

Pancreatite eosinofila e pancreatite autoimmune: confronto, diagnosi differenziale e terapia

Gestione clinica

Mauro Turrin¹, Sergio Martinelli²

Abstract

Among the rarest causes of acute pancreatitis, there are eosinophilic pancreatitis (EP) and autoimmune pancreatitis (AIP). They share some features, such as the low frequency and the association with systemic disorders. Their diagnostic criteria, mainly clinical and laboratory, are different, but both require histological confirmation in most cases: in fact, pancreas is enlarged at CT scan, with tumor-like appearance.

Here we discuss the importance of hypereosinophilia in EP and IgG increase in type 1 AIP (included in IgG-related systemic diseases). Differential diagnosis with pancreatic neoplasms and therapy schedules are discussed as well.

Keywords: Acute pancreatitis; Eosinophilic pancreatitis; Autoimmune pancreatitis; IgG4-related disease

Eosinophilic pancreatitis and autoimmune pancreatitis: comparison, differential diagnosis, and treatment

CMI 2017; 11(1): 23-30

<https://doi.org/10.7175/cmi.v11i1.1295>

INTRODUZIONE

La pancreatite eosinofila (PE) è una malattia molto rara. Nell'elenco delle malattie rare presente su *Orphanet* [1] questo termine non appare. In tale elenco compaiono la pancreatite autoimmune di tipo 1 al n° 280302 (sinonimo: pancreatite sclerosante linfoplasmocitaria o *IgG4-related pancreatitis*) e di tipo 2 al n° 280315 (sinonimo: pancreatite dotto-centrica): la loro prevalenza non è definita. Al n° 103919 compare la pancreatite autoimmune (AIP) non meglio definita.

La PE è una forma benigna, si accompagna nell'80% dei casi a eosinofilia periferica e può associarsi a sindrome ipereosinofila idiopatica (HIS), che si definisce come una malattia multisistemica linfoproliferativa non clonale caratterizzata da persistente eosinofilia e associata a infiltrazione e danno d'organo eosinofilia-associato. È caratterizzata da un numero di eosinofili > 1.500/μl

persistenti da più di 6 mesi (vn < 500/μl), da assenza di eziologia identificabile per eosinofilia e dalla presenza di segni e sintomi di coinvolgimento di organi quali cuore, polmoni, tratto gastrointestinale, cute e sistema nervoso. Spesso è associata a gastroenterite eosinofila.

Nel registro *Orphanet* [1] la "sindrome ipereosinofila a significato non determinato" è classificata col numero 3260, la prevalenza è sconosciuta, l'età di esordio è compresa tra 20 e 50 anni, con rapporto maschi/femmine = 4-9:1.

Le forme di PE descritte in letteratura [2-23] non presentano un quadro clinico impegnativo, ma spesso hanno comportato l'exeresi chirurgica perché l'aspetto più frequente riguarda forme pseudocistiche simil-tumorali [2-6,8,12,13]: infatti la diagnosi differenziale si pone soprattutto con la neoplasia pancreaticca.

Nei casi associati a ipereosinofilia la diagnosi risulta suggestiva, ma deve essere

¹ Già U.O.C. Medicina Interna, Ospedali Riuniti Padova Sud "Madre Teresa di Calcutta", Azienda ULSS n. 6 Euganea, Monselice (Padova)

² U.O.C. Medicina Interna, Ospedali Riuniti Padova Sud "Madre Teresa di Calcutta", Azienda ULSS n. 6 Euganea, Monselice (Padova)

