

Invest. Medicoquir 2022;14 (1)

ISSN: 1995-9427, RNPS: 2162

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### *Pancreatitis crónica autoinmune* *Chronic autoimmune pancreatitis*

Teudis Vidal García. <sup>1</sup>

I. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

## RESUMEN

La pancreatitis autoinmune es una enfermedad rara, descrita por primera vez hace 60 años, que se presenta como un reto diagnóstico a menos que sea considerada como causa de pancreatitis aguda, insuficiencia pancreática exocrina y masa pancreática. Constituye una forma especial de pancreatitis crónica, más común en hombres, presentándose como una ictericia obstructiva o dolor abdominal. Es una enfermedad sub diagnosticada y existe una terapia médica satisfactoria. Revisaremos la definición, los tipos, las manifestaciones clínicas, hallazgos radiológicos, serología, hallazgos histopatológicos, estrategias de tratamiento y criterios diagnósticos de la pancreatitis autoinmune.

**Palabras clave:** pancreatitis autoinmune; Insuficiencia pancreática exocrina; colangitis esclerosante.

## ABSTRACT

Autoimmune pancreatitis (AIP) is an uncommon disease, first described 60 years ago, that represents a diagnostic challenge unless it is considered as a cause of

acute pancreatitis, pancreatic exocrine insufficiency and a pancreatic mass. Autoimmune pancreatitis is a special form of chronic pancreatitis, more common in men and usually presenting as obstructive jaundice or abdominal pain. This entity is under diagnosed and successful medical therapy is available. We will review the definition, types, clinical manifestations, radiological features, serology, histopathological findings, treatment strategies and diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis.

**Key words:** autoimmune pancreatitis; IgG4; exocrine pancreatic insufficiency; cholangitis sclerosing.

## INTRODUCCIÒN

La pancreatitis autoinmune (PAI) fue descrita por una de las figuras más grandes de la pancreatología moderna, Henri Sarles, en 1961<sup>1,2</sup> en un grupo de diez pacientes no alcohólicos. 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. <sup>1</sup> Diferentes autores habían descrito afecciones pancreáticas con síntomas parecidos destacándose el español Oliver Pascual en ese propio año.

3

En el Simposio de Marsella-Roma en 1988 es donde se incluye por primera vez como nueva pancreopatía con el nombre de pancreatitis crónica inflamatoria. <sup>4</sup>

En la siguiente década los estudios sobre esta enfermedad fueron escasos y generalmente basados en casos clínicos aislados. <sup>2</sup>

A partir de 1990 cobra interés su estudio, especialmente en Japón, y 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, <sup>5</sup> término con el que con más frecuencia

se le conoce en la actualidad. Sin embargo, no es hasta el año 2003 cuando se llega a aceptar internacionalmente como entidad nosológica, describiendo sus características y proponiendo los primeros criterios diagnósticos.<sup>6</sup> Esta enfermedad ha recibido otras denominaciones, haciendo énfasis los correspondientes autores en los diferentes aspectos significativos de esta.<sup>7-14</sup>

**Tabla 1.** Pancreatitis autoinmune. Características (Yoshida y cols., 1995).<sup>5</sup>

1. Aumento de  $\gamma$ - 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 con otras enfermedades autoinmunes.
10. Eficacia de la terapéutica con esteroides.

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

No existe aún una definición de esta enfermedad unánimemente aceptada. Posiblemente, según algunos expertos,<sup>2, 15,16</sup> la elaborada, en el año 2006, por los autores de la Clínica Mayo<sup>17</sup> es la que 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.

Las causas de la pancreatitis autoinmune no son conocidas, aunque se acepta la existencia de una base autoinmune sistémica, llegando a considerarla como una enfermedad esclerosante IgG4 dependiente,<sup>14,18-22</sup> teniendo en cuenta los siguientes hechos:<sup>2</sup>

