



REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



## PÁNCREAS, VÍAS BILIARES Y ENDOSCOPIA II

# Ecós internacionales de pancreatitis crónica y pancreatitis autoinmune

M. Peláez-Luna

*División de Investigación, Facultad de Medicina, UNAM. Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Dr. Salvador Zubirán"*

Recibido el 29 de mayo de 2015; aceptado el 10 de junio de 2015

En la reunión de la Semana de Enfermedades Digestivas (DDW) realizada del 16 al 19 de mayo del presente año se presentaron 94 resúmenes relacionados con pancreatitis crónica y 18 con pancreatitis autoinmune. A continuación se exponen y sintetizan algunos de los trabajos.

### Pancreatitis crónica

La pancreatitis crónica (PC) es un proceso inflamatorio, persistente del páncreas que provoca cambios estructurales y funcionales que resultan en diferentes grados de insuficiencia exocrina y endocrina.<sup>1</sup>

### Etiología

La PC puede presentarse como cuadros recurrentes de PA (PAR) en edades tempranas de la vida. Se ha descrito la asociación de mutaciones genéticas en pacientes con PAR y PC.<sup>2</sup> En un hospital pediátrico<sup>3</sup> se evaluaron 43 niños con PAR y se agruparon con base en la presencia o ausencia de PC. Se secuenció la totalidad de los genes regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), tripsinógeno catiónico (PRSS1), quimiotripsinógeno C (CTRC) e inhibidor del tripsinógeno catiónico (SPINK1) en 12/13 (92%) que desarrollaron PC y 23/30 (76%) sin PC. Se encontraron 34 mutaciones en 22 de los 35 sujetos estudiados (83% en casos con PC y

53% sin PC), siendo las del CFTR las más frecuentes ( $n = 20$ ) seguidas de SPINK1 ( $n = 9$ ), PRSS1 ( $n = 3$ ) y CTRC ( $n = 2$ ). La comparación entre PC y no PC mostró que las mutaciones del gen CFTR fueron más frecuentes en el grupo de PC (75 vs. 25%,  $p = 0.009$ ). Además este mismo grupo presentó el primer episodio de PA a edades más tempranas (9 vs. 13 años,  $p = 0.005$ ) y tuvo un número mayor de episodios de PAR (8 vs. 3,  $p = 0.03$ ) comparados con aquellos sin PC. Esto sugiere que la PAR durante la infancia suele asociarse con mutaciones genéticas y que las del gen CFTR son las más comunes.

Resultados similares se observaron en un estudio multicéntrico y multinacional<sup>4</sup> que evaluó a 134 niños con PAR y 105 con PC. Los niños con PC presentaron con mayor frecuencia mutaciones en los genes PRSS1 y SPINK1 además de dolor abdominal constante y un mayor número de visitas a emergencia y hospitalizaciones comparados con los niños con PAR sin PC. Esto confirma que las mutaciones genéticas juegan un papel importante en la etiología de PC en edades tempranas y pueden ser responsables de la progresión de PAR a PC. Las mutaciones genéticas en pacientes con PAR se asocian con aparición temprana de PC y mayor número de eventos agudos.

### Diagnóstico

El diagnóstico temprano de PC permite implementar métodos de vigilancia y manejo médico que disminuyen las

complicaciones relacionadas con insuficiencia endocrina y exocrina. Aunque con limitaciones, el ultrasonido endoscópico (USE) con elastografía (USE-E) y las pruebas endoscópicas de estimulación son las de mejor precisión diagnóstica en etapas tempranas de la enfermedad.<sup>1</sup>

Posiblemente la combinación de pruebas que proporcionen información estructural y funcional simultánea en pacientes con sospecha de PC sea mejor, pero existe poca información.

Se evaluó un protocolo de abordaje diagnóstico multimodal basado en USE-E, la prueba endoscópica de estimulación con secretina y evaluación de cambios dinámicos en el calibre del conducto pancreático principal (CPP)<sup>5</sup> en 29 pacientes con sospecha de PC con base en la presencia de 3-4 criterios de USE. Inmediatamente después de concluido el USE-E midiendo la razón de tensión (RT), se realizó la prueba endoscópica con secretina durante la cual se midió el diámetro del CPP (una dilatación del CPP  $\geq$  50% se consideró normal).

