



VARÓN 38 AÑOS CON DOLOR LUMBAR Y EDEMAS

Diego Real de Asúa
Residente de Medicina Interna

ANAMNESIS

- No antecedentes familiares de interés.
- **AP:** Cólicos renales por litiasis de oxalato.

ENFERMEDAD ACTUAL (abril 1998):

Dolor lumbar de 20 días de evolución, con claudicación a la marcha. En la última semana percibe un aumento progresivo del perímetro de miembros inferiores. Finalmente, ante la imposibilidad de iniciar la marcha por dolor, el paciente decide acudir a Urgencias.

En este tiempo, no ha notado fiebre ni sensación distérmica. No ha perdido peso, ni ha tenido anorexia o astenia. Tampoco ha presentado disnea o dolor torácico.

EXPLORACIÓN FÍSICA

TA 120/70 mmHg, **FC** 70 lpm, **SatO2** 97%, afebril.

- **GENERAL**: C y Ox3. Bien NHP. Normocoloreado. Buen EG.
- **C y C**: Carótidas rítmicas, simétricas. No aumento de PVY. No adenopatías o bocio.
- **AC**: Rítmica, sin soplos. **AP**: MVC.
- **ABD**: Anodina, salvo por presencia de **circulación colateral**. No organomegalias. PPRB negativa.
- **EEl**: Pulsos simétricos. **Edemas bilaterales con fóvea hasta rodillas**.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- **Análisis S. Urgencias (abril 1998):**
 - Hemograma: Hb 11.8 g/dl, VCM 85 microm³. 12.800 leucos/mm³, con 83% N. 438.000 plaq/mm³.
 - Bioquímica:
 - Función renal e iones N.
 - P. hepático: BilTotal N, GOT 117 U/L, GPT 140 U/L, GGT 866 U/L, Falc 1429 U/L.
- **ECG y rx. Tórax** sin alteraciones relevantes.
- **Eco- doppler MMII**: Trombosis venosa profunda de ambas iliacas y vv. Femorales superficiales.

DURANTE EL INGRESO

- **Serologías:** VIH y VHC negativas. VHB pasada.
- **Autoinmunidad:**
 - ▣ VSG 100, LDH 570 U/L.
 - ▣ EEF: Hipergamma policlonal (**recuentos Igs normales**).
 - ▣ ANA, FR, ANCAs, antitiroideos, complemento, crioglobulinas N.
- **TC abdominal:**

Masa sólida de 7 cm de diámetro que engloba aorta y VCI hasta bifurcación de grandes vasos. Trombosis vv. ilíacas internas y externas y femorales bilaterales.

DIAGNÓSTICO



**Fibrosis retroperitoneal
TVP iliofemoral bilateral secundaria**

Prednisona 50 mg/día + enoxaparina 80 mg/12 h.

AVATARES EVOLUTIVOS

- **Enero 1999: Herpes zóster diseminado** (hemicuerpo derecho).

- **Nov 2001- Feb 2002: Crisis renoureteral derecha**
 - ▣ TC abd: Masa partes blandas rodea riñón y uréter derecho. Crecimiento de la masa alrededor de aorta abdominal y a. iliaca común derecha, con anulación de VCI infrarrenal. La masa rodea también el hilio renal izquierdo, con compresión de pelvis renal izquierda y de 1/3 superior de uréter izquierdo. Extensa circulación colateral pared abdominal.
 - ▣ **Uropatía obstructiva derecha por fibrosis retroperitoneal + litiasis ureteral.**

AVATARES EVOLUTIVOS

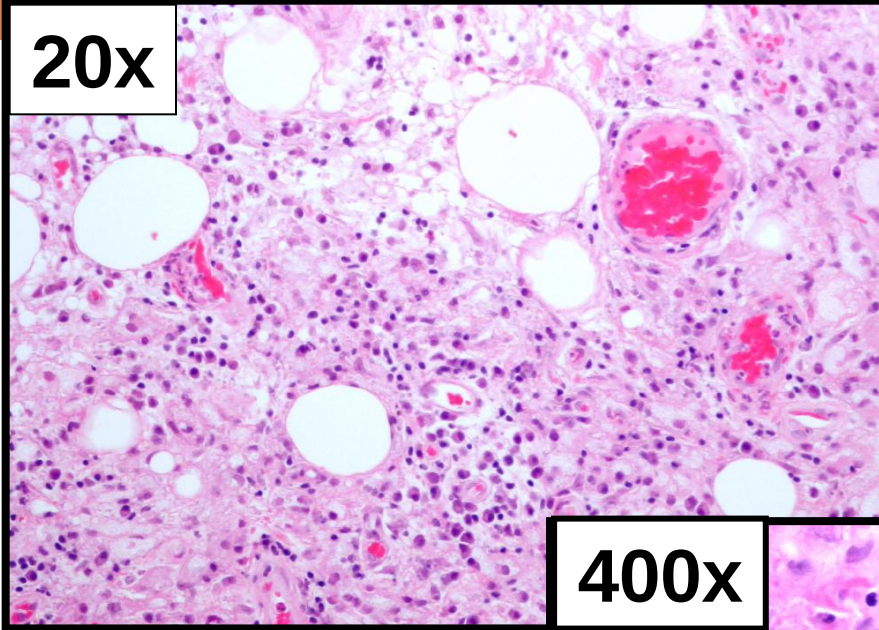


Biopsia percutánea

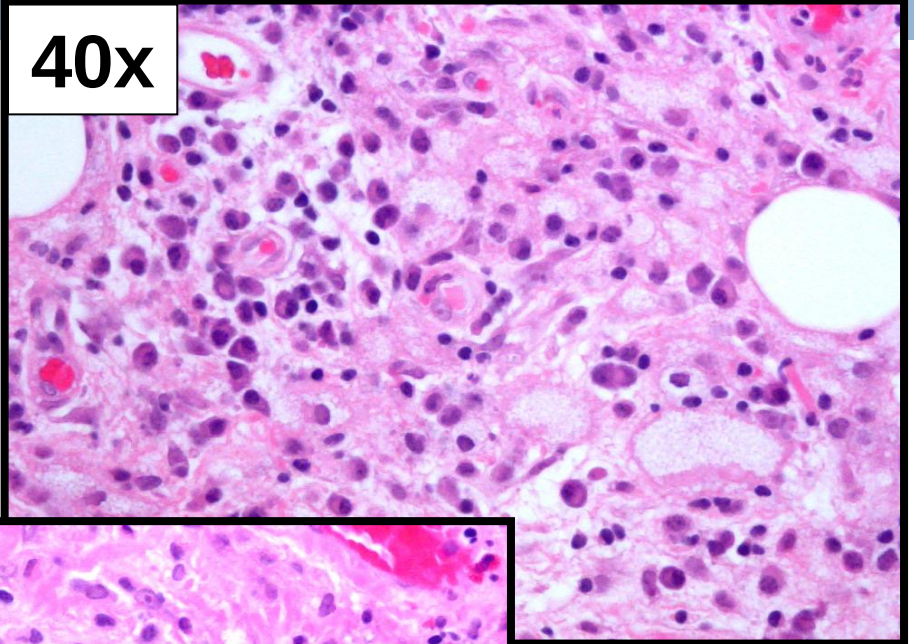
Nefrostomía derecha + doble J +
subida esteroides

