancreatoscopic findings with the peroral electronic pancreatoscope. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 108-11.
13. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: Proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 2006; 41: 613-25.
14. Kamisawa T. IgG4-positive plasma cells specifically infiltrate various organs in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2004; 29: 167-8.
15. Frulloni L, Bovo P, Brunelli S, Vaona B, Di Francesco V, Nishimori I, et al. Elevated serum levels of antibodies to carbonic anhydrase I and II in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2000; 20: 382-8.
16. Nishimori I, Yamamoto Y, Okazaki K, Morita M, Onodera M, Kino J, et al. Identification of autoantibodies to a pancreatic antigen in patients with idiopathic pancreatitis and Sjögren's syndrome. *Pancreas* 1994; 9: 374-81.
17. Nishimori I, Miyaji E, Morimoto K, Nagao K, Kamada M, Onishi S. Serum antibodies to carbonic anhydrase IV in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut* 2005; 54: 274-81.
18. Kino-Ohsaki J, Nishimori I, Morita M, Okazaki K, Yamamoto Y, et al. Serum antibodies to carbonic anhydrase I and II in patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome. *Gastroenterology* 1996; 110: 1579-86.
19. Aparisi L, Farré A, Gómez-Cambronero L, Martínez J, de las Heras G, Corts J, et al. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: Relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gut* 2005; 54: 703-9.
20. Okazaki K, Uchida K, Ohana M, Nakase H, Uose S, Inai M, et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* 2000; 118: 573-81.
21. Uchida K, Okazaki K, Nishi T, Uose S, Nakase H, Ohana M, et al. Experimental immune-mediated pancreatitis in neonatally thymectomized mice immunized with carbonic anhydrase II and lactoferrin. *Lab Invest* 2002; 82: 411-24.
22. 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.
23. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2670-6.
24. Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Hamano H, Ochi Y, et al. HLA DRB1*0405-DQB1 Haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in Japanese population. *Gastroenterology* 2002; 122: 1264-9.
25. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: The Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1010-6.
26. Uchida K, Okazaki K, Konishi Y, Ohana M, Takakuwa H, Hajiro K, et al. Clinical analysis of autoimmune-related pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2788-94.
27. Okazaki K. Autoimmune pancreatitis is increasing in Japan. *Gastroenterology* 2003; 125: 1557-8.
28. Kim KP, Kim MH, Song MH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Autoimmune chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1605-16.
29. Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1646-53.
30. Weber SM, Cubukcu-Dimopulo O, Palesty JA, Suriawinata A, Klimstra D, Brennan MF, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: Inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 129-37.
31. Zamboni G, Lüttges J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P, et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: A study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchow Arch* 2004; 445: 552-63.
32. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A, Kamata N. Clinical difficulties in the differentiation of autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2694-9.
33. Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006; 41: 1197-205.
34. Ito T, Kawabe K, Arita Y, Hisano T, Igarashi H, Funakoshi A, et al. Evaluation of pancreatic endocrine and exocrine function in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2007; 34: 254-9.
35. De las Heras-Castaño G, Castro-Senosiain B, García-Suárez C, López-Hoyos M, San-Segundo D, Juanco C, et al. Pancreatitis autoimmune. ¿Una entidad poco frecuente o infradiagnosticada? Características anatomopatológicas, clínicas e inmunológicas. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29: 299-305.
36. Nishimori I, Tamakoshi A, Kawa S, Tanaka S, Takeuchi K, Kamisawa T, et al. Influence of steroid therapy on the course of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis: Findings from a nationwide survey in Japan. *Pancreas* 2006; 32: 244-8.
37. Beristain JL, Sabater L, Calatayud A, Calvete J, Rausell M, Lledó S, et al. Pancreatitis autoimmune: pseudotumor inflamatorio, afectación multifocal y evolución a largo plazo. *Rev Esp Enfem Dig (en prensa)*.
38. Hirano K, Kawabe T, Yamamoto N, Nakai Y, Sasahira N, Tsujino T, et al. Serum IgG4 concentrations in pancreatic and biliary diseases. *Clin Chim Acta* 2006; 367: 181-4.
39. Kim KP, Kim MH, Kim JC, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2487-96.
40. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: Revised proposal. *J Gastroenterol* 2006; 41: 626-31.
41. Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Hayama M, Ota H, Kiyosawa K. ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 494-9.
42. Wakabayashi T, Kawaura Y, Satomura Y, Watanabe H, Motoo Y, Okai T, et al. Clinical and imaging features of autoimmune pancreatitis with focal pancreatic swelling or mass formation: Comparison with so-called tumor-forming pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2679-87.
43. Nishimori I, Bratanova T, Toshkov I, Caffrey T, Mogaki M, et al. Induction of experimental autoimmune sialoadenitis by immunization of PL/J mice with carbonic anhydrase II. *J Immunol* 1995; 154: 4865-73.
44. Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, Maher MM, Saini S, Mueller PR, et al. Autoimmune pancreatitis: Imaging features. *Radiology* 2004; 233: 345-52.
45. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Morphological changes after steroid therapy in autoimmune pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 1154-8.
46. Kamisawa T, Chen P, Nakajima Y, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A, et al. Pancreatic cancer with a high serum IgG4 concentration. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6225-8.
47. Kamisawa T, Chen PY, Tu Y, Nakajima H, Egawa N, Tsuruta K, et al. MRCP and MRI findings in 9 patients with autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (18): 2919-22.
48. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Tsuruta T, Okamoto A, Amemiya K, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2003; 52: 683-7.

49. Nishino T, Toki F, Oyama H, Oi I, Kobayashi M, Takasaki K, et al. Biliary tract involvement in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30: 76-82.
50. Ohara H, Nakazawa T, Ando T, Joh T. Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2007; 42 (Supl. 18): 15-21.
51. Nishino T, Oyama H, Hashimoto E, Toki F, Oi I, Kobayashi M, et al. Clinicopathological differentiation between sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2007; 42: 550-9.
52. Kamisawa T, Chen PY, Tu Y, Nakajima H, Egawa N. Autoimmune pancreatitis metachronously associated with retroperitoneal fibrosis with IgG4-positive plasma cell infiltration. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2955-7.
53. Deshpande V, Chicano S, Finkelberg D, Selig MK, Mino-Kenudson M, Brugge WR, et al. Autoimmune pancreatitis: A systemic immune complex mediated disease. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1537-45.
54. Takahashi N, Kawashima A, Fletcher JG, Chari ST. Renal involvement in patients with autoimmune pancreatitis: CT and MR imaging findings. *Radiology* 2007; 242: 791-801.
55. Takeda S, Haratake J, Kasai T, Takaeda C, Takazakura E. IgG4-associated idiopathic tubulointerstitial nephritis complicating autoimmune pancreatitis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 474-6.
56. Shinji A, Sano K, Hamano H, Unno H, Fukushima M, Nakamura N, et al. Autoimmune pancreatitis is closely associated with gastric ulcer presenting with abundant IgG4-bearing plasma cell infiltration. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 506-11.
57. Ohara H, Nakazawa T, Sano H, Ando T, Okamoto T, Takada H, et al. Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005; 31: 232-7.
58. Zhang L, Notohara K, Levy MJ, Chari ST, Smyrk TC. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Mod Pathol* 2007; 20: 23-8.
59. Bang S, Kim M, Kim D, Lee T, Kwon S, Oh H, et al. Is pancreatic core biopsy sufficient to diagnose autoimmune chronic pancreatitis? *Pancreas* 2008; 36: 84-9.
60. Chari ST. Current concepts in the treatment of autoimmune pancreatitis. *J Pancreas* 2007; 8: 1-3.
61. Kamisawa T, Egawa N, Inokuma S, Tsuruta K, Okamoto A, Kamata N, et al. Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis before and after steroid therapy. *Pancreas* 2003; 27: 235-8.
62. Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Treating patients with autoimmune pancreatitis: Results from a long-term follow-up study. *Pancreatology* 2005; 5: 234-8.
63. Ghazale A, Chari ST. Optimising corticosteroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2007; 56: 1650-2.
64. Members of the Criteria Committee for Autoimmune Pancreatitis of the Japan Pancreas Society. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *J Jpn Pan Soc* 2002; 17: 585-7.
65. Klöppel G, Lüttges J, Löhr M, Zamboni G, Longnecker D. Autoimmune pancreatitis: Pathological, clinical, and immunological features. *Pancreas* 2003; 27: 14-9.
66. Kamisawa T, Chung JB, Irie H, Nishino T, Ueki T, Takase M, et al. Japan-Korea symposium on autoimmune pancreatitis (KOKURA 2007). *Pancreas* 2007; 35: 281-4.
67. Hirano K, Tada M, Isayama H, Yagioka H, Sasaki T, Kogure H, et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut* 2007; 56: 1719-24.
68. Nishino T, Toki F, Oyama H, Shimizu K, Shiratori K. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis after oral prednisolone therapy. *Intern Med* 2006; 45: 497-501.
69. Wakabayashi T, Kawaura Y, Satomura Y, Watanabe H, Motoo Y, Sawabu N. Long-term prognosis of duct-narrowing chronic pancreatitis: Strategy for steroid treatment. *Pancreas* 2005; 30: 31-9.
70. Kamisawa T, Okamoto A. Prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2007; 42 (Supl. 18): 59-62.
71. Kubota K, Iida H, Fujisawa T, Yoneda M, Inamori M, Abe Y, et al. Clinical factors predictive of spontaneous remission or relapse in cases of autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2007; 66 (6): 1142-51.
72. Ozden I, Dizdaroğlu F, Poyanli A, Emre A. Spontaneous regression of a pancreatic head mass and biliary obstruction due to autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* 2005; 5 (2-3): 300-3.
73. Suda K, Nishimori I, Takase M, Oi I, Ogawa M. Autoimmune pancreatitis can be classified into early and advanced stages. *Pancreas* 2006; 33: 345-50.