

Pancreatite autoimune e diagnóstico diferencial com a neoplasia do pâncreas: A propósito de um caso clínico.

Autoimmune pancreatitis and differential diagnosis with neoplasm of the pancreas: Based on a clinical case.

Juliana Oliveira^{1*}, Gorete Jorge², António Milheiro², Francisco Castro Sousa³

RESUMO | A Pancreatite Auto-imune (PAI) é um tipo de pancreatite crónica caracterizada, histologicamente, por um infiltrado linfoplasmocitário e fibrose periductal. O quadro clínico pode mimetizar um carcinoma da cabeça do pâncreas, principalmente nos casos de doença céfálica, sendo caracterizado por icterícia obstrutiva, dor abdominal e perda ponderal. Esta entidade clínica pode estar associada a outras doenças auto-imunes e o diagnóstico tem por base os critérios diagnósticos sugeridos pela Clínica Mayo e pela Sociedade Japonesa do Pâncreas, em que associam as características histológicas e radiológicas à elevação da IgG4 e à resposta ao tratamento com corticóides.

Apresentamos um caso clínico de uma doente submetida a Duodenopancreatectomia céfálica, devido a um diagnóstico pré-operatório (clínico e radiológico) de carcinoma da cabeça do pâncreas. O estudo anatomo-patológico revelou tratar-se de uma pancreatite linfoplasmocitária e o estudo imunológico posterior corroborou o diagnóstico de Pancreatite Auto Imune.

Este artigo tem como objectivo alertar para o diagnóstico diferencial com o carcinoma da cabeça do pâncreas; de modo a evitar a realização de uma intervenção com taxas de morbilidade e mortalidade relevantes numa entidade nosológica sensível à terapêutica com corticóides. *GE-J Port-Gastroenterol 2012;19:42-46.*

PALAVRAS-CHAVE: Pancreatite autoimune, carcinoma da cabeça do pâncreas, icterícia obstrutiva, infiltrado linfoplasmocitário, IgG4, duodenopancreatectomia céfálica.

Abstract | The Autoimmune pancreatitis (AIP) is a type of chronic pancreatitis characterized histologically by a lym-

phoplasmocytic infiltration and periductal fibrosis. The clinical presentation may mimic a carcinoma of the head of the pancreas, especially in cases of cephalic disease, characterized by obstructive jaundice, abdominal pain and weight loss. This clinical entity may be associated with other autoimmune diseases and the diagnosis is based on the diagnostic criteria suggested by Mayo Clinic and the Japanese Society of the Pancreas, which associate the histological and radiological features to the increase in IgG4 and response to treatment with corticosteroids.

We present a case report of a patient who underwent a cephalic pancreatoduodenectomy, due to a preoperative diagnosis (clinical and radiological) of carcinoma of the head of the pancreas. The pathological study revealed that it was a lymphoplasmocytic pancreatitis and immunological study later confirmed the diagnosis of Auto Immune Pancreatitis.

This article aims to raise awareness for the differential diagnosis with carcinoma of the head of the pancreas, to avoid performing a surgery with relevant morbidity and mortality rates in a disease sensitive to treatment with corticosteroids. *GE-J Port-Gastroenterol 2012;19:42-46.*

KEY-WORDS: Autoimmune pancreatitis, carcinoma of the head of the pancreas, obstructive jaundice, lymphoplasmocytic infiltration, IgG4, cephalic pancreatoduodenectomy.

INTRODUÇÃO

A Pancreatite autoimune (PAI) é um tipo de pancreatite crónica também designada como pancreatite esclerosante linfoplasmocitária, pancreatite esclerosante, pancreatite inflamatória primária, pancreatite crónica com estreitamento

¹Interna do Internato Complementar de Cirurgia Geral

²Assistente Graduado

³Professor Catedrático de Cirurgia da FMUC, Director da Clínica Universitária de Cirurgia III Serviço de Cirurgia III dos Hospitais da Universidade de Coimbra

*Autor para correspondência

Hospitais da Universidade de Coimbra
Serviço de Cirurgia III

Morada: Rua Dr. Pereira Caldas, nº205, 2º Esquerdo Frente – 4815 Vizela – Portugal
Telemóvel: +351 936 291 471

E-mail: juliana.c.oliveira@gmail.com

Recebido para publicação: 31/12/2009 e Aceite para publicação: 06/06/2010

irregular do ducto pancreático principal e pancreatocolangi-
te esclerosante¹.

