



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOÃO ANTÓNIO CUNHA NEVES

***Qual a real importância da Pancreatite Autoimune num
hospital terciário?***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE GASTROENTEROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR NUNO ALMEIDA

DRA. ELISA GRAVITO-SOARES

MARÇO 2017

QUAL A REAL IMPORTÂNCIA DA PANCREATITE AUTOIMUNE NUM HOSPITAL TERCIÁRIO?

Artigo Científico

João Neves¹, Elisa Gravito-Soares², Nuno Almeida^{1,2}

1- Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC), Portugal

2- Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Endereço eletrónico: joaoaneves1@gmail.com

ÍNDICE

1. LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS	3
2. RESUMO	4
3. ABSTRACT	6
4. INTRODUÇÃO	8
5. MATERIAIS E MÉTODOS	11
6. RESULTADOS	12
7. DISCUSSÃO.....	20
7.1. Limitações do Estudo	24
8. AGRADECIMENTOS.....	26
9. REFERÊNCIAS	27
ANEXO I – VALORES DE CUT-OFF	30
ANEXO II – CRITÉRIOS HISORt	31
ANEXO III – CRITÉRIOS ICDC.....	32

1. LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

Ac	Anticorpo
ACA-II	Anticorpo Anti-Anidrase Carbónica II
AIP	<i>Autoimmune Pancreatitis</i>
ALF	Anti-Lactoferrina
AMA	Anticorpos Antimitocondriais
ANA	Anticorpos Antinucleares
ANCA	Anticorpos Antinucleocentriolar
CEA	Antigénio Carcinoembrionário
CHUC	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
CPRE	Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica
DII	Doença Inflamatória Intestinal
FA	Fosfatase Alcalina
FO	Flebite Obliterativa
FR	Fator Reumatóide
FS	Fibrose Estoriforme
GGT	Gamaglutamiltransferase
HPF	<i>High-Power Field</i>
ICDC	<i>International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis</i>
IDCP	<i>Idiopathic Duct-Centric Pancreatitis</i>
IL	Infiltrado Linfocítico
IPL	Infiltrado Linfoplasmocítico
LPSP	<i>Lymphoplasmacytic Sclerosing Pancreatitis</i>
PAI	Pancreatite Autoimune
TC	Tomografia Computorizada

2. RESUMO

Introdução: A Pancreatite Autoimune (PAI) representa, na prática clínica, uma patologia de relevância crescente, embora persistam algumas reservas quanto à sua definição e caracterização. Inicialmente, a elevação sérica da fração IgG4, destacar-se-ia como possível marcador específico. Contudo, foi comprovado que a especificidade inerente a este e outros marcadores séricos era limitada. Dada a complexidade e ausência de um consenso diagnóstico, foram inicialmente criados os critérios HISORt. Posteriormente, os *International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis (ICDC)* foram apresentados e definidos como a *guideline* internacional para o diagnóstico, classificação e tratamento da PAI. Contudo, o diagnóstico de PAI continua a ser complexo, exigindo um elevado grau de suspeição clínica e dependendo, frequentemente, da colheita de material para estudo histológico.

Objetivos: O objetivo primordial deste projeto consistiu em estabelecer uma relação entre o diagnóstico de PAI e a presença ou ausência de níveis elevados de IgG4. Foi ainda elaborado um estudo comparativo entre os critérios HISORt e ICDC, para averiguar as principais diferenças subjacentes a estes. Estabeleceu-se a respetiva acuidade diagnóstica, utilizando como *gold standard* a conjugação de dados clínicos, analíticos, imagiológicos, histológicos e a resposta à terapêutica.

Materiais e Métodos: Foram analisados todos os doentes com ≥ 18 anos no momento do diagnóstico, submetidos a doseamentos de IgG4, de 2012 a 2015. Os dados incluíram variáveis demográficas, clínicas, analíticas, imagiológicas, histológicas e terapêuticas.

Resultados: Foram identificados 1110 doentes com doseamentos de IgG4, 117 (10,5%) dos quais apresentavam níveis $>135\text{mg/dL}$. O diagnóstico definitivo de PAI foi estabelecido em 13 doentes, dos quais 6 (46,2%) apresentavam níveis normais de IgG4. Os critérios HISORt demonstraram uma sensibilidade de 30,8%, na identificação de doentes com PAI, face à sensibilidade de 46,2% apresentada pelos critérios ICDC. 28,5% dos doentes classificados

pelos critérios ICDC como diagnósticos prováveis/definitivos de PAI Tipo I apresentaram doseamentos de IgG4 positivos.

Conclusão: A IgG4 revelou pouca utilidade no diagnóstico de PAI. A aplicação dos dois grupos de critérios revelou uma inferioridade diagnóstica dos critérios HISORt face aos ICDC. Uma maior independência face à serologia da IgG4 e a capacidade de diferenciação dos dois subtipos de PAI foram as duas principais características que puderam justificar a discrepância existente entre os critérios HISORt e os ICDC.

Palavras Chave: Pancreatite Autoimune, Imunoglobulina IgG4, Doença Relacionada com IgG4, International Consensus Diagnostic Criteria, HISORt, PAI Tipo I, PAI Tipo II

3. ABSTRACT

Introduction: Autoimmune Pancreatitis (AIP) remains a growing relevant pathology in the clinical practice, albeit the ambiguity regarding its definition and characterization still prevails. Initially, the increase of the IgG4 fraction was thought to be its main specific marker. Nevertheless, it was proved that the specificity inherent to this particular and other serologic markers was limited. Due to the complexity and lack of a diagnostic consensus, the HISORt criteria were designed. Thereafter, the ICDC criteria were delineated and presented as the International Guideline for the diagnosis, classification and treatment of AIP. Notwithstanding, the diagnosis of AIP remains complex, demanding a high level of clinical suspicion and frequently requiring histological analysis of gathered samples.

Objectives: The primordial objective of this project consisted in establishing a relation between the diagnosis of AIP and the presence or absence of increased IgG4 levels. A comparative study between the HISORt and ICDC criteria was also performed, in order to investigate the main differences regarding these two classifications. The diagnostic accuracy was assessed by a gold standard made up of clinical, analytical, imagiological, histological and therapeutic response data.

Materials and Methods: All the patients, aged ≥ 18 at the time of the diagnosis and to whom the levels of IgG4 were determined between 2012 and 2015, were included. Demographic, clinical, analytical, imagiological, histological and therapeutic variables were considered.

