

## Descoberta de pancreatite autoimune IgG4+ por persistência de alterações de enzimas hepáticas e pancreáticas após colecistectomia por colecistite aguda – Relato de Caso

Discovery of IgG4+ autoimmune pancreatitis due to persistent changes in liver and pancreatic enzymes after cholecystectomy for acute cholecystitis – Case Report

Rodrigo Michels<sup>1</sup>, Fernando Oliveira dos Santos<sup>1\*</sup>, Fernanda Gonçalves de Carvalho<sup>1</sup>, Gabriela Feldman Zogbi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina, Universidade Metropolitana de Santos – UNIMES, Santos, São Paulo, Brasil

[\*Autor correspondente: fernandoos2010@live.com]

Data de submissão: 02 de junho de 2023

Data de aceite: 12 de agosto de 2023

Data de publicação: 06 de setembro de 2023

### RESUMO

A pancreatite autoimune é uma doença fibroinflamatória crônica do pâncreas com características clínicas inespecíficas que se assemelham a outras pancreatopatias. Embora esta doença não tenha um marcador bioquímico específico, alterações nas enzimas hepáticas e pancreáticas são frequentemente observadas. É diagnosticada por clínica, imagem, bioquímica e de forma definitiva pela demonstração de uma população aumentada de plasmócitos IgG4+. Seu tratamento é com corticosteroides e supervisão de possíveis recidivas e outras doenças associadas. Apresentamos o caso de um homem de 59 anos que, após colecistectomia, permaneceu com dor abdominal e enzimas hepáticas e pancreáticas elevadas. Ao testar positivo para IgG4, confirmou o diagnóstico dessa doença. O paciente obteve remissão dos sintomas com tratamento com corticosteroides.

**Palavras-chave:** colecistectomia; colecistite aguda; pancreatite autoimune; IgG4; dor abdominal

### ABSTRACT

Autoimmune pancreatitis is a chronic fibroinflammatory disease of the pancreas with nonspecific clinical features that resemble other pancreatopathies. Although this disease does not have a specific biochemical marker, alterations in liver and pancreatic enzymes are frequently observed. It is diagnosed clinically, in the laboratory, through biochemical tests, imaging and definitively by demonstrating an increased population of IgG4+ plasmocytes. Its treatment is with corticosteroids and supervision of possible relapses and other associated diseases. We present the case of a 59-year-old man who, after cholecystectomy, remained with abdominal pain and elevated liver and pancreatic enzymes. When tested positive for IgG4, it confirmed the diagnosis of this disease. The patient achieved remission of symptoms with treatment with corticosteroids.

**Keywords:** cholecystectomy; acute cholecystitis; autoimmune pancreatitis; IgG4; abdominal pain

## INTRODUÇÃO

A pancreatite autoimune é uma doença fibroinflamatória crônica do pâncreas, que pertence ao espectro de doenças relacionadas à subclasse 4 da imunoglobulina G<sup>1</sup>. Foram identificados dois subtipos de pancreatite autoimune, que podem ser diferenciados por diagnóstico histopatológico, a saber, tipo 1, denominada pancreatite esclerosante linfoplasmocitária e tipo 2, caracterizada por infiltração de neutrófilos no epitélio pancreático. Esta doença geralmente afeta homens idosos com idade média de diagnóstico superior a 60 anos e predominância masculina de 3:1<sup>1</sup>.

Os critérios diagnósticos para pancreatite autoimune consistem em 5 itens, características patológicas, envolvimento de outros órgãos, eficácia da corticoterapia, exames de imagem e achados sorológicos<sup>2</sup>. Os níveis de IgG4 geralmente estão elevados na pancreatite autoimune<sup>1</sup>. A tríade histológica necessária para o diagnóstico inclui infiltrado linfoplasmocitário, esclerose e flebite obliterante. No entanto, um diagnóstico definitivo requer a demonstração de uma população aumentada de plasmócitos IgG4+ (valor de referência: até 1600mg/L)<sup>2,3</sup>.

O tratamento inicial para ambos os tipos de pancreatite autoimune é feito com corticosteroides orais<sup>1</sup>. Os resultados indicam que o prognóstico a curto prazo da pancreatite autoimune tipo 1 é satisfatório, mas o prognóstico a longo prazo não é claro, pois existem muitos fatores desconhecidos<sup>4</sup>.