A designação de PAI foi-lhe atribuída por *Yoshida and al*² em 1995, com base na sua etiopatogenia.

A prevalência da doença está estimada em cerca de 4 a 11%³, sendo mais frequente no homem³ (82% dos doentes)⁴, na quinta⁵, sexta e sétima décadas da vida³.

Clinicamente a PAI pode mimetizar o carcinoma da cabeça do pâncreas⁶, principalmente se a doença se limitar ao segmento cefálico (80% dos doentes)³, sendo o quadro clínico dominado por icterícia obstrutiva, dor abdominal e perda ponderal.^{1,3} Cerca de 43 a 68% dos doentes com PAI apresentam diabetes mellitus.^{5,7,8}

Até muito recentemente a maioria dos doentes com PAI eram submetidos a uma intervenção cirúrgica; já que o diagnóstico só muito raramente era efectuado antes da análise histopatológica da peça operatória. Actualmente, sabe-se que os corticóides podem induzir uma remissão completa da doença: clínica, radiológica e serológica; embora possam ocorrer recidivas após a interrupção da corticoterapia (10% dos casos)^{2,17,19,20}.

Tendo tido oportunidade, recentemente, de tratar um caso clínico de PAI em que o diagnóstico não foi feito antes da intervenção, decidimos dá-lo a conhecer com o objectivo de recordar esta entidade nosológica pouco comum.

MATERIAL E MÉTODOS

Apresenta-se o caso clínico de uma doente do sexo feminino, de 59 anos de idade, com dor abdominal localizada ao epigastro com uma semana de evolução, associada a icterícia obstrutiva e vômitos alimentares. Referia anorexia, astenia e emagrecimento (12 Kg no último ano, correspondendo a 17 % do peso). Apresentava, ao exame objectivo, um IMC de 20.

Como antecedentes pessoais relevantes refira-se a presença de diabetes mellitus desde há cerca de 10 anos e que se tornara insulínica desde o último mês. A restante história pessoal e familiar eram irrelevantes.

O abdómen era doloroso à palpação do epigastro, mas não existiam outras alterações significativas no exame objectivo.

Analiticamente, apresentava hiperbilirrubinémia (9,5 mg/dl, com 5,8 mg/dl de bilirrubina directa), Aspartato aminotransferase (AST) de 458 U/L, Alanina aminotransferase (ALT) de 264 U/L, Gama-Glutamil transpeptidase (G-GT) de 383 U/L e Fosfatase Alcalina (FA) de 1615 U/L. A bilirrubinémia diminuiu durante o internamento (para 1,3 mg/dl com 0,8 mg/dl de bilirrubina directa), mantendo-se o restante quadro clínico e laboratorial.

A ecografia abdominal revelou dilatação das vias biliares intra e extra hepáticas, sem litíase vesicular ou da via biliar principal e a presença de um nódulo com 37 mm, de provável etiologia tumoral, na cabeça do pâncreas. A Tomografia computadorizada (TC) toraco-abdominal confirmou a dilatação das vias biliares intra e extrahepáticas (12 mm), a existência duma cabeça do pâncreas globosa (4cm de maior eixo), isodensa e heterogénea, sem ectasia do Wirsung; e, ainda, uma trombose parcial da veia mesentérica superior. O quadro imagiológico era fortemente sugestivo de neoplasia da cabeça do pâncreas. (Figura 1)

Os marcadores tumorais eram negativos. Uma endoscopia digestiva alta permitiu excluir a hipótese de ampuloma.

Tendo em conta o quadro clínico, laboratorial e radiológico, foi proposta para duodenopancreatectomia cefálica.

Durante a intervenção cirúrgica, tendo em conta a consistência pétreia de toda a glândula foram realizadas biópsias extemporâneas da cabeça e cauda pancreáticas que revelaram alterações compatíveis com pancreatite crónica (fibrose e infiltrado linfoplasmocitário) e ausência de células neoplásicas. Realizou-se, contudo, tendo em conta a marcada dilatação da via biliar principal e, também, à existência de trombose parcial da veia mesentérica superior, uma operação de Whipple "clássica" com anastomose pancreático-jejunal termino-lateral.