El estudio se completó en 28 casos. La concentración máxima de HCO<sub>3</sub> fue baja en 24 (85.7%) y la dilatación dinámica del CPP estuvo disminuida en 21 (75%). En 20 sujetos se observaron anomalías en los cuatro parámetros evaluados (3-4 criterios de PC por USE, USE-E anormal, HCO<sub>3</sub> bajo y pobre distensibilidad del CPP) apoyando el diagnóstico de PC. En cinco sólo se encontraron anomalías en tres parámetros (USE, USE-E, HCO<sub>3</sub> y/o distensibilidad del CPP) y en tres sólo USE-E fue anormal. Este abordaje multimodal proporciona información dinámica, morfológica y funcional simultánea que puede facilitar el diagnóstico de PC temprana.

## Tratamiento

Una de las complicaciones de la PC es la litiasis; cuando ésta ocurre dentro del conducto pancreático puede provocar dolor, por lo que su extracción endoscópica o quirúrgica es necesaria. Además de la mejora en los síntomas, se sugiere que la extracción de litos puede mejorar las funciones exocrinas y endocrinas en algunos casos, aunque los resultados no han sido definitivos.

La litotripsia extracorpórea (LEC) sola o en combinación con endoscopia ha demostrado mejorar la evolución de estos pacientes al facilitar la limpieza del CPP evitando la necesidad de intervenciones quirúrgicas.<sup>6</sup>

Un meta-análisis evaluó 27 estudios (n = 3,189 pacientes) sobre el papel de la LEC en el manejo de la PC calcificante. Se concluyó que la LEC es un método efectivo asociado con tasas elevadas de descompresión ductal, mejora la calidad de vida, alivia el dolor, reduce el uso de narcóticos y mejora la función exocrina.<sup>7,8</sup>

## Pancreatitis autoinmune

La pancreatitis autoinmune (PAI) es una forma de PC con características clínicas, histológicas y morfológicas particulares relacionada con una respuesta única al tratamiento con esteroides. Se considera una manifestación de la enfermedad sistémica asociada con IgG4. De acuerdo con sus características histológicas, serológicas, involucro a otros órganos e historia natural se han definido los subtipos de PAI 1 y 2.<sup>9</sup>

## Diagnóstico

El diagnóstico de PAI depende de hallazgos clínicos, serológicos, histológicos, imagen y respuesta a tratamiento con esteroides. La determinación de IgG4 sérica ha tenido un papel importante; sin embargo, su precisión diagnóstica varía según el punto de corte elegido. Esto se confirma en un estudio que comparó los niveles séricos de IgG4 entre pacientes con PAI (n = 32), PA (n = 90) y PC (n = 52).<sup>10</sup> Niveles de IgG4  $\geq$  140 mg/dl se observaron en 83% de PAI, 8% de PA y de 17% PC (p < 0.001), mientras que niveles > 280 mg/dl ocurrieron en 63% de PAI, 0% de PA y 6% de PC (p < 0.001). Así, los niveles elevados de IgG4 son frecuentes en PAI, pero no son exclusivos, pues elevaciones moderadas ocurren en PA y PC. Interesantemente, se encontraron niveles elevados (aunque normales) de IgG e IgE total en casos de PAI (principalmente en PAI negativas para IgG4) comparados con PA y PC. Estas inmunoglobulinas podrían contribuir a la diferenciación de PAI y otras patologías pancreáticas.

## Tratamiento

Un estudio evaluó la respuesta y tasas de recurrencia posterior a tratamiento con prednisona (PDN)<sup>11</sup> en 54 pacientes con PAI (44 tipo 1 y 8 tipo 2); 68% de los tipo 1 y 50% del tipo 2 recibieron tratamiento inicial con PDN oral. De éstos, cuatro pacientes tipo 1 no respondieron y 12 tuvieron recurrencia durante el seguimiento (media 577  $\pm$  799 días), mientras que sólo un caso del tipo 2 tuvo falla a tratamiento y permaneció recibiendo dosis bajas, sin recurrencia. Estos hallazgos sugieren que las PAI tipo 1 tiene mayor riesgo de recurrencia y requieren tratamientos más agresivos y prolongados.