1. Frecuente asociación con otras afecciones autoinmunes, con el mismo patrón histopatológico: colangitis esclerosante secundaria, sialoadenitis esclerosante, nefritis tubulointersticial, neumonitis intersticial. <sup>14,23</sup>
2. Frecuente presencia de autoanticuerpos frente a la anhidrasa carbónica II y IV <sup>24-28</sup> y lactoferrina, <sup>29</sup> enzimas que normalmente están presentes en los conductos/células acinares del páncreas, glándulas salivares, vías biliares, riñón, etc., órganos igualmente afectados en esta enfermedad. Desde hace algunos años se ha reevaluado la hipótesis inicial que considera a la anhidrasa carbónica II y la lactoferrina como los antígenos diana principal de este proceso autoinmune, al observar clínicamente que la presencia sérica de sus correspondientes anticuerpos posee una limitada sensibilidad y especificidad. <sup>24,27,28</sup>
3. Reproducción experimental de las alteraciones histopatológicas en animales timectomizados e inmunizados con anhidrasa carbónica II o lactoferrina. <sup>29,30</sup>
4. Aumento de IgG4 sérica <sup>18,19</sup> y de células plasmáticas IgG4 + en los tejidos <sup>14</sup> cuya presencia es muy constante, pero, según algunos autores, existe la posibilidad de que esta pueda representar sólo una respuesta secundaria a un no identificado gatillo del proceso inflamatorio. <sup>31,32</sup>
5. 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. <sup>32,33</sup>

La mayoría de los estudios efectuados respecto a la frecuencia de la enfermedad son retrospectivos, comprendiendo un número de pacientes limitado y por lo tanto con resultados variables. <sup>2</sup>

Se ha reportado <sup>2,6,9,14,34-37</sup> que la prevalencia de pancreatitis autoinmune sobre la pancreatitis crónica fluctúa entre el 4 y el 8% aunque en un estudio multicéntrico efectuado en España, que incorporó 54 pacientes con diagnóstico inicial de pancreatitis crónica idiopática, finalmente se llegó al diagnóstico de pancreatitis autoinmune en 8 casos, lo que constituye el 15% de los pacientes. <sup>28</sup>

Entre las publicaciones sobre pacientes sometidos a cirugía hay que señalar el estudio de Yadav en 2003, sobre 245 pacientes con pancreatitis crónica, 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.<sup>12</sup> 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.<sup>38</sup>

Evidentemente es una enfermedad poco frecuente, pero debe ser considerada al efectuar un diagnóstico definitivo en una pancreopatía de etiología incierta o con manifestaciones clínicas atípicas.

Las características de esta afección suelen agruparse en manifestaciones clínicas, biológicas, morfológicas de imagen e histopatológicas y de respuesta a la terapéutica (tabla 2).<sup>2, 14-17, 38-40</sup>

**Tabla 2.** Pancreatitis autoinmune. Características.

---

1. Clínicas.

Frecuente colestasis.

Ausencia o leve dolor pancreático, sin ataques agudos.

Asociación con otras afecciones autoinmunes.

2. Biológica.

Aumento de ganmaglobulia o IgG4.

Presencia de autoanticuerpos.

3. 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.

4. Efectividad de la terapéutica con esteroides.

---

Se ha clasificado la pancreatitis autoinmune en tipo 1 y tipo 2 utilizando múltiples características.<sup>39</sup> Estudios europeos y estadounidenses definieron 2 patrones histopatológicos en pacientes con pancreatitis crónica a quienes se les realizó resección pancreática, por diagnóstico presuntivo de cáncer de páncreas.<sup>18</sup> Estos patrones fueron nombrados como pancreatitis autoinmune. Así en 2009 los 2 subtipos de pancreatitis autoinmune (definidos por su histopatología) fueron denominados tipo 1 (pancreatitis esclerosante linfoplasmática) y tipo 2 (pancreatitis centroductal idiopática).<sup>18</sup>

Sin embargo, a pesar de la distinción en subtipos, el término pancreatitis autoinmune continúa siendo atribuido a la PAI tipo 1 y niveles séricos elevados de IgG4.<sup>18</sup>

En ese sentido, la presente revisión aborda las características de la pancreatitis autoinmune tipo 1 la cual, indudablemente, es la que más atención ha recibido en la literatura especializada.