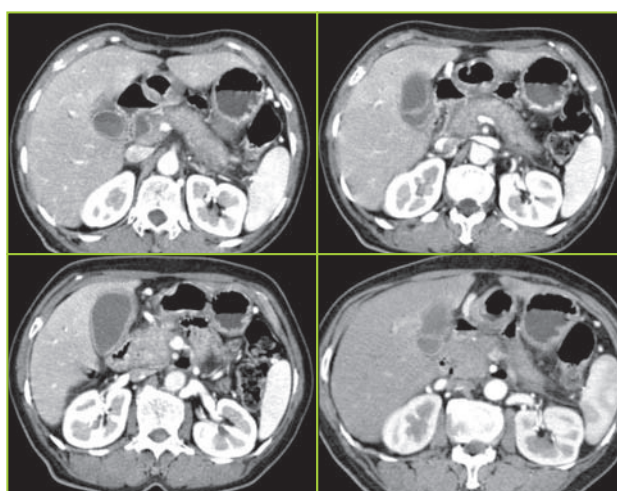


Figura 1 TC Abdominal: Efeito de realce heterogéneo da cabeça do pâncreas que revela dimensões aumentadas e determina dilatação da via biliar principal a montante, sugerindo malignidade. Alargamento de toda a glândula e presença de um halo hipodenso, não associados a dilatação do canal pancreático principal.

RESULTADOS

O pós-operatório decorreu sem complicações, com melhoria clínica e laboratorial. O diagnóstico histopatológico da peça operatória foi de pancreatite esclerosante linfoplasmocitária de provável etiologia autoimune. (Figura 2)

Foi então efectuado o estudo imunológico da doente que demonstrou elevação da IgG4 (1,59 g/dl) e da IgE (146 UI/ml). Os auto-anticorpos anti-nucleares (ANA), anti-anidrase carbónica II (ACA II), anti-lactoferrina (ALF) e o factor reumatóide (FR) ALF eram negativos.

A doente encontra-se clinicamente bem 27 meses após a intervenção não existindo sinais clínicos, biológicos ou imagiológicos de recidiva.

DISCUSSÃO

A apresentação clínica, laboratorial e radiológica da PAI, principalmente quando sob a forma de doença segmentar cefálica (80% dos doentes³), pode mimetizar, como já ficou expresso, um quadro de adenocarcinoma da cabeça do pan-

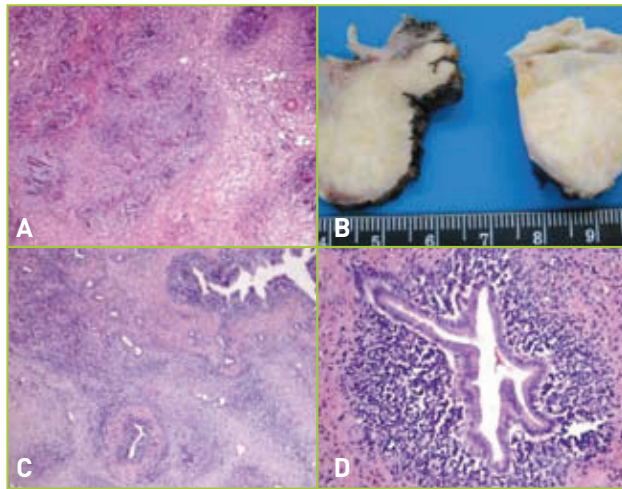


Figura 2 A. Biópsia extemporânea: evidência de fibrose e infiltrado inflamatório crônico. Ausência de células neoplásicas B. Peça operatória de duodenopancreatectomia cefálica que revela lesão superficialmente multinodular e de consistência pétrea C e D. Exame histopatológico: presença fibrose e infiltrado linfoplasmocitário compatível com PAI.

creas^{3,6}. Cerca de 2%³ a 5%²² das duodenopancreatectomias são realizadas em doentes com PAI, devido ao diagnóstico pré-operatório, não histológico, de neoplasia da cabeça do pâncreas.

A etiopatogenia da PAI, não se encontra ainda totalmente esclarecida, embora pareça ser condicionada por mecanismos autoimunes, tanto celulares (envolvendo linfócitos T CD4+), como humorais¹.