Este estudo teve como objetivo relatar o caso de um paciente com pancreatite autoimune por

IgG4 descoberta no pós-operatório de colecistectomia devido à persistência do aumento de enzimas hepáticas e pancreáticas, tratado com doses de corticosteroide.

## DESCRIÇÃO DO CASO

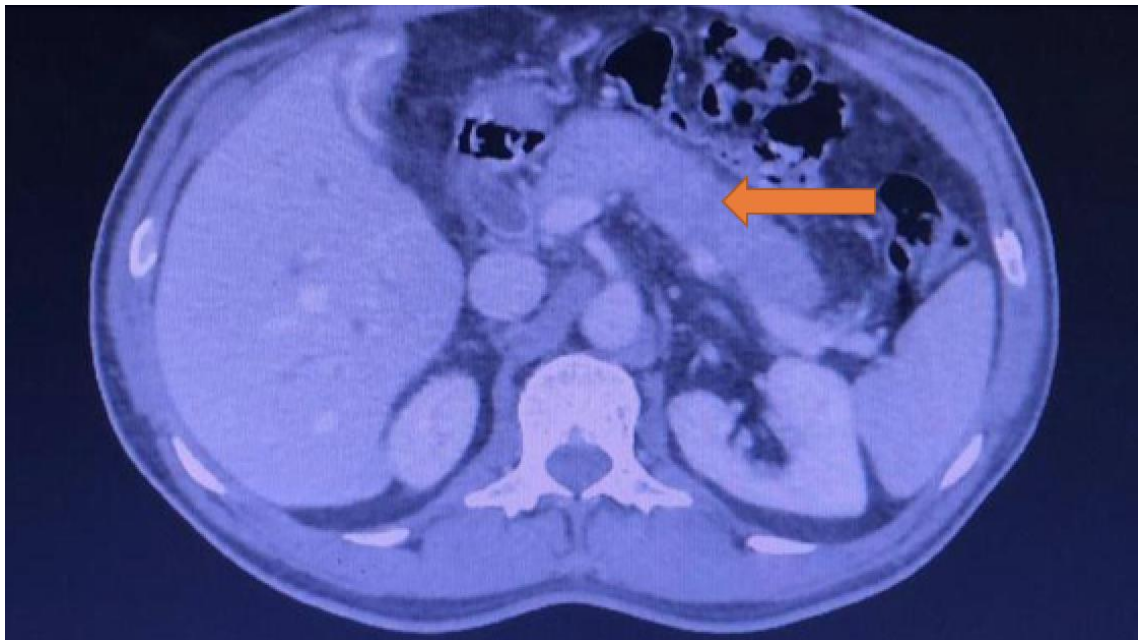
Paciente do sexo masculino, 59 anos, com história de hiperplasia prostática benigna, alérgico a dutasterida e cloridrato de tansulosina, atendido no pronto-socorro por mal-estar, vômitos, poliúria, emagrecimento e icterícia 3/4+, foi internado para esclarecer hepatite por sorologia. Foram coletadas amostras de sangue para exames laboratoriais e sorologias, que indicaram dislipidemia, diabetes e os seguintes resultados: lipase 572 U/L (valor de referência: 6-51U/L), amilase normal 73 U/L (valor de referência: 25-125U/L), bilirrubina total 6,96mg/dL (valor de referência: 0,3-1,0mg/dL), sendo direta 4,47mg/dL (valor de referência: 0,1-0,3mg/dL) e indireta 2,49mg/dL (valor de referência: 0,1-0,8mg/dL), gama glutamil transferase (Gama-GT, GGT) 559U/L (valor de referência: 7-58U/L), transaminase oxalacética (TGO) 218U/L (valor de referência: 11-39U/L), transaminase pirúvica (TGP) 364U/L (valor de referência: 11-45u/l), fosfatase alcalina 260U/L (valor de referência: 27-100U/L), proteína C reativa (PCR) 16,88mg/dL (valor de referência: <5,0), hipoalbuminemia de 3,0g/dL (valor de referência: 3,5-5,2g/dL) e sorologias negativas.

