

PANCREATITIS CRÓNICA AUTOINMUNE

Fernando Galindo

Director de la Carrera de Postgrado Cirugía Gastroenterológica
Universidad Católica Argentina

La pancreatitis autoinmune es una forma clínica distinta dentro de las pancreatitis, que reconoce un mecanismo fisiopatológico de autoinmunidad y que se caracteriza por presentarse generalmente con ictericia obstructiva, con un agrandamiento difuso o localizado del páncreas con infiltración linfoplasmocitaria y fibrosis y que terapéuticamente responde favorablemente a la administración de corticoides.

Las causas que originan la pancreatitis autoinmune no se conocen. Es considerada actualmente como la expresión local de una enfermedad sistémica esclerosante dependiente de la IgG4.^(24, 52) Apoyan un mecanismo autoinmunitario la frecuente asociación con otras afecciones autoinmunes: colangitis esclerosante, sialoadenitis, fibrosis retroperitoneal, nefritis intersticial, artritis reumatoidea, enfermedad inflamatoria intestinal.

Las dificultades diagnósticas con el carcinoma pancreático hacen que un número importante de pacientes sean operados y no se

recurra al tratamiento médico inicial. En este capítulo se hace una revisión actualizada con la finalidad que un mejor conocimiento del tema contribuya a seguir una conducta diagnóstica y terapéutica más adecuada y disminuir el número de operaciones innecesarias.

Actualmente se reconocen dos tipos de pancreatitis autoinmune:

Tipo 1 conocida también como Pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria (**PELP**) o Pancreatitis autoinmune **sin LEG** (Lesión epitelial granulocítica) y

Tipo 2 conocida también como Pancreatitis ductal central idiopática (**PDCI**) o Pancreatitis autoinmune **con LEG**.

Evolución de los conocimientos:

En 1961 Sarles y colab.⁽⁵¹⁾ describieron por primera vez un grupo de 10 pacientes no alcohólicos, de edad media de 60 años, con características de las pancreatitis, sin o con poco dolor y algunos con colestasis, y aumento de las gam-

GALINDO F. Pancreatitis crónica autoinmune. Enciclopedia Cirugía Digestiva F, Galindo y colab. www.sacd.org 2012; Tomo 4-481 pág. 1-17

maglobulinas séricas. Sospechó que era debida a una causa autoinmune. La denominó pancreatitis inflamatoria primaria.

Kwaguchi y colab.⁽²⁵⁾ en 1991 describen una forma poco común de una enfermedad inflamatoria linfoplasmocitaria esclerosante que comprometía páncreas, conductos biliares, vesícula, con agrandamiento de la cabeza pancreática. La llamó pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria con colangitis.

En 1995 Yoshida y colab.⁽⁵⁷⁾ estudian una mujer de 68 años con ictericia obstructiva, agrandamiento difuso del páncreas con el conducto pancreático irregularmente estrechado, hipergammaglobulinemia y autoanticuerpos elevados. La describieron como una entidad clínica y la llamaron pancreatitis autoinmune.

Hamano y colab.⁽¹⁰⁾ 2001 en Japón consideran que los valores altos de IgG4 son altamente específicos para el diagnóstico. En el 2002 la Japan Pancreas Society (Hayakawa y col.⁽¹²⁾) propone criterios diagnósticos basados en las imágenes y serología que fueron revisados en el 2006.(Okazaki⁽⁴²⁾).

Kamisawa y colab.^(17,19) en el 2003 introducen el concepto que es una enfermedad sistémica por haber observado la infiltración de otros órganos con IgG4. Estos aspectos son incluidos más adelante en los criterios diagnósticos de Korea en el 2007⁽³⁰⁾.

Los estudios histopatológicos permitían diferenciar la pancreatitis autoinmune de la idiopática, pero en el año 2003 el grupo de la Clínica Mayo (USA) (Notohara y col. 2003 ^(38,39)) señala la exis-

tencia de dos formas histológicas: la pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria (conocida por las siglas PELP) y la pancreatitis ductal céntrica idiopática (PDCI). La primera parecida a las descripciones japonesas y la segunda a las descripciones europeas y de Estados Unidos (Takuma ⁽⁵⁵⁾). Posteriormente en la literatura se introdujo la denominación de Tipo I y Tipo II respectivamente ^(44, 52, 50).

Criterios diagnósticos de inclusión fueron propuestos por Japoneses y revisados en el 2006 (Okazaki y otros ⁽⁴¹⁾). Nuevos criterios diagnósticos fueron propuestos por Korea y los Estados Unidos en el 2007^(2,3,4). En el año 2008 tenemos los criterios asiáticos publicados por japoneses y coreanos (Otsuki ⁽⁴³⁾).

En el año 2011 se llega a un consenso internacional por expertos reunidos en Fukuoka, Japón, publicado por Shimosegawa y colab.⁽⁵²⁾ y que será considerado en este capítulo.

Clasificación histológica

Se distinguen dos tipos I y II. Expertos han establecido criterios para su diagnóstico con los cuales puede establecerse el mismo en la mayoría de los casos. No obstante hay casos difíciles de diagnosticar correctamente, aun por expertos, y que pueden deberse a etapas de la evolución y o al tratamiento recibido ^(38,57,3).

Pancreatitis autoinmune Tipo I.-

Es la forma más frecuente y es conocida como pancreatitis escler-

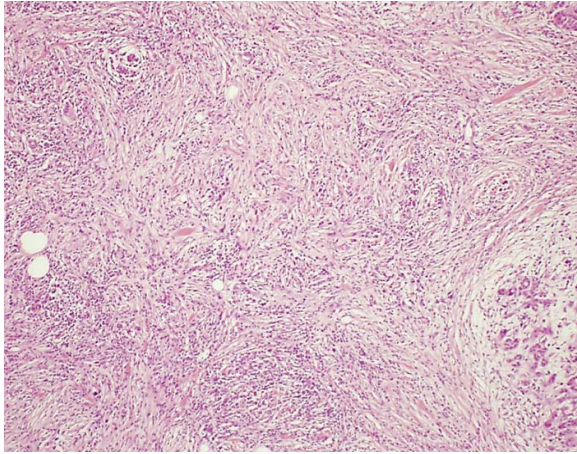


Figura 1
Páncreas mostrando fibrosis “storiforme” con bandas de colágeno en diversas direcciones junto con células inflamatorias y fibroblastos (Chari ST y colab.³)

rosante linfoplasmocitaria (PELP). Se caracteriza por tener un infiltrado de células linfoplasmocitarias periductal y lobular, ricas en IgG4, fibrosis y flebitis obliterante. En la literatura inglesa la fibrosis se dice que es “storiforme” o sea que se presenta como torbellinos y en distintas direcciones. La marcación de células con IgG4 es importante cuando se encuentra en alto grado (>10 cél/HPF) ya que también se encuentra en menor grado en el tipo II y en otras formas de pancreatitis crónica (11 al 57 %) y en casos de