Hamano *et al*⁹, em 2001 descreveram a elevação da IgG4 como um marcador sensível e específico para PAI; os níveis de IgG4 estariam aliás associados à actividade da doença.

Kenji Hirano *et al* em 2005¹⁰, num estudo que envolveu 116 pacientes do Hospital Universitário de Tóquio observaram valores elevados da IgG4 sérica em 94% dos doentes com PAI; que não encontraram noutras doenças pancreáticas malignas ou biliares.

Os níveis de auto-anticorpos ANA, ACA II, ALF e o FR encontram-se, também, muitas vezes elevados nesta entidade nosológica^{2,5,11,12,13}.

Aliás o aparecimento frequente de manifestações extrapancreáticas (38%¹⁴) sugere a existência de antígenos alvo comuns ao pâncreas, glândulas salivares, vias biliares, túbulos renais, retroperitoneu e nódulos linfáticos mediastínicos.

A PAI encontra-se associada, em cerca de 20 a 40% dos doentes, a outras doenças autoimunes como o Síndrome de Sjogren, a cirrose biliar primária, a colangite esclerosante primária, as doenças inflamatórias intestinais e o lúpus eritematoso sistémico^{3,5,11,12,15,16}. No entanto, a nossa doente não apresentava quaisquer destas situações clínicas.

Histologicamente esta entidade clínica é caracterizada pela presença de um infiltrado linfoplasmocitário, inflamação periductal, fibrose intersticial e periflebite. O pâncreas, bem como os outros órgãos envolvidos na PAI, apresentam infiltração tecidual com células positivas para IgG4¹⁴.

A TC permite, habitualmente, pôr em evidência um aumento difuso ou focal da glândula, hipoatenuação do tecido adiposo peripancreático (resultante das alterações fibro-inflamatórias) e alterações irregulares do Wirsung; sem que exista a dilatação ductal típica do carcinoma pancreático³.

A colangiopressonância magnética (CPRM) pode revelar alterações das vias biliares e ductos pancreáticos; no entanto a Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica (CPRE) tem maior sensibilidade, podendo revelar estenose segmentar ou difusa do Wirsung, sem dilatação a montante^{2,17}.

A ecoendoscopia demonstra, neste tipo de patologia, um pâncreas difusamente aumentado e hipocogénico, ou uma massa solitária na cabeça do pâncreas. Este método de diagnóstico revelou-se superior à TC, CPRM e CPRE para a detecção de massas pancreáticas de pequenas dimensões. Quando associada a biópsia por agulha fina tem uma precisão de 85 a 96% no diagnóstico diferencial entre massas pancreáticas benignas e malignas¹⁸. Além disso a *core* biópsia guiada por ecoendoscopia revela, nestes doentes, infiltrados linfoplasmocitários positivos para IgG4¹⁴. No nosso caso a doente realizou endoscopia digestiva alta com o intuito de excluir a presença de um ampuloma, uma vez que apresentou diminuição da hiperbilirrubinémia durante o internamento; no entanto a ecoendoscopia com biópsia não foi feita já que não se colocou a hipótese diagnóstica de PAI.

Tendo como objectivo minimizar o risco dum falso diagnóstico de PAI Suresh T. Chari *et col*, da Clínica Mayo, defenderam que este se deveria basear em três grupos de critérios diagnósticos: características histológicas típicas como a infiltração tecidual com IgG4, resposta da doença à corticoterapia e, ainda, outros critérios serológicos e radiológicos já incluídos, aliás, nos critérios da Sociedade Japonesa do Pâncreas, estabelecidos com o mesmo objectivo (Quadros 1 e 2).

Quadro 1 Critérios Diagnósticos clínicos para PAI do “Japanese Research Committee of Intractable Diseases of the Pâncreas”.

1. Estreitamento difuso ou segmentar do Wirsung, com paredes irregulares (CPRE) e alargamento pancreático difuso ou localizado em exames imagiológicos.
Associado a 1 dos critérios seguintes:
2. Elevação sérica das Y-Globulinas, IgG ou IgG4, ou presença de auto-anticorpos (ANA, antilactoferrina, anti-anidrase carbónica, factor reumatóide)
3. Fibrose interlobular marcada e infiltração linfoplasmocitária na área periductal.

