

Pancreatitis autoinmune asociado a tiroiditis de Hashimoto y síndrome de Sjögren. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Andrea Sepúlveda N.¹, M. Victoria Rodríguez L.², Germana Sotomayor O.³ y Daniela Ávila O.⁴

Autoimmune pancreatitis associated with Hashimoto thyroiditis and Sjögren syndrome. Report of one case

Autoimmune pancreatitis is associated with other autoimmune illnesses, such as Sjögren syndrome, rheumatoid arthritis and Hashimoto thyroiditis. We report of a 53 years old woman presenting with upper gastrointestinal pain. An abdominal magnetic resonance imaging showed dilatation of the pancreatic duct and an image suggesting a periampular tumor. The patient was subjected to a pancreatoduodenectomy. The pathological study of the surgical piece was compatible with an autoimmune pancreatitis. The patient also had elevated TSH levels with positive anti-microsomal antibodies, suggesting a Hashimoto thyroiditis. Moreover a salivary gland scintigram was compatible with Sjögren syndrome.

Key words: Autoimmune pancreatitis, Hashimoto's thyroiditis, Sjögren's syndrome.

¹Departamentos de Endocrinología de Clínica Santa María, Santiago, Chile.

²Médico-Cirujano, Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

³Departamento Nefrología de Clínica Santa María, Santiago, Chile.

⁴Interna VII^o Medicina, Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

Los autores que autorizan la publicación de este manuscrito declaran no tener conflictos de interés involucrados en este trabajo. Trabajo sin apoyo financiero.

Recibido: 13 de diciembre de 2011

Aceptado: 13 de marzo de 2012

Correspondencia:

Dra. Andrea Sepúlveda Nida

Clínica Santa María.

Av. Santa María 0410

Teléfono: 02-9131008

Fax: 4613522

E-mail: easn5@yahoo.es

Introducción

El término "pancreatitis autoinmune" (PAI) fue usado por primera vez por Yoshida et al en 1995 para describir esta forma de pancreatitis crónica que posee singulares características, tanto clínicas, radiológicas, de laboratorio e histológicas¹. En general, es una enfermedad infrecuente y a pesar de que los reportes de casos han ido en aumento en los últimos 10 años, la prevalencia e incidencia global de la enfermedad todavía son desconocidas^{1,2}.

Habitualmente plantea un problema de diagnóstico diferencial con otras patologías de resolución quirúrgicas, su presentación es más frecuente de lo que se pensaba inicialmente y responde muy bien a tratamiento médico con corticoides³.

Asimismo, se ha evidenciado una fuerte asociación de esta enfermedad con otras enfermedades autoinmunes (AI). Sin embargo, son escasos los casos en que se presenta vinculada a Tiroiditis de Hashimoto, pese a ser esta última una enfermedad crónica autoinmune frecuente⁴.

A continuación se presenta el caso de una paciente que

se le diagnóstica una pancreatitis autoinmune de presentación pseudotumoral luego de ser intervenida quirúrgicamente, pesquizando de forma conjunta una tiroiditis crónica autoinmune asociado a un síndrome de Sjögren.

Caso clínico

Mujer de 53 años, dueña de restaurante, con antecedentes de síndrome intestino irritable refractaria a tratamiento con antiespasmódico y ansiolítico. Consultó en nuestro servicio de urgencia por dolor abdominal de intensidad creciente, de 20 días de evolución, de ubicación epigástrico irradiado a hipocostado derecho, de tipo cólico, no transfixiante, asociado a meteorismo y constipación sin respuesta a antiespasmódico y laxantes. Sin baja de peso en los últimos meses. No describe náuseas, vómitos ni diarrea. Al examen físico presentaba sólo dolor en abdomen a la palpación. Se indica proquinético y anticolinérgico. Vuelve a consultar a los 2 días por aumento de intensidad y persistencia del cuadro, dolor se irradia a dorso y la despierta en la noche. Al examen físico destaca

Caso Clínico

dolor en epigastrio a la palpación superficial, sin signos de irritación peritoneal, con ruidos hidroaéreos presentes. De los exámenes de laboratorio las pruebas hepáticas, amilasa, lipasa y anticuerpos antiendomisio se encontraban normales. La ecografía abdominal destaca dilatación del conducto pancreático principal en todo su trayecto. Se completa estudio de forma ambulatoria con Resonancia nuclear magnética, scanner abdominal y Colangiopancreatografía Endoscópica Retrógrada, donde se confirma dilatación del conducto pancreático a nivel de cuerpo y cabeza del páncreas, revelando una pequeña formación hipointensa, de 10 mm de diámetro, en toda la región de la segunda porción del duodeno rodeando el tercio distal del conducto pancreático principal, que impresiona obstruir la desembocadura de éste, sugerente de un tumor periampular.