Results: 1110 patients with IgG4 determinations were identified, of which 117 (10.5%) presented levels $>135\text{mg/dL}$. 6 (46.2%) within the 13 patients established with a definitive diagnosis of AIP featured normal IgG4 levels. The HISORt criteria revealed a 30.8% sensitivity in identifying patients with AIP, whilst the ICDC criteria presented a 46.2% sensitivity. 28.5% of those considered, by the ICDC criteria, as probable/definitive Type I AIP had positive IgG4 determinations.

Conclusion: IgG4 revealed to be of limited value on the diagnosis of AIP. The application of the two criteria demonstrated a diagnostic inferiority when comparing the HISORt to the ICDC. A major independence regarding the IgG4 serology and the ability to discriminate the two distinct AIP subtypes were the two main features that could justify the discrepancy between the HISORt and ICDC criteria.

Keywords: Autoimmune Pancreatitis, IgG4 Immunoglobulin, IgG4-related disease, International Consensus Diagnostic Criteria, HISORt, Type I AIP, Type II AIP

4. INTRODUÇÃO

A Pancreatite Autoimune (PAI) continua a representar uma patologia de relevância crescente na prática clínica. Contudo, persistem algumas reservas face à sua definição e caracterização enquanto entidade nosológica.

O seu estudo remonta a 1961, quando foi descrita como “*primary inflammatory sclerosis*”.¹ Em 1995 foram apresentadas as principais características, que consagrariam a sua denominação atual enquanto Pancreatite Autoimune. Os doentes apresentar-se-iam com alterações **clínicas** (icterícia obstrutiva), **laboratoriais** (hipergamaglobulinémia, níveis elevados de IgG e de Anticorpos Antinucleares [ANA]), **imagiológicas** (aumento difuso do pâncreas [Tomografia Computorizada - TC], estreitamento irregular difuso do ducto pancreático principal com estenose do ducto biliar intrapancreático e dilatação a montante [Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica - CPRE]) e **histológicas** (infiltrado linfocítico com fibrose). Alguns possuíam ainda determinadas patologias autoimunes (Síndrome de Sjögren, Lúpus Eritematoso Sistémico, Colangite Biliar Primária, Colangite Esclerosante Primária). A associação à ausência da típica sintomatologia das crises de pancreatite aguda e a resposta/resolução terapêutica com corticoesteróides, contribuíram para que a então denominada “*Autoimmune Pancreatitis*” se tornasse num alvo gnosiológico.²

Posteriormente, estudos ecográficos demonstraram a existência de uma imagiologia pancreática alterada característica, “*sausage-like pancreas*”, que viria a dar um importante contributo no estudo da PAI.³

A demonstração da elevação da enzimologia pancreática e de diversos anticorpos (Fator Reumatóide [FR], Anti-Anidrase Carbónica II [ACA-II] e Anti-Lactoferrina [ALF]) levantaria especial atenção para uma crescente variedade de parâmetros laboratoriais que poderiam estar associados à PAI. Todavia, seria a elevação serológica da fração IgG4, com um *cut-off* de

135mg/dL, que se destacaria como possível marcador específico. Foi ainda demonstrado que a resposta/resolução terapêutica se associava a uma diminuição acentuada dos níveis IgG4.⁴

Mais tarde, discutir-se-ia a PAI como parte integrante de uma entidade clínico-patológica denominada doença esclerosante relacionada com a IgG4 (“*IgG4-related sclerosing disease*”). O elo comum desta complexa patologia permaneceria a elevação dos níveis desta fração da imunoglobulina G.⁵

Dada a heterogeneidade/complexidade do diagnóstico e ausência de um consenso em torno da PAI, seriam apresentados diferentes conjuntos de critérios, dos quais se destacam os HISORt e os ICDC. (Anexos II e III)

Os primeiros, elaborados pela Mayo Clinic, colocam em evidência os aspetos **H**istológicos, **I**magiológicos, **S**erológicos, o envolvimento de outros **Ó**rgãos e a **R**esposta à **t**erapêutica com corticosteróides, inerentes à PAI. Para que o diagnóstico seja equacionado, o paciente deverá apresentar icterícia obstrutiva, uma massa/aumento pancreático ou pancreatite e cumprir um ou mais critérios HISORt.^{6,7}

Posteriormente, foram criados os ICDC, atualmente aceites como *guideline* internacional para o diagnóstico, classificação e tratamento da PAI. Surgia assim a definição de PAI como “*distinct form of pancreatitis characterized clinically by frequent presentation with obstructive jaundice with or without a pancreatic mass, histologically by a lymphoplasmacytic infiltrate and fibrosis and therapeutically by a dramatic response to steroids*”, bem como a confirmação da existência de 2 tipos de PAI.⁸

A PAI Tipo I, clinicamente definida como uma manifestação pancreática da “*IgG4-related sclerosing disease*”, ocorre predominantemente em doentes do sexo masculino, com >50 anos, com icterícia obstrutiva.^{8,9} Histologicamente, é caracterizada por um infiltrado

linfoplasmocítico, com fenómenos de esclerose e terapêuticamente revela uma resposta positiva aos corticoesteróides, que conduz, simultaneamente, a uma redução dos níveis de IgG4.

A PAI Tipo II é bastante distinta, sendo considerada uma patologia puramente pancreática. Sem predomínio de género, surgiu aproximadamente uma década após a PAI Tipo I, estando associada a DII (Doença Inflamatória Intestinal) em cerca de 30% dos casos.⁸ Histologicamente, é definida como *Idiopathic Duct-Centric Pancreatitis* (IDCP), com neutrófilos intraluminais em ductos de pequeno/médio calibre e ácinos. Sem qualquer marcador biológico associado, o diagnóstico definitivo desta patologia, obriga ao estudo histológico.

O objetivo primordial do presente estudo consistiu em estabelecer uma relação entre o diagnóstico de PAI e a presença ou ausência de níveis elevados de IgG4. Foi ainda elaborado um estudo comparativo entre os critérios HISORt e ICDC, para averiguar as principais diferenças subjacentes a estes.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi elaborado um estudo retrospectivo com base na análise de todos os doentes, com idades ≥ 18 anos no momento do diagnóstico, submetidos a doseamento dos níveis séricos de IgG4, durante os anos de 2012 a 2015. Trata-se de pacientes que foram/são seguidos em diferentes departamentos do Pólo HUC do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). Os dados foram obtidos pela consulta do processo clínico e incluíram diversas variáveis: demográficas, clínicas, analíticas, imagiológicas, histológicas e terapêuticas.

A obtenção das variáveis clínicas e analíticas foi realizada com a ajuda do software CLINIDATA XXI.