Otro estudio<sup>12</sup> en 120 sujetos con PAI 1 y 2 sometidos a tratamiento con (19%) y sin (81%) azatioprina (AZA) encontró que las tasas de recurrencia disminuían significativamente después del uso de esta última (14 vs. 78%, p < 0.001), sin que se reportaran neoplasias durante el seguimiento (22 meses), pero tuvo que suspenderse en tres casos por efectos adversos (no especificados). Así, la AZA parece ser una opción terapéutica eficaz y segura en la prevención de recurrencias de PAI.

No existen parámetros que identifiquen a aquellos individuos con riesgo de recurrencia de PAI posterior al tratamiento con esteroides. Después de evaluar imágenes y niveles séricos de IgG4 en 24 pacientes con PAI antes y después de tratamiento con PDN oral (clasificados como recurrentes n = 8 y no recurrentes n = 16)<sup>13</sup> se encontró que el porcentaje de reducción de volumen pancreático observado en imagen posterior al tratamiento era significativamente menor en el grupo con recurrencia comparado con los no recurrentes (36.0 vs. 54.8%, p = 0.0039; RM 0.881; IC 95%: 0.770-1.135; p = 0.0012). Otras variables incluyendo variaciones de IgG4 séricas no fueron útiles. Así, una pobre o incipiente reducción de volumen pancreático durante el tratamiento de PAI puede identificar a pacientes que se beneficiarían de una terapia de PDN a largo plazo o de terapias alternas.

## Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este trabajo.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Ketwaroo GA, Freedman SD, Sheth S. Approach to patients with suspected chronic pancreatitis. A comprehensive review. *Pancreas* 2015; 44:173-180.
2. Pelaez-Luna M, Robles-Diaz G, Canizalez-Quinteros S, et al. PRSS1 and SPINK mutations in idiopathic chronic and recurrent acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20:11788-11792.
3. Palermo JJ, Lin TK, Jackson K, et al. Association of Genetic Mutations with Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis. Accepted abstracts DDW 2015 [CD-ROM]. Washington DC. DDW2015.
4. Uc A, Barth B, Bellin M, et al. Risk Factors and Disease Burden in Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis: Report from the INSPPIRE Consortium. Accepted abstracts DDW 2015 [CD-ROM]. Washington DC. DDW2015.
5. Dominguez-Munoz E, Lariño-Noia J, Alvarez-Castro A, et al. Endoscopic Ultrasound (EUS)-Based Multimodal Evaluation of the Pancreas for the Diagnosis of Early Chronic Pancreatitis (CP). Accepted abstracts DDW 2015 [CD-ROM]. Washington DC. DDW2015.
6. Ahmed AU, Pahlplatz JM, Nealon WH, et al. Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 3:CD007884.
7. Moole H, Jaeger AL, Bechtold ML, et al. A Meta-Analysis and Systematic Review: Success of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy in Chronic Calcific Pancreatitis Management. Accepted abstracts DDW 2015 [CD-ROM]. Washington DC. DDW2015.
8. Moole H, Jaeger AL, Bechtold ML, et al. Is There a Benefit in Exocrine and Endocrine Function with the Use of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy in Chronic Calcific Pancreatitis Management: A Meta-analysis and Systematic Review. Accepted abstracts DDW 2015 [CD-ROM]. Washington DC. DDW2015.
9. Hart PA, Zen Y, Chari ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2015. pii: S0016-5085(15)00342-X. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.010. [Epub ahead of print]
10. Buijs J, Cahen DL, Van heerde MJ, et al. Serum IgG4 in Acute, Chronic and Autoimmune Pancreatitis. Accepted abstracts DDW 2015 [CD-ROM]. Washington DC. DDW2015.
11. Blayney MJ, Irani S, Gluck M. Autoimmune Pancreatitis: Variable Response to First-Line Oral Steroid Treatment in 52 Patients at a Tertiary Referral Center. Accepted abstracts DDW 2015 [CD-ROM]. Washington DC. DDW2015.
12. De Pretis N, Amodio A, Campagnola P, et al. Azathioprine Maintenance Therapy to Prevent Relapses in Autoimmune Pancreatitis. Accepted abstracts DDW 2015 [CD-ROM]. Washington DC. DDW2015.
13. Ohno Y, Kumagi T, Yokota T, et al. Low Early Pancreatic Volume Reduction Predicts Relapse in Autoimmune Pancreatitis Patients Treated with Steroids. Accepted abstracts DDW 2015 [CD-ROM]. Washington DC. DDW2015.