

Pancreatite autoimune

Autoimmune pancreatitis

José Galvão-Alves

Membro Titular da Academia Nacional de Medicina
 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
 Professor de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UNESA (RJ)
 Chefe da 18ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro

Bruna Cerbino de Souza

Médica do Staff do Hospital Pró-Cardíaco (RJ)
 Membro Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG)
 Membro Titular da Sociedade Brasileira de Clínica Médica (SBCM)
 Médica da 18ª enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do RJ – Serviço do Prof. José Galvão-Alves

Correspondência

Prof. José Galvão-Alves
 Rua Sorocaba, 477 / sala 202 - Botafogo
 Rio de Janeiro - RJ – CEP 22271-110
 e-mail: jgalvaorj2014@gmail.com

RESUMO

Pancreatite autoimune (PAI) é uma doença fibroinflamatória crônica do pâncreas que pertence ao espectro das doenças relacionadas à IgG4. As primeiras descrições da PAI datam da década de 1990. Sua etiologia ainda é idiopática, porém acredita-se tratar de condição multifatorial, envolvendo gatilhos ambientais e resposta imunológica aberrante em indivíduos geneticamente predispostos. Sua forma clínica mais comum é a icterícia indolor, podendo se apresentar com dor abdominal persistente ou, mais raramente, como um quadro exuberante de pancreatite aguda. O diagnóstico se baseia em alterações morfológicas detectadas pelos métodos de imagem, sorologia, características histológicas, e uma resposta significativa à corticoterapia. Seu principal diagnóstico diferencial, especialmente em relação à forma focal da PAI, é o adenocarcinoma ductal, o que, por vezes, pode ser um desafio, tendo o ultrassom endoscópico desempenhado avanços inequívocos nesta importante diferenciação, ao fornecer maior riqueza de detalhes do tecido pancreático e permitir a realização de biópsias. Em relação à terapêutica, o corticoide sistêmico representa o fármaco protagonista, responsável por marcante melhora clínica, além de prevenir o surgimento de complicações tardias, como a insuficiência exócrina e o diabetes. Lamentavelmente, a despeito da rápida e plena recuperação, a PAI se caracteriza por altas taxas de recidiva a longo prazo. O objetivo desta revisão é fornecer uma visão abrangente da pancreatite autoimune e traduzir os conhecimentos científicos mais recentes para a prática clínica.

Palavras-chave: Pancreatite autoimune; doença relacionada à IgG4; pancreatite crônica; diagnóstico; tratamento

ABSTRACT

Autoimmune pancreatitis (AIP) is a chronic fibroinflammatory disease of the pancreas that belongs to the spectrum of immunoglobulin G-subclass4-related diseases (IgG4-RD). The first descriptions of the disease date back to the 1990s. Etiology is still idiopathic, but it is believed to be a multifactorial condition, involving environmental triggers and aberrant immune response in genetically predisposed individuals. Its most common clinical form is painless jaundice, which may present with persistent abdominal pain or, more rarely, as an exuberant picture of acute pancreatitis. Diagnosis is based on morphological changes detected by imaging methods, serology, histological features, and a significant response to corticosteroid therapy. Its main differential diagnosis, especially in relation to the focal form of AIP, is ductal adenocarcinoma, which can sometimes be a challenge, and endoscopic ultrasound has made unequivocal advances in this important differentiation, by providing greater detail of the pancreatic tissue and allow biopsies to be performed. Regarding therapy, systemic corticosteroids represent the main drug, responsible for marked clinical improvement, in addition to preventing the emergence of late complications, such as exocrine insufficiency and diabetes. Regrettably, despite the rapid and full recovery, PAI is characterized by high long-term relapse rates. The goal of this review is to provide a comprehensive look at autoimmune pancreatitis and translate latest scientific knowledge into clinical practice.

Keywords: Autoimmune pancreatitis; IgG4-related disease; chronic pancreatitis; diagnosis; treatment

INTRODUÇÃO

Embora referida por Sarles e colaboradores⁽¹⁾ em 1961, somente em 1995 a doença pancreática crônica de etiologia indeterminada, cujo componente fibroinflamatório é rico em células linfoplasmocitárias, foi denominada por Yoshida e coautores⁽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 a pancreatite autoimune como “doença fibroinflamatória sistêmica, que afeta não somente o pâncreas, mas também outros órgãos, 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 posteriores, no entanto, identificaram a existência de dois subtipos de pancreatite autoimune, com fenótipos clínicos e perfis histológicos distintos, que compartilham entre si resposta favorável à corticoterapia. Assim, definiram-se a pancreatite esclerosante linfoplasmocitária (tipo 1) e a pancreatite ducto-central idiopática, ou pancreatite com lesão granulocítica (tipo 2), as quais também diferem quanto à demografia, à sorologia, ao envolvimento de outros órgãos e quanto às taxas de 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.

Essa definição atual nos parece mais abrangente e coloca a PAI no contexto de um grupo de condições que podem se manifestar de forma isolada no pâncreas ou sistemicamente.⁽⁴⁾

No momento, discute-se a inclusão de um terceiro tipo de pancreatite autoimune – o tipo 3 – cujas características não permitem sua individualização em uma das categorias já descritas. Parece-nos oportuno comentar esta proposição, no entanto ainda não a adotamos em nossa prática clínica.