O estudo das variáveis imagiológicas foi limitado aos serviços de Urgência, Gastrenterologia, Cirurgias A e B e Medicina Interna e elaborado com base nos resultados de ecografias, TC, Ressonância Magnética e CPRE realizadas entre os anos de 2012 a 2015.

O estudo das variáveis histológicas foi igualmente limitado aos serviços de Urgência, Gastrenterologia, Cirurgias A e B e Medicina Interna e realizado com base em todas as biopsias pancreáticas realizadas de 2012 a 2015. Foram utilizados como termos de pesquisa: “pâncreas”, “pancreatite”, “autoimune”, “pan%imune”, “pancreatite auto” e “pancr”.

Consideraram-se como doentes positivos os que apresentavam diagnóstico definitivo de PAI, estabelecido com base na conjugação de dados clínicos, analíticos, imagiológicos, histológicos e a resposta à terapêutica. O estudo das variáveis terapêuticas foi limitado a estes. A sensibilidade dos critérios HISORt e ICDC foi igualmente baseado neste *gold standard*.

O tratamento estatístico dos dados foi elaborado no Software IBM SPSS Statistics v22 (IBM Corporation) e alguns dados foram organizados e categorizados em folhas eletrónicas Excel, programa da Microsoft Office, versão 2016.

6. RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 1110 doentes. As tabelas numeradas de 1 a 4 contêm as variáveis demográficas, clínicas, analíticas, imagiológicas e histológicas estudadas para a totalidade dos doentes. As tabelas numeradas de 5 a 8 apresentam a análise das mesmas variáveis, mas apenas para os 13 doentes considerados positivos. Na tabela 9 está presente o estudo percentual, de acordo com os critérios ICDC e HISORt, dos doentes considerados como positivos. Na tabela 10 são apresentados os resultados do estudo comparativo/descritivo ICDC vs HISORt.

Os valores de *cut-off* das variáveis analíticas encontram-se no Anexo I, na página 30.

Tabela 1. Variáveis Demográficas e Clínicas

Variáveis Demográficas e Clínicas	n (%)
Género	Masculino - 510 (45,9) Feminino - 600 (54,1)
Idade (anos)	
- Total	54,9 ± 17,4
- Masculino	55,9 ± 17
- Feminino	54 ± 17,8
Diabetes Mellitus	247 (22,3)
Icterícia	188 (16,9)
DII	21 (1,9)
Envolvimento Extrapancreático	85 (7,7)
- Colangite Aguda	49 (4,4)
- Estenose Hilar/Intra-hepática	12 (1,1)
- Alterações Renais	7 (0,6)
- Estenoses Biliares Distais Persistentes	6 (0,5)
- Colangite Esclerosante	5 (0,5)
- Fibrose Retroperitoneal	5 (0,5)
- Dilatação das Glândulas Lacrimais	1 (0,1)

DII - Doença Inflamatória Intestinal

Dentro do universo de doentes, a média etária no momento do diagnóstico foi de 54,9 ± 17,4 anos, num intervalo com um mínimo de 19 e máximo de 97. O sexo feminino apresentou-se como o mais frequente, representando 54,1% da amostra, com uma média de idade no momento

do diagnóstico de $54 \pm 17,8$ anos. Por outro lado, o sexo masculino apresentou uma média etária de $55,9 \pm 17$ anos.

Dentro das variáveis clínicas estudadas, verificou-se que a diabetes mellitus e a icterícia foram as duas principais manifestações, em termos sintomáticos, estando o diagnóstico de DII estabelecido em 1,9% dos doentes. O envolvimento extrapancreático foi, como se pode constatar da Tabela 1, bastante limitado. Todavia, é importante ressaltar a dificuldade na avaliação de duas outras variáveis “Dor Epigástrica” e “Perda Ponderal”, que aqui não são apresentadas, tendo em conta o elevado número de doentes em estudo e a natureza retrospectiva do estudo.

Na Tabela 2 encontram-se discriminados os doentes que apresentavam valores analíticos superiores ao limiar para cada uma das variáveis consideradas.

Tabela 2. Variáveis Analíticas

Variáveis Analíticas	n (%)
IgG4 (>135mg/dL)	117 (10,5)
- 1-2 vezes o limite superior	79 (67,5)
- >2 vezes o limite superior	38 (32,5)
IgG Total	138 (12,4)
IgE	184 (16,6)
FR	8 (0,7)
Hipergamaglobulinémia	615 (55,4)
FA	258 (23,2)
GGT	377 (34)
Amilase	22 (2)
Lipase	25 (2,3)
CEA	24 (2,2)
CA 19.9	37 (3,3)
ANA	290 (26,1)
ANCA	23 (2,1)
AMA	14 (1,3)
Anti-Tireoglobulina	6 (0,5)

AMA – Anticorpos Antimitocondriais, ANA – Anticorpos Antinucleares, ANCA – Anticorpos Antinucleocentriolar, CEA – Antígeno Carcinoembrionário, FA – Fosfatase Alcalina, FR – Fator Reumatóide, GGT – Gamaglutamiltransferase

A pesquisa dos parâmetros analíticos revelou que 117 doentes (10,5%) apresentavam níveis de IgG4 superiores ao valor de *cut-off* estabelecido, sendo que, desses, 38 (32,5%) possuíam valores maiores que 2 vezes o limite, enquanto os restantes 79 (67,5%) possuíam valores de IgG4 entre 135 e 270 mg/dL. Salienta-se que mais de 50% dos doentes estudados apresentavam hipergamaglobulinémia e mais de 25% tinham positividade para os ANA. A colestase, traduzida por elevação da GGT e da FA, foi um achado comum.

Os parâmetros analíticos pancreáticos estudados revelaram valores de amilase e lipase superiores ao normal em 22 (2%) e 25 (2,3%) doentes, respetivamente. Igualmente, os valores dos marcadores tumorais CEA e CA19.9 mostraram-se elevados em 24 (2,2%) e em 37 (3,3%) doentes, respetivamente.

Dada a impossibilidade de doseamento de determinados anticorpos (Ac) no CHUC (ACA-II, ALF, Ac Anti-Tripsinogénio, Ac Inibidor da Tripsina, Ac Anti-Amilase α , Ac AntiPBP), a realização do seu estudo não foi exequível.

Do ponto de vista imagiológico, e cumprindo os pressupostos explicitados na metodologia, foram detetadas alterações pancreáticas em 15 doentes, estando as mesmas discriminadas na Tabela 3. Tendo em conta a maior dificuldade à caracterização adequada de todo o pâncreas pela avaliação ecográfica, optou-se apenas pela especificação das alterações globais, habitualmente referidas nos respetivos relatórios (alargamento difuso do pâncreas, “*sausage-like*”, alterações focais).

