

Diabetes mellitus asociada a pancreatitis autoinmune: Caso clínico

ESTEBAN PINTO K.^{1,a}, CECILIA VARGAS R.^{1,2}, PATRICIA GÓMEZ G.¹, PILAR DURRUTY A.^{1,3,b}, GLORIA LÓPEZ S.¹

Autoimmune pancreatitis associated with diabetes mellitus. Report of one case

Autoimmune pancreatitis is uncommon, responds to steroids and is usually associated with diabetes mellitus. We report a 73 year-old male who, two months after a diagnosis of diabetes mellitus, presented with obstructive jaundice and weight loss. Abdominal magnetic resonance imaging was suggestive of an autoimmune pancreatitis and serum IgG4 was 339 mg/dl (normal range 3-201). The patient was treated with prednisone 40 mg/day with a good clinical and laboratory response. During outpatient care, the dose of prednisone was tapered. (Rev Med Chile 2019; 147: 668-672)

Key words: Autoimmunity; Diabetes Mellitus; Pancreatitis.

¹Sección de Endocrinología y Diabetes, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Servicio de Medicina, Hospital Padre Alberto Hurtado, Santiago, Chile.

³Unidad de Diabetes, Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile.

^aPrograma de Formación de Especialista en Diabetes del Adulto. Escuela de Postgrado. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^bBioquímico.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 30 de octubre de 2018, aceptado el 24 de mayo de 2019.

Correspondencia a:
Esteban Pinto Kaliski
Sección Endocrinología y Diabetes.
Hospital Clínico Universidad de Chile. Santos Dumont 999, Cuarto Piso. Santiago, Chile.
es_pinto@hotmail.com

A rededor de 60-70% de los pacientes con pancreatitis autoinmune (PAI) presenta diabetes mellitus (DM) y su diagnóstico es simultáneo en más de 50% de ellos^{1,2}. Presentamos el caso de un paciente adulto mayor que debuta con DM, en contexto de la aparición de un cuadro compatible con PAI, experimentando una notable mejoría de su control metabólico con la terapia esteroidea de su enfermedad pancreática.

Caso clínico

Hombre de 73 años, con antecedente de pre-diabetes de 2 años de evolución, tratado en consultorio con medidas no farmacológicas. Índice de masa corporal (IMC) de 29 kg/m². Sin otras comorbilidades, ni antecedentes familiares de DM. Colectomía en 1971. No fuma, alcohol (-), drogas (-), fármacos (-), alergias (-). En septiembre de 2016, un examen de laboratorio mostró glicemia de ayunas y HbA1c elevadas (Tabla 1).

En mayo de 2017 acudió al consultorio por presentar desde un mes antes pérdida de peso, astenia, adinamia, afebril, sin otros síntomas aso-

ciados. Con los exámenes de glicemia de ayunas y HbA1c (Tabla 1), se realizó diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y se indicó metformina 850 mg c/12 h.

El paciente evolucionó con mayor compromiso del estado general, agregándose anorexia, baja de peso progresiva (16 kg en 2 meses) y sensación de saciedad precoz. Consultó a fines de agosto de 2017 y se realizó una endoscopia digestiva alta que informó gastritis moderada en antro y cuerpo. Úlcera péptica gástrica Forrest II B. Duodenitis erosiva. Test de ureasa (+). Se efectúa erradicación de *Helicobacter pylori* por 14 días, prolongando la terapia con omeprazol 20 mg por 8 semanas. Los exámenes de control de su DM mostraron glicemia en ayunas 163 mg/dl y HbA1c 8,1% (Tabla 1). Resulto de exámenes en rango normal. Se indicó asociar a la metformina, glibenclamida 5 mg c/12 h.