ANATOMÍA PATOLÓGICA

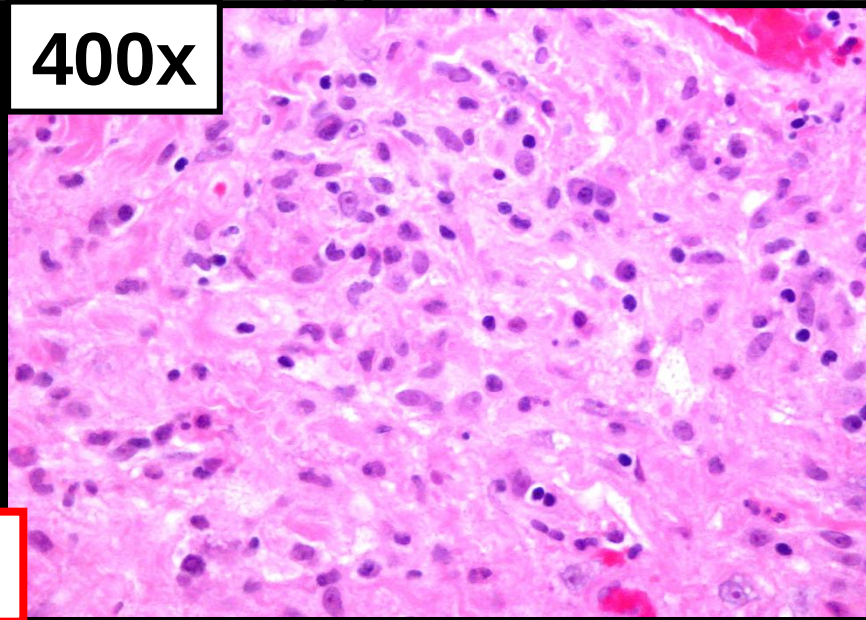
20x



40x



400x



Cortesía de la Dra. M. Adrados.
S. Anatomía Patológica. HUP.

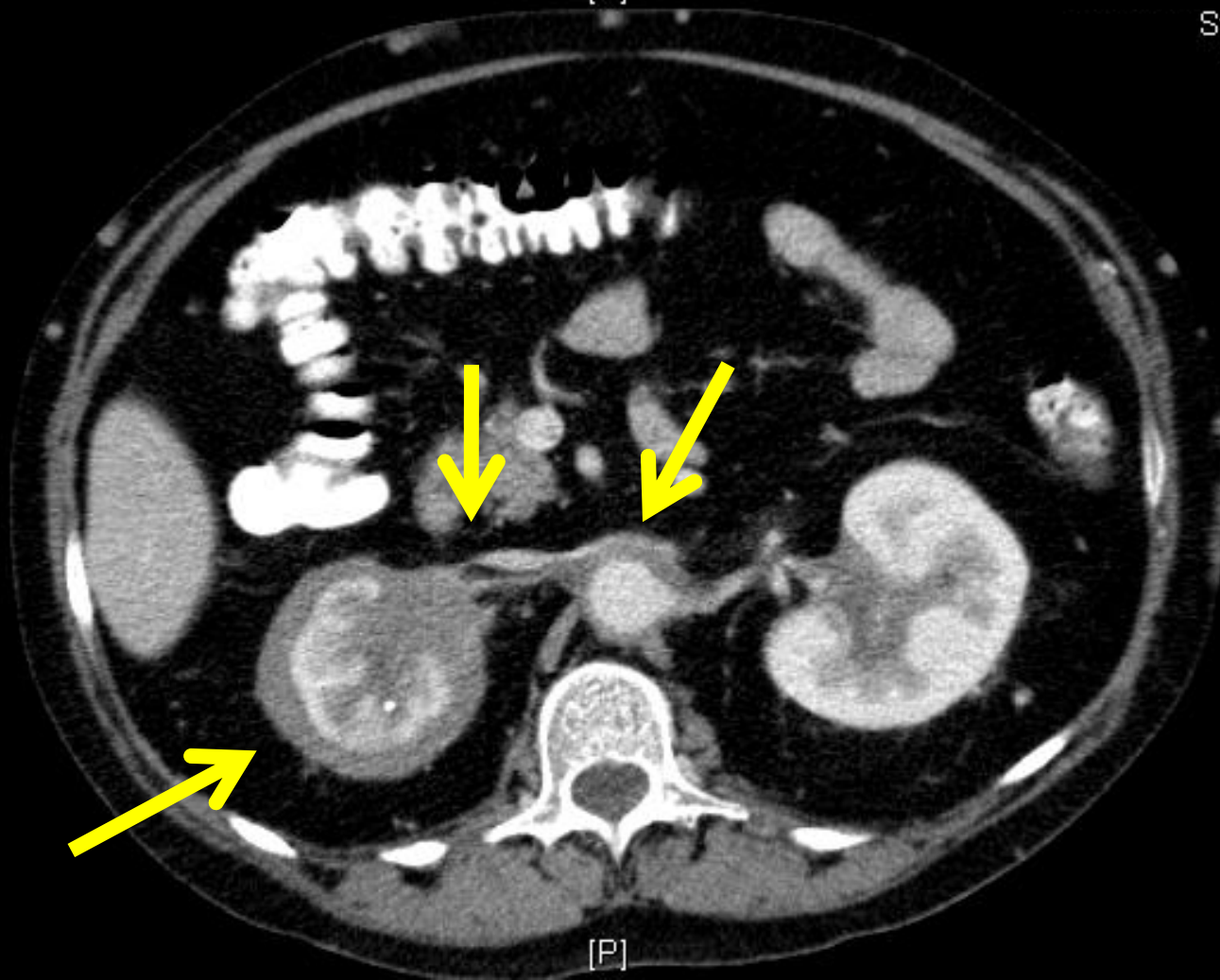
AVATARES EVOLUTIVOS

Seguimiento en C. Externas:

- ▣ Clínica- y radiológicamente estable.
- ▣ Persistencia actividad inflamatoria variable.
- ▣ Deflazacort 36 mg/día.
- ▣ Otros: HTA, DL y tto preventivo osteoporosis.