Adaptado de Okazaki K *et al*¹⁵

No caso clínico descrito a validação destes critérios só pôde ser feita no pós-operatório uma vez que o estudo histológico e imunológico somente foi realizado nessa altura.

Contudo, embora tardiamente, permitiu o diagnóstico de PAI na nossa doente já que esta apresentava uma hipertrofia da glândula mais acentuada na sua porção cefálica, associada a elevação da IgG4 sérica e a fibrose pancreática com infiltração linfoplasmocitária.

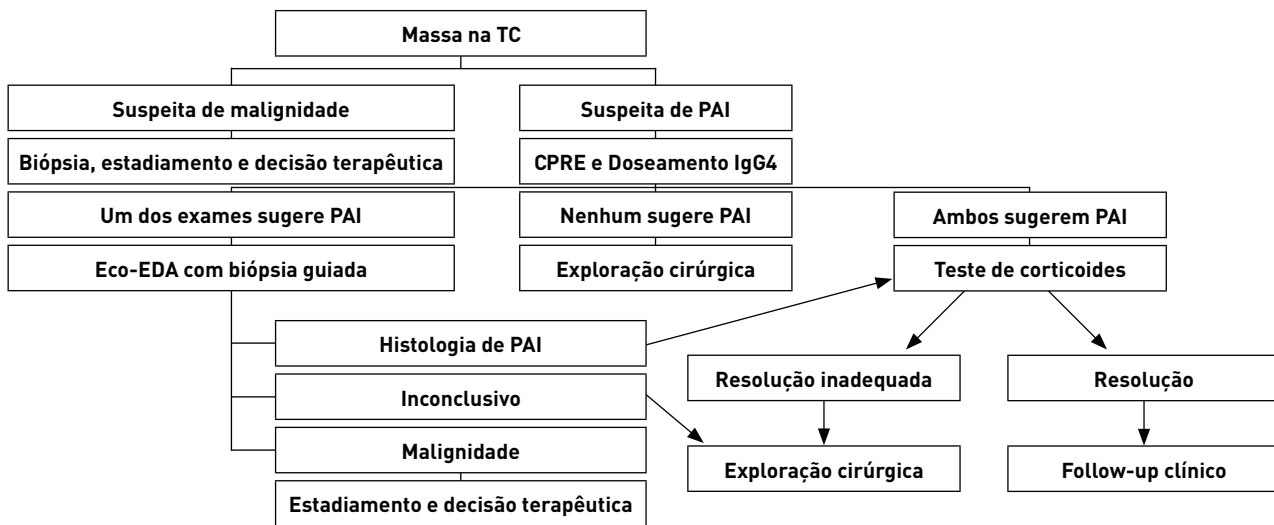


Figura 3 Algoritmo diagnóstico da Pancreatite Autoimune. Adaptado de *Toomey DP et al*³. PAI, Pancreatite Autoimune; TC, Tomografia computadorizada; Eco-EDA, Ecoendoscopia; CPRE, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica.

Quadro 2 Grupos diagnósticos para a PAI (Experiência da Clínica Mayo)

A. Biópsia pancreática com características histológicas de PAI ou Biópsia pancreática com > 9 plasmócitos/campo positiva para IgG4
2. TAC/RMN revelando alargamento difuso do pâncreas, ducto pancreático irregular na pancreatografia e Elevação sérica das IgG4
3. Doença pancreática não explicada após exclusão de outras patologias, nomeadamente neoplasia e Elevação sérica da IgG4 ou infiltração plasmocitária positiva para IgG4 noutros tecidos e Melhoria clínica marcada após terapêutica com esteroides.

Adaptado de *Chari ST et al*¹⁴. Qualquer um dos grupos A, B ou C, permitem diagnosticar PAI.

Os critérios diagnósticos da Sociedade Japonesa do Pâncreas e da Clínica de Mayo para a PAI, foram estabelecidos com o intuito de clarificar o diagnóstico desta entidade clínica. Na PAI a icterícia é flutuante em cerca de um terço dos doentes e os marcadores tumorais nunca sofrem uma elevação tão marcada como no carcinoma da cabeça do pâncreas¹; como, aliás, se verificou na nossa doente. *Hardacre et al*¹⁶ referem ser tecnicamente mais difícil este tipo de cirurgia nos doentes com PAI, devido à reacção fibrótica peripancreática e que o número de complicações pós-operatórias é significativamente superior.