Corresponding author

Dott. Mauro Turrin
cell. 328.9032440
m.turrin@libero.it

Disclosure

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo

Meccanica	<ul style="list-style-type: none"> • Calcoli biliari (coledocolitiasi) • Microlitiasi • Fango biliare • Ascariidiosi • Diverticolo periampollare • Tumore pancreatico o periampollare • Stenosi ampollare • Stenosi o ostruzione duodenale
Tossica	<ul style="list-style-type: none"> • Etanolo • Metanolo • Veleno di scorpione • Avvelenamento da organofosfati
Metabolica	<ul style="list-style-type: none"> • Iperlipidemia di tipo I, IV, V • Ipercalcemia: eccessivo dosaggio di vitamina D, iperparatiroidismo, nutrizione parenterale totale
Iatrogena	<ul style="list-style-type: none"> • Didanosina • Azatioprina/6-mercaptopurina • Pentamidina • Metronidazolo • Stibogluconato • Tetraciclina • Antipertensivi: furosemide, tiazidici, α-metildopa • ACE-inibitori: captopril, benazepril, enalapril [24-28], lisinopril [29-31], ramipril [32], quinapril • Sartani: losartan, irbesartan [33,34], valsartan [35] • Sulfasalazina • Acido 5-amminosalicilico (mesalazina) • Statine [36,37] • Inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (incretine): sitagliptin, saxagliptin, alogliptin [38] • L-asparaginasi • Acido valproico • Sulindac • Salicilati • Calcio • Estrogeni • Antipsicotici: olanzapina, clozapina, quetiapina • Paracetamolo • Codeina • Propofol
Infettiva	<ul style="list-style-type: none"> • Virus: parotite, Coxsackie, HBV, CMV, varicella-zoster, HSV, HIV • Batteri: Micoplasma, Legionella, Leptospira, Salmonella • Funghi: Aspergillus • Parassiti: Toxoplasma, Cryptosporidium, Ascaris
Traumatica	<ul style="list-style-type: none"> • Trauma addominale chiuso • Trauma penetrante • Danni iatrogeni durante intervento chirurgico (sfinterotomia)
Congenita	<ul style="list-style-type: none"> • Coledococele di tipo V (malattia di Caroli) • Pancreas divisum • Pancreas anulare
Vascolare	<ul style="list-style-type: none"> • Ischemia • Ateroembolia • Vasculite (poliarterite nodosa, lupus eritematoso sistemico)
Genetica	<ul style="list-style-type: none"> • Mutazioni del gene CFTR (regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica) • Altre mutazioni genetiche PRSS1 (proteasi-serina-1, codifica per il tripsinogeno cationico), SPINK 1 (inibitore della serina proteasi, Kazal di tipo 1), CTRC (chimotripsina C)
Da altre cause	<ul style="list-style-type: none"> • Post-colangiopancreatografia endoscopica retrograda • Gravidanza • Trapianto renale • Deficit α-1-antitripsina • Malattia celiaca • Pancreatite autoimmune

Tabella I. *Eziologia della pancreatite acuta. Modificato da [39]*

confermata comunque dalla biopsia, anche per escludere una pancreatite autoimmune.

La pancreatite autoimmune è una malattia infiammatoria con coinvolgimento diffuso o

focale del pancreas, a carattere progressivo, che si manifesta con ittero, associato o meno a massa pancreaticata; viene attualmente inserita nel gruppo delle patologie da iper-IgG4.

La pancreatite eosinofila si presenta in forma acuta.

Una pancreatite acuta può dipendere da diverse cause (Tabella I).

Circa il 2% delle pancreatiti acute è causato da farmaci: nell'85-95% dei casi la risoluzione è spontanea e avviene in 3-7 giorni. I farmaci con più alta incidenza di pancreatite sono:

- didanosina (analogo di inosina, utilizzato nella terapia dell'HIV-1): 23%;
- azatioprina, 6-mercaptopurina e mesalazina: 3-5%;
- ACE-inibitori e sartani: 1-2%.

Per quanto riguarda l'assunzione di losartan (associato o meno a idroclorotiazide), esistono tre sole segnalazioni su PubMed relative a 6 casi di pancreatite acuta indotta da tale farmaco [34,40-42].

I farmaci più recenti inseriti nella lista di quelli associati a pancreatite acuta sono le statine, gli inibitori della pompa protonica, gli antipsicotici atipici più recenti e gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4).

Per quanto riguarda le statine, l'associazione era già stata rilevata anni fa da diversi studi e casi clinici [36] ed è stata confermata da uno studio epidemiologico del 2015 [37], che ha rilevato che l'uso degli inibitori della HMG-CoA reduttasi è associato a un aumento del tasso d'incidenza di pancreatite acuta, soprattutto durante il primo anno di utilizzo. La maggior parte delle segnalazioni relative a sartani e ACE-inibitori indicate nella Tabella I ha confermato l'azione lesiva del farmaco alla risomministrazione (*rechallenge*) dello stesso.