Pancreatite autoimune é uma condição infrequente, benigna, mais descrita nos países asiáticos, porém possui prevalência global e sua incidência tem aumentado no Ocidente, possivelmente pelo maior reconhecimento da doença.

A distinção entre a pancreatite autoimune e as demais pancreatopatias, em especial a pancreatite crônica 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. Neste capítulo abordaremos o que há de mais atual sobre a epidemiologia, formas de apresentação, critérios diagnósticos, opções terapêuticas e desfechos clínicos da pancreatite autoimune.

EPIDEMIOLOGIA

A despeito do aumento no número de publicações envolvendo o tema nos últimos anos, trata-se de uma condição incomum, e a exata incidência e prevalência da PAI ainda é desconhecida. Três séries reportaram prevalência da pancreatite autoimune entre 5% e 6% de todos os pacientes com pancreatite crônica.^(5,6)

Dados japoneses apontam para uma prevalência de 4.6/100.000 pessoas e uma incidência de 1.4/100.000 habitantes para a PAI.⁽⁷⁾ Estudo retrospectivo avaliou pacientes submetidos à duodenopancreatectomia entre 1992 e 2005 por lesão na cabeça pancreática, e revelou que aproximadamente 4% desses pacientes possuíam de fato uma massa inflamatória histologicamente compatível com PAI.⁽⁸⁾

Em relação à sua etiopatogenia, ainda não totalmente elucidada, acredita-se que seja de natureza multifatorial, resultado de uma combinação de fatores genéticos, ambientais e imunológicos. A presença de infiltrado linfoplasmocitário em vários tecidos, incluindo o pâncreas, hipergamaglobulinemia sérica e a marcante resposta à corticoterapia dá suporte à etiologia autoimune.

Um potencial papel de exposição a antígenos ocupacionais tem sido proposto, baseado em estudos observacionais que identificaram uma maior prevalência desta condição em trabalhadores expostos a solventes, pigmentos à base de óleo mineral e poeiras industriais e metálicas.⁽⁹⁾

A maioria dos estudos epidemiológicos sobre PAI se baseia em pequenas séries de casos, no entanto tem sido observada predominância no gênero masculino, numa proporção de 3:1, e uma incidência mais tardia, acima dos 45 anos.⁽¹⁰⁾

SUBTIPOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS DA PAI

O termo pancreatite autoimune compreende dois subtipos, tipo 1 e tipo 2, os quais representam perfis clínicos e histológicos distintos (Quadro 1), a saber:

- Tipo 1 ou pancreatite relacionada à IgG4 ou pancreatite esclerosante linfoplasmocitária: é considerada a manifestação pancreática de uma doença sistêmica autoimune, a doença relacionada à IgG4, na qual ocorre elevação sérica dos níveis de imunoglobulina G, à custa da subclasse 4, além da infiltração dos tecidos por células plasmáticas IgG4+, levando à inflamação e fibrose dos sítios afetados;
- Tipo 2 ou pancreatite ducto-cêntrica idiopática: manifestação específica do pâncreas, caracterizada pela presença de lesões epiteliais granulocíticas do ducto pancreático, na ausência de células IgG4+ e sem envolvimento sistêmico.

A forma de apresentação clínica mais comum na PAI tipo 1 é a icterícia indolor,⁽¹¹⁾ cujo aparecimento decorre da compressão do ducto biliar comum em sua porção

intrapancreática pelo processo inflamatório periductal. No entanto, gostaríamos de salientar que, em nossa experiência, muitos casos são diagnosticados na investigação de uma pancreatite aguda idiopática, quando, por vezes, não é solicitada na Emergência a pesquisa de IgG4. Outros sintomas inespecíficos frequentemente acompanham o quadro, como astenia, perda ponderal e esteatorreia. Insuficiência pancreática exócrina pode ser encontrada em mais de 85% dos casos,⁽¹²⁾ enquanto a disfunção endócrina, representada pelo diabetes tipo 3c, está presente em mais de 78%, seja antes (33%), sincronicamente (52%) ou após a corticoterapia (14%).⁽¹³⁾ Ademais, os pacientes com PAI tipo 1, tipicamente homens de meia-idade¹⁴,

podem apresentar sintomas referentes ao acometimento de outros órgãos e estruturas, como fígado e via biliar, rins, aorta, mediastino, retroperitônio, mesentério, próstata, testículos, glândulas salivares e lacrimais, tireoide.

À biópsia, os achados próprios desse subtipo incluem a presença de infiltrado linfoplasmocitário ao redor dos ductos interlobulares, flebite obliterante, fibrose estoriforme e abundante infiltração de células IgG4 positivas (> 10 células/campo de grande aumento).

