

Pancreatite autoimune

JOSÉ GALVÃO-ALVES

Chefe da 18ª Enfermaria do Hospital Geral da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro — Serviço de Clínica Médica. Professor titular de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques. Professor titular de Pós-graduação em Gastroenterologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Membro titular da Academia Nacional de Medicina. Presidente da Federação Brasileira de Gastroenterologia (2010-2012). Professor de Clínica Médica da Uni-FOA — Universidade da Fundação Oswaldo Aranha.

MARTA CARVALHO GALVÃO

Professora de Radiologia da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques — FTESM. Professora mestre responsável do Curso de Radiologia da UniFOA — Universidade da Fundação Oswaldo Aranha. Professora da UGF — Universidade Gama Filho. Radiologista do Hospital Federal da Lagoa, RJ.

Resumo

Pancreatite autoimune é uma entidade caracterizada por processo inflamatório autoimune, no qual há proeminente infiltrado linfocitário associado à fibrose do pâncreas, com disfunção orgânica. Nas últimas quatro décadas, várias descrições morfológicas foram propostas para caracterizar a doença. Recentemente, o termo pancreatite autoimune se tornou largamente aceito, embora, aparentemente, a pancreatite autoimune seja uma doença heterogênea.

Summary

Autoimmune pancreatitis is a entity characterized by an autoimmune inflammatory process where there is an outstanding lymphocytic infiltrated associated with fibrosis of pancreas with organic dysfunction. The last four decades, many morphological descriptions have been proposed in order to characterized the disease. Recently, autoimmune pancreatitis term became widely accepted, however, autoimmune pancreatitis is a heterogeneous disease.

Introdução

Embora referida por Sarles e colaboradores (1) em 1961, foi somente em 1995 que a doença pancreática crônica de etiologia indeterminada, cujo componente fibroinflamatório é rico em células linfoplasmocitárias, foi denominada por Yoshida e colaboradores (2) como pancreatite autoimune (PAI), adquirindo finalmente identidade própria e terminologia mundialmente aceita.

Em 2006, Chari, da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia da Mayo Clinic (3), definiu pancreatite autoimune como "doença fibroinflamatória sistêmica, que afeta não somente o pâncreas, mas também outros órgãos, incluindo ductos biliares, glândulas salivares, retroperitônio e nódulos linfáticos. Os órgãos afetados têm um infiltrado linfoplasmocitário rico em células positivas para IgG4

e este processo inflamatório responde à corticoterapia".

Estudos recentes classificam a pancreatite autoimune em dois subtipos, de acordo com características histopatológicas e fenótipo clínico. Dentro deste contexto definem-se a pancreatite esclerosante linfoplasmocitária (tipo I) e a pancreatite ducto-central idiopática, ou pancreatite com lesão granulocítica (tipo II). Embora ambas se apresentem clinicamente indistinguíveis, são distintas quanto à demografia, sorologia, envolvimento de outros órgãos e recidiva. Enquanto a pancreatite linfoplasmocitária está associada a elevações nos títulos de autoanticorpos inespecíficos e IgG4, a forma idiopática não se relaciona com marcadores sorológicos definitivos.

Esta definição atual nos parece mais abrangente e coloca a PAI no contexto de

Unitermos: Pancreatite autoimune; diagnóstico; tratamento.

Keywords: Autoimmune pancreatitis; diagnosis; treatment.

um grupo de condições que podem se manifestar de forma isolada no pâncreas ou sistemicamente (4).

A distinção entre a pancreatite autoimune e as demais pancreatopatias, em especial a PC alcoólica, malignidade do pâncreas e das vias biliares, é fundamental, visto que quando a etiologia é autoimune a terapia medicamentosa, se iniciada em tempo hábil, é capaz de reverter as alterações morfológicas e funcionais desencadeadas pela doença.

Definição

Pancreatite autoimune é uma entidade caracterizada por um processo inflamatório autoimune, no qual há proeminente infiltrado linfocitário associado à fibrose do pâncreas, causando disfunção orgânica. Nas últimas quatro décadas, várias descrições morfológicas foram propostas para caracterizar esta doença: pancreatite crônica não alcoólica ducto destrutiva, pancreatite esclerosante linfoplasmocitária com colangite, pancreatite crônica esclerosante, pancreatite pseudotumoral e pancreatite crônica ducto estenosante. Recentemente, o termo pancreatite autoimune se tornou largamente aceito, embora, aparentemente, a pancreatite autoimune seja uma doença heterogênea.