Per quanto riguarda gli inibitori della DPP-4 (incretine), l'incidenza di pancreatite acuta è risultata significativamente aumentata nei pazienti diabetici trattati con gliptine rispetto ai gruppi di controllo, con una differenza nel rischio assoluto pari a 0,13 %; tale aumento si traduce in uno o due ulteriori casi di pancreatite acuta ogni 1000 pazienti trattati per due anni [43].

La pancreatite cronica familiare (codice *Orpha 676*) è una forma molto rara di pancreatite infantile cronica, con una prevalenza pari a 1-9/1.000.000, a trasmissione autosomica dominante, con età di esordio nell'infanzia-adolescenza.

La pancreatite ereditaria presenta un rischio elevato di tumore pancreatico.

Criteria clinici e bioumorali per diagnosticare una pancreatite eosinofila [44]

- Sintomatologia e aumento degli enzimi pancreatici
- Eosinofilia persistente ($> 1,5 \times 10^9/l$ per più di sei mesi)
- Associazione (non obbligatoria) con gastroenterite eosinofila
- Incremento di IgE (non obbligatorio) con normali valori di IgG
- Storia di malattie allergiche (non obbligatoria)

Criteria di esclusione

- Negatività della ricerca dei parassiti fecali, negatività dei test per malattie reumatiche, autoimmuni e leucemia
- Esclusione di pancreatite autoimmune per livelli normali di IgG4
- Esclusione di neoplasia pancreaticca

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

In caso di marcata ipereosinofilia persistente, dolore non intenso, rapida risoluzione, pancreas normale alla TAC ed esclusione di altre patologie associate, potrebbe trattarsi di pancreatite acuta eosinofila nella forma a pancreas normale. Di tale malattia sono 8 i criteri diagnostici (box).

Per la rilevazione di eosinofilia, la pancreatite eosinofila entra in diagnosi differenziale con alcune altre patologie, come indicato nella Tabella II.

Nella maggioranza dei casi di PE è presente un interessamento contemporaneo del tratto gastrointestinale sotto forma prevalente (fino all'85% dei pazienti) di gastroenterite eosinofila (GE), associazione che però può presentarsi anche a distanza di tempo dalla stessa [2,17].

Una fibrosi eosinofila del pancreas è stata descritta nell'ambito di una fibrosi multiviscerale eosinofila [14,45].

La PE va differenziata dalla pancreatite cronica associata alla sindrome ipereosinofila idiopatica [12,23].

La PE viene ritenuta da alcuni Autori una variante della pancreatite autoimmune [8-10] nell'ambito delle malattie sistemiche IgG4-correlate (Tabella III) [46].

**Eosinofilia familiare
Eosinofilia acquisita****Secondaria**

- Malattie parassitarie
- Malattie allergiche
- Neoplasie
- Polmonite eosinofila: Sindrome di Loeffler, sindrome di Churg-Strauss, aspergilliosi polmonare allergica
- Connettivopatie: sclerodermia, panarterite nodosa
- Dermatite erpetiforme
- Malattie infiammatorie intestinali (IBD)
- Sarcoidosi
- Morbo di Addison
- Sindrome da iper-IgE
- Farmaci
- Sindrome DRESS (reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici)
- Dermatosi

Clonale

- Leucemia acuta
- Leucemia mieloide cronica

Idiopatica

- Leucemia eosinofila cronica

**Eosinofilia senza
infiltrazione d'organo**

Nella PE la TC del pancreas può risultare normale (Balthazar score = 0), presentare dilatazione del dotto pancreatico o, più frequentemente, manifestare una forma pseudocistica o pseudotumorale [3-7,9,13,14].