[A]

Study Date: 29/03/2004
Study Time: 10:48:54
MRN: 9816845



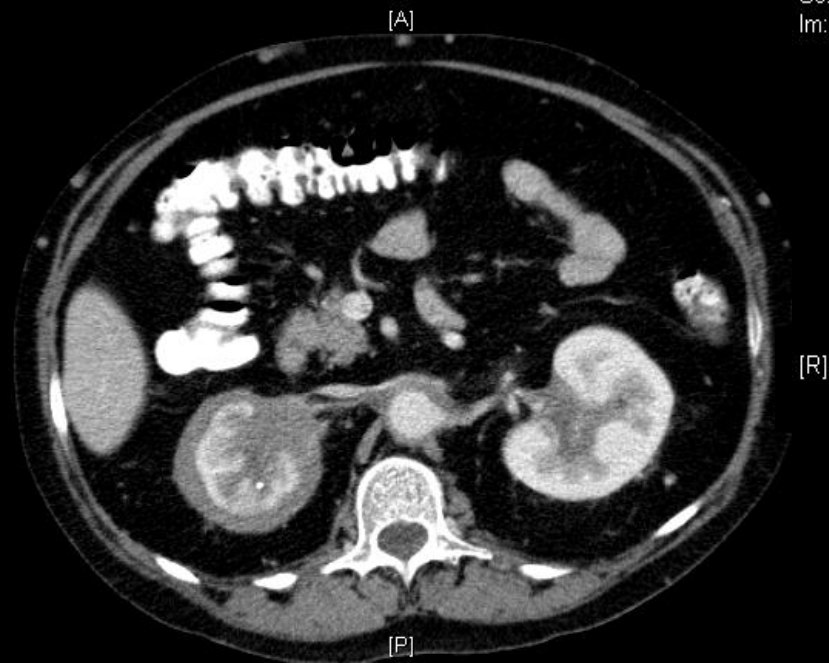
[P]

AVATARES EVOLUTIVOS

- Seguimiento en C. Externas:
 - ▣ Clínica- y radiológicamente estable.
 - ▣ Persistencia actividad inflamatoria variable.
 - ▣ Deflazacort 36 mg/día.
 - ▣ Otros: HTA, DL y tto preventivo osteoporosis.

- Ene 2007: Por persistencia de actividad inflamatoria e intento de reducción esteroides - **MTX 7.5 mg/semana.**

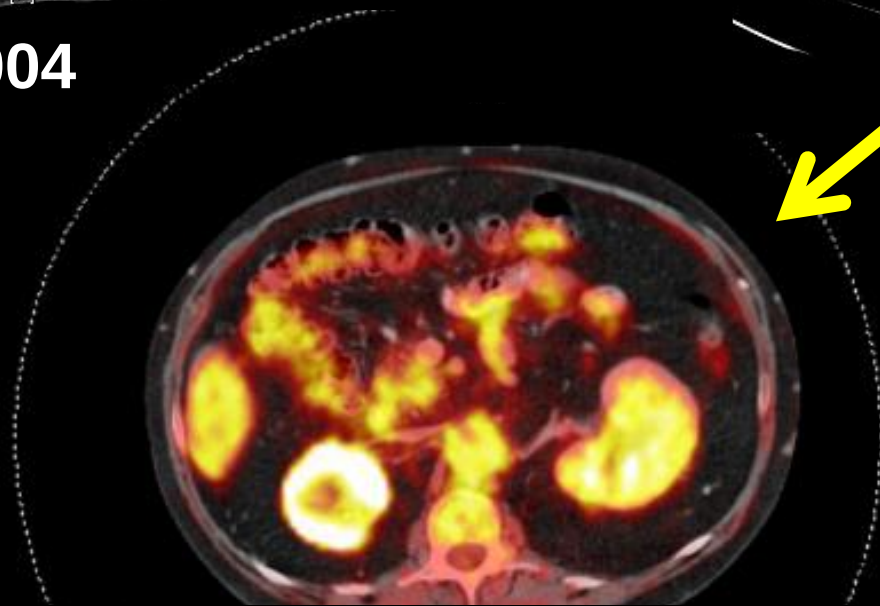
- Dic 2008: Neumonía neumocócica.



2004



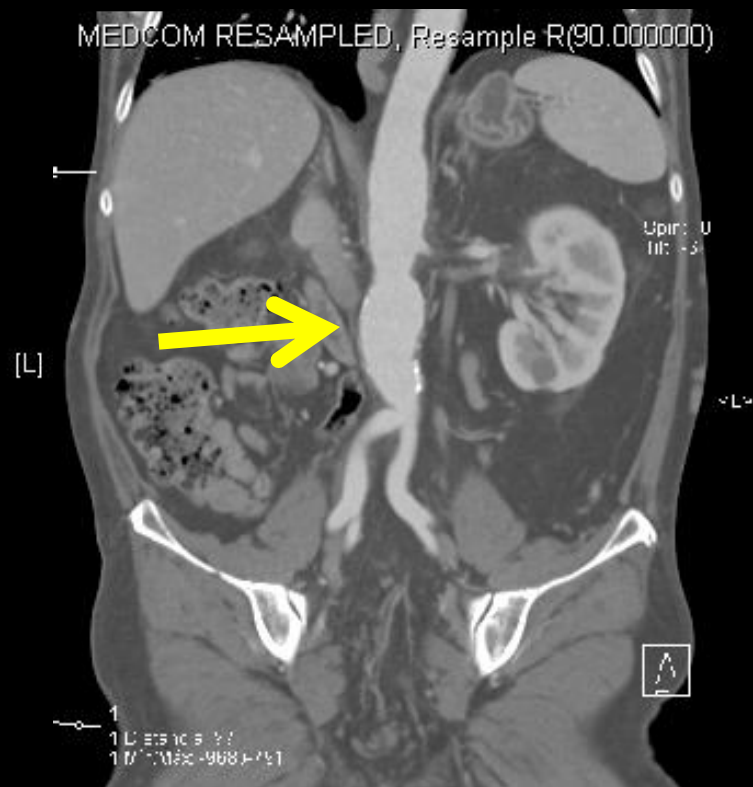
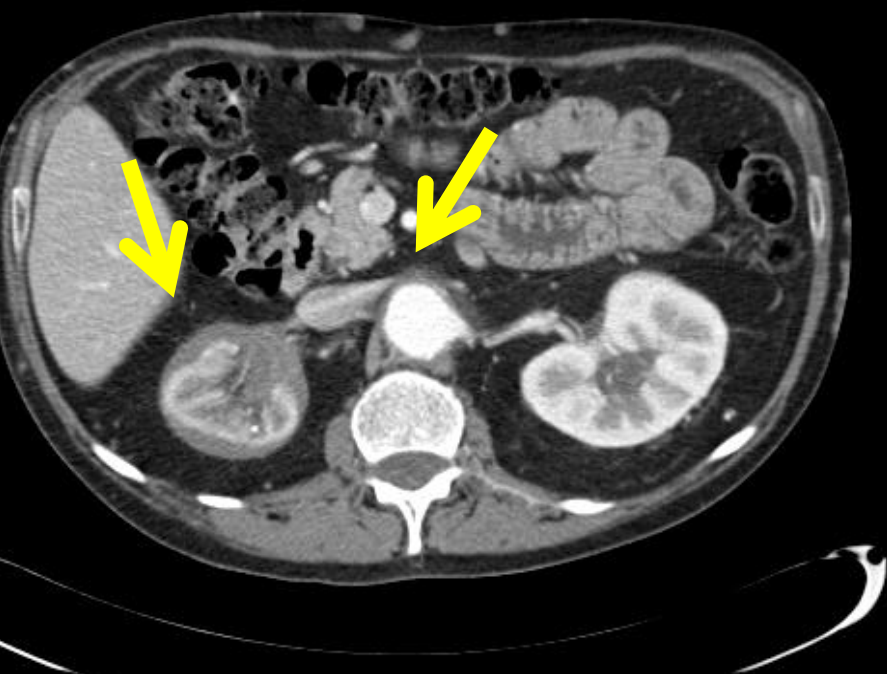
2008



Octubre 2010

Cambio MTX por **tamoxifeno** 20 mg/12 h + **colchicina** 1 mg/día.