Uno de los aspectos comúnmente señalado en esta entidad por todos los autores es la escasa frecuencia de dolor, manifestación muy frecuente en la mayoría del resto de las pancreopatías, lo que, unido a su más frecuente aparición en la sexta década de la vida, ictericia obstructiva y un cuadro constitucional, obligan frecuentemente a considerar como primera hipótesis diagnóstica a una neoplasia de páncreas<sup>41</sup>. Aunque los episodios agudos de pancreatitis son muy infrecuentes, estos han sido descritos en sujetos más jóvenes.<sup>14,40</sup>

El sexo masculino es mucho más frecuente que el femenino en todas las series publicadas llegándose a reportar una proporción de 4:1.<sup>2</sup> La colestasis (60-80%), la ausencia de dolor o su presencia con una intensidad leve (70%) y la pérdida de peso destacan como las manifestaciones clínicas más frecuentes. Una de las características frecuentemente reseñada es la asociación a otras afecciones autoinmunes en el 60 al 80% de los pacientes entre las que se pueden citar colangitis esclerosante, fibrosis retroperitoneal, artritis reumatoide, síndrome de

Sjögren, sialoadenitis, linfadenopatías hiliares y mediastínicas, tiroiditis, vasculitis y enfermedad inflamatoria intestinal. <sup>36, 42,43</sup>

En la mayoría de los pacientes han sido descritas alteraciones exocrinas y endocrinas. <sup>44-47</sup> En las fases iniciales, la diabetes, reportada en el 20 – 75% de los casos, <sup>2</sup> es generalmente no insulina-dependiente y reversible tras el tratamiento con corticoides, <sup>46,48</sup> 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. <sup>42,47</sup>

Las manifestaciones biológicas observadas en la pancreatitis autoinmune 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. <sup>14,26-28, 36,48-50</sup>

El aumento de gammaglobulinas en estos pacientes fue la primera alteración biológica señalada en 1961 por Sarles. <sup>1,2</sup> Posteriormente en la siguiente década y especialmente tras la caracterización clínica de la enfermedad, efectuada en 1995 por Yoshida, <sup>5</sup> se concreta entre estas el aumento de las IgG séricas, aunque con escasa especificidad. Finalmente, Hamano <sup>51</sup> en 2001 constata 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. A partir de los hallazgos de Hamano 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, <sup>37,45</sup> ya que se ha encontrado elevada también en enfermedades inmunoalérgicas y parasitarias.

Ha sido analizado por diferentes autores el valor diagnóstico del aumento de la IgG4 sérica en la práctica clínica, <sup>28,37,43,50,52</sup> calculándose que su sensibilidad diagnóstica fluctúa entre el 76 y el 92% y su especificidad entre el 95 y el 97 %, <sup>34,41,52</sup> para unos valores séricos por encima de 135 ó 140 mg/dl, <sup>37,53</sup> 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.<sup>54</sup> Kamisawa describe la presencia de aumentos de IgG4 sérica e infiltración de plasmacélulas en algunos pacientes con cáncer de páncreas, por lo que recomienda que en los sujetos con masa pancreática los valores moderadamente elevados de IgG4 sean interpretados con precaución.<sup>14</sup>

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), lo que contribuye a que frecuentemente se plantee un problema de diagnóstico diferencial con el cáncer de páncreas.<sup>42, 55,56</sup>

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 colaboradores.<sup>5</sup> Su valor diagnóstico aislado en la actualidad es escaso.

Se ha observado un aumento sérico de las transaminasas, enzimas pancreáticas y bilirrubina en las crisis agudas de la enfermedad,<sup>49,57</sup> secundarios a las alteraciones anteriormente descritas.

Las alteraciones morfológicas de imagen consideradas básicas en la pancreatitis autoinmune, y que se corresponden con los cambios histopatológicos, 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.<sup>5, 17, 52, 53,58</sup>

Mediante tomografía axial computadorizada (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),<sup>17,52,59</sup> pudiendo presentar característicamente un borde liso de baja densidad (Fig. II). 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,<sup>17,41,59,60</sup> lo que, unido a la frecuente aparición del aumento del tamaño de los ganglios regionales, hace que se plantee habitualmente un problema de diagnóstico diferencial con el cáncer de páncreas.<sup>12</sup> Es infrecuente observar calcificaciones pancreáticas o pseudoquistes ya que se presentan en menos del 3% de los pacientes.<sup>5,17,41,59,60</sup>

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 difusa 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 totalmente coincidentes con la TAC y complementan a veces los hallazgos de esta.<sup>59</sup> El valor diagnóstico de la ecografía transabdominal es limitado dada su poca especificidad, observándose habitualmente un páncreas aumentado hipoecoico.<sup>59</sup> No está claramente establecido el valor de la resonancia magnética nuclear (RMN) con colangiopancreatografía;<sup>59,61,62</sup> no obstante se ha constatado también un aumento difuso o localizado del páncreas con baja densidad en T1 y alta en T2 .