Tabela 3. Variáveis Imagiológicas

Variáveis Imagiológicas	n (%)
Alterações Ecográficas	
- Alterações Focais	6 (0,99)
- “Sausage-like”	1 (0,17)
Imagiologia do Parênquima Pancreático	
- Dilatação focal/Indeterminada	6 (0,99)
- Dilatação Difusa/Típica	4 (0,66)
Imagiologia Ductal	
- Estenoses múltiplas/longas (>1/3)	3 (0,49)
- Estenoses Focais (<5mm)	2 (0,33)

Quanto ao estudo histológico, apenas foi possível a sua realização em 60 doentes. As alterações identificadas encontram-se listadas na Tabela 4.

Tabela 4. Variáveis Histológicas

Variáveis Histológicas	n (%)
Fibrose Estoriforme (FS)	8 (1,32)
Flebite Obliterativa (FO)	3 (0,49)
PAI Tipo I (ICDC)	
- Infiltrado Linfoplasmocítico marcado	19 (3,15)
- Infiltrado Linfoplasmocítico (IPL) com fibrose	9 (1,49)
- Infiltrado Periductal	5 (0,83)
- <i>Lymphoplasmacytic Sclerosing Pancreatitis (LPSP)</i>	5 (0,83)
PAI Tipo II (ICDC)	
- Infiltrado Linfoplasmocítico acinar	2 (0,33)
- IDCP	0 (0)
Infiltrado Granulocítico	2 (0,33)
Contagem de células IgG4 positivas	
- 10 células por <i>High-Power Field (HPF)</i>	26 (4,3)
- 0-10 células por HPF	1 (0,17)
HISORt	
- IPL, FO e FS	1 (0,17)
- IL, FS e mais de 10 células por HPF	1 (0,17)

FO – Flebite Obliterativa, FS – Fibrose Estoriforme, HPF – *High-Power Field*, IDCP – *Idiopathic Duct-Centric Pancreatitis*, IL – Infiltrado Linfocítico, LPSP – *Lymphoplasmacytic Sclerosing Pancreatitis*

A contagem de células IgG4 positivas/HPF revelou 1 doente (0,17%) com 0-10 células e 26 (4,3%) com 10 células por HPF. Assim, apenas 1 doente (0,17%) reunia os critérios de IPL, FO e FS, e, igualmente, 1 doente (0,17%) conjugava os critérios IL, FS e mais de 10 células por HPF, de acordo com os critérios HISORt.

Após a realização do estudo estatístico acima descrito, foi possível, conjugando todos os dados clínicos, analíticos, imagiológicos e histológicos, estabelecer que 13 (1,2%) dos 1110 doentes estudados apresentavam, com elevado grau de certeza, uma PAI. Ressalva-se que para estes doentes, os respetivos Médicos Assistentes já tinham assumido o diagnóstico de PAI. As variáveis em estudo para este grupo específico encontram-se nas tabelas abaixo, numeradas de 5 a 8.

Tabela 5. Variáveis Demográficas e Clínicas

Variáveis Demográficas e Clínicas*	n (%)
Género	Masculino - 8 (61,54) Feminino - 5 (39,46)
Idade (anos)	
- Total	51,9 ± 17,5
- Masculino	54,5 ± 18,1
- Feminino	47,8 ± 17,6
Icterícia	5 (38,5)
Diabetes Mellitus	5 (38,5)
DII	1 (7,7)
Envolvimento Extrapancreático	4 (30,8)
- Colangite Esclerosante	2 (15,4)
- Colangite Aguda	1 (7,7)
- Alterações Renais	1 (7,7)
- Fibrose Retroperitoneal	0 (0)
- Estenose Hilar/Intra-hepática	0 (0)
- Dilatação das Glândulas Lacrimais	0 (0)
- Estenoses Biliares Distais Persistentes	0 (0)

* Valores referentes aos 13 doentes positivos

Tabela 6. Variáveis Analíticas

Variáveis Analíticas*	n (%)
IgG4 (>135mg/dL)	7 (53,8)
- 1-2 vezes o limite superior	4 (30,8)
- >2 vezes o limite superior	3 (23,1)
IgG Total	3 (23,1)
IgE	3 (23,1)
FR	0 (0)
Hipergamaglobulinémia	5 (38,5)
FA	8 (61,5)
GGT	9 (69,2)
Amilase	2 (15,4)
Lipase	2 (15,4)
CEA	2 (15,4)
CA 19.9	3 (23,1)
ANA	6 (46,2)
ANCA	2 (15,4)
AMA	1 (7,7)
Anti-Tireoglobulina	1 (7,7)

* Valores referentes aos 13 doentes positivos

Tabela 7. Variáveis Imagiológicas

Variáveis Imagiológicas*	n (%)
Alterações Ecográficas	
- Alterações Focais	6 (46,2)
- “Sausage-like”	0 (0)
Imagiologia do Parênquima Pancreático	
- Dilatação focal/Indeterminada	4 (30,8)
- Dilatação Difusa/Típica	3 (23,1)
Imagiologia Ductal	
- Estenoses múltiplas/longas (>1/3)	2 (15,4)
- Estenoses Focais (<5mm)	1 (7,7)

* Valores referentes aos 13 doentes positivos

Tabela 8. Variáveis Histológicas

Variáveis Histológicas*	n (%)
Fibrose Estoriforme (FS)	3 (23,1)
Flebite Obliterativa (FO)	1 (7,7)
PAI Tipo I (ICDC)	
- Infiltrado Linfoplasmocítico (IPL) com fibrose	4 (30,8)
- <i>Lymphoplasmacytic Sclerosing Pancreatitis (LPSP)</i>	4 (30,8)
- Infiltrado Periductal	3 (23,1)
- Infiltrado Linfoplasmocítico marcado	0 (0)
PAI Tipo II (ICDC)	
- Infiltrado Linfoplasmocítico acinar	0 (0)
- IDCP	0 (0)
Infiltrado Granulocítico	2 (15,4)
Contagem de células IgG4 positivas	
- 10 células por HPF	2 (15,4)
- 0-10	1 (7,7)
HISORt	
- IPL, FO e FS	1 (7,7)
- IL, FS e mais de 10 células por HPF	1 (7,7)

* Valores referentes aos 13 doentes positivos

Para estes 13 doentes procurou-se então aplicar os critérios HISORt e ICDC.