Já na PAI tipo 2, forma menos frequente, que corresponde a 20%-40% de todos os casos de pancreatite autoimune nos Estados Unidos,⁽¹⁶⁾ os indivíduos são habitualmente mais jovens ao diagnóstico,

Quadro 1

Características e diferenças fundamentais entre os subtipos de PAI.⁽¹⁵⁾

Característica	Tipo 1	Tipo 2
Idade	> 50a	> 30-50a
Gênero (M:F)	3:1	1:1
IgG4 sérica elevada	> 70%	< 10%
Envolvimento extrapancreático	Sim	Não
Associação com DII	Fraca	Forte (até 30%)
Apresentação clínica		
- Icterícia obstrutiva	> 60%	< 30%
- Dor abdominal aguda	< 30%	> 60%
Histopatologia	Fibrose estoriforme, flebite obliterante, cels. IgG4+ (>10/CGA)	Lesão epitelial granulocítica, raras cels. IgG4+ (<10/CGA)
Resposta à corticoterapia	> 90%	> 90%
Recaída	> 60%	<10%

apresentam doença restrita ao pâncreas e não exibem elevação de IgG4 em sua análise laboratorial, porém é comum a ocorrência de fator antinuclear (FAN) positivo. A manifestação clínica mais frequente é a dor abdominal, tipicamente de intensidade leve, localizada em região epigástrica e/ou mesogástrica, que pode vir ou não acompanhada de elevação das enzimas pancreáticas. Concomitância entre PAI tipo 2 e as doenças inflamatórias intestinais (DII), especialmente a retocolite ulcerativa (RCU), pode ser vista em até 30% dos pacientes. Estudo multicêntrico recente corrobora este dado, ao revelar que 2/3 dos pacientes com PAI tipo 2 avaliados apresentavam RCU, frequentemente proctite, enquanto 1/3 possuía doença de Crohn de fenótipo inflamatório.⁽¹⁷⁾

Análise histológica exhibe infiltração neutrofílica do lúmen e do epitélio dos ductos pancreáticos, dando origem à lesão granulocítica epitelial, característica da PAI tipo 2.⁽¹⁸⁾

ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

Em indivíduos saudáveis, a subclasse 4 corresponde a menos de 5% do valor total de imunoglobulina G e usualmente se encontra abaixo de 140mg/dL. A PAI tipo 1 tem como marco sorológico a elevação dos títulos de IgG total (acima de 1800mg/dL) à custa de sua fração 4, e níveis maiores que o *cut-off* de 140mg/dL apresentam 86% de sensibilidade e 96%

de especificidade para o diagnóstico da doença.^(19,20) Embora a IgG4 elevada possa nos orientar para a etiologia de uma pancreatite, devemos ter o cuidado na análise desta informação, pois um discreto aumento pode ser detectado em até 10% dos casos de adenocarcinoma pancreático e também em outras condições, como pancreatite crônica, dermatite atópica, colangite biliar primária, pênfigo, colangite esclerosante primária, síndrome de Sjogren e asma.⁽²¹⁻²³⁾ Soma-se a isso o fato de que pequenas elevações da IgG4 podem ocorrer sem relação causal com a síndrome da IgG4. Destaca-se também que, nesta condição, pequenas elevações de IgG4 não devem ser consideradas como indicativo isolado de atividade de doença. Todavia, na PAI tipo 2 os níveis de IgG4 são normais. Outros marcadores bioquímicos de autoimunidade podem eventualmente ser detectados nos portadores de PAI, como fator antinuclear (FAN), fator reumatoide (FR), gamaglobulina, anticorpo antimitocôndria (AMA), anticorpo antimúsculo liso (AML), anticorpo antianidrase carbônica, anticorpo antilactoferrina, embora esses últimos não sejam amplamente disponíveis em nossa prática clínica.⁽²⁴⁾ Elevações de marcadores inflamatórios inespecíficos, como a proteína C reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS), enzimas pancreáticas, transaminases e bilirrubina total, à custa de fração direta, também costumam acompanhar o quadro.

MÉTODOS DE IMAGEM

O exame do pâncreas através dos métodos radiológicos convencionais não possibilita a distinção entre os subtipos de PAI, e ambos podem manifestar-se sob as diferentes formas: difusa, focal ou multifocal.⁽²⁵⁾ Como método de avaliação inicial no diagnóstico diferencial dos quadros de dor abdominal e icterícia, a ultrassonografia abdominal permite a detecção de aumentos volumétricos do órgão, especialmente quando este é extenso, como na forma difusa. A ultrassonografia apresenta como vantagens o baixo custo e grande disponibilidade, entretanto trata-se de um exame operador dependente e, em alguns pacientes, a adequada observação pancreática pode ser difícil, ou mesmo inviável.

A tomografia de abdome com contraste intravenoso permite o reconhecimento apropriado das alterações da PAI, as quais correspondem ao aumento do pâncreas, que se encontra hipodenso quando comparado ao fígado e ao baço, e à perda das lobulações e rugosidades peculiares, produzindo imagem característica de pâncreas em formato de salsicha (Figura 1). Na fase tardia da captação do contraste, visibiliza-se a imagem típica de uma área hipodensa com hipercaptação periférica, localizada em torno do órgão.⁽²⁶⁾ A essa imagem com aspecto característico dá-se o nome de captação em anel, e deve corresponder ao processo fibroinflamatório que acomete os tecidos peripancreáticos. No entanto, apesar de altamente específica, a

captação em anel é encontrada em apenas 30%-40% dos casos.⁽²⁷⁾

À ressonância magnética (RM), o pâncreas mostra-se discretamente hiperintenso em T2 e hipointenso em T1, podendo haver fino halo de hipossinal em T1 e T2. Após contraste, nota-se impregnação deste, discreta, tardia e homogênea, além de estenose ductal. Os ductos pancreáticos são pequenos e de fino calibre, porém podem apresentar estenose difusa ou segmentar resultante da compressão pelo edema parenquimatoso.⁽²⁸⁾ Quando associada à técnica de colangiografia, há um ganho importante na avaliação ductal pancreática e da árvore biliar. Modalidade recente, a elastografia por ressonância magnética auxilia na diferenciação entre lesões focais pancreáticas benignas e malignas através da análise de sua elasticidade. A despeito