Desde las primeras descripciones se ha señalado que en esta enfermedad existe un estrechamiento irregular del conducto principal.<sup>5</sup> Este puede ser difuso(16-56%), a lo largo de todo el conducto principal (Fig. 1III), o localizado(28-56%) 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.<sup>5,52,5</sup> Con la progresión de la enfermedad, sin tratamiento, este estrechamiento tiende a extenderse a toda la extensión del conducto.<sup>61</sup> 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.<sup>17,41,59,60</sup> Estas alteraciones ductales se han observadas especialmente tras la colangiopancreatografía endoscópica,<sup>6,55,56</sup> siendo más

difícil la objetivación de estas en las colangiopancreatografías tras RNM, <sup>50,52</sup> especialmente a la hora de diferenciar los estrechamientos ductales propios de esta enfermedad de los de otras pancreatopatías. <sup>62,63</sup> La visualización del conducto pancreático puede hacerse más evidente tras la administración de secretina. <sup>2</sup>



**Figura. 1.** Imágenes tras TAC. I: aumento difuso del páncreas con borde hipodenso; II: el mismo paciente tras el tratamiento con corticosteroides. 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. Tomado de Aparisi QL. Rev esp enferm dig 2008; 100(8): 24 – 48.

Extra pancreáticamente se han evidenciado alteraciones de imagen en las vías biliares, retroperitoneales, pulmonares, renales y hepáticas en consonancia con su condición de enfermedad multifocal. <sup>43</sup> Las alteraciones biliares se han observado entre el 75 y el 88% de los casos, <sup>43,62</sup> 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 estrechamientos y mayor afectación en el tercio distal del

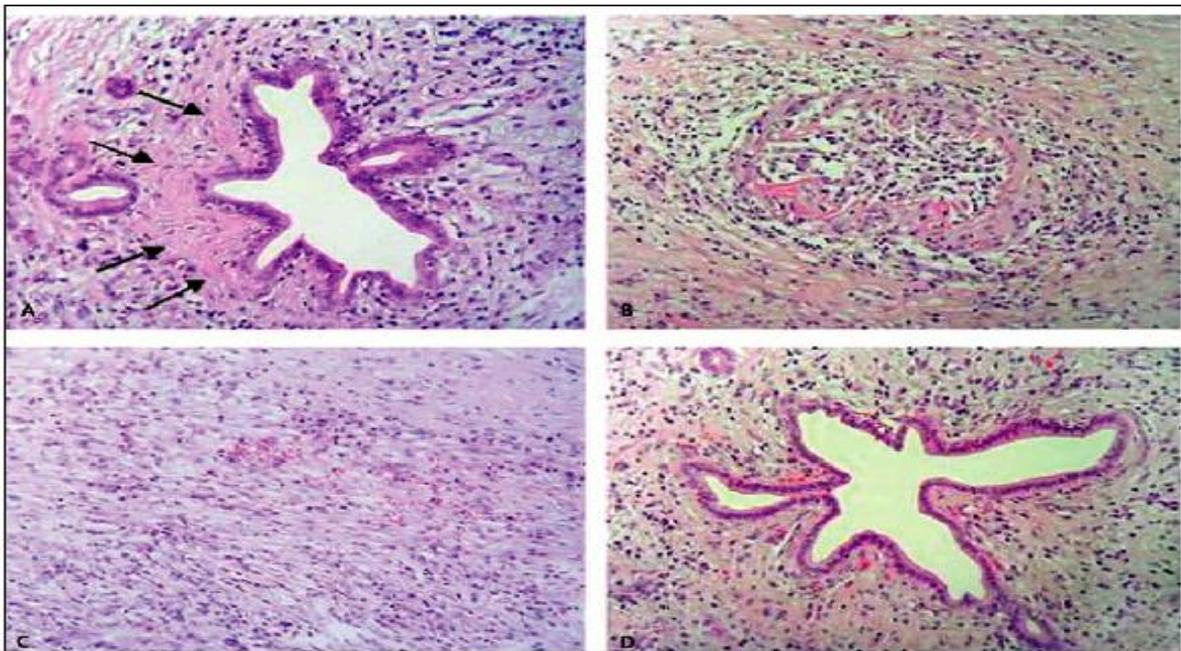
conducto biliar.<sup>62,64</sup> Adicionalmente sólo en la colangitis de la pancreatitis autoinmune se obtiene una buena respuesta tras el tratamiento con corticosteroides.