Tabela 9. Aplicação dos critérios HISORt e ICDC

HISORt*	n (%)
Histologia Pancreática Diagnóstica	2 (15,4)
Imagiologia + Serologia Típicas	1 (7,7)
Resposta a corticoesteróides	1 (7,7)
ICDC*	
Diagnóstico Provável de PAI Tipo I	3 (23,1)
Diagnóstico Definitivo de PAI Tipo I	2 (15,4)
Diagnóstico Definitivo de PAI Tipo II	1 (7,7)

* Valores referentes aos 13 doentes positivos

Verificou-se assim que, os critérios HISORt permitiam, com uma sensibilidade de 30,8%, identificar 4 doentes. De acordo com os ICDC, somente 2 doentes (15,4%) puderam ser incluídos na categoria de diagnóstico “Definitivo de PAI Tipo I”, enquanto 3 (23,1%) foram incluídos na categoria de diagnóstico “Provável de PAI Tipo I”. Foi ainda registado 1 doente (7,7%) que foi incluído na categoria dos doentes com diagnóstico “Definitivo de PAI Tipo II”. Verificou-se assim que os critérios ICDC permitiram identificar 6 doentes, com uma sensibilidade de 46,2%.

Relativamente aos 13 doentes avaliados pelos critérios, 2 foram sujeitos a terapêutica com corticoesteróides. Ocorreu resolução da patologia em 1 doente (7,7%) e uma melhoria significativa noutro (7,7%), num período de 2 semanas.

Por fim, foram ainda analisados os casos de doentes que foram classificados com os critérios ICDC, como tendo o diagnóstico de PAI. Realizou-se um estudo comparativo/descritivo daqueles que apresentavam valores de $IgG4 > 135 \text{mg/dL}$. Os resultados são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10. ICDC vs IgG4

ICDC*	IgG4 (>135mg/dL)	IgG4 (<135mg/dL)
Diagnóstico Definitivo de PAI Tipo I	2	0
Diagnóstico Provável de PAI Tipo I	3	0
Diagnóstico Definitivo de PAI Tipo II	0	1
Critérios ICDC não aplicáveis	2	5

* Valores referentes aos 13 doentes positivos

7. DISCUSSÃO

A PAI tem sido alvo de múltiplos estudos e investigações nos últimos anos. Apesar da sua crescente relevância, o número de diagnósticos estabelecidos continua a ser limitado.^{10,11} No presente trabalho, a escassez de casos positivos reforça o padrão de carência de resultados desta patologia.

Em virtude da premissa de base do presente estudo ser a existência de ≥ 1 doseamentos de IgG4, após o estudo das variáveis demográficas e analíticas, verificou-se a necessidade de diminuir o tamanho da amostra inicial, por forma a reduzir o número de vieses na continuação do estudo (por exemplo, doentes com Fibrose Quística acompanhados no serviço de Pneumologia). A seleção dos doentes foi determinada de acordo com a maior probabilidade de apresentação de doença. Foram incluídos nesse grupo os pertencentes aos serviços de Urgência, Gastreenterologia, Cirurgias A e B e Medicina Interna.

Foi demonstrado que 6 (46,2%) dos doentes a quem foi atribuído o diagnóstico de PAI, e que estavam a ser orientados como tal, apresentavam doseamentos negativos de IgG4. Esta evidência vem contrariar a hipótese inicialmente proposta por *Hamano et. al*, de que a elevação dos níveis de IgG4 seria um marcador exclusivo de PAI e que teria uma sensibilidade de 95% e especificidade de 97%, no diagnóstico desta patologia.⁴ Pela aplicação dos critérios ICDC, pôde concluir-se que 1 dos 6 doentes com $\text{IgG4} < 135 \text{mg/dL}$, foi categorizado como “Diagnóstico Definitivo de Pancreatite Autoimune Tipo II”, estando de acordo com a possibilidade proposta de uma inexistência associativa entre a elevação de IgG4 e este subtipo de PAI.¹³ No entanto, dada a falta de dados dos restantes doentes com doseamentos negativos de IgG4, a utilização dos critérios ICDC para inclusão diagnóstica, não foi passível de ser realizada. É, no entanto, discutível limitar o diagnóstico destes doentes a PAI Tipo II, uma vez que há, igualmente, casos confirmados de PAI Tipo I sem qualquer relação com níveis séricos elevados de IgG4.^{14,15} No futuro, será crucial implementar uma política mais liberal de obtenção

de biopsias pancreáticas, sobretudo com recurso às novas agulhas de ecoendoscopia, tendo em conta que, para obter a confirmação do diagnóstico de Pancreatite Autoimune Tipo II, é imperativo o estudo histológico.¹⁵ É igualmente interessante notar que, o único doente deste estudo diagnosticado com PAI Tipo II, sofre de DII. Assim, torna-se igualmente pertinente, em futuros estudos, a realização de uma análise gastrenterológica mais aprofundada. Essa pesquisa poderá vir a ter impacto no processo de diagnóstico, tendo em conta a associação que tem sido comprovada entre esta patologia intestinal inflamatória e o subtipo de PAI supracitado.^{8,15}

Não obstante, os 5 (38,5%) doentes, classificados pelos critérios ICDC como diagnósticos prováveis/definitivos de PAI Tipo I, apresentaram doseamentos de IgG4 positivos. O enquadramento destes no grupo de patologias “*IgG4-related disease*” implica colocar uma barreira diagnóstica, pela divergência apresentada face aos casos em que a elevação dos níveis desta imunoglobulina não se verifica.^{14,15}

Embora a dimensão da amostra não seja suficiente para retirar ilações relevantes do ponto de vista estatístico, é notório um padrão neste estudo. Todos os doentes catalogados pelos critérios ICDC como tendo PAI Tipo I apresentavam níveis de IgG4 > 135mg/dL. Conclui-se que, possivelmente, existirá uma maior possibilidade de os doentes com PAI Tipo I apresentarem níveis séricos elevados de IgG4. Todavia, dada a existência de casos que contrariam esta mesma tendência, permanece a dúvida, se estes doentes serão parte integrante de uma entidade nosológica mais abrangente ou se a elevação dos níveis séricos de IgG4 não será somente resultado de uma resposta secundária face a um evento primordial de cariz inflamatório.^{5,10,14,15}

Os níveis de IgG4 > 135mg/dL foram ainda alvo de quantificação, de acordo com o número de vezes que ultrapassavam o limite superior do normal. Essa mensuração foi realizada com o intuito de verificar se, de facto, se confirma que os doentes que apresentam PAI possuem maior probabilidade de apresentar níveis mais de 2 vezes superiores ao normal, como se encontra descrito.⁸ Essa correlação é algo discutível, tendo em conta os resultados obtidos no estudo

realizado. Dos 7 doentes com diagnóstico positivo de PAI e doseamentos de IgG4 >135mg/dL, 4 deles apresentaram valores 1 a 2 vezes mais altos que o limite superior, enquanto os restantes 3 apresentaram valores mais de 2 vezes superior ao normal. Novamente, a necessidade de uma amostra populacional de maiores dimensões torna-se crucial para a correta validação desta possibilidade.