Segundo o consenso japonês de 2010 (5), pancreatite autoimune é definida como uma forma única de pancreatite que apresenta o envolvimento de mecanismos autoimunes, como hipergamaglobulinemia, elevação dos níveis séricos de IgG, principalmente IgG4, ou presença de autoanticorpos e uma resposta eficaz à terapia com corticosteroides.

O termo pancreatite autoimune compreende dois subtipos: tipo 1 e tipo 2. A PAI tipo 1 é a manifestação pancreática de uma doença sistêmica fibroinflamatória — a doença sistêmica IgG4 associada. A PAI tipo 2 é um distúrbio específico do pâncreas (Quadro 1) (6).

A doença sistêmica IgG4 (DS-IgG4) associada é uma condição fibroinflamatória sistêmica que afeta múltiplos órgãos, principalmente o pâncreas, ductos biliares, glândulas salivares, retroperitônio, rins e linfonodos. É caracterizada por elevação da IgG4 sérica e um denso infiltrado linfoplasmocitário rico em células positivas para IgG4 e fibrose intensas (6). O processo inflamatório responde à

terapia com esteroides, embora a fibrose possa levar a dano permanente ao órgão.

As manifestações da DS-IgG4 em órgãos individuais têm diferentes denominações (Quadro 2) (6, 7).

O diagnóstico da pancreatite IgG4 associada normalmente é feito com base em critérios clínicos, laboratoriais, de imagem e em características histológicas. Estes critérios foram submetidos a várias mudanças e variam de um continente para outro. No entanto, o diagnóstico é quase sempre baseado no achado de aumento do número de células IgG4 positivas associado a achados histológicos. A resposta aos corticosteroides pode ajudar a estabelecer o diagnóstico quando amostras de tecido não estão disponíveis (Quadro 3).

Epidemiologia

A pancreatite autoimune é rara. Apesar do aumento do número de relatos de PAI na bibliografia médica nos últimos 10 anos, o número total de pacientes ainda permanece pequeno, e a real prevalência e incidência permanecem indeterminadas. Três séries reportaram prevalência da pancreatite autoimune entre 5% e 6% de todos os pacientes com pancreatite crônica. De acordo com a única série dos EUA, 11% dos pacientes com pancreatite crônica receberam o diagnóstico de pancreatite autoimune baseado nos achados histológicos. Os estigmas clínicos ou bioquímicos de autoimunidade estão presentes em 40% dos pacientes com pancreatite idiopática. A PAI ocorre em ambos os sexos, mas é duas vezes mais comum em homens do que em mulheres e acomete uma larga faixa etária, embora seja mais prevalente acima de 50 anos (9-12).

Diagnóstico

As características clínicas da pancreatite autoimune são inespecíficas e se assemelham-se às das demais pancreatopatias, inclusive tumores pancreáticos, porém a dor abdominal intensa e a apresentação sob a forma de pancreatite aguda são incomuns. Alguns pacientes evoluem de modo assintomático, sendo a forma de apresentação mais característica a icterícia indolor, em decorrência de obstrução do ducto biliar comum em sua porção intrapancreática, pelo processo

Pontos-chave:

> Segundo o consenso japonês de 2010, a pancreatite autoimune é definida como uma forma única de pancreatite;

> Apresenta o envolvimento de mecanismos autoimunes, como hipergamaglobulinemia e elevação dos níveis séricos de IgG, principalmente IgG4;

> O termo pancreatite autoimune compreende dois subtipos: tipo 1 e tipo 2.

QUADRO 1: Diferenças entre PAI tipo 1 e tipo 2 (6)

	Tipo 1 (N = 78)	Tipo 2 (N = 19)	Valor de p
Idade (anos) ± DP	61,8 ± 14,2	47,7 ± 18,8	< 0,0001
Gênero (M/F)	60/18	14/5	0,48
Apresentação (PA/outros)	12/66	6/13	0,18
Imagem			0,049
	Edema difuso	31 (40%)	3 (16%)
	Outras características	47 (60%)	16 (84%)
Elevação IgG4 (> 140mg/dl)	47/59 (80%)	1/6 (17%)	0,004
Envolvimento de outros órgãos	47 (60%)	0	< 0,0001
Doença inflamatória intestinal	5 (6%)	3 (16%)	0,37