Foi realizada tomografia de abdome superior e pelve e ultrassonografia de abdome superior, que evidenciou aspectos sugestivos de pancreatite aguda (Figura 1), provável doença calculosa da vesícula biliar e dilatação da via biliar intra e

extra-hepática, com hepatocolédoco de 14mm, provavelmente relacionado com cálculos. Com esse quadro de hepatite, coledocolitíase e colecistite, foi realizada colangiorrressonância (CRM), que evidenciou pancreatite aguda,

dilatação das vias biliares e estreitamento da via biliar distal. Na colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), observou-se estenose do colédoco distal, causando dilatação do colédoco na parte superior.

**Figura 1.** Tomografia abdominal do paciente em corte axial, que revela pâncreas heterogêneo.



**Fonte:** autores

Com o diagnóstico de colecistite evoluindo para pancreatite aguda biliar, no dia seguinte foi realizada colecistectomia videolaparoscópica sem intercorrências, com laudo histopatológico de colecistite crônica com fibrose da lâmina própria e emissão de septos parietais irregulares e ativos.

No pós-operatório, no entanto, o paciente continua a relatar dor abdominal, os pontos cirúrgicos são retirados e foram solicitados exames para detectar alterações em TGO, TGP, PCR, desidrogenase láctica, bilirrubina total e direta. Aproximadamente dois meses após dar entrada no pronto-socorro, seus exames continuaram com os resultados alterados e outra CRM foi solicitada com suspeita de pancreatite

autoimune.

Durante seis meses, o paciente ainda apresentava enzimas hepáticas e pancreáticas três vezes acima do normal, mesmo um mês após a cirurgia. Uma ressonância nuclear magnética (RNM) do abdome superior com CRM mostrou um padrão suspeito de pancreatite autoimune. Foram solicitados para análise IgG e seus subtipos, com resultado positivo de IgG subtipo 4 de 17.654mg/L (valor de referência: até 1.600mg/L), e então o paciente foi diagnosticado com pancreatite autoimune IgG4+. Iniciou-se o tratamento com prednisona 10mg/dia por 30 dias.

No entanto, após sete meses, o paciente voltou a sentir dor abdominal e a dose foi alterada para

20mg/dia por mais 30 dias. O paciente apresentou remissão dos sintomas após esse período até o presente momento, com níveis de IgG4 menores que 1600mg/L e faz acompanhamento médico semestral para monitorar uma possível recorrência.

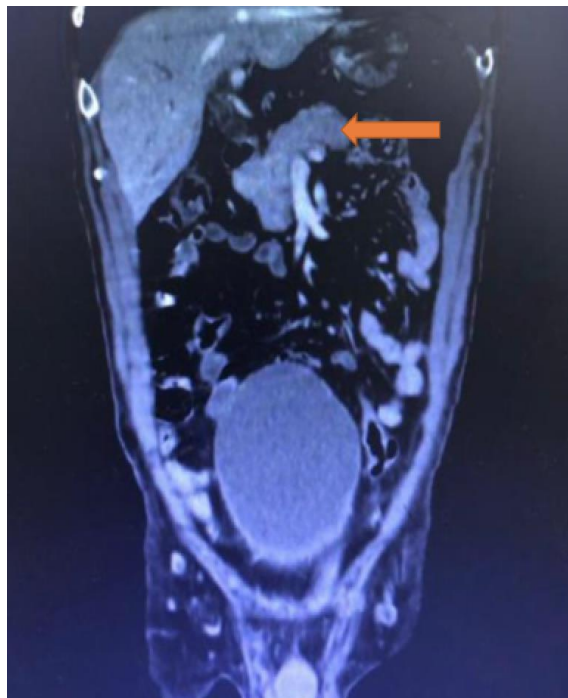
## DISCUSSÃO

A doença relacionada a IgG4 foi descoberta recentemente e não havia sido reconhecida internacionalmente até 2011. A pancreatite autoimune é uma entidade caracterizada por um processo inflamatório autoimune e foi relatada pela primeira vez por Yoshida *et al*<sup>5</sup>. É considerada uma doença sistêmica, com características clínicas inespecíficas. Sua maior incidência é na 7ª e 8ª décadas de vida. Alguns

pacientes evoluem de forma assintomática, sendo a icterícia indolor a apresentação mais característica desses pacientes. O diagnóstico definitivo é quase sempre baseado no aumento do número de células IgG4 positivas associado a achados histológicos para determinar seu subtipo<sup>6</sup>.