Vários autores têm colocado em debate a existência de uma associação entre diversos anticorpos e a PAI. Atualmente, é discutível a presença de marcadores serológicos específicos desta entidade.¹⁶ Contudo, foi possível avaliar este aspeto, pois alguns doentes tinham sido submetidos a estudo dos anticorpos. Concluiu-se que o doseamento de ANA foi o único resultado verdadeiramente expressivo. 6 doentes (46,2%) diagnosticados com PAI apresentaram níveis elevados deste anticorpo. Este achado parece estar de acordo com a elevada incidência (cerca de 40%) e elevada especificidade verificada para os ANA na PAI, podendo ser um anticorpo a ter em referência na fundamentação do diagnóstico desta patologia.^{16,17} Existem ainda casos relatados da potencial associação de anticorpos como ACA-II, ALF, Ac Anti-Tripsinogénio, Ac Inibidor da Tripsina, Ac Anti-Amilase α , Ac AntiPBP na ajuda diagnóstica de PAI.^{10,16,17} No entanto, a relevância da pesquisa desses anticorpos é algo dúbia, verificando-se que, frequentemente, a especificidade associada aos mesmos é baixa.¹⁶ No período deste estudo, o seu doseamento não era realizado no CHUC, pelo que não foi possível concretizar a análise destes parâmetros.

De acordo com *Maruyama et. al.*, os critérios ICDC apresentam a maior acuidade diagnóstica (95%) para o diagnóstico definitivo de PAI, enquanto os HISORt possuem apenas uma acuidade de 88,7%. No seu estudo conclui ainda que os critérios ICDC permitem realizar o diagnóstico da grande maioria dos casos positivos de PAI que, por outros critérios de classificação, não são alvo passível de avaliação. Demonstrou concretamente que, as evidências imagiológicas típicas

ou indeterminadas, conjuntamente com evidências ditas “colaterais”, foram os fatores fundamentais para um maior sucesso dos critérios ICDC, relativamente aos HISORt.¹⁸

A aplicação, neste estudo, dos critérios HISORt e ICDC revelou concordância com o estudo de *Maruyama et. al.*, confirmando a inferioridade diagnóstica dos critérios HISORt face aos ICDC.¹⁸ Embora em percentagens mais baixas, o número de doentes passíveis de serem diagnosticados como tendo PAI, pela aplicação dos critérios ICDC, foi superior, revelando uma sensibilidade diagnóstica de 46,2%. Em contrapartida, os critérios HISORt apresentaram uma sensibilidade de apenas 30,8%. Tal desigualdade pode ter por base diferentes fundamentos, sendo enumerados os seguintes:

- 1- Maior variedade e variabilidade de fatores de inclusão presentes nos ICDC. Enquanto os critérios HISORt se baseiam única e exclusivamente em 5 critérios *major* (Histologia, Imagiologia, Serologia, envolvimento de Outros Órgãos e Resposta à Terapêutica)^{6,19}, os critérios ICDC, embora se baseiem nesses mesmos 5 critérios *major*, possuem uma maior sistematização e precisão (maior divisão dos critérios *minor* e subdivisão em dois níveis de evidência^{8,19}).
- 2- À exceção do grupo A (diagnóstico histológico), a inclusão nos grupos B e C dos critérios HISORt está dependente da existência de elevados níveis séricos de IgG4.⁷ O advento dos critérios ICDC conduziu a uma maior independência face à serologia da IgG4, permitindo o diagnóstico da PAI com base em dados de outra natureza.
- 3- Os critérios ICDC vieram colmatar a incapacidade dos HISORt em diferenciar os dois subtipos de PAI (Tipo I e Tipo II), ao permitirem o diagnóstico independente de cada um deles.²⁰
- 4- Os critérios HISORt salientam apenas um único padrão histológico, o infiltrado linfoplasmocítico. No entanto, posteriormente, veio a verificar-se que esta limitação histológica implicava a exclusão do padrão granulocítico, típico de PAI Tipo II. A

introdução, nos critérios ICDC, desta segunda característica histológica, revestiu-se de suma importância, visto que, atualmente, o diagnóstico de PAI Tipo II carece de diagnóstico histológico para a sua confirmação.¹⁵

5- Os critérios ICDC, ao permitirem a inclusão no “envolvimento de outros órgãos” da DII, permitiram sustentar a evidência científica já existente da relação entre esta patologia inflamatória intestinal e a PAI Tipo II.

Apesar de ser atualmente um dos principais sistemas de classificação, é importante deixar claro que, a complexidade inerente aos critérios ICDC torna a sua utilização dependente de um conhecimento algo específico e aprofundado, na área da Gastreenterologia. Por isso, a sua compreensão, por parte dos médicos de diferentes especialidades, poderá ser um desafio.

Concluindo, os critérios ICDC parecem apresentar superioridade de precisão diagnóstica face aos critérios HISORt. É importante ressaltar que, a sua correta utilização, poderá traduzir-se, a médio/longo prazo, numa estratégia de redução dos casos de PAI identificados por exclusão diagnóstica.

7.1. Limitações do Estudo

Este estudo padece de algumas limitações. A principal prende-se com o reduzido número de doentes com PAI identificados e estudados. A natureza rara desta patologia condiciona, inevitavelmente, a circunscrita dimensão da amostra que pode ser alvo de estudo. Por conseguinte, não foi possível obter relevância estatística face aos resultados. É, de facto, crucial que, em futuros estudos, a amostra de doentes com PAI seja de maiores dimensões permitindo, desta forma, que os resultados obtidos sejam estatisticamente relevantes.

Igualmente, a natureza retrospectiva do estudo revelou-se uma das grandes barreiras à sua realização. A obtenção de determinados dados, nomeadamente clínicos (por exemplo, dor epigástrica), tornou-se de difícil objetivação. Esta limitação também condicionou a análise da

terapêutica dos doentes. Possivelmente, a ausência de informação estará relacionada com o facto de a PAI ter sido resultado de um diagnóstico de exclusão. Consequentemente, o sucesso da prescrição de corticoesteróides e estudo evolutivo dos doentes que poderiam ter sido alvo desta terapêutica revelou-se de difícil verificação. Assume-se, como fortemente provável, que existam doentes com PAI não identificados como tal no estudo ou cujo diagnóstico não foi ainda estabelecido pelos respetivos Médicos Assistentes. Assim, a amostra atualmente apresentada estará, em princípio, subdimensionada para a nossa realidade hospitalar.