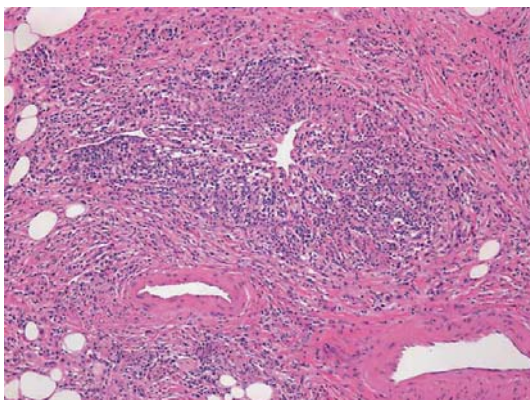


Figura 2
Pancreatitis autoinmune tipo I. Flebitis obliterante, con infiltrados inflamatorio peri e intravascular, y fibrosis destruyendo el endotelio y oblitera la luz. Una arteria adyacente esta a salvo. (Chari ST³)

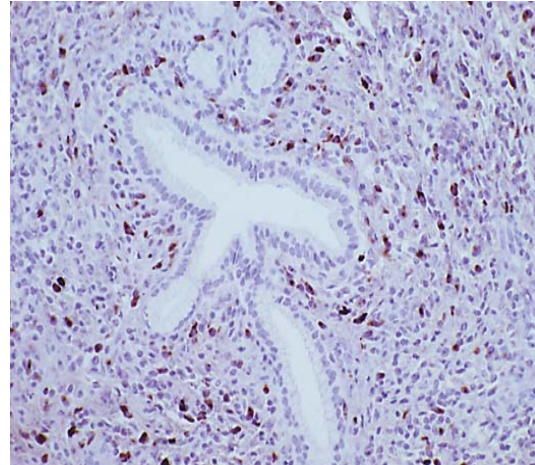


Figura 3
Pancreatitis autoinmune tipo I. Aumento notable por inmunotinción de la IgG4 periductal más infiltrados de células plasmáticas (Chari ST y c olab.³)

carcinoma ductal (12 al 47 %) Kojima⁽²⁹⁾. No se observan cambios destructivos de los acinos y conductos por infiltrados granulocíticos. El proceso puede invadir la región peripancreática. Se encuentran afecciones extrapancreáticas con infiltrados linfoplasmocitarios y detección de IgG4^(3,4,5).

Pancreatitis autoinmune Tipo II.-

Se la conoce como pancreatitis ductal central idiopática (PDCI). Es

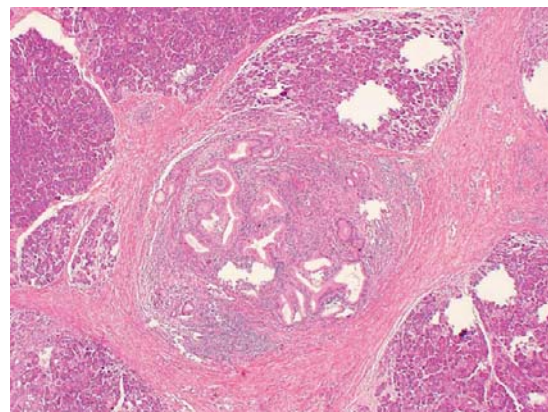


Figura 4
Pancreatitis autoinmune tipo II (LEG positivo) Preparación a poco aumento que muestra el infiltrado linfoplasmocitario y neutrofílico con inflamación y destrucción de pequeños conductos y el epitelio ductal, así como infiltrados lobular linfoplasmocitario y neutrofílico. En el tipo II la fibrosis no es tan prominente como en el tipo I (Chari ST y colab.³)

Características	Patología	Tipo I	Tipo II
Comunes en PA	Infiltrados Linfocitarios Periductal	Sí	Sí
	Estroma Inflamatorio o celular	Sí	Sí
Diagnóstico PA Tipo I	Fibrosis "storiforme"	Prominente	Ocasional
	Flebitis obliterante	Sí	Ocasional
	Foliculos linfocitos	Prominente	Ocasional
	IgG4+ Infiltración celular	Markada	Menos Propinente
Diagnóstico PA Tipo II	Lesión epitelial granulocítica (LEG)	No	Sí
	Infiltrado Neutrófilo acinar	No	Sí

Cuadro Nro. 1
Criterios diagnósticos histológicos de pancreatitis autoinmune tipo 1 y 2. Según consenso internacional año 2011 (Zhang I, Chari S y colab.)

mucho menos frecuente que el tipo I y parece no estar relacionada a incremento sérico de IgG4^(8,4). El proceso fibroinflamatorio envuelve principalmente los conductos. Hay también infiltrados neutrófilos en conductos medianos y pequeños. Este proceso puede llevar a la destrucción y aniquilamiento de la luz de los conductos. En la literatura de habla inglesa estas alteraciones de los conductos con infiltrados neutrófilos se conocen la sigla LEG (lesión granulocítica epitelial). Esta es la característica más importante para catalogar al tipo II y de ahí nace también la denominación de pancreatitis autoinmune con LEG.

Las flebitis obliterante son raras. No hay detección de IgG4 o es muy escasa. La única asociación a patología de otros órganos que se ha encontrado es la enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa).

Diferencia con la pancreatitis crónica idiopática.

El conducto pancreático no solo puede estar estrechado sino tener dilataciones y cálculos. Los infiltrados son de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos con IgG4 generalmente negativo. No se observan flebitis obliterante. Puede haber pseudoquistes siendo infrecuentes en pancreatitis autoinmune (Chari⁽³⁾).

Epidemiología

Ha juzgar por la literatura existen casos en todos los países, lo que demuestra que es una enfermedad

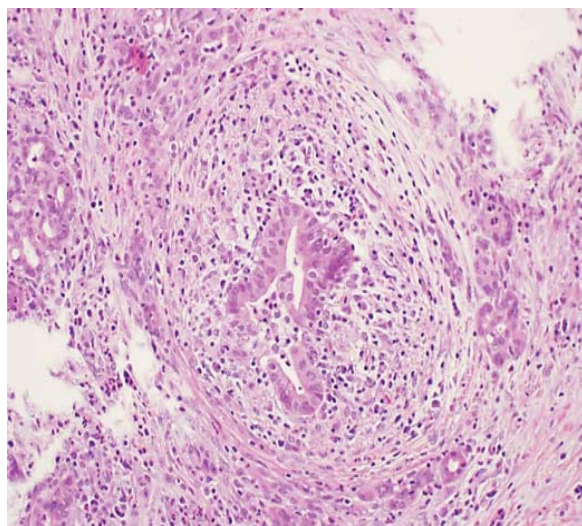


Figura 5
Pancreatitis autoinmune tipo II. Infiltrados de neutrófilos peri e intraductal que llega a destruir el epitelio ductal, a menudo con microabscesos intraductales (Chari ST y colab.³)

ampliamente distribuida. Pero existe un amplio predominio en los países orientales (China, Japon, Korea). La prevalencia en Japón se estima en 2,2 por cada 100.000 habitantes ^(23, 19, 8, 18).