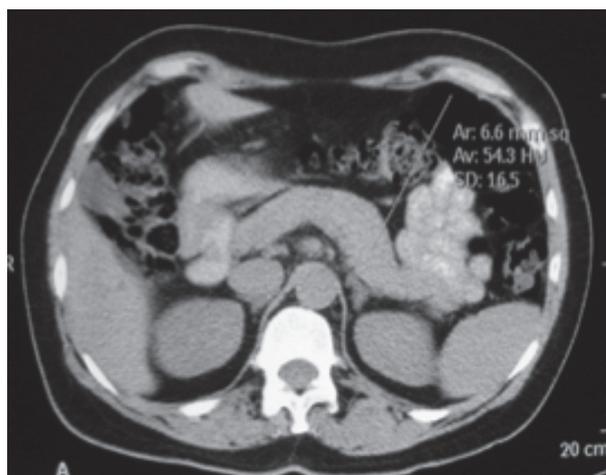


Figura 1

Tomografia computadorizada de abdome evidenciando pâncreas difusamente aumentado, com a clássica aparência “em salsicha”. Fonte: arquivo pessoal.

da pancreatite autoimune ser uma condição pró-fibrótica, assim também o é o adenocarcinoma pancreático, no entanto o conteúdo de colágeno médio da PAI é significativamente menor em relação à neoplasia, o que se traduz por menor rigidez do parênquima nos quadros benignos.

Devido à sintomatologia clínica e aspectos radiológicos semelhantes, o diagnóstico diferencial entre PAI e adenocarcinoma pancreático se faz extremamente importante, especialmente nas formas focais, as quais com frequência envolvem a porção cefálica ou processo uncinado e se apresentam com a aparência de massa com realce tardio após a administração do meio de contraste. A diferenciação entre as duas entidades pode ser feita através da observação do ducto principal penetrando no interior da massa,⁽²⁹⁾ a qual favorece o diagnóstico de PAI, enquanto linfadenomegalia com infiltração peripancreática e atrofia do parênquima a montante são achados que comumente acompanham processos tumorais. Além disso, menor impregnação pelo contraste é vista no adenocarcinoma, em comparação ao quadro inflamatório.⁽³⁰⁾

Enquanto a forma difusa da PAI, com a clássica imagem de “pâncreas em salsicha”, pode ser facilmente identificada e nos sugere benignidade, o envolvimento pancreático focal, a despeito de achados imagiológicos sugestivos, pode ser secundário a processo neoplásico ainda diminuto, com inflamação do parênquima a montante. Assim, a confirmação histológica no envolvimento

pancreático é imperativa e, de modo inverso, a aparência pancreática normal ao exame radiológico não é capaz de excluir pancreatite autoimune em definitivo.⁽³¹⁾

Com o advento da ecoendoscopia (EE), além da análise das alterações macroscópicas do parênquima pancreático, que ao método se mostra hipoeoico e de volume aumentado, é possível avaliar estenoses do ducto pancreático principal e obter amostras para diagnóstico histopatológico definitivo.⁽³²⁾ Suas desvantagens são o custo, ainda elevado, o fato de ser operador dependente e sua baixa disponibilidade. A elastografia aplicada à ecoendoscopia se baseia nos mesmos princípios da empregada à ressonância, sendo útil na diferenciação entre lesões pancreáticas malignas e benignas.

Apesar da boa acurácia na detecção das alterações do sistema ductal pancreático, a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) é uma técnica complexa, que pode acarretar complicações graves, estando reservada para os casos em que intervenções terapêuticas sejam necessárias, como na obstrução ductal.

Pacientes submetidos à tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET Scan) na PAI apresentam acumulação de Ga-68 (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, além de ser útil na avaliação da resposta precoce à corticoterapia⁽³³⁾ (Figura 2).