Apesar de estar comprovado que existe uma baixa especificidade de associação entre a PAI e os anticorpos ACA-II, ALF, Ac Anti-Tripsinogénio, Ac Inibidor da Tripsina, Ac Anti-Amilase α , Ac AntiPBP, teria sido interessante a realização do doseamento destes parâmetros analíticos, a fim de comprovar se, a falta de especificidade dos mesmos, era objetivável na nossa população. No entanto, como já foi mencionado anteriormente, o doseamento destes anticorpos não era levado a cabo no CHUC no período de estudo.

Por último, é importante reforçar a carência de amostras histológicas pancreáticas disponíveis, cujo reduzido número condiciona a rapidez e clareza diagnóstica. Possivelmente, tratar-se-á da melhor forma de contornar a natureza inerente de diagnóstico de exclusão, que ainda hoje está associada à PAI. No futuro, é desejável que esta ferramenta, imprescindível a um correto diagnóstico, seja aplicada com maior frequência e mais precocemente no algoritmo diagnóstico da PAI.

8. AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Doutor Nuno Almeida, pela ajuda e apoio prestado na elaboração deste projeto.

Ao Dr. Gilberto João Padilha Marques, Assistente Hospitalar de Patologia Clínica do CHUC, pela incalculável ajuda e sugestões na recolha e análise dos dados necessários para o sucesso deste projeto.

Ao Professor Doutor Filipe Caseiro-Alves, Diretor do Serviço de Radiologia do CHUC, pelos conselhos e enorme disponibilidade prestada.

Ao Dr. Dário Gomes, assistente graduado do Serviço de Gastrenterologia do CHUC, pelos conselhos e ajuda na seriação dos doentes para estudo.

À Isabel Maria Faustino Silva, assistente técnica do Serviço de Cirurgia A, pela disponibilidade e prontidão na solução dos problemas que surgiram ao longo da elaboração do projeto.

À Paula Pedreiro, assistente técnica do Serviço de Anatomia Patológica, pela ajuda na obtenção de dados necessários à conclusão deste projeto.

À Beatriz Isabel Silva Mendes, grande amiga, pela paciência que teve nas inúmeras revisões e observações feitas, no âmbito de melhorar todo este projeto.

Ao Afonso Nobre Cortesão Eliseu, grande amigo, pelas incontáveis horas de apoio.

Ao Carlos Alexandre Moreira Gonçalves, grande amigo, pelas críticas e opiniões fornecidas.

Ao Tiago Malhó Lorga Gomes, grande amigo, pelos comentários sugeridos ao longo da elaboração do texto.

Por fim, aos meus Pais, Maria do Rosário da Silva Cunha e João Paulo Campos Vicente das Neves, pelo carinho, incentivo e apoio incondicional que têm demonstrado nesta e em todas as etapas da minha vida.

9. REFERÊNCIAS

1. Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas--an autonomous pancreatic disease? *The American journal of digestive diseases*. 1961;6:688-98.
2. 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. *Digestive diseases and sciences*. 1995;40(7):1561-8.
3. Ito T, Nakano I, Koyanagi S, Miyahara T, Migita Y, Ogoshi K, et al. Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity. Three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy. *Digestive diseases and sciences*. 1997;42(7):1458-68.
4. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(10):732-8.
5. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *Journal of Gastroenterology*. 2006;41(7):613-25.
6. Chari ST. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing the Mayo Clinic HISORT criteria. *Journal of Gastroenterology*. 2007;42:39-41.
7. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang LZ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: The Mayo Clinic experience [Article]2006.
8. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011;40(3):352-8.
9. Toomey DP, Swan N, Torreggiani W, Conlon KC. Autoimmune pancreatitis. *British Journal of Surgery*. 2007;94(9):1067-74.

10. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Current concepts - Autoimmune pancreatitis. *New England Journal of Medicine*. 2006 Dec;355(25):2670-6. PubMed PMID: WOS:000242956200008. English.
11. Sah RP, Chari ST. Autoimmune pancreatitis: how to recognize this entity and avoid surgical treatment. In: Beger HG, Nakao A, Neoptolemos JP, Peng SY, Sarr MG, editors. *Pancreatic Cancer, Cystic Neoplasms, and Endocrine Tumors: Diagnosis and Management*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2015. p. 364-72.
12. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2003 Dec;98(12):2811-2. PubMed PMID: WOS:000187498500047. English.
13. Sah RP, Chari ST. Autoimmune pancreatitis: how to recognize this entity and avoid surgical treatment. In: Beger HG, Nakao A, Neoptolemos JP, Peng SY, Sarr MG, editors. *Pancreatic Cancer, Cystic Neoplasms, and Endocrine Tumors: Diagnosis and Management*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2015. p. 364-72.
14. Nakano E, Kanno A, Masamune A, Yoshida N, Hongo S, Miura S, et al. IgG4-unrelated type 1 autoimmune pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2015 Sep;21(33):9808-16. PubMed PMID: WOS:000360933500016. English.
15. Paik WH, Ryu JK, Park JM, Song BJ, Park JK, Kim YT, et al. Clinical and pathological differences between serum immunoglobulin G4-positive and -negative type 1 autoimmune pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2013 Jul;19(25):4031-8. PubMed PMID: WOS:000321514000015. English.
16. Smyk DS, Rigopoulou EI, Koutsoumpas AL, Kriese S, Burroughs AK, Bogdanos DP. Autoantibodies in autoimmune pancreatitis. *International journal of rheumatology*. 2012 2012 (Epub 2012 Jul;2012:940831. PubMed PMID: MEDLINE:22844291. English.

17. Okazaki K, Uchida K, Ohana M, Nakase H, Uose S, Inai M, et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology*. 2000 Mar;118(3):573-81. PubMed PMID: WOS:000085710500019. English.
18. Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Muraki T, Hamano H, et al. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis and Its Japanese Amendment Have Improved Diagnostic Ability over Existing Criteria. *Gastroenterology Research and Practice*. 2013;8. PubMed PMID: WOS:000327627700001. English.
19. O'Reilly DA, Malde DJ, Duncan T, Rao M, Filobos R. Review of the diagnosis, classification and management of autoimmune pancreatitis. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. 2014;5(2):71-81.
20. Tabata T, Kamisawa T, Kuruma S, Chiba K, Iwasaki S, Kuwata G, et al. Capability and limitations of recent diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis. *International journal of rheumatology*. 2013 2013 (Epub 2013 Oct;2013:465428. PubMed PMID: MEDLINE:24288540. English.