Tabella II. Patologie con cui la pancreatite eosinofila entra in diagnosi differenziale

Pancreas	• Pancreatite autoimmune
Dotti biliari	• Colangite IgG4-associata
Ghiandole salivari	• Scialoadenite cronica sclerosante (tumore di Kuttner)
	• Malattia di Mikulicz (esocrinopatia plasmocitaria IgG4-associata)
Torace	• Opacità polmonari consolidative, chiazze a vetro smerigliato
Retroperitoneo	• Periaortite cronica e periarterite
	• Fibrosi retroperitoneale idiopatica (malattia di Ormond)
Rene	• Nefrite idiopatica ipocomplementemica tubulo-interstiziale
Orbita	• Pseudolinfoma IgG4-associato
Tiroide	• Tiroidite di Riedel

Tabella III. Spettro delle malattie sistemiche IgG4-correlate. Modificato da [46]

Criteria per la diagnosi di pancreatite autoimmune (criteri HISORt [47]):

- *H: istologia suggestiva per pancreatite autoimmune*
- *I: imaging pancreatico suggestivo per pancreatite autoimmune (TC e/o colangiopancreatografia RMN)*
- *S: sierologia: IgG4 ≥ 2 volte il limite superiore*
- *O: altro interessamento di organi (stenosi biliare, interessamento parotidi/ghiandole lacrimali, linfadenopatia mediastinica, fibrosi retroperitoneale)*
- *Rt: risposta al trattamento steroideo: risoluzione/marcato miglioramento delle manifestazioni pancreatiche ed extrapancreatiche*

<p>Pancreatiche</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Massa pancreatica che può essere confusa con carcinoma pancreatico o con linfoma • Dolore addominale lieve/moderato con o senza attacchi di pancreatite acuta o di pancreatite cronica. La pancreatite ricorrente è comune e compare più frequentemente in pazienti con pancreatite focale rispetto alla forma diffusa. Nonostante la ricorrenza sia comune, AIP non è causa frequente di pancreatite ricorrente nei Paesi Occidentali • Stenosi del dotto pancreatico • Complicanze vascolari peripancreatiche (rare)
<p>Del tratto biliare</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ittero ostruttivo (<i>IgG4-associated colangitis</i>)
<p>Altre manifestazioni</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome di Sjögren • Noduli polmonari • Tiroidite autoimmune • Nefrite interstiziale • Fibrosi retroperitoneale

Tabella IV.
Manifestazioni cliniche della pancreatite autoimmune (AIP)

Le caratteristiche istologiche della pancreatite eosinofila sono due distinte:

- diffusa infiltrazione nei dotti pancreatici, acini e interstizio di eosinofili con flebite e arterite eosinofila e con minima presenza di linfociti e plasmacellule;
- intenso e localizzato infiltrato eosinofilo con formazione di pseudocisti [8,16].

Dal 1990 a novembre 2016 sono apparse su PubMed una trentina di segnalazioni di PE nei seguenti Paesi: USA, Turchia, Cina, Corea, Danimarca, India, Gran Bretagna, Francia; non si sono, invece, riscontrate segnalazioni in Italia.

Un'ipereosinofilia associata a pancreatite cronica viene descritta in due report relativi a 51 casi [12,23].

Un prolungato divario temporale intercorso tra una progressiva gastroenterite eosinofila e la pancreatite acuta eosinofila è segnalato in letteratura soltanto in un unico report [18].

Se le IgG4 sono elevate, cioè più di due volte il limite superiore della norma (di solito le IgG4 si attestano intorno al 5-6%, con valori normali fino a 135 mg/dl) potrebbe trattarsi di pancreatite autoimmune.

I criteri diagnostici per l'AIP sono indicati nel box.

Le manifestazioni cliniche e le caratteristiche epidemiologiche e istologiche della pancreatite autoimmune sono descritte nelle Tabelle IV e V.

L'aspetto morfologico più frequente, rilevato nell'85% dei pazienti, è dato da una massa pancreatica o da ingrossamento di tutto il pancreas [49]. Per tale motivo la diagnosi viene posta dalla biopsia pancreaticata. Un recente studio giapponese ha dimostrato che con la tecnica poco invasiva dell'agoaspirato sotto guida eco-endoscopica [50] è possibile pervenire a una diagnosi istopatologica molto accurata.