Dos semanas después presentó ictericia, coluria y acolia. Los exámenes de bilirrubina total/directa, fosfatasas alcalinas, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y gamma-glutamiltanspeptidasa (GGT) se presentan en la Tabla 2. El 28 de septiembre de 2017, se efectuó

Tabla 1. Evolución control glicémico y HbA1c del paciente

	Septiembre 2016		Ambulatorio Mayo 2017			Agosto 2017		
Glicemia venosa ayunas (mg/dl)	114		141			163		
HbA1c (%)	6,0		6,7			8,1		
Hospitalización (días) *								
Glicemias capilares (HGT)	1	2	3	4	5	6	7	8
Ayunas	-	132	114	121	110	118	108	114
Prealmuerzo	120	115	117	278	243	196	142	-
Precena	107	136	132	245	331	282	164	-
Ambulatorio								
	Febrero 2018				Marzo 2018			
Glicemia venosa ayunas (mg/dl)	102				98			
HbA1c (%)	6,4				6,1			

*El paciente se hospitalizó entre el 5 y 12 de octubre de 2017. El día 4 de hospitalización se inicia prednisona 40 mg/día y el día 7 comenzó terapia con insulina NPH 14 U AM + correcciones con insulina regular.

Tabla 2. Evolución perfil hepático de paciente

	5 /10/2017	Intrahospitalario 6/10/2017	12/10/2017	Ambulatorio 5/12/2017
Bili total/directa	18/16 mg/dl	23/20 mg/dl	16/14 mg/dl	0,7/0,5 mg/dl
FA	291 U/L	354 U/L	232 U/L	62 U/L
AST	45 U/L	57 U/L	46 U/L	19 U/L
ALT	40 U/L	40 U/L	46 U/L	34 U/L
GGT	195 U/L	198 U/L	134 U/L	36 U/L

Bili: Bilirrubina; FA: Fosfatasas alcalinas; AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanino aminotransferasa; GGT: Gama glutamil transpeptidasa.

una resonancia magnética (RM) de abdomen y pelvis, cuyo informe describió la presencia de un nódulo periampular de aspecto neoplásico, con signos de diseminación ganglionar.

Se derivó al Servicio de Urgencia con diagnóstico de ictericia obstructiva en estudio: posible cáncer de páncreas. Al ingreso, paciente en buenas condiciones generales, vigil, orientado, reactivo, hidratado y bien perfundido. PA 101/71 mmHg, FC 76 por minuto, afebril, glicemia venosa de 120 mg/dl y SatO₂ 98%. Al examen físico: ictericia de escleras y mucosas (++), dolor abdominal (-). No se palpaban masas ni visceromegalia. Sin otros hallazgos clínicos relevantes.

Se hospitalizó el 5 de octubre de 2017 en el Servicio de Cirugía para estudio y manejo. Los resultados del perfil hepático en su evolución

intrahospitalaria se presentan en la Tabla 2. Otros exámenes: marcador Ca 19-9 308 U/ml, colesterol total 168 mg/dl y triglicéridos 220 mg/dl. En rangos normales: la lipasa, la amilasa, el marcador Ca 125, el antígeno carcino embrionario, el hemograma y la función renal.

El radiólogo revisó las imágenes de la RM de abdomen y pelvis y constata signos sugerentes de PAI: aumento de tamaño difuso del páncreas, contorno alisado en "forma de salchicha", sin dilatación del conducto de Wirsung, sin masas evidentes en la cabeza del páncreas, constatándose gran dilatación de vía biliar por estenosis larga del colédoco intrapancreático (Figura 1 A y B). Se solicitó IgG4.

El 8 de octubre de 2017 (día 4 de hospitalización) se inició prednisona 40 mg/día (0,5 mg/kg),