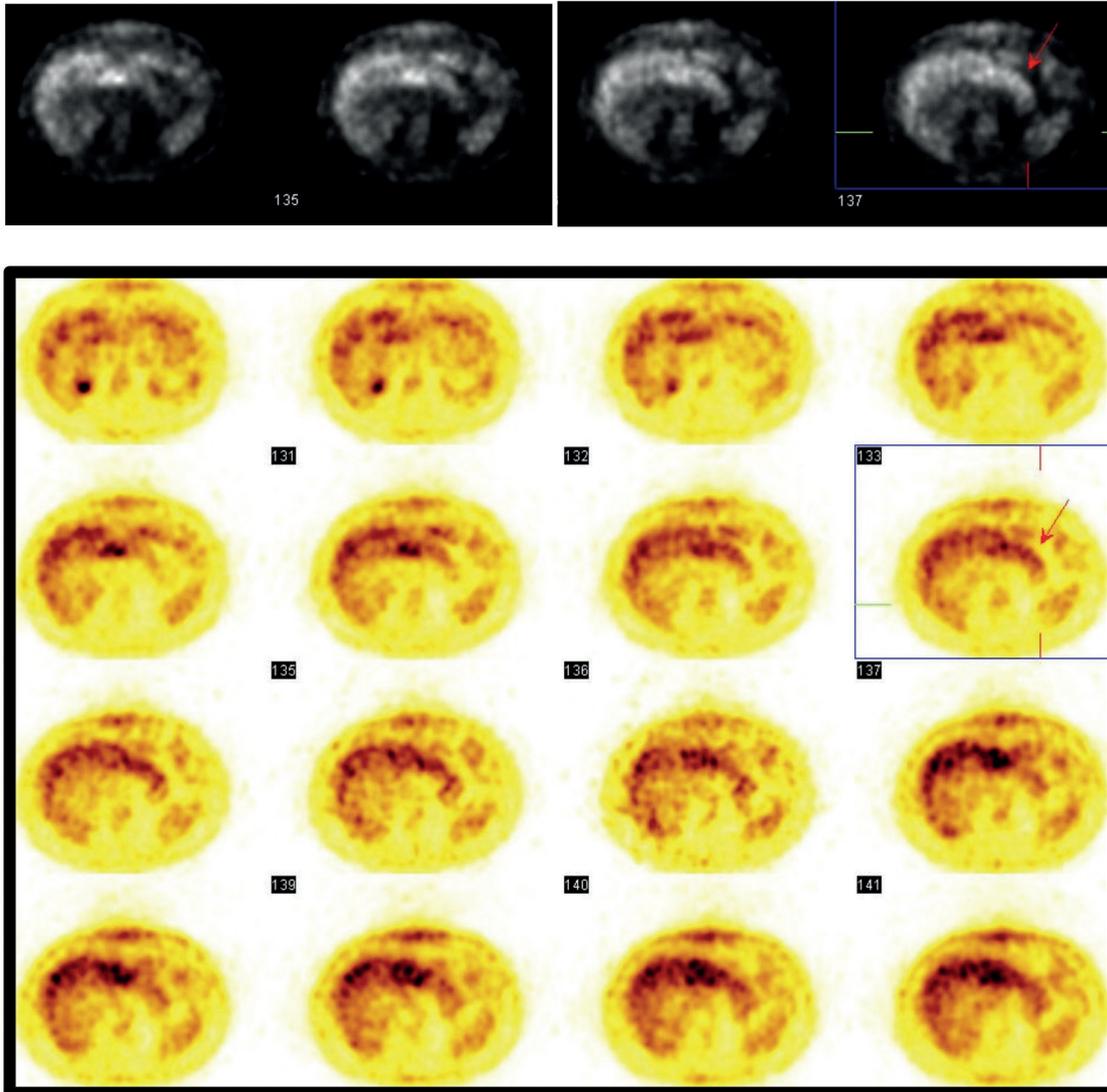


Figura 2

PET-CT evidenciando aumento difuso da captação do 18F-FDG no parênquima pancreático, compatível com processo inflamatório do órgão – pancreatite autoimune.

ACOMETIMENTO EXTRAPANCREÁTICO

Como já mencionado, a pancreatite autoimune tipo 1 é apenas uma das diversas manifestações provocadas pela doença sistêmica relacionada à IgG4, e estima-se que

92% dos pacientes apresentem acometimento simultâneo de mais de um órgão.

O sítio mais comumente envolvido é a árvore biliar, presente em até 90% dos casos.⁽³⁴⁾ Qualquer porção da árvore biliar pode ser afetada, entretanto a fração

intrapancreática do ducto biliar é, no geral, a mais lesada, exibindo espessamento parietal difuso, com ou sem dilatação do ducto biliar proximal. O diagnóstico diferencial da colangite por IgG4 se faz com a colangite esclerosante primária, nos casos de estenoses multifocais, e com o colangiocarcinoma, na ausência de comprometimento pancreático.

O envolvimento renal ocorre em 1/3 dos casos de PAI tipo 1, e o achado típico constitui a presença de múltiplas lesões de baixa densidade no córtex renal,

bilateralmente, secundárias à nefrite tubulointersticial.⁽³⁵⁾

O espectro do acometimento pela síndrome da IgG4 se estende também às glândulas salivares, lacrimais, ao mediastino, retroperitônio e à vesícula biliar (Figura 3). Tais achados diferem das lesões metastáticas do adenocarcinoma de pâncreas em aspecto e localização, cujos sítios mais comuns são fígado, omento, peritônio, linfonodos e pulmões, auxiliando na diferenciação entre as duas condições.⁽³⁶⁾