QUADRO 2: Denominação da DS-IgG4 nos diversos órgãos

Pâncreas	Pancreatite autoimune
Dutos biliares	Colangite associada à IgG4
Glândulas salivares	Sialoadenite esclerosante crônica Tumor de Kuttner Doença de Mikulicz (exocrinopatia plasmática associada à IgG4)
Retroperitônio	Periaortite crônica Fibrose retroperitoneal idiopática
Rins	Nefropatia na DS-IgG4
Órbita	Pseudolinfoma associado à IgG4

QUADRO 3: Critérios definidores de PAI — Mayo Clinic (adaptado) (8)**Cinco características cardinais de PAI HISORT****Histologia**

Pancreatite esclerosante linfoplasmocitária e células IgG4+

Imagem

Típica: (50%) — aumento glandular tipo salsicha, ganho tardio

Indeterminada: aumento glandular focal, "normal"

Atípica: massa de baixa densidade/Wirsung dilatado

Sorologia

IgG4 sérica elevada (75%)

Outros órgãos envolvidos

Especialmente estenoses biliares, fibrose retroperitoneal, envolvimento de glândulas salivares (50%-67%)

Resposta à terapia com esteroides (~ 100%)

inflamatório periductal. Determinar se coexistem outras doenças autoimunes, conforme citado anteriormente, é fundamental, considerando que alguns autores propõem que essa associação ocorra em até 50% dos pacientes (12).

Várias lesões extrapancreáticas são relacionadas como associadas à PAI tipo 1. Dentre estas há uma relação próxima com lesão nas glândulas salivares e lacrimais, linfadenopatia

hilar, pneumonite intersticial, fibrose retroperitoneal e nefrite tubulointersticial.

As lesões extrapancreáticas podem aparecer sincrônica ou metacronicamente com as lesões pancreáticas, compartilhando a mesma condição patológica e demonstrando resposta favorável à terapia com corticosteroide; essas características indicam uma base fisiopatológica comum (13).

Pancreatite autoimune é frequentemente associada às disfunções exócrina e endócrina (diabetes mellitus) do pâncreas, sendo os índices de ocorrência de cerca 80% e 70%, respectivamente. A patogênese da disfunção exócrina consiste na diminuição da secreção das enzimas pancreáticas associadas ao pronunciado colapso das células acinares, causado pela infiltração de plasmócitos e fibrose, e à obstrução do fluxo do suco pancreático, resultantes do infiltrado inflamatório ao redor dos ductos pancreáticos, com consequente estreitamento dos mesmos. Diferentemente, o mecanismo patogênico do diabetes mellitus é afetado pelos seguintes transtornos: obstrução do fluxo sanguíneo das glândulas endócrinas (ilhotas de Langerhans) associada com a fibrose das glândulas exócrinas e dano às ilhotas, devido à propagação da inflamação. Entretanto, futuros estudos serão necessários (Quadro 4) (12).

QUADRO 4: Pancreatite autoimune — lesões extrapancreáticas

38 pacientes (M = 23/F = 15); idade média: 60 anos

Diabetes mellitus	19	50%
Colangite esclerosante	10	26%
Artrite reumatoide	6	23%
Sialoadenite esclerosante	5	16%
Fibrose retroperitoneal	4	11%
Tireoidite crônica	2	5%

Fonte: *Ann. Inter. Med.*, 44: 215-1223, 2005.

Crítérios clinicopatológicos têm sido propostos para o diagnóstico da pancreatite autoimune, e incluem: níveis plasmáticos elevados de IgG, em especial IgG4 e gamaglobulina, anticorpo antinuclear positivo, aumento difuso do pâncreas (visto em método de imagem), estreitamento difuso irregular do Wirsung à colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER), alterações fibróticas com infiltrado linfoplasmocitário à histopatologia e resposta satisfatória à corticoterapia (4).

Embora não haja um marcador bioquímico específico da doença, elevações séricas das enzimas pancreáticas, biliares e bilirrubina são comumente observadas na pancreatite autoimune. Níveis séricos de IgG4 têm alto valor diagnóstico com momento soroló-

gico único entre todos os disponíveis, porém não é específico da doença. A combinação de anticorpos não específicos, como IgG sérica, anticorpo antinuclear (FAN) ou fator reumatoide, mostra sensibilidade e especificidade equivalentes à da IgG4 (4, 14). Relatos têm demonstrado alta frequência de autoanticorpos, como antianidrase carbônica II e antilactoferrina, em pacientes com PAI, embora geralmente eles não possam ser testados. Ressaltamos a importância do aumento do nível sérico de IgG4 como um método de alto valor diagnóstico, pois apresenta sensibilidade de 80% e especificidade de 98% na diferenciação com o câncer pancreático (Quadro 5).