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,<sup>43</sup> en forma de masa con densidad de tejidos blandos periaórtica, confundándose a veces con un proceso maligno (linfoma, sarcoma, carcinomas de otros órganos retroperitoneales), pudiendo afectar a los uréteres y provocar hidronefrosis,<sup>65</sup> así como fibrosis en el hilio hepático asociado a hipertensión portal con varices esofágicas.<sup>43</sup>

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.<sup>14,43</sup>

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.<sup>17,38,52,53</sup> 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 periacinar, 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 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 (Figura. 2).

En la mitad de los casos de la serie de Zamboni y colaboradores<sup>38</sup> 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 (Figura. 2). 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 enfermedad de Crohn.<sup>38</sup>



**Figura. 2.** Pancreatitis autoinmune. Imágenes histopatológicas del páncreas. Hematoxilina y 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 QL. Rev esp enferm dig 2008; 100(8): 24 – 48

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, <sup>66</sup> 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, estomago, intestino, tiroides o articulaciones, dando lugar a síndrome de Sjögren, linfadenopatías hiliares, nefritis, pseudotumor hepático, duodenitis, colitis ulcerosa, tiroiditis, artritis, con una frecuencia variable. <sup>14,17,38,43,47,61</sup>

La presencia infiltrativa de plasmocélulas IgG4 ha sido utilizada como prueba diagnóstica confirmatoria de la pancreatitis autoinmune. <sup>14,17,28</sup> No obstante, también se ha observado que la presencia de plasmacélulas IgG4 + infiltrantes en pequeñas cantidades puede darse también en otras pancreatopatías incluido el cáncer de páncreas, habiéndose calculado que sólo la infiltración intensa (microscópicamente:  $\geq 10$  plasmacélulas IgG4+/campo), en el contexto de los otros parámetros, supone una gran ayuda en la confirmación diagnóstica.<sup>2</sup> Kamisawa propuso el término de "enfermedad esclerosante asociada a IgG4-positiva" para esta entidad nosológica.

14

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. <sup>14, 17,38</sup> Según el grupo de la Clínica Mayo la demostración inmunohistoquímica de una infiltración suficiente de plasmacélulas IgG4 + podría soslayar esta dificultad, <sup>17</sup> hecho también cuestionado por algunos autores. <sup>31,40</sup>

Desde las primeras descripciones de la pancreatitis autoinmune se señaló que sus manifestaciones clínicas cedían 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. <sup>5,17,52,67-69</sup> Esta respuesta afecta

principalmente al componente inflamatorio, siendo la fibrosis frecuentemente permanente.<sup>2</sup>

Especialmente cuando existe ictericia obstructiva o aumento focal del páncreas (masa pancreática), la respuesta se considera como positiva si tras el tratamiento se obtiene una clara mejoría de la ictericia y reducción franca del páncreas.<sup>17</sup>

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,<sup>17,52,60,70</sup> considerándose esta respuesta como específica de la enfermedad (Figura 1).<sup>17,52,70</sup> Los valores séricos de IgG4 se normalizan o se reducen significativamente.<sup>60</sup> Igualmente se ha descrito que en las fases iniciales de la enfermedad la existencia de alteraciones pancreáticas exocrinas y endocrinas tienden a normalizarse tras el tratamiento con corticosteroides;<sup>71</sup> sin embargo en las fases avanzadas, con intensa fibrosis, los cambios tienden a ser permanentes (con atrofia pancreática, irregularidades pancreáticas).<sup>47</sup> Las manifestaciones extrapancreáticas igualmente ceden cuando la fibrosis no es intensa. Cuando existe colestasis, el tratamiento con corticoides, hace innecesaria la colocación de stents o su recolocación.<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup> Dada la edad avanzada de la mayoría de los pacientes, se ha descrito la aparición de complicaciones secundarias a su uso. Debido a ello algunos autores han empezado a utilizar alternativamente inmunomoduladores como la azatioprina para el tratamiento postagudo de mantenimiento de la remisión de las complicaciones, con resultados preliminares esperanzadores.<sup>72</sup>