El 4,6 a 6 % de todas las pancreatitis crónicas son autoinmunes y entre el 6 a 8 % de las resecciones por sospecha de cáncer (Sugumr⁽⁵³⁾ Gil-Rojas⁽⁸⁾). Hay un predominio del sexo masculino y la edad promedio de los casos es de 60 años (45-75)⁽¹⁾.

La forma más frecuente de pancreatitis autoinmune es la tipo I. Hay diferencia entre países asiáticos donde el tipo I es prevalente mientras en Estados Unidos y países Europeos se encuentra también el tipo II

Cuadro clínico

La pancreatitis autoinmune es dos veces mas frecuente en varones que en mujeres y la mayor parte de los casos se dan entre los 50 y 60 años ^(35, 4, 28). Hay un predominio del sexo masculino sobre el femenino 3,7/1. ^(24, 55).

Los síntomas no son específicos, siendo la ictericia indolora y fluctuante la presentación más frecuente (46 a 74 % Kamisawa T y colab.⁽¹⁹⁾ Puede haber un dolor suave inespecífico abdominal y perdida de peso. Raramente puede haber un dolor importante simulando una pancreatitis aguda (4 %) ^(48,46,35). Cuando el paciente tiene un dolor importante, caquexia, anorexia debe pensarse en carcinoma pancreático.

La diabetes mellitas tipo 2 es frecuente (45 a 76%). En la mayor parte de los casos aparece simul-

taneamente a la enfermedad pancreática, pero puede preceder o ser posterior. Ito y colab.⁽¹⁶⁾ señalan 35 casos en donde la diabetes precedió en promedio 6,8 años, tenían el más alto promedio de familiares con pancreatitis autoinmune (25,7 %) y las formas mas grave de diabetes con retinopatía, nefropatía y desordenes vasculares.

Lesiones extrapancreáticas pueden ser debidas a extensión local desde el páncreas o alejadas ya que se trata de una enfermedad sistémica. Entre las primeras, el compromiso vascular es frecuente, Ishikawa y colab.⁽¹⁵⁾ sobre 54 casos de pancreatitis autoinmune encuentran 24 casos (44,4 %) de lesiones vasculares, siendo la vena esplénica la más comprometida, con varices gástricas y esplenomegalia, seguido con la vena mesentericoportal (Goto⁽⁹⁾).

Las lesiones en otros órganos pueden presentarse antes, al mismo tiempo o después de haberse diagnosticado la pancreatitis autoinmune. Se explican hoy, porque la pancreatitis autoinmune es considerada una manifestación local de una enfermedad sistémica autoinmune que se manifiesta por el incremento de la Ig.G4.^(37, 59, 8). Estas lesiones contribuyen apoyar el diagnostico en la pancreatitis autoinmune tipo I mientras que en el tipo II únicamente se ha señalado la enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa). Las patologías de otros órganos asociadas que han sido señalada en la literatura son:

Colangitis esclerosante. Su asociación es la más frecuente 70 a 100 % de los casos ZHANG

Lesiones hepáticas inflamatorias y de colestasis.

Insuficiencia renal

Colecistitis difusa alitiasisca.
 Sialoadenitis esclerosante crónica.
 Enfermedad de Mikulicz
 Síndrome de Sjögren
 Enfermedades inflamatorias intestinales.
 Neumopatía intersticial con seduotumores
 Fibrosis retroperitoneal

Estudio por imágenes

Es fundamental un buen estudio por imágenes y su interpretación por expertos. El primer paso es la ultrasonografía pero para precisar mejor las lesiones se requiere de la tomografía computada con contraste y la resonancia magnética. La colangiografía retrógrada endoscópica no es un método utilizado para diagnóstico en forma sistemática sino en caso de duda diagnóstica.

Las lesiones que engloban todo el páncreas son más fáciles de diagnosticar que cuando son localizadas

PANCREAS

- Agrandamiento difuso en forma de salchicha con borde de poca densidad (60%)
- Aumento focal (40%)

CONDUCTO PANCREATICO

- Estrechamiento difuso
- Estrechamiento segmentario (más frecuente)

ADENOPATIAS

- > 1 cm. (30 %)
-

ALTERACIONES BILIARES

- Estrechamiento o estenosis extrahepática (50%)
- Intra y extrahepática (50%)

OTRAS ALTERACIONES

- Fibrosis retroperitoneal
- Calcificaciones y pseudoquistes (poco frecuente <3%)

Cuadro Nro.2

Alteraciones morfológicas en pancreatitis autoinmune

Ultrasonografía

La ultrasonografía muestra un agrandamiento con hipocogeneidad difusa del páncreas. Las lesiones localizadas son de diagnóstico más difícil en su diferenciación con el cáncer. Se acompaña de dilatación de conductos pancreático y de la vía biliar. Es posible observar adenopatías peripancreáticas (>1cm.)⁽⁴⁹⁾. Por disponibilidad y costo frecuentemente es el primer medio de estudio pero para precisar mejor el diagnóstico se requiere de la tomografía y la resonancia magnética.



Figura 6

Ecografía que muestra agrandamiento homogéneo del cabeza y cuerpo del páncreas y dilatación de la vía biliar. (Gentileza Dr. Carlos Ocampo)

Tomografía computada

Es conveniente efectuarla con contraste endovenoso. Esto permite dar mayor realce al agrandamiento pancreático difuso con los bordes de baja atenuación. Se semeja a una salchicha con bordes lisos con baja densidad, El conducto pancreático con estrechamiento difuso que están dados por estricturas múltiples o largas. Estos estrechamientos largos (> 1/3 del conducto son más propios de esta enfer-

edad que lo que se observa en carcinoma pancreático.. También pueden encontrarse agrandamientos localizados, frecuentes en cabeza, y son los que se confunden con el carcinoma. Es necesario analizar la imagen en conjunto con las otras características que presenta el paciente. El conducto pancreático generalmente con discreta dilatación y con estrecheces. Pueden encontrarse adenopatías regionales (6,37,5,27,42).