QUADRO 5: Pancreatite autoimune — sintomas clínicos e alterações laboratoriais

Sintomas clínicos

Sintomas abdominais discretos
Icterícia obstrutiva
Outras doenças associadas

Alterações laboratoriais

Enzimas pancreáticas elevadas
Enzimas biliares
Hipergamaglobulinemia
IgG4 elevada
ANA e outros

Como método de avaliação inicial, a ultrassonografia abdominal pode apresentar alargamento de baixa ecogenicidade local ou difuso do pâncreas. Um pâncreas alargado difusamente é chamado de “pâncreas em salsicha” (15, 16).

À CPER observa-se caracteristicamente na pancreatite autoimune, o estreitamento difuso irregular do ducto pancreático principal, que pode estar associado à estenose do ducto biliar, alteração reversível após a corticoterapia (17, 18).

Histologicamente, verifica-se que a estenose ductal deve-se a intenso infiltrado celular linfoplasmocitário periductal, composto predominantemente por linfócitos do tipo T. Acomete ductos de médio e grande calibre, sendo o Wirsung o principal envolvido. O processo inflamatório leva à fibrose periductal, com consequente obliteração e, ocasionalmente, destruição completa do ducto (Quadro 6) (18). Observa-se também fibrose do tecido acinar na lesão ductal. É de funda-

Pontos-chave:

> Pancreatite autoimune é frequentemente associada à disfunção exócrina e endócrina (diabetes mellitus) do pâncreas.;

> O índice de ocorrência de cerca 80% a 70%, respectivamente;

> A patogênese da disfunção exócrina consiste na diminuição da secreção das enzimas pancreáticas.

QUADRO 6: Pancreatite autoimune — histopatologia

Alterações fibróticas
 Infiltração de linfócitos e plasmócitos
 ↑ Em torno do ducto pancreático
 Atrofia acinar
 Flebite obliterante
 — em torno do pâncreas
 — veia porta

mental importância determinar se tais lesões estão presentes, já que na PC alcoólica elas não ocorrem, permitindo diagnóstico diferencial entre essas duas entidades clínicas. Além disso, observam-se infiltrados de células plasmáticas IgG4 positivas nas lesões. Não há, contudo, consenso estabelecido de quantos ou qual percentual de plasmócitos IgG4 positivos devem ser observados para o diagnóstico da PAI.

Alguns estudos foram realizados para pesquisar a possibilidade de se distinguir, através de métodos de imagem, a pancreatite autoimune (PAI) de outras pancreatopatias que se assemelhem clinicamente a ela. Proccacci e colaboradores descreveram que a sensibilidade e a especificidade da tomografia computadorizada (TC) do abdome no diagnóstico da pancreatite autoimune são de 86% e 95%, respectivamente (15, 16). Os valores preditivos positivos e negativos do método são de, respectivamente, 89% e 93%. Concluiu-se que o diagnóstico correto foi alcançado em 92,5% dos 27 pacientes estudados e, portanto, considera-se a TC abdominal o método de imagem de escolha na avaliação do pâncreas e no diagnóstico da pancreatite autoimune, para diferenciá-la das outras formas de doença pancreática. As alterações visibilizadas na TC são altamente sugestivas de pancreatite autoimune (Quadro 7). Observa-se aumento difuso do pâncreas, que se encontra hipodenso quando comparado ao fígado e ao baço. Na fase tardia da captação do contraste, visibiliza-se a

QUADRO 7: Pancreatite autoimune — imagem pancreática

Pâncreas difusamente aumentado
Sausage-like
 Cápsula anelar
 Estreitamento segmentar ou difuso
 (ducto pancreático principal)

imagem típica de uma área hipodensa com hipercaptação periférica, localizada em torno do pâncreas. A essa imagem com aspecto típico dá-se o nome de captação em anel, e deve corresponder ao processo fibroinflamatório que acomete os tecidos peripancreáticos, e aos quais os autores conferem uma especificidade na doença.

Com o advento da ecoendoscopia, se tem evoluído nas biopsias não cirúrgicas do pâncreas, e isto certamente nos possibilitará diagnosticar e estudar as pancreatites autoimunes de forma mais adequada.

Pacientes submetidos ao Pet-Scan na PAI apresentam acumulação de Ga-67 (gálio) e FDG (fluorine-18) no pâncreas e nas lesões extrapancreáticas, que desaparece rapidamente após tratamento com esteroide, podendo ser usado no diagnóstico da doença.