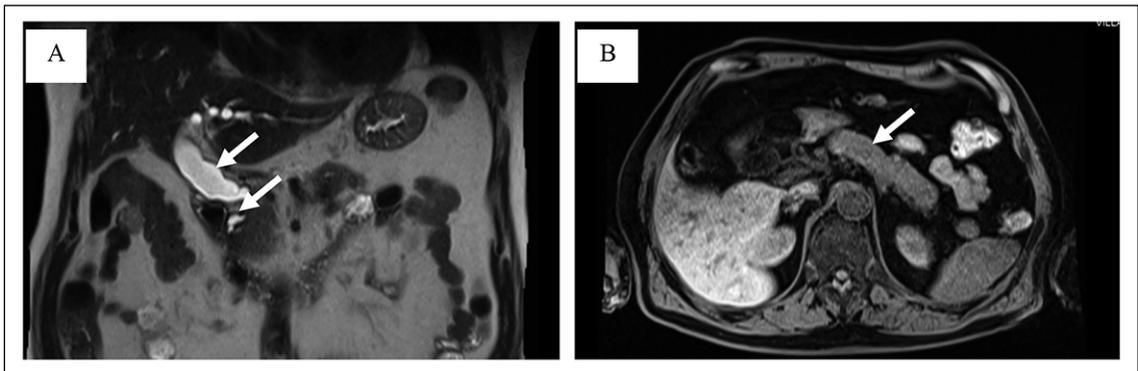


Figura 1. Resonancia magnética de abdomen, septiembre de 2017. **A:** Gran dilatación de vía biliar, por estenosis larga del colédoco intrapancreático, sin masas evidentes en la cabeza del páncreas. **B:** Páncreas de contorno alisado, sin dilatación del conducto de Wirsung.

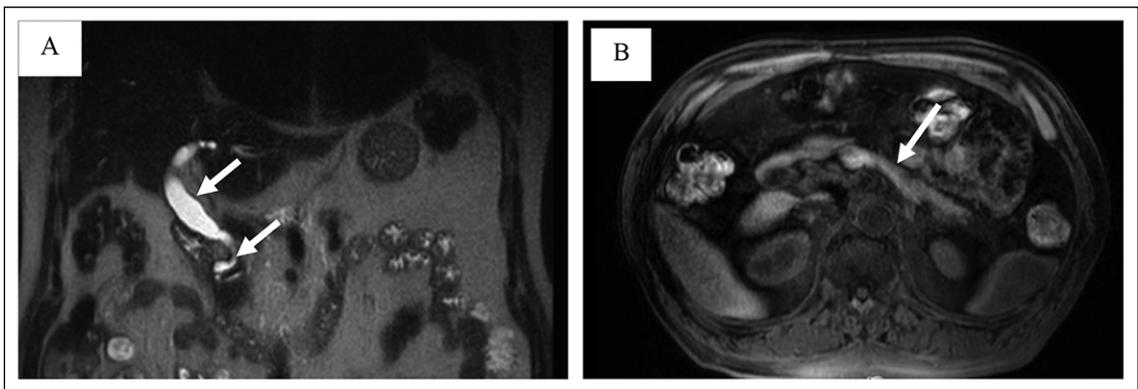


Figura 2. Resonancia magnética de páncreas, enero de 2018. **A:** La dilatación de vía biliar es menor y la estenosis, aunque persiste, es de menor magnitud. **B:** El páncreas ha disminuido de espesor, sin otros cambios.

el paciente presentó buena respuesta tanto clínica como de laboratorio (Tabla 2), con mal control glicémico. Se prescribió inicio de insulina NPH (0,2 U/kg de peso) y correcciones con insulina regular (el día 7 de hospitalización) (Tabla 1). Evolucionó favorablemente y fue dado de alta el 12 octubre de 2017 con las siguientes indicaciones: prednisona 40 mg/día, NPH 14 U AM y metformina 850 mg 2/día, además del omeprazol, bajo control por gastroenterólogo.

El 20 octubre de 2017 se recibió el resultado de IgG4 339 mg/dl (rango normal 3-201) lo que confirmaba la autoinmunidad por IgG4.

Evolución ambulatoria

El paciente presentó buena respuesta a los corticoides, con disminución progresiva de la dosis,

mejoría clínica y de parámetros de laboratorio. En el control de diciembre de 2017 destacaba la normalización de estos (Tablas 1 y 2).

En enero de 2018, la RM de páncreas mostraba signos de remisión del cuadro (Figura 2 A y B).

Respecto a su DM, inicialmente los requerimientos de insulina aumentaron hasta 0,37 U/kg de peso. Luego descendieron progresivamente en relación a las menores dosis de corticoides.