Se hospitaliza para resolución quirúrgica del tumor periampular, realizándose pancreatoduodenectomía con gastrectomía parcial y colecistectomía, más linfadenectomía lumboaórtica. Durante la resección de la región pancreatoduodenal la paciente presenta crisis hipertensivas persistentes que cede con hipotensores y con el retiro de la pieza operada, la que se envía a estudio histopatológico donde resultado de biopsia rápida es negativa para tumor maligno.

En su 3° día post operatorio evoluciona con poliuria (mayor de 5.000 cc/día) asociado a taquicardia e hipertensión (presiones arteriales en promedio 155/95 mm de Hg), hipokalemia (K^+ 3,3 mEq/l) e hiponatremia (Na^+ 133 mEq/l), se decide restringir volumen y se maneja hipertensión con Captopril.

La biopsia describe: pancreatitis crónica multifocal, con áreas de atrofia pseudonodular que presenta dilatación de los conductos con pancreatitis crónica esclerosante, con infiltración linfoplasmocitaria, sin evidencia de tumor pancreático maligno, que resulta ser compatible con pancreatitis autoinmune. Nota: La foto de la biopsia no se está disponible para ser presentada en este artículo.

Se realiza estudio inmunológico donde se destaca: Ig G 1.129 mg/dl (< 1.000 mg/dl), IgG4 2,95 mg/dl (< 2 mg/dl), anticuerpos antinucleares positivo (1/320 patrón moteado), resultados que son sugerentes de una pancreatitis autoinmune. Se solicita TSH la que resulta elevada (15,7 μ UI/ml), T4L 0,72 ng/dl (0,86-1,8 ng/dl) anticuerpos antimicrosomales positivo (4 veces sobre valor normal) y se diagnostica una tiroiditis de Hashimoto con hipotiroidismo clínico. Se realiza cintigrama de glándulas salivales que resulta compatible con síndrome de Sjögren, con resto del estudio normal.

Al evolucionar en buenas condiciones generales, se da de alta luego de 12 días de hospitalización, con levotiroxina 75 μ g/día y terapia hipotensora.

Discusión

La pancreatitis autoinmune es un tipo de pancreatitis crónica que se describe como un proceso inflamatorio autoinmune donde existe una severa infiltración linfoplasmocitaria con abundantes células IgG4 positivas y fibrosis asociada,

evolucionando a una insuficiencia del órgano^{3,4}. Es una enfermedad poco frecuente, siendo causa de un 6% de las pancreatitis crónicas. Su etiología es desconocida y poco es lo que se conoce sobre su patogénesis⁵.

La edad de presentación es variable, siendo más común en los pacientes mayores a 50 años y ocurre en ambos sexos, siendo dos veces más común en hombres que en mujeres⁶.

Los pacientes con PAI presentan manifestaciones clínicas, de laboratorio, histológicas y de imagen particulares: sintomatología leve e inespecífica, aumento de los niveles séricos de gammaglobulina, presencia de diferentes autoanticuerpos, aumento variable del tamaño del páncreas, estrechamiento irregular del conducto pancreático principal (ocasionalmente del colédoco) y finalmente una buena respuesta al tratamiento con corticosteroides^{3,6-9}.

La forma de presentación más frecuente es la de una masa pancreática inflamatoria pseudotumoral bien localizada que se ubica principalmente en la cabeza del páncreas¹⁰. En el scanner de abdomen el compromiso pancreático focal típicamente aparece como una masa con hipo o isoatenuación, la que junto al hallazgo de estenosis difusas o segmentaria del conducto pancreático principal es altamente sugerente de pancreatitis autoinmune^{10,11}. La importancia clínica de esta enfermedad radica en que con frecuencia plantea un problema de diagnóstico diferencial con el cáncer de páncreas, pero que a diferencia de éste, responde a corticosteroides, los que inducen una rápida y sostenida resolución de las lesiones pancreáticas, pudiendo evitarse la morbimortalidad de la cirugía^{3,10}. En el año 2006 Chari y cols exponen los criterios de la Clínica Mayo, introduciendo 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 terapéutica¹². La prevalencia del tratamiento médico oscila entre 2 y 8% de todos los pacientes con pancreatitis crónica¹³, siendo la prevalencia en series quirúrgicas de un 26%^{14,15}. La disparidad encontrada en la incidencia reside principalmente en que las series quirúrgicas encuentran un mayor número de ellas debido al material obtenido para estudio histopatológico durante los procedimientos quirúrgicos¹⁶. El caso presentado se interpretó como un cáncer de páncreas intervenido quirúrgicamente, donde la histología aporta el diagnóstico definitivo, descartando la neoplasia.

En el estudio de laboratorio, la hipergammaglobulinemia es frecuente en pancreatitis autoinmune, especialmente a expensas de la subclase G4 de Inmunoglobulina (IgG4), que es un marcador sensible y específico de esta entidad^{8,13}, encontrándose alterado en este caso. Hamano y cols en 2001 constatan por primera vez que sólo la fracción 4 de las IgG séricas estaba elevada en la pancreatitis autoinmune, al contrario que en otras afecciones, donde puede plantearse un problema de diagnóstico diferencial con el cáncer de páncreas¹⁷. A partir de los hallazgos de Hamano y cols, el aumento de la IgG4 sérica ha sido considerado como el principal marcador biológico de la pancreatitis autoinmune; no obstante, el aumento

de IgG4 no es totalmente específico de la pancreatitis autoinmune, ya que se ha encontrado elevada también en la dermatitis atópica, pénfigo, asma, parasitosis como la filariosis¹⁷.