[A]



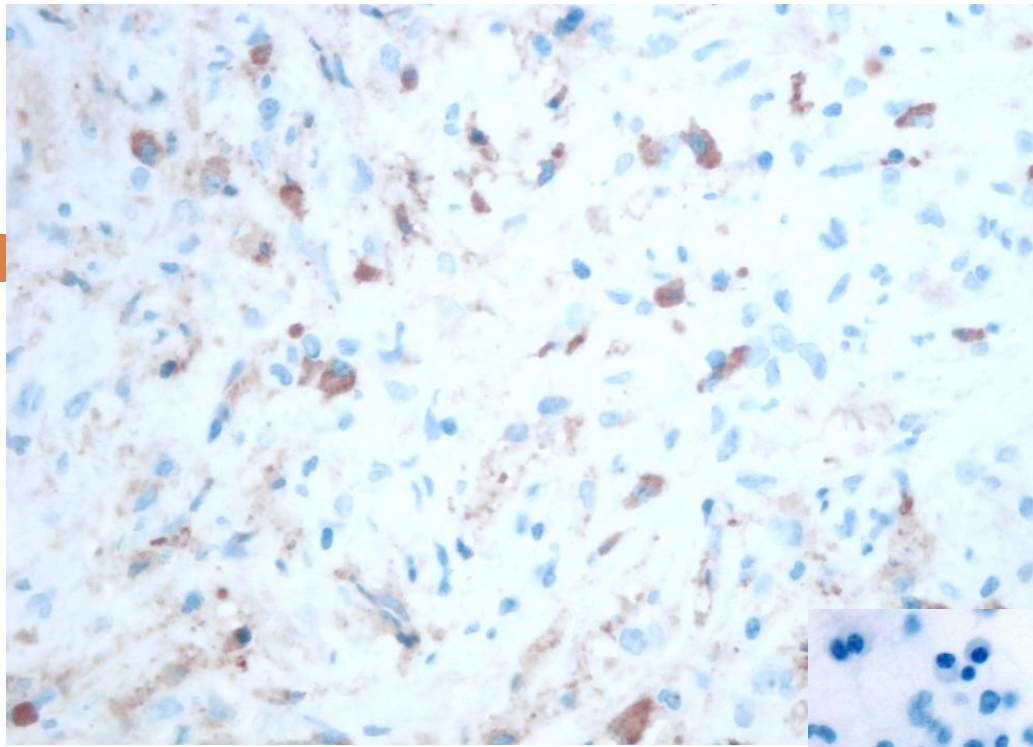
Marzo 2011

Estabilidad clínica y ¿radiológica?

Deflazacort 12 mg/día + tamoxifeno 10 mg/12h + colchicina 1 mg/día

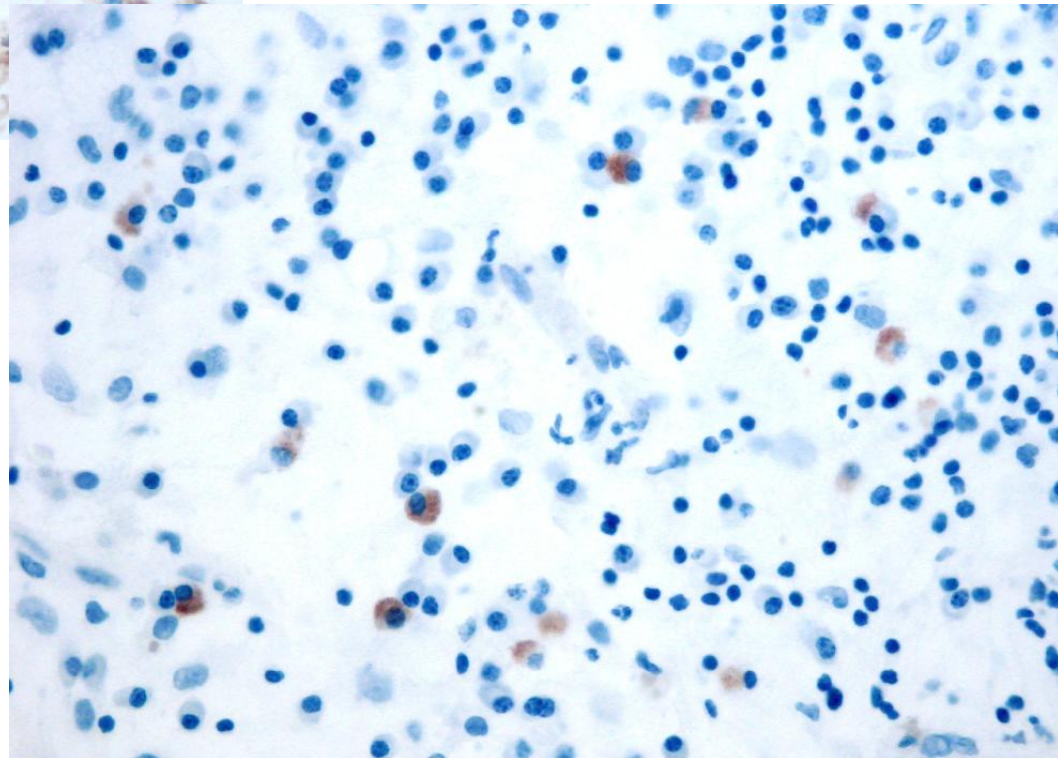
Actividad: PET actividad perirrenal / IgG4 0.4 mg/dl