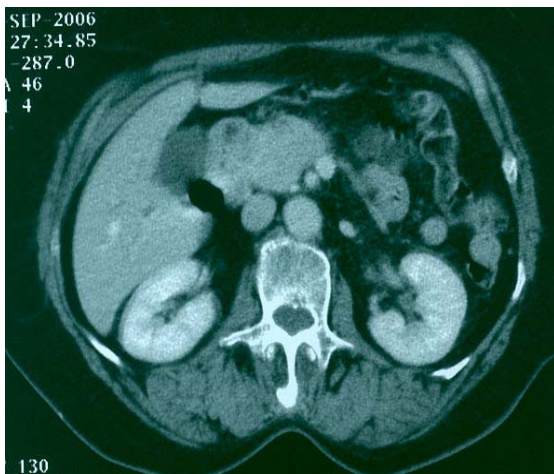


Figura 7
TC Agrandamiento pancreático, sin compromiso de los vasos mesentéricos, dilatación de la vía biliar extrahepática (Gentileza Dr. Carlos Ocampo)

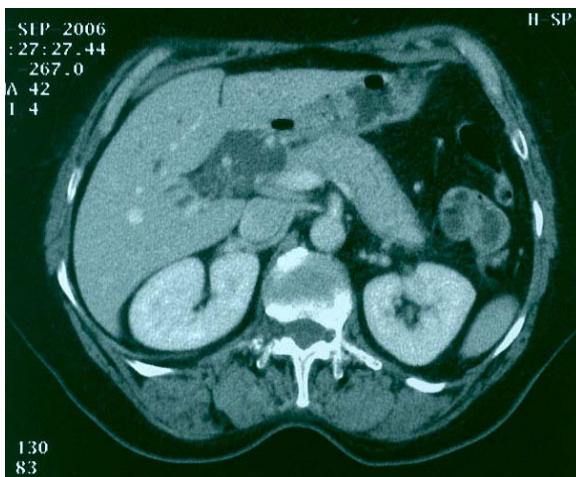


Figura 8
TC del mismo paciente, observándose en este corte que el agrandamiento también involucra el cuerpo y cola. (Gentileza Dr. Carlos Ocampo)

Otras alteraciones son: vía biliar extra e intrahepática dilatada, adenopatías, alteraciones del parén-

quima renal, fibrosis retroperitoneal⁽³⁷⁾.



Figura 9
TC Agrandamiento pancreático, con dilatación intra y extrahepática de vías biliares (Gentileza Dr. Juan D. Hierro)

Resonancia magnética Colangiopancreatografía por resonancia magnética.

La colangiopancreatografía con resonancia magnética contribuye a precisar el agrandamiento pancreático difuso o localizado del páncreas con baja densidad de T1 y alta en T2. Cuando hay una buena respuesta a los corticoides hay una disminución de la intensidad hasta llegar a ser isoíntenso⁽³¹⁾. La colangiopancreatografía permite ver las alteraciones (estrecheces y dilataciones) de los conductos pancreáticos. La vía biliar puede presentar estenosis en la parte inferior y también en la parte superior e intrapancreáticas. La dilatación no es muy grande y puede verse la vía biliar reducida de calibre atravesando la masa pancreática afectada. La colangitis es frecuente y contribuye a apoyar el diagnóstico de pancreatitis auto-inmune^(53,37). En cambio en el carcinoma de la

cabeza del páncreas, la amputación de la vía biliar es completa con gran dilatación supraestenotica y ausencia del conducto en la masa tumoral.

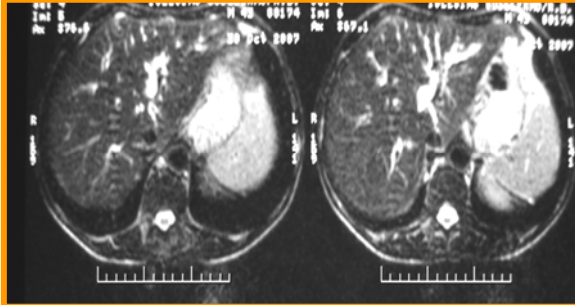


Figura 10
RM que muestra dilatación de vías biliares intra y extrahepáticas



Figura 11
Dilatación de vías biliares extra e intrahepáticas con estrechamiento en su porción intrapancreática. Wirsung ligeramente dilatado. Lesión pancreática focal hiperintensa en T1 e isointensa en T2 (Gentileza Dr. Juan D. Hierro)

Colangiopancreatografía retrograda.

Contribuye a precisar mejor el estado de los conductos aunque su uso con fines diagnósticos se ha visto superada por la colangiopan-

creatografía por resonancia magnética. Puede observarse estrechamiento de la vía biliar en su porción intrapancreática y dilatación supra-estructural, estrechamiento del conducto pancreático que puede ser extendido o localizado.

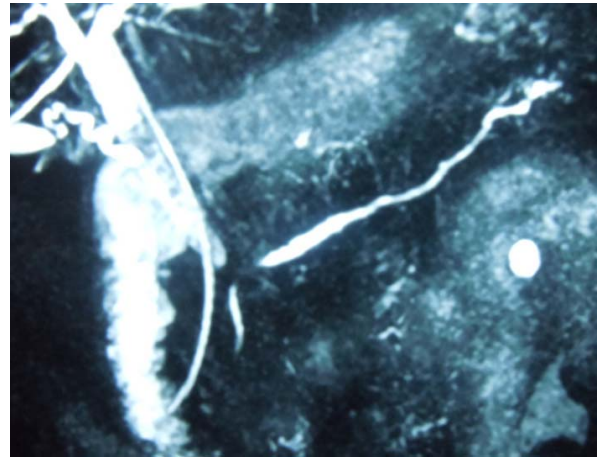


Figura 12
RM Agrandamiento global del páncreas, conducto de Wirsung irregular con algunas estrecheces, vía biliar dilatada en donde se colocó un stent para paliar la ictericia (Gentileza del Dr. Carlos Ocampo)

Ultrasonido endoscópico

Procedimiento poco difundido que permite observar mejor por proximidad la vía biliar, la cabeza del páncreas y el conducto pancreático. Tiene la ventaja de poder obtener material histológico y precisar mejor los hallazgos de la TC y RM.

Endoscopia

Realizada para el diagnóstico diferencial de la ictericia, puede mostrar una papila prominente de aspecto inflamatorio. La biopsia de la misma ha contribuido al diagnóstico de pancreatitis autoinmune al observarse IgG4.

Laboratorio

IgG4

En la mayor parte se encuentra hipergammaglobulinemia mayor a 2g/dl (53 a 71 %) con aumento de la fracción IgG4 ^(5, 39). Se ha observado que los niveles de IgG4 son más elevados cuando hay ictericia, agrandamiento difuso del páncreas y patologías extrapancreáticas relacionadas. La sensibilidad es del 59 al 92 % y la especificidad por arriba de 90 %. Los aumentos de IgG4 pueden preceder a la aparición de complicaciones. La desaparición de estas últimas también se acompaña con disminución de la Ig.G4 ^(40,24).

Debe tenerse presente que la IgG4 se encuentra también en otras patologías relacionadas: glándulas lagrimales y salivales en la conocida enfermedad de Mikulicz, en la colangitis esclerosante, fibrosis retroperitoneal, nefritis tubulointersticial, como así también en alteraciones tiroides de hipófisis, hígado y próstata ⁽²⁴⁾.

La pancreatitis autoinmune tipo 2, de incidencia mucho menor, la IgG4 frecuentemente es normal.

Función hepática

Las pruebas de la función hepática dar un perfil colestático.

Glucemia

Frecuentemente valores elevados de glucemia (diabetes tipo 2).

Hemograma

Puede haber eosinófilos aumentado en sangre con más de 600 células /mm (11 %) ⁽⁶⁾.

Otras determinaciones

La existencia de anticuerpos sirve de apoyo para el diagnóstico del tipo I. y ponen de manifiesto las alteraciones del sistema inmune ⁽⁴¹⁾.