As manifestações clínicas da pancreatite autoimune são inespecíficas e assemelham-se a outras pancreatopatias, incluindo tumores pancreáticos, que devem ser consideradas como diagnóstico diferencial<sup>7</sup>, mas dor abdominal intensa e apresentação na forma de pancreatite aguda são infrequentes<sup>6</sup>, o que diferencia do paciente citado que apresentava dor abdominal intensa e achados de imagem sugestivos de pancreatite aguda (Figura 2).

**Figura 2.** Tomografia abdominal em corte coronal, que revela o aspecto heterogêneo do pâncreas do paciente.



**Fonte:** autores

Os exames laboratoriais geralmente mostram que as enzimas hepáticas e pancreáticas estão acima dos níveis normais, devendo-se suspeitar de pancreatite autoimune, pois, embora essa doença não tenha um marcador bioquímico específico, essas alterações são frequentemente observadas<sup>6</sup>.

A doença também pode ser suspeitada quando um quadro com a hipótese de coledocolitíase e colecistite não melhora, com manutenção de enzimas hepáticas e pancreáticas elevadas mesmo após colecistectomia, podendo ser solicitada ressonância magnética de abdome superior com CRM, que pode mostrar suspeita padrão de pancreatite autoimune<sup>8</sup>.

Além disso, pode-se solicitar a dosagem de IgG e seus subtipos para verificação<sup>6</sup>, com valores de referência até 1.600mg/L<sup>9</sup>. Um resultado muito elevado como no caso apresentado, diagnostica o paciente com pancreatite autoimune IgG4+.

O tratamento padrão-ouro para pancreatite autoimune é com corticosteroides<sup>10</sup>. Com a remissão dos sintomas, é necessário que o paciente faça acompanhamento médico para monitorar uma possível recorrência. Tem sido demonstrado na literatura que esses pacientes apresentam maior risco relativo de câncer no ano seguinte ao diagnóstico, como o câncer gástrico (o mais comum) e outros como pulmão, próstata, cólon, não-Hodgkin, ducto biliar e linfoma de tireoide<sup>11</sup>.

## CONCLUSÃO

A pancreatite autoimune por IgG4 é uma doença inflamatória crônica do pâncreas, com pico na 7ª e 8ª décadas de vida que acomete

preferencialmente homens, possui 2 subtipos e é diagnosticada por achados clínicos, de imagem, bioquímicos e histológicos.

É muito importante descartar seus diagnósticos diferenciais, pois seus sintomas são semelhantes a outras doenças pancreáticas, como o câncer de pâncreas. Seu tratamento de primeira linha é o uso de corticosteroides e, em conjunto com isso, devem ser realizadas consultas periódicas para monitorar possíveis recorrências e outras doenças que possam ter maior risco e estar associadas à pancreatite autoimune, a fim de garantir que o paciente tenha uma boa qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Majumder S, Takahashi N, Chari S T. Autoimmune Pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2017. 62(7), 1762-1769
2. Lian MJ, Liu S, Wu GY, Liu SY. Serum IgG4 and IgG for the diagnosis of autoimmune pancreatitis: A systematic review with meta-analysis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2016. 40(1), 99-109.
3. Divatia M, Kim SA, Ro JY. IgG4-Related Sclerosing Disease, an Emerging Entity: A Review of a Multi-System Disease. *Yonsei Med J*. 2012 Jan;53(1):15-34.
4. Uchida K, Okazaki K. Clinical and pathophysiological aspects of type 1 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2018. 53, 475-483.
5. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1995; 40(7):1561-8.
6. Fernandes DA, Kido RY, Barros RH, Martins DL, Penachim TJ, Caserta NM. Immunoglobulin G4-related disease: autoimmune pancreatitis and extrapancreatic manifestations. *Radiol Bras*. 2016; 49(2):122-5.

7. Sun GF, Zuo CJ, Shao CW, et al. Focal autoimmune pancreatitis: radiological characteristics help to distinguish from pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2013;19:3634-41.
8. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L; International Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas.* 2011; 40(3):352-8.
9. Immunoglobulin G (IgG). Biosystems. 2007. (Internet) [acesso em: 01 abr 2023]. Disponível em: <http://www.biosystemsne.com.br/files/product/76fc9dd622382a1a7d90080260011b4b.pdf>
10. de Pretis N, De Marchi G, Frulloni L. Diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018 Sep;34(5):362-366.
11. Shiokawa M, Kodama Y, Yoshimura K, et al. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108:610-7.