ANEXO I – VALORES DE *CUT-OFF*

Valores de <i>Cut-Off</i>	
Amilase	28-100 U/L
AMA	Negativo
ANA	Negativo
ANCA	Negativo
Anti- Tireoglobulina	<40 U/L
CA19.9	<37 U/mL
CEA	<5,4 ng/mL
FA (Serviço de Urgência)	40-150 U/L
FA (de Rotina)	30-120 U/L
FR	<20 UI/mL
Gamaglobulinemia	0,7-1,5 g/dL
GGT	<55 U/L (M) <38 U/L (F)
IgE	0-100 UI/mL
IgG	7,0-16,0 g/L
IgG4	<135mg/dL
Lipase	<67 U/L

M – Sexo Masculino, F – Sexo Feminino

ANEXO II – CRITÉRIOS HISORt

Critérios HISORt ^{6,7,19}	
H istologia	Pelo menos um dos seguintes: 1 - Infiltrado linfoplasmocítico periductal com flebite obliterativa e fibrose estoriforme (LPSP) 2 - Infiltrado linfoplasmocítico com fibrose estoriforme e células IgG4 positivas abundantes (≥ 10 céls./HPF)
I magiologia	Típica Aumento pancreático difuso com realce tardio (rim) ou ducto pancreático principal atenuado e difusamente irregular Outros Massa/aumento pancreático focal; estenose focal do ducto pancreático; atrofia pancreática; calcificação pancreática; pancreatite
S erologia	Títulos elevados de IgG4
Envolvimento de outros Ó rgãos	Estenoses biliares intrahepáticas/hilares, estenoses biliares distais persistentes, envolvimento das glândulas parotídeas/lacrimais, linfadenopatia mediastínica e fibrose retroperitoneal
R esposta à t erapêutica com corticoesteróides	Resolução/melhoria marcada das manifestações (extra)pancreáticas

A confirmação do diagnóstico passa por:

- 1- revisão histológica do LPSP/positividade imunohistoquímica de IgG4
- 2- achados imagiológicos de um pâncreas de maiores dimensões, com o ducto pancreático estreito e difusamente irregular, associados a elevados níveis séricos de IgG4
- 3- pacientes com elevados níveis séricos de IgG4 e/ou manifestações extrapancreáticas reversíveis com terapêutica corticoesteróide

Os pacientes são ainda classificados em 3 grupos distintos:

- A - histologia pancreática diagnóstica
- B - imagiologia e serologia típicas
- C - sensíveis à terapêutica corticoesteróide

ANEXO III – CRITÉRIOS ICDC

Critérios ICDC ^{8,19}	Nível 1	Nível 2
Imagiologia do Parênquima	Típica Aumento difuso com realce tardio	Indeterminado Aumento focal/segmentar com realce tardio
Imagiologia Ductal	Estenoses longas (>1/3 do ducto pancreático) ou múltiplas estenoses sem dilatação marcada a montante	Estreitamento focal/segmentar sem marcada dilatação a montante (<5cm)
Serologia	IgG4 >2x superior ao valor limite do normal	IgG4 1-2x superior ao valor limite do normal
Envolvimento de outros Órgãos	Histologia extrapancreática (qualquer um dos 3): 1 - Infiltrado linfoplasmocítico marcado com fibrose, sem infiltrado granulocítico 2 - Fibrose Estoriforme 3 - Flebite Obliterativa 4 - Cél. IgG4 positivas abundantes (≥10 céls./HPF) Radiologia Típica e pelo menos 1 dos seguintes: 1 - Estenose proximal segmental/múltiplas (hilar/intrahepática) ou estenose proximal e distal do ducto biliar 2 - Fibrose Retroperitoneal	Histologia extrapancreática, incluindo biópsias endoscópicas do ducto biliar (ambos os seguintes): 1 - Infiltrado linfoplasmocítico marcado, sem infiltrado granulocítico 2 - Cél. IgG4 positivas abundantes (≥10 céls./HPF) Radiologia Típica ou evidência física (pelo menos 1 dos seguintes): 1 - Aumento simétrico das glândulas salivares/lacrimais 2 - Evidência radiológica de envolvimento renal, em associação com a PAI
Histologia Pancreática	LPSP (pelo menos 3 dos seguintes): 1 - Infiltrado linfoplasmocítico periductal, sem infiltrado granulocítico 2 - Flebite Obliterativa 3 - Fibrose Estoriforme 4 - Cél. IgG4 positivas abundantes (≥10 céls./HPF)	LPSP (quaisquer 2 dos seguintes): 1 - Infiltrado linfoplasmocítico periductal, sem infiltrado granulocítico 2 - Flebite Obliterativa 3 - Fibrose Estoriforme 4 - Cél. IgG4 positivas abundantes (≥10 céls./HPF)
Resposta a corticoesteróides	Rápida (≤2 semanas) resolução/melhoria marcada das manifestações (extra)pancreáticas, confirmada radiologicamente	

Critérios ICDC para PAI Tipo I

Critérios ICDC^{8,19}	Nível 1	Nível 2
Imagiologia do Parênquima	Típica Aumento difuso com realce tardio	Indeterminado Aumento focal/segmentar com realce tardio
Imagiologia Ductal	Estenoses longas (>1/3 do ducto pancreático) ou múltiplas sem dilatação marcada a montante	Estreitamento focal/segmentar sem marcada dilatação a montante (<5cm)
Serologia	IgG4 >2x superior ao valor limite do normal	IgG4 1-2x superior ao valor limite do normal
Envolvimento de outros Órgãos		Doença Inflamatória Intestinal clinicamente diagnosticada
Histologia Pancreática	IDCP (ambos os seguintes): 1 - Infiltrado granulocítico da parede ductal com/sem inflamação acinar 2 - 0-10 céls./HPF IgG4 positivas	LPSP (quaisquer 2 dos seguintes): 1 - Infiltrado granulocítico e infiltrado linfoplasmocítico acinar 2 - 0-10 céls./HPF IgG4 positivas
Resposta a corticoesteróides	Rápida (\leq 2 semanas) resolução/melhoria marcada das manifestações (extra)pancreáticas, confirmada radiologicamente	

Critérios ICDC para PAI Tipo II

A classificação, de acordo com os critérios ICDC, é ainda alvo de uma subdivisão em 2 subtipos diagnósticos:

- 1- Diagnóstico Definitivo
- 2- Diagnóstico Provável