Entre estas tenemos ^(21,55): incremento de la Ig.E (34%) y la existencia de autoanticuerpos: ANA (Anticuerpo antinuclear 74 %), ALF (Anticuerpo antilactoferrina 74 %), ACA-II (Anticuerpo antianhidrasa carbónica II 54%) factor reumatoideo 25 % ANTIANYH,AML, Ac ACI,ac ACII, AMA)

H istológicos

La histopatología es de gran valor en el diagnóstico pero no imprescindible cuando la clínica, imágenes y serología son positivas en el tipo I. Razón por la que la mayor parte de los casos no tienen diagnóstico histológico. Este se reserva en casos de duda diagnóstica. Se recurre a la punción con aguja (20 o 22 gouge) especialmente en casos de serología negativa y para la diferenciación del tipo I y II ⁽¹⁴⁾. El diagnóstico definitivo del tipo II requiere de estudio histopatológico.

Las biopsias con aguja gruesa en pacientes con pancreatitis autoinmune son diagnósticas en el 75 % de los casos ^(6,37).

La biopsia endoscópica de la papila y su tinción con IgG4 es de utilidad en muchos casos para llegar al diagnóstico ^(23,1,24).

Cr iterios diagnósticos y de inclusión.

La diferencia de pancreatitis autoinmune tipo I (Pancreatitis autoinmune sin GEL) y tipo II (Pancreatitis autoinmune con GEL) requiere un análisis de los antecedentes clínicos, de laboratorio y de imágenes y en algunos casos recurrir a

la biopsia pancreática. La tipo I tiene francas evidencias de una patología autoinmune (hipergamma globulina y autoanticuerpos, respuesta a los corticoides y asociación con manifestaciones extrapancreáticas). El tipo II la patología pancreática es frecuentemente única y sólo se ha visto asociada a enfermedad inflamatoria intestinal como la colitis ulcerosa.

Los criterios clínicos no permiten el diagnóstico diferencial entre tipo I y II, solamente puede sospecharse el mismo en algunos casos. Las diferencias observadas por Kamisawa y colab. ⁽¹⁹⁾ en el Tipo I y II en una importante serie de 731 pancreatitis autoinmune con diagnóstico firme (15 instituciones y 8 países) se expone en el Cuadro Nro. 3.

	Tipo I 204 casos	Tipo 2 64 casos	
Edad	Promedio >16 años mayor		
Ictericia obstructiva	75 %	47 %	P<0,001
Dolor abdominal	41 %	68 %	P<0,001
Pancreatitis aguda	5 %	34 %	P<0,001
Formas difusas	40 %	25 %	P=0,037
IgG4 aumentada	63 %	23 %	P<0,001
Asociación con colitis ulcerosa	1 %	16 %	P<0,001

Cuadro Nro. 3
Manifestaciones clínicas en pancreatitis autoinmune tipo I y II (Kamisawa y colab. ¹⁹⁾)

Se expondrán los criterios del Consenso Internacional realizado en el 2010 (cuadro Nro. 4 y 5) que reúne la experiencia anterior y agrega nuevos conceptos ⁽⁵²⁾.

Los criterios utilizados se dividen según su importancia diagnóstica en Nivel 1 y Nivel 2. Los expertos han efectuado un cuadro para el Tipo I (Cuadro Nro. 4) y otro para el tipo 2 (Cuadro Nro. 5).

Diagnostico del tipo de pancreatitis autoinmune tipo 1..

Diagnostico definitivo:

- Si hay histología del nivel 1
- Imagen típica pancreática más imagen ductular nivel 1 ó 2.
- También se considera definitivo si a una imagen típica se asocia histología de nivel 2,
- Imagen indeterminada más dos o más características nivel 1
- Imagen indeterminada con nivel 1 en serología, otros órganos comprometidos y respuesta a los corticoides positiva
- Imagen pancreática indeterminada, imagen ductular (nivel 1) y nivel 2 en serología, otros órganos comprometidos e histología y respuesta a los corticoides positiva.

Diagnostico probable:

- imagen indeterminada y nivel 2 en serología, otros órganos comprometidos, histología y respuesta a los corticoides.

Diagnostico definitivo de pancreatitis autoinmune tipo II

- El diagnóstico definitivo requiere siempre de la histología demostrando la infiltración granulocítica periductal con o sin infiltración acinar
- Diagnóstico probable, cuando no se tiene una histología típica y solo se basa en otras características que no son definitorias: serología IgG4

criterio	Nivel 1	Nivel 2
IP Imagen parenquimatosa	Típica: Agrandamiento difuso con realce tardío (Algunas veces asociado con bordes lisos de baja densidad)	Indeterminado *(incluyendo formas atípicas*) Agrandamiento segmentario o focal con realce retardado
ID Imagen ductal (ERP)	Estrictura longitudinal (> 1/3 del conducto pancreático) o múltiples con dilataciones corriente arriba	Estrechamiento segmentario o focal sin marcada dilatación (diámetro conducto <5 mm.)
S Serología	IgG4 >2 veces el valor normal	IgG4 1-2 veces el valor normal
OOC Otros organos comprometidos	a ò b a) Histología de órganos extrapancreáticos, que reúne 3 aspecto entre: 1) Marcada infiltración linfoplasmocitaria con fibrosis y sin infiltración granulocítica. 2) Fibrosis de distribución irregular. 3) Flebitis obliterante 4) Abundantes células IgG4 positivas (>10 cel./HPF) b) Evidencia radiológica típica por lo menos una de las siguientes: 1) Estrictura de la vía biliar segmentaria o múltiple proximal (hiliar/intrahepatica) o proximal y distal. 2) Fibrosis retroperitoneal.	a ò b a) Histologia de organos extrapancreaticos incluyendo biopsia de papila de reunir las 2 condiciones: 1) Infiltracion linfoplasmocitaria marcada sin infiltracion granulocitica 2) Abundancia de celulas IgG4 postivias (>10 cel/HPF) b) Evidencia radiológica o clínica por lo menos una de las siguientes: 1) Agrandamiento simétrico de glándulas salivales/lagrimalas 2) Evidencia radiológica de afectación renal en asociación con pancreatitis autoinmune
H Histología pancreática	Tipo 1 (biopsia o resección) Tener por lo menos 3 condiciones entre: 1) Infiltrado linfoplasmocitario periductal sin infiltración granulocítica 2) Flebitis obliterante 3) Fibrosis irregular "storiforme" 4) Abundantes células IgG4 positivas (>10 cel/HPF)	Tipo 1 (Biopsia) Reunir 2 características entre: 1) Infiltrado linfoplasmocitario periductal sin infiltración granulocítica. 2) Flebitis obliterante 3) Fibrosis "storiforme" 4) Abundante células IgG4 positivas (>10 cel/HPF).
RC Respuesta a los Corticoides (Prueba diagnóstica)**	Rápida respuesta < y hasta 2 semanas, demostrable por imágenes y mejoramiento de las manifestaciones pancreáticas y extrapancreáticos	

Cuadro Nro. 4.