El 28 de febrero de 2018, dado su buen control glicémico (Tabla 1), se suspendió la insulina y se mantuvo la metformina 850 mg c/12 h.

Posteriormente, evolucionó en buenas condiciones, asintomático y con HbA1c 6,1% e IMC 30,1 kg/m². En marzo de 2018, continuaba su tratamiento con metformina 850 mg c/12 h y prednisona 5 mg/día. En agosto de 2018, persistía

asintomático, con incremento de peso, perfil hepático normal y excelente control metabólico con metformina 850 mg c/12 h, sin requerimientos de prednisona, suspendida 3 meses antes.

Discusión

La PAI asociada a IgG4 se considera como parte de una enfermedad sistémica IgG4 dependiente³. Se relaciona con otras enfermedades autoinmunes, es dos veces más frecuente en el sexo masculino y la edad promedio de presentación es 50-60 años. Tiene una buena respuesta a corticoides con una recaída cercana a 30%. En relación al laboratorio, la IgG4 se eleva en 43% de los casos⁴. Si bien el 10% de los pacientes con adenocarcinoma pancreático puede tener niveles séricos elevados de IgG4, no suelen alcanzar cifras superiores a 280 mg/dl⁵. Nuestro paciente presentó valores de 339 mg/dl (valor compatible con PAI). El diagnóstico se apoya en los hallazgos en estudios por imágenes, fundamentalmente tomografía computada (TAC) o RM, en las que se aprecia un aumento difuso de la glándula, con un halo de hipoatenuación alrededor del órgano, produciendo imagen de "salchicha"⁶⁻⁸. La RM permite, además, la visualización del conducto pancreático principal y evalúa compresión del segmento intrapancreático del colédoco.

Existe la endosonografía (EUS), que permite obtener imágenes de alta resolución del páncreas y la obtención de muestras con aguja fina para confirmación citológica del diagnóstico (sin embargo, su rendimiento es bajo)⁹⁻¹⁰; para aumentarlo, se ha propuesto la biopsia por *trucut*, guiada por EUS, que permite obtener una muestra más grande de tejido, con arquitectura conservada¹¹.

Se han descrito numerosos criterios diagnósticos para PAI, siendo los más empleados los HISORt de la Clínica Mayo modificados (2009)¹² y más recientemente, los del Consenso Internacional de PAI (ICDC) del 2011¹³. El diagnóstico, en el caso de nuestro paciente, se realizó considerando los criterios del ICDC, basándonos en: la imagen típica de PAI en la RM, el aumento sérico de IgG4 > 280 mg/dl y la excelente respuesta a corticoides (tanto clínica, de laboratorio e imagenológica).

La asociación de DM y PAI es usual (42 al 76% de casos)¹⁴. El efecto diabetogénico parece estar relacionado con la existencia de una marcada inflamación, fibrosis y un descenso de la vasculari-

zación de los islotes pancreáticos¹⁵. A diferencia de otros tipos de DM, la pérdida de islotes afecta no solo a las células β , sino que también a las células PP (que producen el polipéptido pancreático) al principio del curso de la enfermedad y a las células α . Por otro lado, debido a la insuficiencia pancreática concomitante, existe una mala digestión de nutrientes, con el consiguiente deterioro de la secreción de incretina, lo que contribuiría a la aparición de la hiperglicemia¹⁶. Habitualmente son pacientes sin elementos de insulinoresistencia y generalmente no tienen autoanticuerpos para DM1 (menos del 5%)².

El tratamiento con corticoides puede mejorar el control glicémico en más de la mitad de estos pacientes, a corto y largo plazo, tanto en aquellos con DM preexistente como en los que tuvieron un diagnóstico simultáneo. Puede empeorar en sujetos de mayor edad y con DM de mayor tiempo de evolución¹⁵. La terapia esteroideal inactiva las células inflamatorias y fibroblastos, modulando los mecanismos autoinmunes involucrados y, por consiguiente, mejora el control glicémico⁸.