REVISIÓN BIOPSIA



IgG total

IgG4

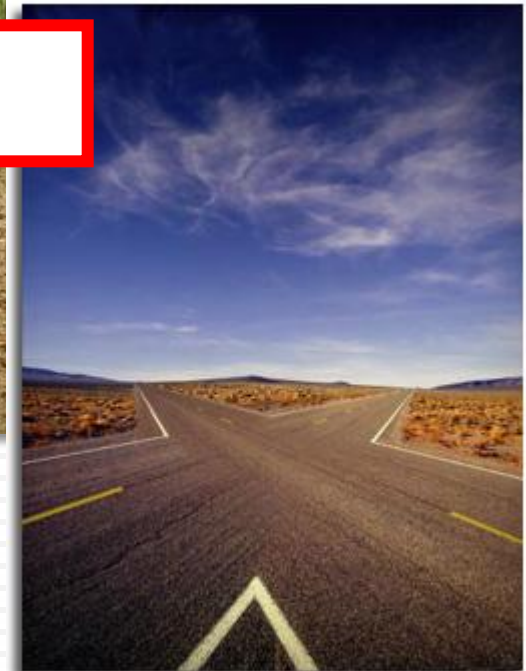
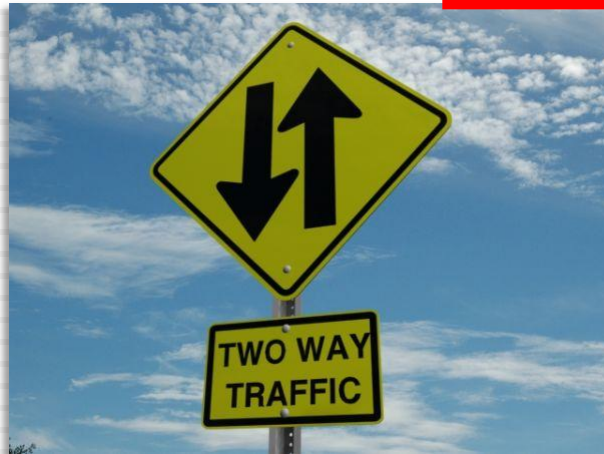


Cortesía de la Dra. M. Adrados.
S. Anatomía Patológica. HUP.

¿FIBROSIS RETROPERITONEAL o PERIAORTITIS CRÓNICA?

**¿IgG4 negativa o
IgG4 positiva + tratamiento?**

¿Acaso importa?



JORNADA DE REFLEXIÓN

CONTROVERSIAS EN TORNO AL CASO



MESAS DE REFLEXIÓN

- Qué es IgG4?
- Enfermedades relacionadas con IgG4.
 - ▣ Periaortitis crónica / Fibrosis retroperitoneal.
- Aspectos histológicos.
- Manejo:
 - ▣ Utilidad niveles séricos de IgG4.
 - ▣ Utilidad PET.
 - ▣ Tratamientos actuales.

WHO IS IgG4?



IgGs – IgG4

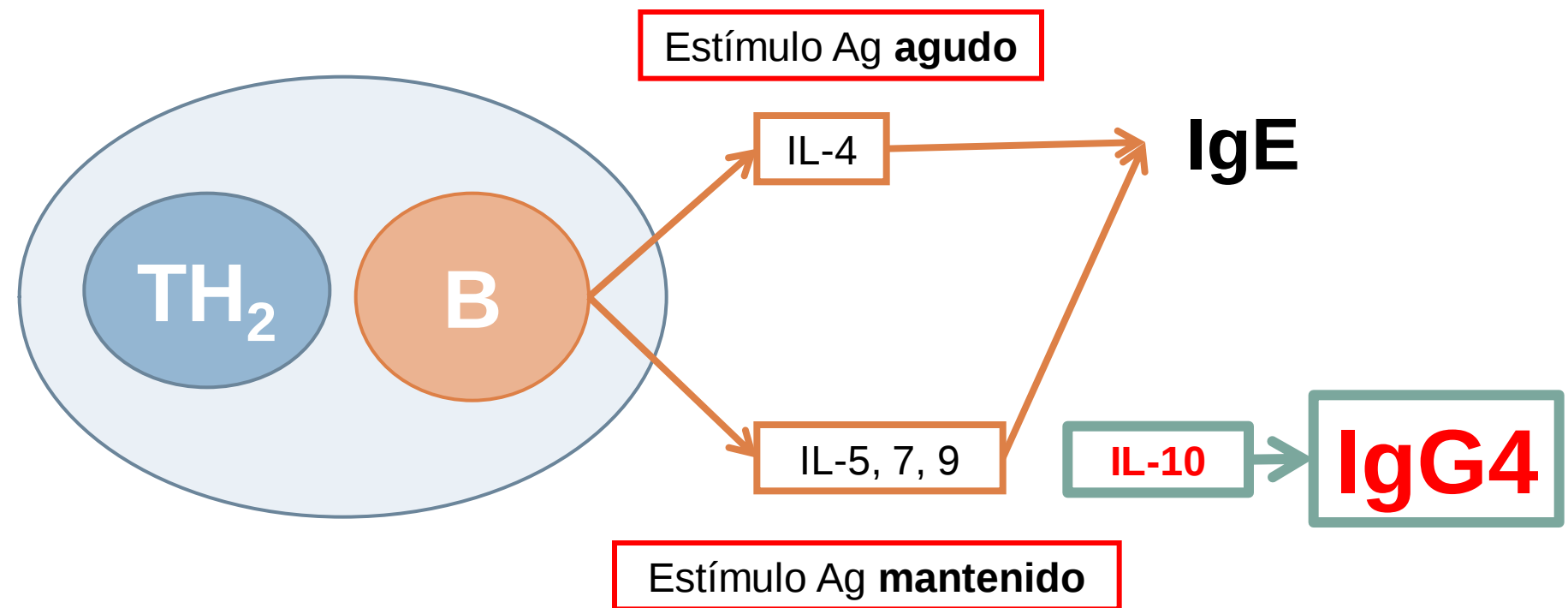
Se distinguen por cadena pesada Fc.

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
DIANA	Proteína	Carbohidrato	Proteína	Proteína
DISPOSICIÓN	Monómero	Dímero	Monómero	Monómero
FUNCIÓN	Bivalente	Bi- o tetravalente	Bivalente	Monovalente
PROPORCIÓN DE IgG TOTAL	45 – 75 %	15 – 45 %	1.5 – 7 %	0.8 – 11.5 %
VIDA MEDIA	21	21	7	21
NIVELES SÉRICOS (mg/dl)	5 – 11	1.5 – 6	0.2 – 1	0.08 – 1.4
COMPLEMENTO	++	+	+++	-

IgG4: PARTICULARIDADES

- **Fc** – escasa afinidad por complemento (fármacos).
- **Fab** – Intercambio de medio anticuerpo:
 - Biespecíficos y monovalentes ante un mismo Ag.
 - No forman inmunocomplejos – No activan complemento.

¿PATÓGENO o INMUNOMODULADOR?