Criterios diagnósticos de la pancreatitis autoinmune tipo 1 con el nivel 1 y 2 de los datos estudiados según el Consenso Internacional realizado en Fukuoka, Japón. * Las imágenes atípicas pueden ser incluidas cuando en el algoritmo de estudio resultan negativas para cáncer ** La prueba diagnóstica debe hacerse cuando con los recursos clínicos y estudios complementarios realizado por un profesional de la especialidad excluye el diagnóstico de cáncer pancreático (Ver texto). Shimosegawa y colab.⁵²

Criterio	Nivel 1	Nivel 2
IP Imagen parénquima	Típica: Agrandamiento difuso con realce retardado (algunas veces asociado con bordes mejorados)	Indeterminado (incluyendo formas atípicas*) Agrandamiento segmentario o focal con realce retardado
IC Imagen conducto	Estrictura larga (>1/3 del conducto principal) o múltiples estricturas con dilatación corriente arriba	Estrechamiento segmentario o focal sin marcada dilatación corriente arriba (<5 mm. diámetro)
OOC Otros órganos comprometidos		Diagnóstico clínico de enfermedad inflamatoria intestinal
H Histología pancreática	Tipo 2 debe reunir ambas condiciones: 1) Infiltración granulocítica de la pared del conducto con o sin inflamación granulocítica acinar 2) Ausencia o escasa (O-10 cel/HPF) células IgG4 positivas	Debe reunir ambas condiciones: 1) Infiltrado granulocítico y linfoplasmocitario acinar 2) Ausencia o escasa (O-10 cel/HPF) células IgG4 positivas
RC Repuesta a los Corticoides** (Prueba diagnóstica)	Rápida repuesta (< y hasta 2 semanas) demostrable por imágenes y o marcado mejoramiento de las manifestaciones	

Cuadro Nro. 5

Criterios diagnósticos de la pancreatitis autoinmune tipo II con el nivel 1 y 2 de los datos estudiados según el Consenso Internacional realizado en Fukuoka, Japón. * Las imágenes atípicas pueden ser incluidas cuando en el algoritmo de estudio resultan negativas para cáncer. ** La prueba diagnóstica debe hacerse cuando con los recursos clínicos y estudios complementarios realizado por un profesional de la especialidad excluye el diagnóstico de cáncer pancreático (Ver texto). Shimosegawa y colab.⁵²

normal o ligeramente elevada, no tener otros órganos comprometidos o el único comprometido por enfermedad inflamatoria es el intestino, poca o ninguna repuesta a los corticoides.

Tratamiento

No existe consenso en cuanto a dosis y duración del tratamiento con corticoides. El objetivo del tratamiento es obtener la remisión de la enfermedad. La remisión completa tendría que ser sintomática, serológica, radiológica e histológica. Este debe ser evaluado en cada caso según la repuesta

clínica obtenida. Son parámetros a tener en cuenta: disminución de los valores de Ig.G4, mejoría de la ictericia, mejora de las alteraciones canaliculares y tamaño del páncreas.

La remisión sintomatológica como la ictericia se obtiene en 2 ó 3 semanas y generalmente no se necesita la colocación de un stent. La remisión serológica y de las imágenes llevan más tiempo⁽³³⁾. La remisión histológica es más difícil de probar. La ictericia de estos pacientes cede con el tratamiento de corticoides y en pocos casos se hace necesario el uso de stent. Cuando no se logra una norma-

lización de IgG4 las recaídas son más frecuentes⁽³³⁾. El concepto de recaída no es uniforme, generalmente se acepta como recaída manifestaciones radiológicas (con o sin síntomas) debiéndose hacer notar si es pancreático o de otros órganos⁽³³⁾.

En pacientes con diagnóstico de pancreatitis autoinmune usualmente se utiliza prednisona a dosis de 30-40mg./día por 4 semanas disminuyendo la dosis a razón de 5 mg./semana con un total de 12 semanas de tratamiento.^(33,5) Después se evaluará si se efectúa otro curso de corticoides, o se dará una dosis de mantenimiento. Debe tenerse presente que los corticoides actúan sobre las lesiones infiltrativas no así en las fibróticas⁽²⁴⁾.

Distinta es la situación cuando la respuesta al tratamiento corticoide contribuirá a afianzar el diagnóstico de pancreatitis autoinmune. Se recurre a dosis más altas con cursos de 1 semana (Matsuschita⁽³²⁾).

El mantenimiento de estos pacientes con dosis bajas de prednisona (2,5 -10 mg./día) ha sido sugerido a fin de evitar posibles recaídas⁽¹³⁾.

Las recaídas son frecuentes y cuando no se obtiene buena respuesta con corticoides se recurre a la asociación con inmunomoduladores no esteroides (azathioprine) o la administración de rituximab (RTX). Pezzili y col.⁽⁴⁶⁾ en un síndrome de Sjögren asociado a pancreatitis autoinmune ante la falta de respuesta a tratamientos convencionales emplearon RTX con éxito. La Clínica Mayo en 12 pacientes con recaídas de la enfermedad recomiendan el uso de RTX cuando

hay resistencia a los inmunomoduladores y los pacientes tienen intolerancia a los corticoides⁽¹¹⁾.

Evolución de la Enfermedad

El mayor conocimiento de la evolución de la enfermedad proviene de pacientes con pancreatitis autoinmune tipo 1. Muy pocos casos tienen una evolución favorable espontánea. La mejoría se produce después de un tratamiento inicial con corticoides^(20,19). En la mayor parte de los casos la enfermedad es crónica evolutiva con eventos desfavorables.

En la experiencia de Hirano⁽¹³⁾, los pacientes que reciben tratamiento con esteroides evolucionan mejor que los que no lo hacen (Seguimiento medio 25 meses). De 19 pacientes que recibieron corticoides 32 % presentaron neumonía intersticial o ictericia obstructiva, mientras que los que no recibieron corticoides (19 pacientes) el 70 % tuvieron complicaciones como ictericia obstructiva por estenosis biliar, colangitis esclerosante, crecimiento de pseudoquistes, hidronefrosis por fibrosis retroperitoneal y nefritis intersticial.

Hart y colab.⁽¹¹⁾ sobre 116 pancreatitis autoinmune tipo 1 seguidos en promedio 47 meses 52 pacientes experimentaron 76 episodios de recaídas.

Se ha observado que formas localizadas que fueron resecaadas, tanto en duodenopancreatectomías y pancreatectomía izquierda, que la enfermedad prosigue en el páncreas remanente con recaídas clínicas^(34,54).