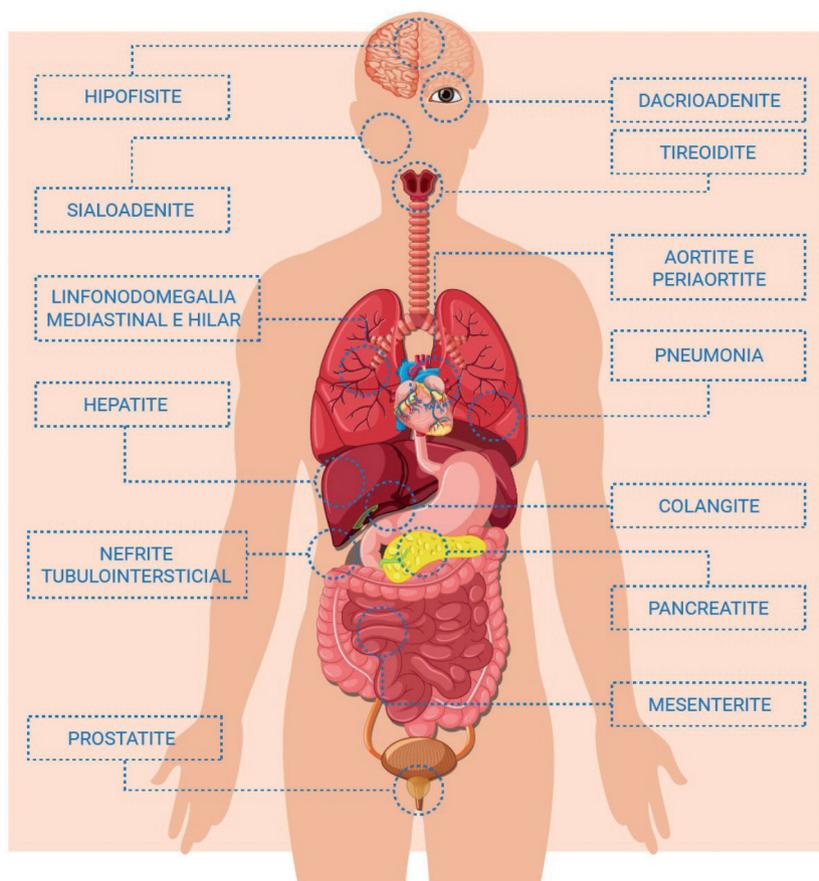


Figura 3

Distribuição do acometimento extrapancreático na PAI tipo 1.

DIAGNÓSTICO

Desde sua descoberta e consolidação como entidade, diversos pesquisadores vêm trabalhando na elaboração de *guidelines*, na tentativa de uniformizar os critérios diagnósticos para a pancreatite autoimune. Os grupos orientais lideraram esse movimento, de modo que hoje dispomos de diretrizes das sociedades japonesa, coreana e asiática, às quais se seguiram o mnemônico americano HISORt e, mais recentemente, o consenso da Associação Internacional de Pancreatologia (AIP). Utilizando-se de variadas combinações baseadas em sintomatologia clínica, achados laboratoriais, alterações morfológicas nos exames de imagem, análise histopatológica, presença de acometimento extrapancreático e resposta à corticoterapia, todos esses trabalhos têm o propósito de facilitar a confirmação da

hipótese de PAI. Os critérios da AIP, assim como o mnemônico HISORt, fundamentam-se em cinco características cardinais de PAI (Quadro 2).

A confirmação diagnóstica através de biópsia é altamente recomendada para exclusão de malignidade e outras condições confundidoras de PAI.

TRATAMENTO

O objetivo do tratamento na PAI consiste na indução e manutenção da remissão. Geralmente, todos os pacientes diagnosticados devem ser medicados, mesmo os assintomáticos. Tal proposição integra as diretrizes para o tratamento da pancreatite autoimune, publicada em 2017 pela Associação Internacional de Pancreatologia, e tem por finalidade conter a inflamação e prevenir a progressão da fibrose, cujas consequências

Quadro 2

Critérios cardinais definidores de PAI – adaptado (Mayo Clinic/AIP).^(37,38)

Histologia: Tipo 1: infiltrado linfoplasmocitário, rico em células IgG4+; presença de fibrose de padrão estoriforme e flebite obliterante
Tipo 2: lesão granulocítica epitelial; ausência de células IgG4+

Iimagem: Típica: aumento glandular “tipo salsicha”, ganho tardio (50%)
Indeterminada: aumento glandular focal, “normal”
Atípica: massa de baixa densidade/Wirsung dilatado

Sorologia: Tipo 1: IgG4 sérica elevada; aumento IgG e FAN positivo
Tipo 2: ausência ou escassez de células IgG4+

Outros órgãos envolvidos: Tipo 1: especialmente estenoses biliares, fibrose retroperitoneal, envolvimento de glândulas salivares (50%-67%)
Tipo 2: doença inflamatória intestinal, especialmente RCU (30%)

Resposta à terapia com esteroides: (≈ 100%)

variam de acordo com o estágio da doença e sítio acometido.⁽³⁹⁾ No pâncreas, em casos avançados, pode haver perda irreversível da função exócrina, na qual há diminuição da secreção das enzimas pancreáticas associadas ao pronunciado colapso das células acinares, levando à má digestão dos substratos dietéticos, má absorção de nutrientes e, por fim, à desnutrição. Disfunção do pâncreas endócrino também pode ocorrer simultaneamente, motivando o diabetes tipo 3c ou pancreatogênico.

Os corticosteroides constituem a terapia padrão na pancreatite autoimune, tendo eficácia comprovada em mais de 90% dos pacientes.⁽⁴⁰⁾ Antes de iniciá-los, no entanto, é fundamental que se obtenha bom controle glicêmico nos pacientes diabéticos, e naqueles que se apresentem com icterícia obstrutiva que se preceda a drenagem biliar, a fim de prevenir episódios de colangite e também para coleta de material, de modo a afastar neoplasia. Outros cuidados a serem tomados antes de indicar a corticoterapia consistem na profilaxia de estrogiloidíase disseminada e na realização de testes sorológicos para hepatite B – pesquisa de HbsAg e anti-HBc total. Pacientes com HbsAg reagente e com anti-HBc reagente isolado devem ser constantemente monitorados com transaminases e HBV-DNA e receber profilaxia para reativação do HBV com entecavir até seis a 12 meses após progressão do desmame.