Se risulta importante fare la diagnosi differenziale con la neoplasia pancreaticata [47], è da considerare la possibile associazione di AIP, in contemporanea presenza o a comparsa in fase di remissione, con il cancro pancreatico [51].

Inoltre la rilevazione di alcuni anticorpi può essere d'aiuto nella diagnosi di AIP:

- anticorpi anti-*plasminogen-binding protein peptide* (anti-PBP);
- anticorpi anti-anidraasi carbonica II (anti-CA-II);
- anticorpi anti-anidraasi carbonica IV (anti-CA-IV);
- anticorpi anti-lattoferrina (anti-LF).

	AIP di tipo 1	AIP di tipo 2
Età media	6° decade	4° decade
Sesso	Prevalentemente M	M = F
Pattern istologico	LPSP (<i>LymphoPlasmacytic Sclerosing Pancreatitis</i>)	ICDP (<i>Idiopathic Duct-Centric Pancreatitis</i>)
Caratteristiche istologiche	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltrato linfoplasmacellulare periduttale • Fibrosi storiforme • Vasculite obliterante 	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltrato linfoplasmacellulare • GEL (lesioni epiteliali granulocitarie) • Ostruzione duttale
Plasmacellule IgG4 ⁺ (immunoistochimica)	+++	-/+
IgG4 sieriche (> 135 mg/dl)	Aumentate (50-70%)	Normali
Coinvolgimento multiorgano	<ul style="list-style-type: none"> • Scialoadenite sclerosante • Colangite sclerosante • Fibrosi retroperitoneale • Nefrite interstiziale 	<ul style="list-style-type: none"> • Malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD)

Tabella V.
Caratteristiche epidemiologiche e istologiche delle due forme di pancreatite autoimmune (AIP), di tipo 1 e di tipo 2. Modificata da [48]

In particolare gli anti-PBP sono stati riscontrati positivi nel 94% di AIP contro l'assenza in controlli volontari [52].

TERAPIA

La terapia della pancreatite autoimmune prevede l'uso di glucocorticoidi. In letteratura è possibile trovare posologie e durate delle terapie anche molto diverse:

- prednisolone: 30-40 mg/die per 2-4 settimane con dosi a scalare di 5 mg/die ogni 2-4 settimane fino a raggiungere 5 mg/die; dose di mantenimento: 2,5-5 mg/die [53];
- prednisolone 0,5 mg/kg p.c./die per due settimane [54];

- prednisone 40 mg/die per 4-6 settimane con dosi a scalare di 5 mg/settimana, per un totale di 11 settimane (trattamento iniziale in colangite IgG4-associata) [55].

Inoltre è possibile ricorrere all'uso di farmaci immunomodulatori, quali azatioprina in caso di colangite Ig4-associata (2 mg/kg per 1-3 anni). In caso di insuccesso dello steroide o di ricaduta o di AIP senza IgG4-colangite, si può somministrare l'anticorpo monoclonale rituximab [56].

Una puntualizzazione sulla terapia della pancreatite autoimmune di tipo 1 e di tipo 2 è comparsa a gennaio 2017 su *Pancreatology* [57]. Per il trattamento della malattia IgG4-correlata un consensus internazionale pubblicato nel 2015 ha analizzato le varie

Punti chiave

- La pancreatite eosinofila è una patologia molto rara ma comunque benigna. Si associa spesso a ipereosinofilia e a gastroenterite eosinofila. È considerata una variante della pancreatite autoimmune
- La diagnosi richiede un impegno strumentale (ecografia, TC, colangio-pancreato-RM, ecoendoscopia, eventuale colangiopancreatografia endoscopica retrograda) fino alla biopsia, considerati la frequente pseudo-diagnosi iniziale di neoplasia pancreaticca e il conseguente mancato sospetto preoperatorio
- La terapia prevede l'uso di corticosteroidi
- La pancreatite autoimmune è una malattia rara, che viene classificata in due forme: tipo 1 e tipo 2. Il tipo 1 si associa a interessamento di più organi nell'ambito della Malattia IgG4-correlata
- Può presentarsi in forma simil-tumorale o anche associarsi a neoplasia pancreaticca
- Il dosaggio delle IgG4 è di aiuto alla diagnosi, che comunque necessita di approfondimento strumentale fino alla biopsia pancreaticca
- Le opzioni terapeutiche riguardano il cortisone, i farmaci risparmiatori degli steroidi, gli agenti immunomodulatori e l'anticorpo monoclonale rituximab

opzioni farmacologiche comparse in letteratura [58]: oltre alla terapia cortisonica è stato definito il ruolo degli agenti convenzionali risparmiatori di steroidi (azatioprina, micofenolato mofetil, 6-mercaptopurina, metotrexato, tacrolimus e ciclofosfamide) e l'utilizzo di rituximab quale depletore di cellule B.