Toomey DP et al em 2007 propuseram um algoritmo diagnóstico para a PAI, na tentativa de evitar que doentes com este tipo de patologia fossem submetidos a uma cirurgia extensa como a DPC; mas que, simultaneamente, evitasse que se subestimasse uma possível lesão neoplásica (Figura 3). A TC da nossa doente não revelava irregularidades do Wir-

lung mas o aspecto imagiológico da massa heterogénea presente na cabeça do pâncreas era fortemente sugestivo de neoplasia. No entanto, caso nos tivéssemos orientado pelo algoritmo de *Toomey DP et al* a presença de uma lesão sugestiva de malignidade, condicionaria a realização duma biópsia (que não realizamos sistematicamente devido aos riscos de disseminação tumoral) cujo resultado provável seria uma histologia compatível com PAI, o que teria condicionado a realização da prova terapêutica com corticóides. Com efeito pensa-se, actualmente, que qualquer massa pancreática, diagnosticada como uma provável PAI, que não apresente resolução após duas a quatro semanas de corticoterapia, deverá ser explorada cirurgicamente; evitando atrasos no tratamento duma possível neoplasia²¹.

REFERÊNCIAS

1. Ketikoglou I, Moulakakis A. Autoimmune pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2005;37:211-215.
2. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995;40:1561-1568.
3. Toomey DP, Swan N, Torreggiani W, et al. Autoimmune pancreatitis. *Br J Surg* 2007;94:1067-1074.
4. Fernandez-del Castillo CF, Sahani DV, Lauwers GY. A 36-year-old man with recurrent epigastric pain and elevated amylase levels. *N Engl J Med* 2003;349:893-901.
5. Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut* 2002;51:1-4.
6. Khalili K, Deirdre JD, Chawla TP, et al. Renal cortical lesions in patient with autoimmune pancreatitis: a clue to differentiation from pancreatic malignancy. *Eur J Radiol* 2007; doi: 10.1016/j.ejrad.2007.07.020.
7. Ito T, Nakano IT, Koyanagi S, et al. Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity: three cases of autoim-

- mune pancreatitis with effective steroid therapy. *Dig Dis Sci* 1997;42:1458-1468.
8. Okazaki K, Uchida K, Chiba T. Recent concept of autoimmune-related pancreatitis. *J Gastroenterol* 2001;36:293-302.
 9. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, *et al.* High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732-738.
 10. Hirano K, Kawabe T, Yamamoto N, *et al.* Serum IgG4 concentrations in pancreatic and biliary diseases. *Clinica Chimica Acta* 2006;367:181-184.
 11. Kloppel G, Luttges J, Sipos B, *et al.* Autoimmune pancreatitis: pathological findings. *JOP* 2005;6(suppl):97-101.
 12. Okazaki K, Uchida K, Ohana M, *et al.* Autoimmune related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* 2000;118:573-581.
 13. Kim K-P, Kim M-H, Kim JC, *et al.* Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited. *World J Gastroenterol* 2006;12:2487-2496.
 14. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, *et al.* Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1010-1016.
 15. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, *et al.* Clinical diagnosis criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006;41:626-631.
 16. Hardacre JM, Iacobuzio-Donahue CA, Sohn TA, *et al.* Results of pancreaticoduodenectomy for lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Ann Surg* 2003;237:853-858.
 17. Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, *et al.* ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002;55:494-499.
 18. Farrel JJ, Garber J, Sahani D, *et al.* EUS findings in patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2004;60:927-936.
 19. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, *et al.* Clinical difficulties in the differentiation of autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2694-2699.
 20. Nishino T, Toki F, Oyama H, *et al.* Long-term outcome of autoimmune pancreatitis after oral prednisolone therapy. *Intern Med* 2006;45:497-501.
 21. Finkelberg D, Sahini D, Deshpande V, *et al.* Autoimmune pancreatitis. *N Eng J Med* 2006;355:2670-2676.
 22. Van Gulik TM, Reeders JW, Bosma A, *et al.* Incidence and clinical findings of benign, inflammatory disease in patients resected for presumed pancreatic head cancer. *Gastrointest Endosc* 1997;46:417-423.