A dose inicial recomendada de prednisona para indução da remissão é de

0,6-1.0mg/kg/dia, a qual deve ser mantida por duas a quatro semanas, seguida da redução gradual de 5mg a cada uma a duas semanas, até atingir a dose de manutenção de 5-7,5mg/dia.⁽³⁹⁾ O período de manutenção varia. Enquanto nos países da Europa e nos Estados Unidos advoga-se que este seja de 12 semanas a seis meses, países asiáticos defendem um intervalo mais longo, entre seis meses a três anos.⁽⁴¹⁾ Antes de proceder ao desmame do corticoide, avaliação da resposta ao tratamento deve ser feita quanto ao alívio sintomático, dados de imagem, de preferência com o mesmo método empregado ao diagnóstico (TC, CPRM) e análise sérica dos níveis de IgG4, nos casos de PAI tipo 1.

Nos casos em que a corticoterapia é contraindicada ou na ausência de resposta a esta medicação, o rituximab, um agente biológico anti-CD20, pode ser utilizado como agente de primeira linha na indução da remissão.⁽³⁹⁾

SEGUIMENTO

A terapia de manutenção tem como finalidade reduzir a incidência de recaídas, as quais costumam ser mais frequentes na PAI tipo 1 (30%-60%), enquanto no tipo 2 menos de 10% apresentam exacerbações de sua condição.⁽¹⁵⁾ Cada paciente deve ter sua atividade de doença avaliada individualmente e, após a suspensão dos esteroides, acompanhamento em três a quatro semanas deve ser instituído para melhor monitoração.

Algumas características sugerem doença mais severa e, portanto, alto risco de recorrência, como: acometimento pancreático difuso, lenta resposta ao corticoide, altos níveis de IgG4 sérica após a terapia de indução, mais de um acometimento extrapancreático e a presença de colangite relacionada à IgG4 de acometimento proximal (intra-hepático). Assim, é prudente que tais pacientes tenham sua dose de corticosteroide reduzida mais gradualmente ou sejam considerados candidatos à terapia de manutenção contínua.

Naqueles que manifestam exacerbação da doença, nova administração de esteroides costuma ser eficaz, bem tolerada e de baixo custo. Quando a recorrência se dá após dois esquemas completos de corticosteroides, optamos pela introdução de agentes imunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina), a exemplo do que se adota na hepatite autoimune. Tais fármacos, entretanto, não são apropriados como terapia de indução, pois atingem concentração terapêutica adequada somente após dois a

três meses do início do uso. A azatioprina é uma alternativa efetiva e barata, e sua dose inicial deve ser entre 25 a 50mg/dia, com aumentos de 25mg a cada sete dias, até atingir o alvo, entre 2-2,5mg/kg/dia. Seu uso requer vigilância, com dosagens frequentes de transaminases, enzimas pancreáticas e hemograma, e deve ser limitado em indivíduos idosos, pelo risco aumentado de câncer relacionado à idade. Rituximab deve ser considerado como opção terapêutica nos pacientes que apresentam recaídas durante o uso de prednisona ou azatioprina. O prognóstico da PAI adequadamente tratada parece ser bom em curto prazo,⁽⁴²⁾ mas o monitoramento destes doentes durante longos períodos se faz necessário, haja vista serem muitos os fatores ainda desconhecidos, como o risco de malignidade associada a essa condição.

Reposição de enzimas pancreáticas e uso de fármacos antidiabéticos eventualmente são necessários naqueles com doença avançada e podem adicionar incrementos na qualidade de vida de modo significativo.

REFERÊNCIAS

1. Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas—an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961; 6:688–98.
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 ST. Current concepts in the treatment of autoimmune pancreatitis. *J. Pancreas*, 8(1): 1-3, 2007.
4. Chari ST & HART PA. Autoimmune pancreatitis. *Am.Soc. Gastroint. Endosc.*, 3(4): 1-15, 2013.
5. Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M (2007). Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *Journal of gastroenterology* 42 Suppl 18:6-8.
6. Etemad B & Whitcomb, DC. Chronic pancreatitis:Diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*, 120: 686-707, 2001.