Uno studio italiano del 2015 [59] ha riportato metotrexato quale agente promettente, sicuro e di basso costo, per mantenere la remissione indotta da glucocorticoidi della malattia IgG4-correlata con interessamento sistemico.

La terapia della pancreatite eosinofila prevede l'uso di prednisolone 40 mg/die [17,19]

per 2-3 settimane. Caglar e colleghi hanno descritto uno schema che prevede l'uso di prednisone 40 mg/die per 6 settimane associato a ketotifene 500 mg/die, con dosi a scalare di 4 mg ogni 2 settimane fino a dose di mantenimento di 16 mg/die [17].

Maeshima e colleghi hanno invece descritto uno schema con prednisolone 30 mg/die + montelukast 10 mg/die per 1 mese [20]. Tuttavia, non esistono al momento dati certi che consentano di stabilire la durata della terapia. È anche possibile fare uso di farmaci alternativi agli steroidi, quali: sodio cromoglicato [11,17], ketotifene [11], montelukast [11,20], azatioprina, idrossiurea.

BIBLIOGRAFIA

- Orphanet. I quaderni di Orphanet, Dicembre 2016. <http://www.orpha.net> (ultimo accesso marzo 2017)
- Sheikh RA, Prindiville TP, Pecha RE, et al. Unusual presentations of eosinophilic gastroenteritis: case series and review of literature. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2156-61; <https://doi.org/10.3748/wjg.15.2156>
- Cay A, Imamoglu M, Cobanoglu U. Eosinophilic pancreatitis mimicking pancreatic neoplasia. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 361-4; <https://doi.org/10.1155/2006/386918>
- Euscher E, Vaswani K, Frankel W. Eosinophilic pancreatitis: a rare entity that can mimic a pancreatic neoplasm. *Ann Diagn Pathol* 2000; 4: 379-85; <https://doi.org/10.1053/adpa.2000.19371>
- Christopher V, Thompson MH, Hughes S. Eosinophilic gastroenteritis mimicking pancreatic cancer. *Postgrad Med J* 2002; 78: 498-9; <https://doi.org/10.1136/pmj.78.922.498>
- Rakesh K, Banerjee R, Gupta R, et al. Eosinophilic pancreatitis with pseudocyst. *Indian J Gastroenterol* 2007; 26: 136-7
- Polyak S, Smith TA, Mertz H. Eosinophilic gastroenteritis causing pancreatitis and pancreaticobiliary ductal dilation. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1091-5; <https://doi.org/10.1023/A:1015046309132>
- Abraham SC, Leach S, Yeo CJ, et al. Eosinophilic pancreatitis and increased eosinophils in the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 334-42; <https://doi.org/10.1097/00000478-200303000-00006>
- Barthet M, Hastier P, Buckley MJ, et al. Eosinophilic pancreatitis mimicking pancreatic neoplasia: EUS and ERCP findings - is non-surgical diagnosis possible? *Pancreas* 1998; 17: 419-22; <https://doi.org/10.1097/00006676-199811000-00014>
- Sah RP, Pannala R, Zhang L, et al. Eosinophilia and allergic disorders in autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2485-91; <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.236>
- Bastid C, Sahel J, Choux R, et al. Eosinophilic pancreatitis: report of a case. *Pancreas* 1990; 5: 104-7; <https://doi.org/10.1097/00006676-199001000-00016>
- Tokoo M, Oguchi H, Kawa S, et al. Eosinophilia associated with chronic pancreatitis: an analysis of 122 patients with definite chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 455-60
- Song JW, Kim MH, Seo WJ, et al. A case of eosinophilic pancreatitis. *Korean J Gastroenterol* 2003; 42: 444-49
- Stevens T, Mackey R, Falk GW, et al. Eosinophilic pancreatitis presenting as a pancreatic mass with obstructive jaundice. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 525-7; <https://doi.org/10.1016/j.gie.2005.10.005>
- Kakodkar S, Omar H, Cabrera J, et al. Eosinophilic pancreatitis diagnosed with endoscopic ultrasound. *ACG Case Reports Journal* 2015; 2: 240-1; <https://doi.org/10.14309/crj.2015.71>
- Tian L, Fu P, Dong X, et al. Eosinophilic pancreatitis: three case reports and literature review. *Mol Clin Oncol* 2016; 4: 559-62; <https://doi.org/10.3892/mco.2016.760>