No existe un consenso unánime sobre los criterios a utilizar en el diagnóstico de la pancreatitis autoinmune, habiendo sido publicados diferentes en los últimos 60 años<sup>6,17,28,32,52,53</sup> 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.<sup>2</sup>

En la actualidad se utilizan principalmente los criterios de la escuela japonesa,<sup>53</sup> los de la escuela de la Clínica Mayo,<sup>17</sup> además de los propuestos por Frulloni y cols. en Italia<sup>6</sup> y Kim y cols. en Corea.<sup>52</sup>

En 2006, en Japón se llega a un acuerdo de mínimos sobre los criterios clínicos diagnósticos de la pancreatitis autoinmune,<sup>53</sup> sustituyendo a los propuestos unos años antes por la Japan Pancreatic Society.<sup>73</sup> En estos criterios diagnósticos se utilizan los datos correspondientes a las manifestaciones morfológicas de imagen, biológicas e histopatológicas. Recomiendan la CPRE para un adecuado diagnóstico de las alteraciones del conducto pancreático 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.<sup>6</sup> 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.<sup>2</sup>

También en el año 2006 Chari y cols. exponen los criterios de la Clínica Mayo,<sup>17</sup> 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; 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 +. 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 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 ellos, 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 con los que califica adecuadamente el 100% de sus casos. <sup>17</sup>

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. <sup>74, 75</sup>

Algunos pacientes mejoran espontáneamente, <sup>74</sup> aunque esta mejoría se consigue habitualmente tras el tratamiento con corticoides. <sup>17,52,53</sup> 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 y, en algunos casos ha obligado a mantener el tratamiento con dosis más reducidas.

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.

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".

Algunos autores <sup>76,77</sup> han observado, en el seguimiento, la aparición de neoplasias, tanto de origen pancreático como extrapancreático, en un número reducido de casos lo que obliga a analizar con cautela la evolución de estos pacientes

En los enfermos tratados con corticosteroides los diferentes incidentes desfavorables se redujeron al 32 %.

Han transcurrido 60 años desde que esta enfermedad, un reto diagnóstico indudable, fuera descrita por primera vez. Desde entonces no ha cesado la controversia sobre diferentes aspectos de la misma y cabe esperar que en el futuro continúe, enriquecida con nuevos aportes.

Por suerte, desde 1961, grandes investigadores como Sarles, Yoshida, Kamisawa, Hamano, Aparisi Querada, y otros han contribuido a verter un poco de luz en el conocimiento de esta rara pero interesante entidad.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÀFICAS**

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. Aparisi QL. Pancreatitis crónica autoimmune. Rev esp enferm dig 2008; 100(8): 24 – 48.
3. Oliver PE, Sanz IJ, Fernández EP. 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.
4. Sarles H, Adler G, Dani R, Frey C, Gullo L, Harada H. The classification of pancreatitis and definition of pancreatic diseases. Digestion 1989; 43: 34-6.

5. 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: 1561-68.
6. Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, Smyrk TC, Okazaki K, Frulloni L,. Controversies in clinical pancreatology: Autoimmune pancreatitis: Does it exist? *Pancreas* 2003; 27: 1-13.
7. 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.
8. 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.
9. Ectors N, Maillet B, Aerts R, Geboes K, Donner A, Borchard F. Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis. *Gut* 1997; 41: 63-8.
10. 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.
11. 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.
12. Yadav D, Notohara K, Smyrk T, Clain J, Pearson R, Farnell M,. Idiopathic tumefactive chronic pancreatitis: Clinical profile, histology, and natural history after resection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 129-35.
13. Kodama T, Abe M, Sato H, Imamura Y, Koshitani T, Kato K. A case of pseudotumorous pancreatitis that presented unique pancreatoscopic findings with the peroral electronic pancreatoscope. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 108-11.
14. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: Proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 2006; 41: 613-15.