Una de las características frecuentemente reseñada es la asociación a otras afecciones autoinmunes en el 60 al 80% de los casos, pero se debe tener en consideración que las enfermedades AI pueden manifestarse tardíamente en pacientes con diagnóstico inicial de PAI¹⁰. Las principales asociaciones descritas son con: colangitis esclerosante, síndrome de Sjögren, diabetes mellitus y colitis ulcerosa¹⁸. La PAI asociada al Síndrome Sjögren ocurre más frecuentemente en mujeres. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que mecanismos autoinmunes podrían estar relacionados en la patogénesis de algunos pacientes con pancreatitis.

Por lo demás, en muy pocos casos se ha asociado tiroiditis de Hashimoto a pancreatitis autoinmune, siendo la primera una enfermedad crónica relativamente frecuente en el que intervienen factores autoinmunitarios¹⁹. El único caso anteriormente descrito, es un estudio recientemente publicado de autores franceses en que estudiaron casos de pancreatitis autoinmune, de estos casos, cinco se asociaban a colitis ulcerosa, dos a colangitis esclerosante, un caso de enfermedad de Basedow Graves, otro síndrome de Sjögren y otro a tiroiditis de Hashimoto⁴.

En definitiva, cuando los síntomas y signos correspondientes a varias enfermedades se asocian, es el médico el que debe discernir si es el azar el que hace que varias patologías confluyan en un mismo paciente o existe un común origen etiopatogénico responsable de estas asociaciones.

Referencias bibliográficas

- Pearson R, Longnecker D, Chari S, Smyrk T, Okazaki K, Frulloni L, et al. 2003. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas* 27: 1-13.
- Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. 1995. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality: proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 40: 1561-1568.
- Beristain JL, Sabater L, Calatayud A, Calvete J, Rausell M, Lledó S, et al. 2008. Pancreatitis autoinmune: pseudotumor inflamatorio, afectación multifocal, hipertensión portal y evolución a largo plazo. *Rev Esp Enferm Dig* 100 (10): 652-658.
- Pezzilli R, Fantini L. 2005. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: Clinical and histological assessment. *JOP* 6: 609-611.
- Notohara K, Burgart L, Yadav D, Chari S, Smyrk T. 2003. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 27: 1119-1127.
- Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. 2006. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 355 (25): 2670-2676.
- Pezzilli R, Corinaldesi R. 2004. IgG4 as a serological marker of autoimmune pancreatitis: The latest news *JOP* 5: 531-533.
- Aparisi L, Farre A, Gómez-Cambronero L, Martínez J, De las Heras G, Corts J, et al. 2005. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gut* 54 (5): 703-709.
- Deshpande V, Chicano S, Finkelberg D, Selig M, Mino-kenudson M, Brugge W, et al. 2006. Autoimmune pancreatitis: A systemic immune complex mediated disease. *Am J Surg Pathol* 30: 1537-1545.
- Muñoz S, Mancilla C, Moyano L, Castillo C, Rossi R, Brahm J, et al. 2010. Autoimmune pancreatitis: Report of 10 cases. *Rev Med Chile* 138(3): 295-302.
- Wakabayashi T, Kawaura Y, Satomura Y, Fujii T, Yoshiharu M, Okai T, et al. 2002. Clinical study of chronic pancreatitis with focal irregular narrowing of the main pancreatic duct and mass formation: Comparison with chronic pancreatitis showing diffuse irregular narrowing of the main pancreatic duct. *Pancreas* 25: 283-289.
- Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, et al. 2006. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: The Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4: 1010-1016.
- Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, et al. 2007. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 102: 1646-1653.
- Yadav D, Notahara K, Smyrk TC, Clain JE, Pearson RK, Farnell MB, et al. 2003. Idiopathic tumefactive chronic pancreatitis: clinical profile, histology, and natural history after resection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 1: 129-135.
- Zamboni G, Lüttges J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P, et al. 2004. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchow Arch* 445: 552-563.
- Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, et al. 2006. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 41: 626-631.
- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. 2001. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis *N Engl J Med* 344: 732-738.
- Uchiyama-tanaka Y, Mori Y, Kimura T, Sonomura K, Umemura S, Kishimoto N, et al. 2004. Acute tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune-related pancreatitis. *Am J Kidney Dis* 43: 18-25.
- Merino J, Fernández L, Teruel J, Valer P, Moreira V, Arambarri M, et al. 2004. Nefropatía membranosa asociada a tiroiditis, pancreatitis crónica e insuficiencia suprarrenal de etiología inmune. *Nefrología* 24: 376-379.