IgG4 RELATED DISEASES



CUESTIÓN DE TÉRMINOS

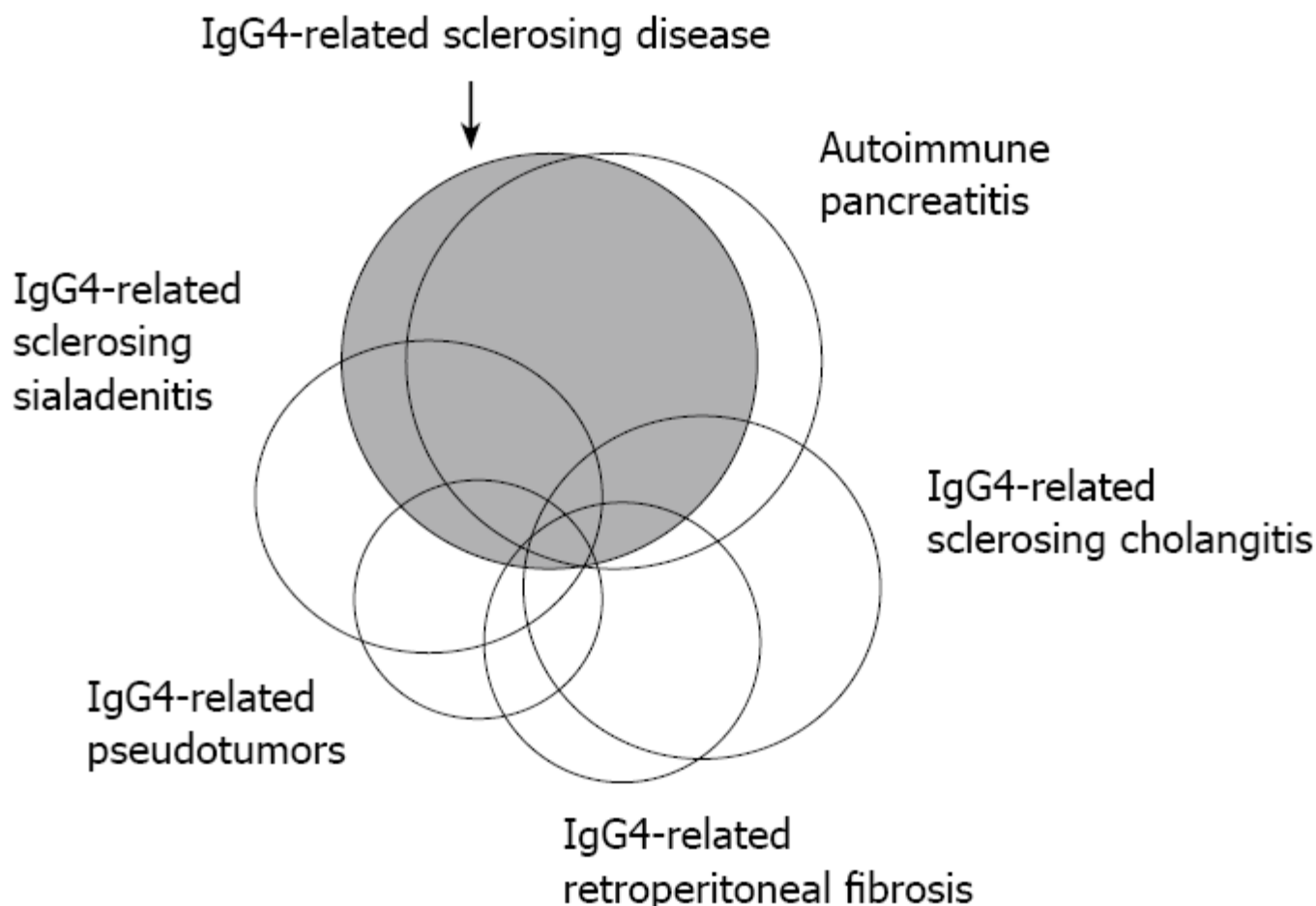
Table 1: Systemic fibrosis synonyms

Pseudotumour, inflammatory pseudotumour, fibrous pseudotumour	Systemic[83-85]	Lung[86-89], liver[87,90-93], breast[94], pancreas[83,95-99], orbit[100], RPF[98-101], mesentery[102]
Inflammatory myofibroblastic tumour, myofibroblastoma	Systemic	Pancreas[96], lung[46,103,104], brain[105], breast[106]
Plasma cell granuloma	Systemic	lung[107,108], brain[107]
Systemic fibrosis, generalized form of Ormond's disease, systemic idiopathic fibrosis, idiopathic systemic sclerosing disease	Systemic[1,109-111]	PRF[109,111-113], orbit[112], lung[114,115]
Xanthofibrogranulomatosis, xanthogranuloma	Systemic[1,2,116,117]	RPF[101,118-121], brain[118,122], orbit[123]
Multifocal fibrosclerosis, multifocal idiopathic fibrosclerosis	Systemic[84,85,124-128]	RPF[124,127,128-133], orbit[124,129-131,134] thyroid[127,128,132,133], pancreas[9]

Table 2: Conditions associated with systemic fibrosis

Name	Synonyms	
RPF	Ormond's disease	Systemic[109,111,113,135], lung[32,32,53,115,136,136,137], liver[138], breast, pancreas[5,139-141],
Retro-orbital tumour	Fibrous pseudotumour of the orbit, Graves' orbitopathy	RPF[124,129-131,142-145]
Riedel's thyroiditis		RPF[132,133,146-148] MFF[127,128,147,149,150]
Chronic sclerosing sialadenitis[151]	Kuttner's tumour	
Panniculitis	Weber-Christian syndrome steatonecrosis, necrosing panniculitis	Systemic[110], RPF[135,152-155] Biliary cirrhosis[156], pancreas[157]
Sclerosing pancreatitis[158]	Primary inflammatory pancreatitis (P)[159], lymphoplasmacytic sclerosing P[7,160,161], autoimmune P[162], sclerosing pancreaticholangitis[163], pancreatic pseudo-tumour[95]	RPF[5,97,139,161,164,165], cholangitis[95,160,164,166,167], systemic[83,168-171] gastric ulcer[172], lung[173,174] panniculitis[157], mesentery[175]
Sclerosing cholangitis		MFF[128], pancreas[92,166]
Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia	Cryptogenic organizing pneumonia, pulmonary hyalinizing granuloma.	Systemic[50,176], pancreas[173,174], liver[177], RPF[115,136,137], renal[46,136], mediastinum[178,179]
Benign pleural mesothelioma[180,181], calcifying pseudotumour[182,183]	Asbestos-related?	RPF[11,26-28,32,32] peritoneum[56,184,185] pleura[54,55,186]