17. Caglar E, Karismaz K, Dobrucali A. A case of eosinophilic gastroenteritis mimicking gastric lymphoma associated with pancreatitis due to duodenal involvement. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23: 585-9; <https://doi.org/10.4318/tjg.2012.0436>
18. Lyngbaek S, Adamsen S, Aru A, et al. Recurrent acute pancreatitis due to eosinophilic gastroenteritis. Case report and literature review. *JOP* 2006; 7: 211-7
19. Le Connie D, Nguyen H. Eosinophilic gastroenteritis, ascites, and pancreatitis: a case report and review of the literature. *South Med J* 2004; 905-6; <https://doi.org/10.1097/01.SMJ.0000139403.55785.1C>
20. Maeshima A, Murakami H, Sadkata H, et al. Eosinophilic gastroenteritis presenting with acute pancreatitis. *J Med* 1997; 28: 265-72
21. Baek MS, Mok YM, Han W-C, et al. A patient with eosinophilic gastroenteritis presenting with acute pancreatitis and ascites. *Gut Liver* 2014; 8: 224-7; <https://doi.org/10.5009/gnl.2014.8.2.224>
22. Zhu B, Bai H, Wu Y. A patient with eosinophilic gastroenteritis presenting with acute pancreatitis. *Zhonghua Er Ke Za Zhi (Chinese Journal of Pediatrics)* 2015; 53: 542-3; [doi.med.wanfangdata.com.cn/10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.07.015](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.07.015)
23. Wang Q, Lu CM, Guo T, et al. Eosinophilia associated with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2009; 38: 149-53
24. Tilkemeier P, Thompson RD. Acute pancreatitis possibly related to enalapril. *N Engl J Med* 1988; 12: 1275-6
25. Martin T, Taupignon A, Graf E, et al. Pancreatitis and hepatitis in a patient treated with enalapril maleate. A case report. *Therapie* 1989; 44: 449-50
26. González Ramallo VJ, Muiño Míguez A, Torre Segovia FJ. Necrotizing pancreatitis and enalapril. *Eur J Med* 1992; 1: 123
27. Maringhini A, Termini A, Patti R, et al. Enalapril-associated acute pancreatitis: recurrence after rechallenge. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 166-7
28. Carnovale A, Esposito P, Bassano P, et al. Enalapril-induced acute recurrent pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 55-7; [https://doi.org/10.1016/S1590-8658\(02\)00012-9](https://doi.org/10.1016/S1590-8658(02)00012-9)
29. Kanbay M, Selcuk H, Yilmaz U, et al. Recurrent acute pancreatitis probably secondary to lisinopril. *South Med J* 2006; 99: 1388-9; <https://doi.org/10.1097/01.smj.0000251413.20573.ad>
30. Maliekal J, Drake CF. Acute pancreatitis associated with the use of lisinopril. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 1465-6; <https://doi.org/10.1177/106002809302701211>
31. Gershon T, Olshaker JS. Acute pancreatitis following lisinopril rechallenge. *Am J Emerg Med* 1998; 16: 523-4; [https://doi.org/10.1016/S0735-6757\(98\)90009-2](https://doi.org/10.1016/S0735-6757(98)90009-2)
32. Kanbay M, Korkmaz M, Yilmaz U, et al. Acute pancreatitis due to ramipril therapy. *Postgrad Med J* 2004; 80: 617-8; <https://doi.org/10.1136/pgmj.2003.018119>
33. Famularo G, Minisola G, Nicotra GD, et al. Acute pancreatitis associated with irbesartan therapy. *Pancreas* 2005; 13: 294-5; <https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000178281.58158.64>
34. Fisher AA, Bassett ML. Acute pancreatitis associated with angiotensin II receptor antagonists. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1883-6; [https://doi.org/10.1345/1542-6270\(2002\)036<1883:APAWAI>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1345/1542-6270(2002)036<1883:APAWAI>2.0.CO;2); <https://doi.org/10.1345/aph.1C099>
35. Cann B, Sali M, Batman A, et al. Valsartan-induced acute pancreatitis. *Inter Med* 2014; 53: 703-5; <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.53.0667>
36. Kaurich T. Drug-induced acute pancreatitis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2008; 21: 77-81
37. Kuoppala J, Pulkkinen J, Kastanen H, et al. Use of statins and the risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24: 1085-92; <https://doi.org/10.1002/pds.3858>
38. De Vries JH, Rosenstok J. DPP-4 inhibitor-related pancreatitis: rare but real! *Diabetes Care* 2017; 40: 163-4; <https://doi.org/10.2337/dci16-0035>
39. Badalov N, Baradaran R, Iswara K, et al. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 648-61
40. Bosch X. Losartan-induced acute pancreatitis. *Ann Intern Med* 1997; 127: 1043-4; <https://doi.org/10.7326/0003-4819-127-11-199712010-00031>
41. Birck R, Keim V, Fiedler F, et al. Pancreatitis after losartan. *Lancet* 1998; 351: 1178; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)79122-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)79122-4)
42. Arellano L, Altaba A, Santamaria C, et al. Acute pancreatitis in a patient treated with losartan. *Aten Primaria* 2014; 46: 316-7; <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2014.02.003>
43. Tkáč I, Raz I. Combined analysis of three large interventional trials with gliptins indicates increased incidence of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40: 284-6; <https://doi.org/10.2337/dc15-1707>