15. Cai O, Tan S. From pathogenesis, clinical manifestation and diagnosis to treatment: an overview on autoimmune pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract* 2017; 32: 46 – 59.
16. Majumder S, Takahashi N, Chari ST. Autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2019 ; 62(7): 1762 – 69.
17. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: The Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1010-6.
18. Hart PA, Zen y, Chari ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 39-51.
19. Watanabe T, Minaga K, Kamata K, Kudo Masatoshi, Strober W. Mechanistic insights into autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *Trends in immunology* 2018 Nov; 39(11): 874-89.
20. Berger Z, Mancilla AC. Enfermedad relacionada a IgG4: manifestaciones extrapancreáticas en pancreatitis autoinmune. *Rev Med Chile* 2016; 142(10): 15 – 118.
21. Madhani K, Felker S, Felker ER. Evaluation of international consensus diagnostic criteria in the diagnosis of autoimmune pancreatitis: a single center North American Cohort Study. *JOP* 2017; 18(4): 327- 34.
22. Kamisawa T. IgG4-positive plasma cells specifically infiltrate various organs in autoinmune pancreatitis. *Pancreas* 2015; 29: 167-8.
23. Muñoz CS, Mancilla AC, Moyano SL, Castillo TC, Rossi RF, Brahm BJ, et al. Pancreatitis autoinmune: experiencia clínica y revision de la literatura. *Rev Med Chile* 2016; 138: 295 – 302.
24. 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* 2014; 20: 382-8.
25. Nishimori I, Yamamoto Y, Okazaki K, Morita M, Onodera M, Kino J, et al. Identification of autoantibodies to a pancreatic antigen in patients whit idiopathic pancreatitis and Sjögren's syndrome. *Pancreas* 1994; 9: 374-81.

26. Nishimori I, Miyaji E, Morimoto K, Nagao K, Kamada M, Onishi S. Serum antibodies to carbonic anhydrase IV in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut* 2015; 54: 274-81.
27. Kino-OJ, 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* 2006; 110: 1579-86.
28. 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.
29. Okazaki K, Uchida K, Ohana M, Nakase H, Uose S, Inai M, et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th -type cellular immune response. *Gastroenterology* 2010; 118: 573-81.
30. 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* 2012; 82 : 411-24.
31. Madhani K, Farrell JJ. Autoimmune pancreatitis: an update on diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am* 2016; 45(1): 29 – 43.
32. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2670-6.
33. 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* 2012; 122: 1264-9.
34. Kim KP, Kim MH, Song MH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Autoimmune chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2014; 99: 1605-16.
35. Okazaki K. Autoimmune pancreatitis is increasing in Japan. *Gastroenterology* 2013; 125: 1557-8.

36. Uchida K, Okazaki K, Konishi Y, Ohana M, Takakuwa H, Hajiro K, et al. Clinical analysis of autoimmune-related pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2016; 95: 2788-94.
37. 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* 2017; 102: 1646-53.
38. 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.
39. Donet JA, Czul F, Peña NA, Barkin JS. Pancreatitis autoimmune tipo 1: caso y revisión de la enfermedad. *Rev Gastroenterol Peru* 2016; 36(3): 252 – 5.
40. Scheers I, Palermo JJ, Freedman S. Autoimmune pancreatitis in children: characteristic features, diagnosis and management. *Am J Gastroenterol* 2017; 112(10): 1604 – 11.
41. 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* 2013; 98: 2694-9.
42. Lorenzo D, Maire F, Stefanescu C, Gornet JM, Seksik P, Serrero M, et al. Features of autoimmune pancreatitis associated with inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2018; 16: 59-67.
43. 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: 1197-05.
44. 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* 2017; 34: 254-9.
45. De las Heras CG, Castro SB, García SC, López HM, San SD, Juanco C, et al. Pancreatitis autoinmune. ¿Una entidad poco frecuente o