Cabe señalar que nuestro paciente, pese a antecedente de diagnóstico de DM previo a inicio del cuadro, experimentó una evolución favorable en el curso de su diabetes luego del inicio de prednisona. Esto concuerda con la literatura, en que se describe que aproximadamente 36% de los pacientes con DM preexistente (previa a PAI) muestra una mejoría en el control de su diabetes mediante la terapia corticoidal¹⁵.

Es importante señalar que nuestro paciente, en su último control ambulatorio, luego de 1 año y 3 meses del inicio del cuadro, se constató asintomático, con incremento de peso (actualmente en rango de sobrepeso), perfil hepático en rango normal, con un excelente control metabólico (solo con metformina 850 mg c/12 h), sin requerimientos de prednisona (suspendida). Por último, es necesario destacar que el debut de DM en un adulto mayor, siempre debe hacer sospechar a los clínicos de la presencia de patología pancreática, no solo de PAI, sino que también en su principal diagnóstico diferencial: el cáncer de páncreas.

Referencias

- Ito T, Nakamura T, Fujimori N, Niina Y, Igarashi H, Oono T, et al. Characteristics of pancreatic diabetes in

- patients with autoimmune pancreatitis. *J Dig Dis* 2011; 12: 210-6.
2. Kobayashi T, Tanaka S, Aida K, Takizawa S, Shimura H, Endo T. Diabetes associated with autoimmune pancreatitis: new insights into the mechanism of β -cell dysfunction. *Expert Rev Endocrinol Metab* [Internet]. 2009; 4 (6): 591-602.
 3. Ardila-Suárez O, Abril A, Gómez-Puerta J. Enfermedad relacionada con IgG4: Revisión concisa de la literatura. *Reumatol Clin* 2017; 13 (3): 160-66.
 4. Berger Z, Jiménez A. Pancreatitis autoinmune: desafío diagnóstico y tratamiento actual. *Gastroenterol Latinoam* 2017; 28 (Supl N° 1): 21-4.
 5. Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, et al. Value of serum IgG4 in the Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis and in Distinguishing it from Pancreatic Cancer. *Am J Gastroenterol* 2007; 102 (8): 1646-53.
 6. Okazaki K, Uchida K. Autoimmune Pancreatitis The Past, Present, and Future. *Pancreas* 2015; 44 (7): 1006-16.
 7. Dite P, Novotny I, Trna J, Sevcikova A. Autoimmune pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22 (1): 131-43.
 8. Miyamoto Y, Kamisawa T, Tabata T, Hara S, Kuruma S, Chiba K, et al. Short and Long-Term Outcomes of Diabetes Mellitus in Patients with Autoimmune Pancreatitis after Steroid Therapy. *Gut Liver* 2012; 6 (4): 501-4.
 9. Berger Z. Estudio observacional sobre enfermedades pancreáticas en Chile View project Pancreatitis autoinmune: sospecha, diagnóstico diferencial y manejo. *Gastroenterol Latinoam* 2013; 24 (Supl N° 1): 107-11.
 10. Gómez A, Murcio E. Pancreatitis autoinmune. Rol del endoscopista. *Endoscopia* [Internet] 2016; 28 (1): 27-34. Available from: www.elsevier.es/endoscopia.
 11. Nagpal SJS, Sharma A, Chari ST. Autoimmune Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2018; 113 (9): 1301.
 12. Chari ST, Takahashi N, Levy MJ, Smyrk TC, Clain JE, Pearson RK, et al. A Diagnostic Strategy to Distinguish Autoimmune Pancreatitis from Pancreatic Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7 (10): 1097-103.
 13. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352-8.
 14. Kim KP, Kim MH, Song MH, Lee SS, Seo Dw, Lee SK. Autoimmune Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99 (8): 1605-16.
 15. Nishimori I, Tamakoshi A, Kawa S, Tanaka S, Takeuchi K, Kamisawa T, et al. Influence of Steroid Therapy on the Course of Diabetes Mellitus in Patients with Autoimmune Pancreatitis. *Pancreas* 2006; 32 (3): 244-8.
 16. Andersen DK, Korc M, Petersen GM, Eibl G, Li D, Rickels MR, et al. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Diabetes* 2017; 66 (5): 1103-10.