44. Guler S, Cimen S, MacDonald F, et al. Eosinophilic pancreatitis. In: Di Giovanni G, Marcoz P (a cura di). *Rare Diseases*. New York (NY): Nova Science Publishers, 2014
45. Gullo L, Golfieri R, Orcioni GE, et al. Multivisceral eosinophilic fibrosis: a new clinical presentation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 1037-9; <https://doi.org/10.1097/00042737-200012090-00014>
46. 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: 3061-7; <https://doi.org/10.1002/art.34593>
47. Chari ST, Takahashi N, Levy MJ, et al. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1097-103
48. 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: 352-8
49. Rana A, Yadav D, Kresinskas AM, et al. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large US center. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2295-306; <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.325>
50. Kanno A, Masamune A, Fujishima F, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS-guided FNA using a 22-gauge needle: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 797-804; <https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.03.1511>
51. Ghazale A, Chari S. Is autoimmune pancreatitis a risk factor for pancreatic cancer? *Pancreas* 2007; 35: 376; <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e318073ccb8>
52. Frulloni L, Lunardi C, Simone R, et al. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2009; 361: 2135-42; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0903068>
53. Hirano K, Tada M, Isayama H, et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut* 2007; 56: 1719-24; <https://doi.org/10.1136/gut.2006.115246>
54. Moon SH, Kim HM, Park DH, et al. Is a 2-week steroid trial after initial negative investigation for malignancy useful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer? A prospective outcome study. *Gut* 2008; 57: 1704; <https://doi.org/10.1136/gut.2008.150979>
55. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706-15; <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2007.12.009>
56. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut* 2013; 62: 1607-15; <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302886>
57. Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatol* 2017; 17: 1-6; <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.12.003>
58. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheum* 2015; 67: 1688-99; <https://doi.org/10.1002/art.39132>
59. Della-Torre E, Campochiaro C, Bozzolo EP, et al. Methotrexate for maintenance of remission in IgG4-related disease. *Rheumatology* 2015; 54: 1934-6; <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev244>