Terapêutica (3-5)

A terapia esteroide parece ser um tratamento padrão para a pancreatite autoimune (PAI), embora alguns portadores de PAI melhorem espontaneamente. As indicações para tratamento com esteroides nestes pacientes são sintomas como icterícia obstrutiva, dor abdominal e dor nas costas, e a presença de lesões sintomáticas extrapancreáticas. Antes da terapia com esteroides, os pacientes com icterícia obstrutiva devem ser submetidos à drenagem biliar, e a glicemia deve ser controlada em pacientes com diabetes *mellitus*. A dose inicial recomendada de prednisolona para indução da remissão é de 0,6mg/kg/dia, que deve ser administrada por duas a quatro semanas, sendo diminuída de 5mg a cada uma ou duas semanas, com base nas alterações das manifestações clínicas, exames bioquímicos do sangue (como enzimas hepáticas e níveis de IgG ou IgG4) e repetidos achados de imagem (USG, TC, CRNM, CPRE, etc.). A dose é reduzida para uma dose de manutenção (2,5 a 5mg/dia) durante um período de dois a três meses.

A terapia esteroide deve ser interrompida com base na atividade da doença em cada caso. A suspensão da terapia de manutenção deve ser planejada com antecedência mínima de três anos nos casos com melhora radiológica e sorológica. Uma nova administração de esteroides é eficaz para tratar recidivas da PAI. Naqueles em que a recorrência se dá após dois esquemas

A terapia esteroide parece ser um tratamento padrão para a pancreatite autoimune (PAI), embora alguns pacientes PAI melhorem espontaneamente. As indicações para tratamento com esteroides nestes pacientes são sintomas como icterícia obstrutiva, dor abdominal e dor nas costas, e a presença de lesões sintomáticas extrapancreáticas.

completos de corticosteroides, optamos pela introdução de agentes imunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina), a exemplo do que se adota na hepatite autoimune (4).

O prognóstico da PAI parece ser bom em curto prazo com a terapia esteroide. Não está claro se os resultados em longo prazo são bons, porque existem muitos fatores desconhecidos, tais como recaída, disfunção pancreática exócrina e endócrina e malignidade associada.

Conclusão

Em pacientes com quadro de dor abdominal de pequena intensidade, icterícia obstrutiva com massa na cabeça do pâncreas, ausência de fatores etiológicos outros para pancreatite aguda, pancreatite crônica e câncer de pâncreas, deve-se investigar a possibilidade de PAI.

Referências

1. SARLES, H.; SARLES, J.C. & MURATORE, R. — Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas — An autonomous pancreatic disease? *Am. J. Dig. Dis.*, 6: 688-98, 1961.
2. YOSHIDA, K.; TOKI, F. et al. — Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.*, 40: 1561-8, 1995.
3. CHARI, S.T. — Current concepts in the treatment of autoimmune pancreatitis. *J. Pancreas*, 8(1): 1-3, 2007.
4. CHARI, S.T. & HART, P.A. — Autoimmune pancreatitis. *Am. Soc. Gastroint. Endosc.*, 3(4): 1-15, 2013.
5. OKASAKI, K.; KAWA, S. et al. — Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J. Gastroenterol.*, 45: 249-65, 2010.
6. CHARI, S.T.; KLOEPEL, G. et al. — Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: The Honolulu Consensus Document. *Pancreas*, 39: 549-54, 2010.
7. SACKI, T.; SAITO, A. et al. — Lymphoplasmacytic infiltration of multiple organs with immunoreactivity for IgG4: IgG4 — related systemic disease. *Intern. Med.*, 45: 163-7, 2006.
8. CHARI, S.T.; SMYRK, T.C. et al. — Diagnosis of autoimmune pancreatitis: The Mayo Clinic experience. *Clin. Gastroent. Hepatol.*, 4: 1010-6, 2006.
9. ETEMAD, B. & WHITCOMB, D.C. — Chronic pancreatitis: Diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*, 120: 686-707, 2001.
10. FINKELLER, D.L.; SAHANI, D. et al. — Autoimmune pancreatitis. *N. Engl. J. Med.*, 355(25): 2670-6, 2006.

Obs.: As oito referências restantes que compõem este artigo se encontram na Redação, à disposição dos interessados.

Endereço para correspondência:

José Galvão-Alves
Rua Real Grandeza, 108/Sl. 123
— Botafogo
22281-034
Rio de Janeiro-RJ
jgalvaorj@terra.com.br

www.def.com.br

**Consulta fácil,
dinâmica e
atualizada.**

Um produto da Editora de Publicações Científicas Ltda.