En la evolución alejada, pacientes sobre todo con múltiples recu-

rrencias, los infiltrados linfoplasmocitarios en el páncreas son sustituidos por fibrosis agravando la insuficiencia pancreática y diabetes. En estos casos se observa descenso de la IgG4⁽²⁴⁾. En estas etapas la patología se semeja a la pancreatitis crónica clásica^(18,1). El riesgo de cáncer de páncreas es desconocido y en la literatura médica solo se han publicado pocos casos de cáncer pancreático en pancreatitis autoinmune. Tres de 42 en la serie de Hirano⁽¹³⁾ y 2 de 10 casos en la experiencia de Nishimo⁽³⁶⁾.

Tratamiento quirúrgico

La dificultad del diagnóstico diferencial con el carcinoma pancreático es la principal causa de operaciones de resección y de bypass, habiendo llegando en países con mayor número de esta patología a cifras de 49 % (Taiwan) y de 60 % de los casos (China)^(19,27). Estas cifras van en disminución por el mayor conocimiento de esta patología pero por la índole del problema siempre habrá un margen de error aun en manos especializadas.

Los mayor parte de los pacientes tratados y controlados clínicamente con corticoides no lleguen al cirujano. No obstante en aquellos en que no se logra la mejoría clínica o en lesiones fibróticas sintomáticas y sin posibilidad de remitir principalmente la obstrucción biliar mediante la colocación de un stent o un bypass quirúrgico.

RESUMEN

El diagnóstico de la pancreatitis autoinmune es un verdadero desafío médico. Deben emplearse todos los criterios diagnósticos comenzando por los antecedentes clínicos, imágenes del páncreas y del conducto pancreático, serología (IgG4, IgG, anticuerpos antinucleares), compromiso de otros órganos, repuesta al tratamiento con corticoides y la histopatología.

Si bien hay casos típicos de colangitis e ictericia, con agrandamiento difuso del páncreas con conducto pancreático con estrecheces y poca dilatación, serología con IgG4 elevado, con compromiso de otros órganos, con repuesta positiva con los corticoides, que pueden considerarse tipo I no todos los casos son típicos. Esto hace necesario tener criterios diagnósticos de inclusión.

El tipo II de pancreatitis autoinmune es menos frecuente y solo puede presumirse por la clínica, por tener valores bajos de IgG4, falta de anticuerpos nucleares, falta de compromiso de otros órganos salvo enfermedad inflamatoria intestinal que también se observa en el tipo I aunque en menor proporción, repuesta a los corticoides escasa o nula, requiriendo para un diagnóstico definitivo de la histopatología.

En las formas localizadas el diagnóstico con el carcinoma debe llevar a un prolijo análisis de los antecedentes clínicos y de las imágenes. Es posible que en un futuro se incorporen pruebas como

las mutaciones de Kras que esta asociado a malignidad y que no se presenta en pancreatitis autoinmune (Khalid ⁽²⁶⁾).

Bibliografía

- 1) **APARISI QUEREDA L:** Pancreatitis crónica autoinmune. *Rev esp enferm dig* 2008;100(8):490-502.
- 2) **CHARI ST:** Diagnosis of autoinçmmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing Mayo Clinic's HISORI criteria. *J Gastroenterol* 2007;42:2046-48.
- 3) **CHARI ST, KLOEPEL G, ZHANG L y colab.:** Histoopathologic and cilnical subtypes of autoimme pancreatitis. The Honolulu consensus document. *Pancreas* 2010;39:549-554.
- 4) **CHARI ST, LONGNECKER DS, KÖPPEL G:** The diagnosis of autoimmune poancreatitis: a western perspective. *Pancreas* 2009;38:846-848.
- 5) **CHARI ST, SMYK TC, LEVY MI, TOPAZIAN MD y colab.:** Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:2010-1016.
- 6) **GARDNER TB, CHARI ST:** Autoimmune pancreatitis. *Gastroentrol Clin North* 2008;37:439-460
- 7) **GIDAY, SA, KHASHAB, MA, BUSCAGLIA, JM, KRISHNAMURTY, DM, CHEN, T., KALLOO, AN, MI CANTO, OKOLO, PI, HRUBAN, RH Y JAGANNATH, SB:** Autoimmune pancreatitis: current diagnostic criteria suboptimal. *J Gastroenterol Hepatol* 2011 jun,26(6):970-973.
- 8) **GIL ROJAS N, FOSADO GAYOSSO M, MACIAS ANGELES y colab.:** Pancreatitis autoinmune. *Rev. Med Hosp Gen Mex* 2011;74(3):166-173.
- 9) **GOTO N, MIMURA J, ITANI T, HAYASHI M, SHIMADA Y, MATSUMORI T:** Autoimune pancreatiitis complicated by gastric varices: a report of 3 cases. *World J Gastroenterol* 2012<, 21.:4228-32
- 10) **HAMANO H, KAWA S, HORIUCHI A, UNNO H, FURUYA N, AKAMATSU T, FUKUSHIMA M, NIKAIDO T, NAKAYAMA K, USUDA N, KIYOSAWA K:** High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732–738.
- 11) **HART PA, TOPAZIAN MD, WITZIG TE, CLAIN JE y colab.:** Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut* 2012;Sep 16.
- 12) **HAYAKAWA T, KOIZYMI M, ATOMI Y, OKAZAKI K, KAMISAWA T, KAWA S, SUDA K, TOKI F, NISHIMORI I:** Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *J Jpn Pancreas Soc (Suizou)* 2002; 17: 585–587.
- 13) **HIRANO K, TADA M, ISAYAMA H y colab.:** Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut* 2007;56:1719-1724.
- 14) **ISHIKAWA T, ITOH A, KAWASHIMA H, OHNO F, MATSUBARA H y colab.:** Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration specimen of “probable type 2 autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2012;18:385-388.
- 15) **ISHIKAWA T, ITOH A, KAWASHIMA H, OHNO F, MATSUBARA H y colab.:** Peripancreatic vascular involvements of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012 julio 31.
- 16) **ITO T, NAKAMURA T, FUJIMORI N, NIINA Y y colab.:** Characterostics of pancreatic diabetes in patients with autoinmune pancreatitis. *J Dig Dis* 2011;12(3):210-216.
- 17) **KAMISAWA T, EGAWA N, NAKAJIMA H:** Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2811–2812
- 18) **KAMISAWA T, CHARI ST, GIDAY y colab.:** Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological

- subtypes: an international multicenter survey. *Pancreas* 2011;40(6):809-814.
- 19) **KAMISAWA T, KIM MH, LIAO WC, LIU QD, BALAKRISHNAN V, OKAZAKI K, SHMOSEGAWA T, CHUNG JB, LEE KT, WANG HP, LEE TC, CHOUDHURI G:** Clinical characteristics of 327 Asian patients with autoimmune pancreatitis based on Asian Diagnostic Criteria. *Revista* 2011;40(2):200-205.
 - 20) **KAMISAWA T, OKAMOTO A, WAKABAYASHI T, WATANAVE H, SAWABU N:** Appropriate steroid therapy for autoimmune pancreatitis based on long term outcome. *Scand J Gastroenterol* 2008;43: 609-613.
 - 21) **KAMISAWA T, TAKUMA K, EGAWA N y colab.:** Autoimmune pancreatitis and IgG4 related sclerosing disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:401-409.
 - 22) **KAMISAWA T, TU Y, NAKAJIMA H, EGAWA N y colab.:** Usefulness of biopsying the major duodenal papilla to diagnose autoimmune pancreatitis: a prospective study using IgG4 immunostaining. *World J Gastroenterol* 2006;12(13):2031-2033.
 - 23) **KANO A, NISHIMORI I, MASAMUNE A, KIKUTA M y colab.:** Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan. *Pancreas* 2012;41(6):835-839.
 - 24) **KAWA S, ITO T, WATANABE T, MARUYAMA M y colab.:** The utility of serum IgG4 concentrations as a biomarker. *Int J Rheumatology* 2012; 2012:198314. Epub 2012 Mar 25:1-3
 - 25) **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: 387-395.
 - 26) **KHALID A, DEWITT J, OHORI NP, CHEN JH, FASANELLA KE, SANDERS M, McGRATH KM, NIKIFOROVA M:** EUS-FNA Multinational analysis in differentiating autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreatology* 2011;11(5):482-486.
 - 27) **KIM KP, KIM MH, KIM JC, LEE SS, SEO DW, LEE SK:** Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited. *World Gastroenterol* 2006;12:2487.
 - 28) **KOHAN G, ORIA AS, OCAMPO C, ZANDALAZINI H, QUESADA BM, KLAPPENBACH R, AMANTE M, BISTOLETTI R:** Pancreatitis autoimmune. El punto de vista del cirujano. *Rev. Arg Cirugia* 2010;99(1-2):13-19.
 - 29) **KOJIMA M, SIPOSB, KLAPPER W y colab.:** Autoimmune pancreatitis: frequency, IgG4 expression and clonality of T and B cells. *Am J Surg Pathol* 2007;31(4):521-528.
 - 30) **KWON S, KIM MH, CHOI EK:** The diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis "it is time to make a consensus. *Pancreas* 2007;34:279-286.
 - 31) **LIANG W, XU S:** Radiologic evaluation of autoimmune pancreatitis. *Radiology* 2012;262(2):731-732.
 - 32) **MATSUSCHITA M, YAMASHINA M, IKEURA T y colab.:** Effective steroid pulse therapy for the biliary stenosis caused by autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(1): 220-221.
 - 33) **MOON SH, KIM MH, OH HB y colab.:** Treatment and relapse of autoimmune pancreatitis. *Gut Liver* 2008;2:1-7.
 - 34) **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.
 - 35) **MUÑOZ S, MANCILLA C, MOYANO L, CASTILLO C, ROSSI R, BRAHM J, BERGER Z:** Pancreatitis autoimmune: experiencia clínica y revisión de la literatura. *Rev Med Chile* 2010;138:295-302.
 - 36) **NISHINO T, TOKOI F, OYAMA H, SHIMIZU K, SHIRATORI K:** Long-term outcome of autoimmune pancreatitis after oral prednisolone therapy. *Intern Med* 2006; 45:497-501.
 - 37) **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.
 - 38) **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: 1119-1127.
 - 39) **NOTOHARA K, SMYRKI, NAKAZAWA T y colab.:** Regressing lymphoplas-

- macytic sclerosing pancreatitis (LPSP). *Mod Pathol* 2008;21(suppl 1):312A.
- 40) **OHARA H, NAKAZAWA T, SANO H y colab.:** Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005;31:232-237.
 - 41) **OKASAKI K y colab.:** Autoimmune pancreatitis. *Gut* 2002;51:1-4.
 - 42) **OKAZAKI K, KAWA S, KAMISAWA T, NARUSE S, TANAKA S, NISHIMORI I, OHARA H, ITO T, KIRIYAMA S, INUI K, SHIMOSEGAWA T, KOIZUMI M, SUDA K, SHIRATORI K, YAMAGUCHI K, YAMAGUCHI T, SUGIYAMA M, OTSUKI M:** Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006; 41: 626–631.
 - 43) **OTSUKI M, CHUNG JB, OKAZAKI K, KIM MH y colab.:** Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the JaPAN-Korea Symposium on autoimmune pancreatitis, *J Gastroenterol* 2009;43:403-408.
 - 44) **PARK DH, KIM MH, CHJARI ST:** Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009;58:1680-1689.
 - 45) **PEARSON RK, LONGNECKER DS, CHARI ST y colab.:** Controversies in clinical pancreatology autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas* 2003;27(1):1-13.
 - 46) **PEZZILLI R, IMBROGNO A, FABBRI D:** Autoimmune pancreatitis management: reflections on the past decade and the decade to come. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2012;8 (2):115-117.
 - 47) **RUEDA JC, DUARTE-REY C, CASAS N.** Successful treatment of relapsing autoimmune pancreatitis in primary Sjögren's syndrome with rituximab: report of a case and review of the literature. *Rheumatol Int* 2009; 29;12?:1481-1485.
 - 48) **SAH RP, PANNALA R, CHARI ST y colab.:** Prevalence, diagnosis, and profile of autoimmune pancreatitis presenting with features of acute or chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:91-96.
 - 49) **SAHANI DV, KALVA SP, FARRELL J y colab.:** Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology* 2004;233:345-352.
 - 50) **SAH RP, CHARI ST, PANNALA R, SUGUMAR A, y colab.:** Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2010; 139:139-140.
 - 51) **SARLES H, SARLES JC, MURATORE R, GUIEN C:** Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas – an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961; 6: 688–698.
 - 52) **SHIMOSEGAWA, T, CHARI ST, FRULLONI L, KAMISAWA T, KAWA S, MINO-KENUDSON M y colab.:** International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011;40:352-358.
 - 53) **SUGUMAR A, CHARI S:** Autoimmune pancreatitis: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;3:197-204.
 - 54) **TABATA T, KAMISAWA T, TAKUMA K, HARA S, KURUMA S, INABA Y:** Differences between diffuse and local autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2012;18(17):2099-2104.
 - 55) **TAKUMA K, KAMISAWA T, GOPALAKRISHNA R, HARA S y colab.:** Strategy to differentiate autoimmune pancreatitis from pancreas cancer. *World J Gastroenterol* 2012;18(10):1015-1020.
 - 56) **TOPAZIAN M, WITZIGTEM SNTRJ TC y colab.:** Rituximab therapy for refractory biliary strictures in immunoglobulin G4 associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:364-366.
 - 57) **YOSHIDA K, TOKI F, TAKEUCHI T, WATANABE S, SHIRATORI K, HAYASHI N:** Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561–1568.
 - 58) **ZHANG L, CHARI S, SMYRK C, DESHPANDE V, KLÖPPEL G y colab.:** Autoimmune pancreatitis (AIP) Tipo 1 y Tipo 2. An International consensus study on histopathologic diagnostic criteria. *Pancreas* 2011;40(8):1172-9.
 - 59) **ZHANG L, SMYRK TC:** Autoimmune pancreatitis and IgG4 related systemic diseases. *Int J Clin Exp Pathol* 2019;3:491-504.