7. Kanno A, Masamune A, Okazaki K, Kamisawa T, Kawa S, Nishimori I, Tsuji I, Shimosegawa T (2015). Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas* 44 (4):535-539.
8. de Castro SM, de Nes LC, Nio CY, Velseboer DC, ten Kate FJ, Busch OR, van Gulik TM, Gouma DJ (2010). Incidence and characteristics of chronic and lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis in patients scheduled to undergo a pancreatoduodenectomy. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 12 (1):15-21.
9. de Buy Wenniger LJ, Culver EL, Beuers U. Exposure to occupational antigens might predispose to IgG4-related disease. *Hepatology* 2014; 60: 1453-54.
10. Rasch S, Phillip V, Schmid RM, Algül H. Epidemiology, clinical presentation, diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis: A retrospective analysis of 53 patients. *Pancreatology*. 2016 Jan-Feb;16(1):73-7.
11. Kamisawa T, Chari ST, Giday SA, et al. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter survey. *Pancreas* 2011; 40(6):809-14.
12. Ito T, Nakamura T, Fujimori N, Niina Y, Igarashi H, Oono T, Uchida M, Kawabe K, Takayanagi R, Nishimori I, Otsuki M, Shimosegawa T (2011). Characteristics of pancreatic diabetes in patients with autoimmune pancreatitis. *Journal of digestive diseases* 12 (3):210-216.
13. Nishimori I, Tamakoshi A, Kawa S, Tanaka S, Takeuchi K, Kamisawa T, Saisho H, Hirano K, Okamura K, Yanagawa N, Otsuki M (2006). Influence of steroid therapy on the course of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis: findings from a nationwide survey in Japan. *Pancreas* 32 (3):244-248.
14. Madhani K, Farrell JJ. Management of Autoimmune Pancreatitis. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 28 (2018) 493-519.
15. Nagpal SJS et al. Autoimmune Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2018 Sep;113(9):1301.
16. Blaho M, Díte P, Kunovsky L, Kianicka B. Autoimmune pancreatitis – an ongoing challenge. *Advances in Medical Sciences* 65 (2020) 403-408.
17. Lorenzo D, Maire F, Stefanescu C, et al. Features of autoimmune pancreatitis associated with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16(1):59-67.
18. De Pretis N, de Marchi G, Frulloni L. Diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018 Sep;34(5):362-366.
19. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344(10):732-8.
20. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011;40(3):352-8.
21. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012;22:21-30.
22. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol*. 2012;22:1-14.
23. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3061-3067.
24. Khandelwal A, Saboo SS (2013) Re: Autoimmune pancreatitis: an illustrated guide to diagnosis. *Clinical radiology* 68 (9):e518.
25. Majumder S, Takahashi N, Chari ST (2017) Autoimmune Pancreatitis. *Digestive diseases and sciences* 62 (7):1762-1769.
26. Rehnitz C, Klauss M, Singer R, Eehalt R, Werner J, Buchler MW, Kauczor HU, Grenacher L (2011) Morphologic patterns of autoimmune pancreatitis in CT and MRI. *Pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* [et al] 11 (2):240-251.
27. Takahashi N, Fletcher JG, Hough DM, Fidler JL, Kawashima A, Mandrekar JN, Chari ST (2009) Autoimmune pancreatitis: differentiation from pancreatic carcinoma and normal pancreas on the basis of enhancement characteristics at dual-phase CT. *AJR American journal of roentgenology* 193 (2):479-484.

28. Kwon JH, Kim JH, Kim SY, Byun JH, Kim HJ, Lee MG, Lee SS. Differentiating focal autoimmune pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma: contrast-enhanced MRI with special emphasis on the arterial phase. *Eur Radiol.* 2019 Nov;29(11):5763-5771. doi: 10.1007/s00330-019-06200-0. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31028441
29. Kim HJ, Kim YK, Jeong WK, Lee WJ, Choi D (2015) Pancreatic duct “icicle sign” on MRI for distinguishing autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma in the proximal pancreas. *Eur Radiol* 25 (6):1551-1560.
30. Vendrami CL, Shin JS, Hammond NA, Kothari K, Mittal PK, Miller FH. Differentiation of focal autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma. *Abdom Radiol (NY)* 2020 May;45(5):1371-1386.
31. Fritscher-Ravens A, Brand L, Knofel WT, Bobrowski C, Topalidis T, Thonke F, de Werth A, Soehendra N (2002). Comparison of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for focal pancreatic lesions in patients with normal parenchyma and chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 97 (11):2768-2775.
32. Savides TJ, Donohue M, Hunt G, Al-Haddad M, Aslanian H, Ben-Menachem T, et al. (2007). EUS-guided FNA diagnostic yield of malignancy in solid pancreatic masses: a benchmark for quality performance measurement. *Gastrointestinal endoscopy* 66 (2):277-282.
33. Lee TY, Kim MH, Park DH, Seo DW, Lee SK, Kim JS, Lee KT (2009). Utility of 18F-FDG PET/CT for differentiation of autoimmune pancreatitis with atypical pancreatic imaging findings from pancreatic cancer. *AJR Am J Roentgenol* 193 (2):343-348.
34. Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, Hamano H, Ueda K, Momose M, Kawakami S, Yamazaki S, Hatta T, Sugiyama Y (2010) Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Eur J Radiol* 76 (2):228-238.
35. Manfredi R, Frulloni L, Mantovani W, Bonatti M, Graziani R, Pozzi Mucelli R (2011). Autoimmune pancreatitis: pancreatic and extrapancreatic MR imaging-MR cholangiopancreatography findings at diagnosis, after steroid therapy, and at recurrence. *Radiology* 260 (2):428-436.
36. Miller FH, Rini NJ, Keppke AL (2006). MRI of adenocarcinoma of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol* 187 (4):W365-374.
37. Chari ST, Smyrk TC. et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: The Mayo Clinic experience. *Clin. Gastroent. Hepatol.*, 4: 1010-6, 2006.
38. Shimosegawa T et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011 Apr;40(3):352-8.
39. Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, Kamisawa T, Kawa S, Kim MH, Lévy P, Masamune A, Webster G, Shimosegawa T. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* Jan-Feb 2017;17(1):1-6.
40. Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, et al. Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study. *Sci Rep.* 2018;8:10262.
41. Tacelli M, Celsa C, Magro B, Barresi L, Guastella S, Capurso G, et al. Risk factors for rate of relapse and effects of steroid maintenance therapy in patients with autoimmune pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(6):1061-72.
42. Takuma K, Kamisawa T, Tabata T, Inaba Y, Egawa N, Igarashi Y. Short-term and long-term outcomes of autoimmune pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23:146-152.