- infradiagnosticada?. Características anatomopatológicas, clínicas e inmunológicas. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 29: 299-305.
46. 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* 2016; 32: 244-8.
  47. Kanno A, Masamune A, Okasaki K. nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas* 2015; 44: 535 – 39.
  48. Okasaki K, Chari ST, Frulloni L. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* 2017; 17(1): 1 – 6.
  49. Okazaki K, Uchida K, Ohana M, Nakase H, Uose S, Inai M, et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th<sub>17</sub>-type cellular immune response. *Gastroenterology* 2017; 118: 573-81.
  50. 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* 2016; 367: 181-4.
  51. 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.
  52. 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.
  53. 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.
  54. Berger Z. Un desafío clínico: diagnóstico diferencial de pancreatitis autoinmune y cáncer de páncreas. El valor del tratamiento esterooidal de prueba. *Rev Med Chile* 2014; 142 (4): 110 – 18.
  55. Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Hayama M, Ota H, Kiyosawa K. ERCP features in 7 patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2012; 55: 494-9.

56. 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* 2013; 98: 2679-87.
57. Villalobos SA, Muñoz MA, Perez de Pedro I, Navarro PA, Reguera IJ, Gomez HR. Pancreatitis autoimmune. A propósito de un caso. *An Med Int* 2018; 25(7): 31- 8.
58. Dong Y, D'Onofrio M, Hucke M. Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Endosc Ultrasound* 2017; 7(3): 196 – 203.
59. Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, Maher MM, Saini S, Mueller PR, et al. Autoimmune pancreatitis: Imaging features. *Radiology* 2014; 233: 345-52.
60. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A, Akuni L, et al Morphological changes after steroid therapy in autoimmune pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2014; 39: 1154-8.  
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* 2016; 12:6225-8.
61. Hart PA, Levy MJ, Smyrk TC, Takahashi N, Abu BK, Clain JE, et al. Clinical profiles and outcomes in idiopathic duct – centric chronic pancreatitis ( type 2 autoimmune pancreatitis ) : the Mayo Clinic experience. *GUT* 2019 ; 65 (10) 1702 – 9.
62. 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* 2016; 12 (18): 2919-22.
63. Ohara H, Nakazawa T, Ando T, Joh T. Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2017; 42 (18): 15-21.
64. 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* 2016; 12: 2955-7.
65. . Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Tsuruta T, Okamoto A, Amemiya K, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2013; 52: 683-7.
  66. Madhany K, Farrell JJ. Management of autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endoscopy Clin N AM* 2018 ; 28 : 493-519.
  67. Nishimori I, Kikuta K, Tsuji I, Mizuni N, Iiyama T, Kanno A, et al. Randomised controlled trial of long term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *GUT* 2019 ; 66 (3) : 487-94.
  68. Okazaki K, Autoimmune pancreatitis and IgG4- related disease: the storiform discovery to treatment. *Dig Dis Sci* 2019 ; 64(9) : 2385- 994.
  69. Masamune A, Nishimori I, Kikuta K. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patient with autoimmune pancreatitis. *GUT* 2017; 66(3):487-94.
  70. Frulloni L, de Pretis N, Amadio A. Maintenance therapy in autoimmune pancreatitis: a weak light into the darkness. *Ann Transl Med* 2017; 5(17): 367 – 73.
  71. Hirano K, Tada M, Isayama H. Outcome of long-term maintenance steroid therapy cessation in patients with autoimmune pancreatitis: a prospective study. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50(4): 331 – 37.
  72. 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.
  73. Kubota K, Kamisawa T, Hirano K. Clinical course of type 1 autoimmune pancreatitis patients without steroid treatment: a Japanese multicenter study of 97 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25(4): 223 – 30.
  74. Hart PA, Chari ST. Preventing disease relapses in autoimmune pancreatitis with maintenance steroids: are we there yet? *GUT* 2017; 66(3): 394 – 96.

75. 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.
76. 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* 2017; 56: 1719-4.

**Recibido:** 15 de mayo de 2021

**Aceptado:** 22 de julio de 2021

Teudis Vidal García Calle 6 entre 7<sup>ma</sup> y 9<sup>na</sup>. Edificio 702, apartamento 9. Nuevo Mariel. Municipio Mariel. Provincia Artemisa.Cuba

Correo electrónico: teudisvidal@infomed.sld.cu

Teléfono: 54545931.