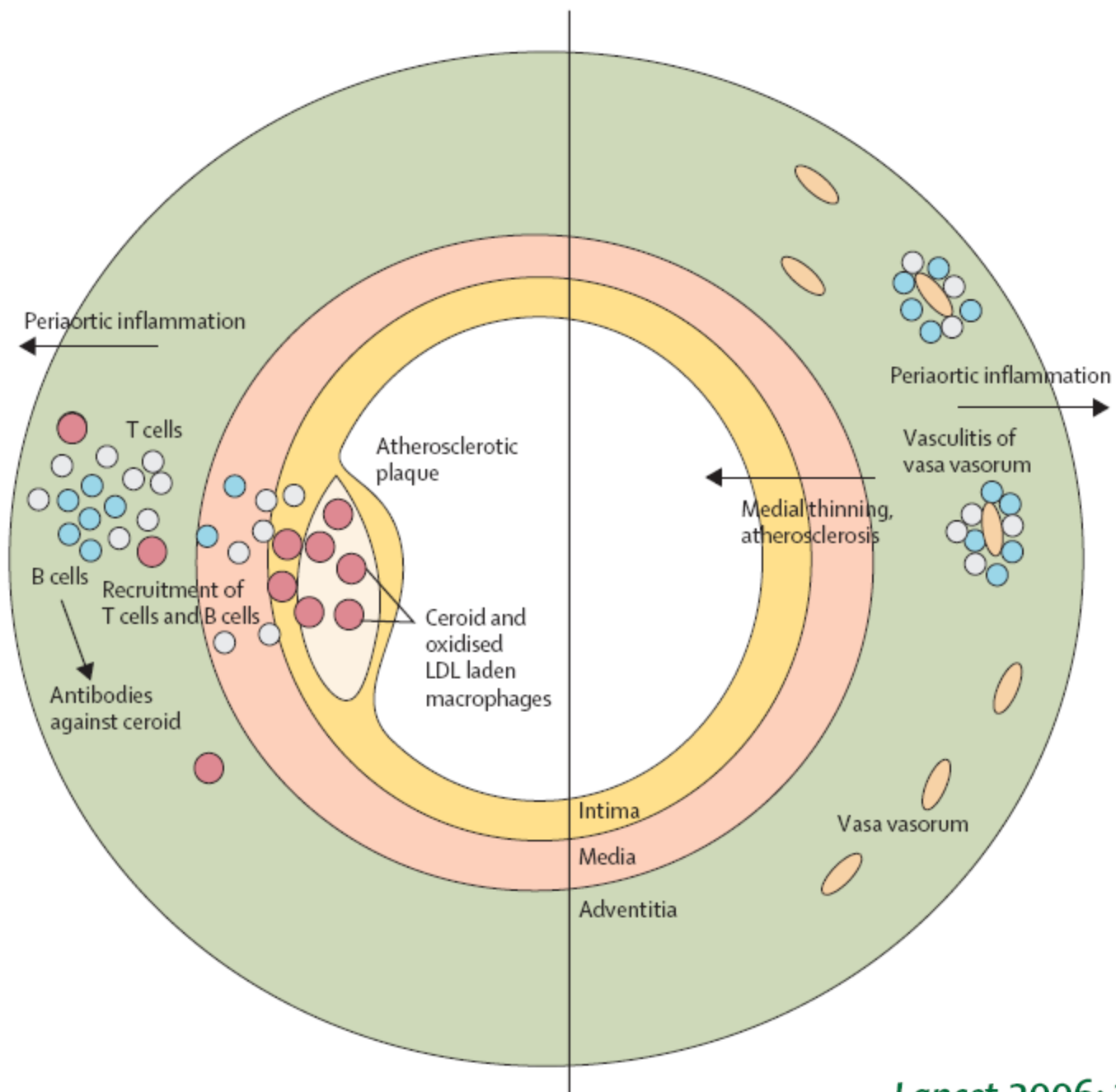
IgG4-related sclerosing disease



FIBROSIS RETROPERITONEAL



- Albarran (1905) – Tto quirúrgico de proceso fibroso con afectación ureteral bilateral.
- Ormond (1948) – 2 casos.
- Mitchinson (1984) y Parums (1990) – cLDL.



DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Retroperitoneal Fibrosis: A Clinicopathologic Study With Respect to Immunoglobulin G4

TABLE 1. The Number of IgG-positive or IgG4-positive Plasma Cells and the Ratio of IgG4/IgG-positive Plasma Cells in Patients With Retroperitoneal Fibrosis

	IgG4-related (n = 10)	Non-IgG4-related (n = 7)	P
IgG-positive plasma cells (/hpf)	109 (41-206)	53 (3-743)	0.03
IgG4-positive plasma cells (/hpf)	68 (24-144)	3 (0-12)	< 0.001
IgG4/IgG-positive plasma cell ratio (%)	62% (35-76%)	4% (0-10%)	< 0.001

hpf indicates high-power field; IgG, immunoglobulin G.

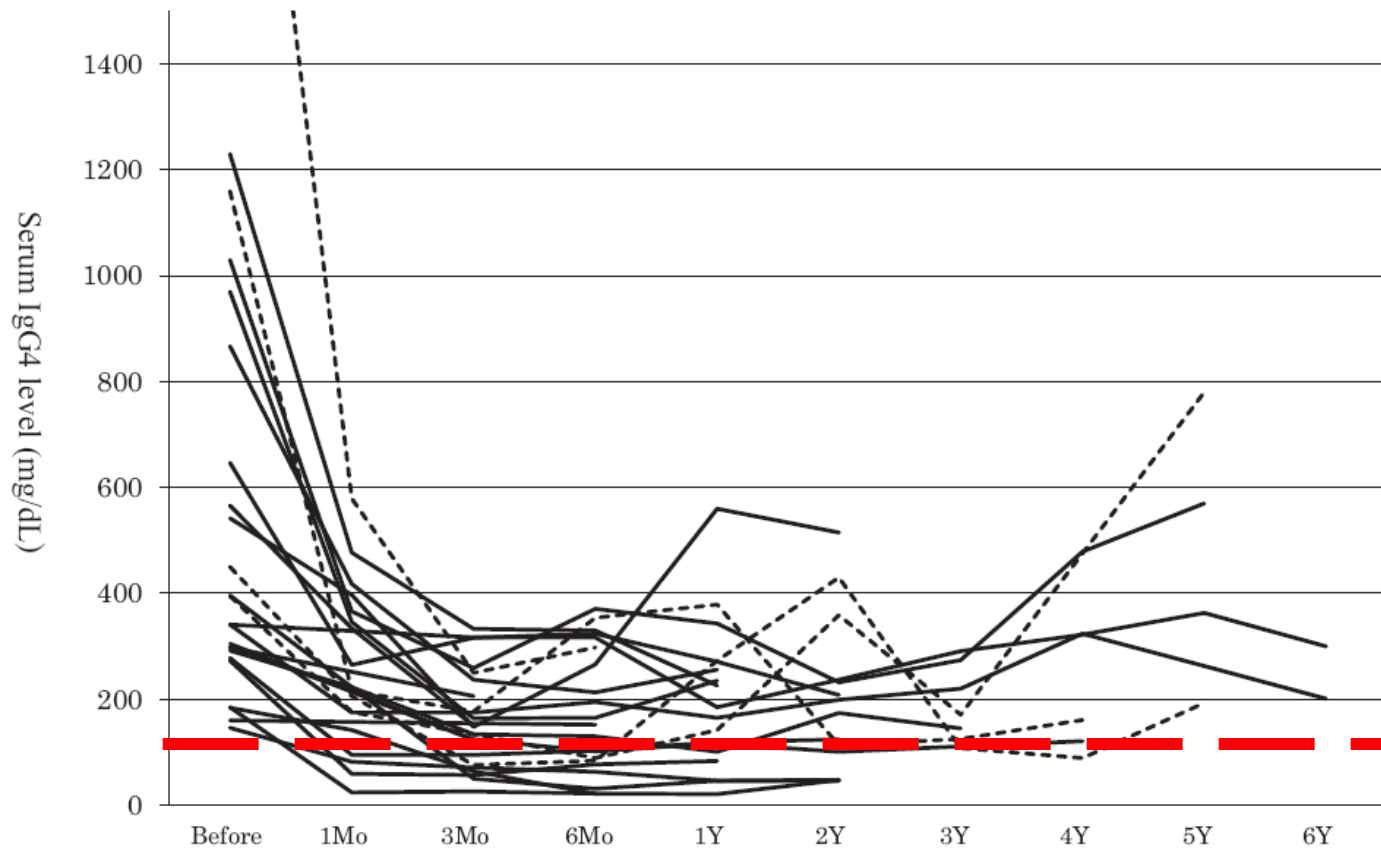
- **Pto corte ratio IgG4/IgG: 30 % - Regla de “50/50”.**
- **Edad: 3/7 FP no-IgG4 eran <50 a. vs. 0/10 FP-IgG4.**
- **Respuesta a esteroides: Similar en ambos grupos.**

Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease

Patient group	Number sex (M/F)	Age mean	Mean IgG4 ⁺ plasma cell fraction	Mean serum IgG4 (mg/dl)	Aortic medial involvement (%)	Additional sites of involvement (%)
Thoracic aortitis	6/0	70	0.82	3012	83	33
Abdominal aneurysms	4/3	67	0.67	311	29	29
Retroperitoneal fibrosis	14/0	67	NR	604	NA	100

Age	Sex	Predominant location	Serum IgG4 (mg/dl)	Other sites of disease involvement
60 years	Male	Periureteral	265	Pancreas
74 years	Male	Periureteral	965	Pancreas
63 years	Male	Periureteral	265	Pancreas
56 years	Male	Periaortic	ND	Pancreas
68 years	Male	Perirenal	ND	Pancreas
71 years	Male	Periaortic	ND	Pancreas
62 years	Male	Not specified	ND	Pancreas
68 years	Male	Not specified	540	Pancreas, salivary glands
52 years	Male	Periaortic	392	Mediastinum, perithoracic aorta
70 years	Male	Perirenal	619	Pancreas
71 years	Male	Periaortic	405	Salivary glands, lymph nodes, pituitary
75 years	Male	Periaortic	240	Pancreas
77 years	Male	Periaortic	348	Pancreas
70 years	Male	Perirenal	>2000	Salivary glands, lymph nodes

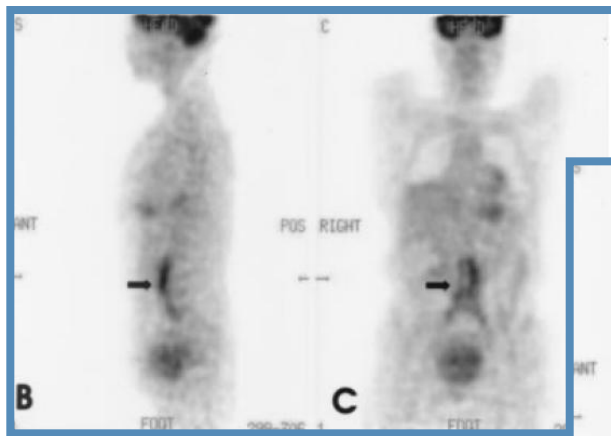
NIVELES SÉRICOS IgG4



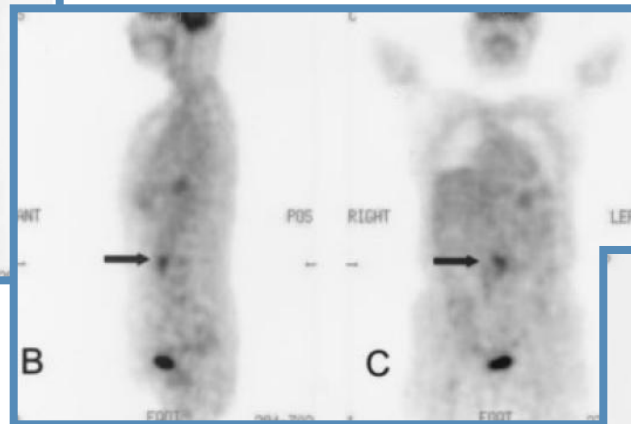
(Intern Med 50: 69-75, 2011)

UTILIDAD DEL PET

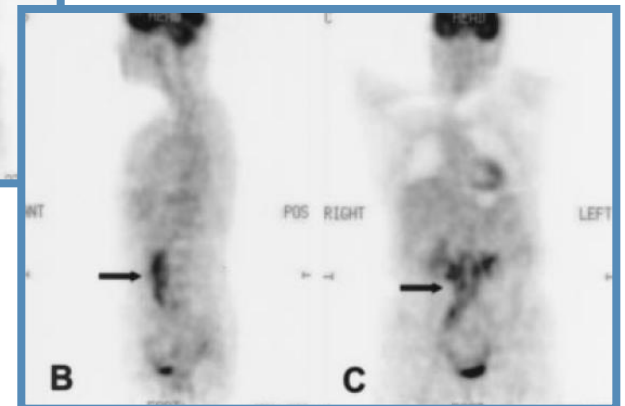
^{18}F -Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in the Diagnosis and Followup of Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis



BASAL



1 m.



8 m (1 m post-tto)

UTILIDAD DEL PET

	PET basal +	VPP PET basal + (Éxito tto)*	VPP PET 3 m. - (Éxito tto)*
Jansen ⁽¹⁾ (n= 26)	20 / 26 (77%)	0.63	0.66
Van Bommel ⁽²⁾ (n= 34)	24 / 31 (71 %)	0.71	0.89

❑ (*): Éxito tto - Control clínico, analítico (PCR, VSG) y radiológico (reducción masa x TC) a los 8 meses de tto con tamoxifeno.

❑ % Éxito tto en **PET basal negativo (60%) = PET 3 m. positivo (58%)**.

(1): Jansen I. Eur J Intern Med 2010;21:216

(2): Van Bommel EF. J Intern Med 2007;262:224

CONTROVERSIAS EN EL TRATAMIENTO

- Prednisona ⁽¹⁾: 40 – 60 mg/día durante 2 años.
- Inmunosupresores:
 - ▣ Azatioprina ⁽²⁾: 7/11 ptes con PD+AZA.
 - ▣ Ciclosporina ⁽³⁾: 5 mg/kg/día – 1 caso.
 - ▣ Metotrexato ⁽⁴⁾: dosis variables.
 - ▣ Micofenolato mofetilo ⁽⁵⁾:
 - 28 ptes con 40 mg/día PD + 1000mg/12h MMF.
 - Resolución clínico-analítica en 100%, disminución radiológica 25% en 90% ptes.
- Tamoxifeno ⁽⁶⁾: Respuesta en 15/21 ptes con 20 mg/12h.

(1): Lancet 2006;367:241

(3): Ann Rheum Dis 2001;60:427

(5): Ann Intern Med 2011;154:31

(2): Scand J Urol Nephrol 1994;28:237

(4): Ann Rheum Dis 2005;64:828

(6): J Intern Med 2007;262:224

¡MUCHAS GRACIAS!



**Y ... ¿QUIÉN SE
APUNTA?**

GRACIAS a ROG