



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

**FIBROSIS RETROPERITONEAL IDIOPÁTICA, LA EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA
INTERNA**

PRESENTA:

DR. AMBROSIO RAFAEL BERNAL MÉNDEZ

DIRECTOR RESPONSABLE DE TESIS: DR. JORGE ALBERTO MENA MADRAZO

DIRECTOR ASOCIADO DE TESIS: DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO DE 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIA MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

DR. ALFONOSO GULÍAS HERRERO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
SUBDIRECTOR DE SERVICIOS MÉDICOS

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

DIRECTOR ASOCIADO DE TESIS

DR. JORGE ALBERTO MENA

MÉDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE GERIATRÍA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

DIRECTOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Ricardo Ulises Macías Rodríguez, por su apoyo, asesoramiento y gran contribución en la realización de este trabajo.

Al Dr. Braulio Martínez Benítez, por su participación en la revisión del material de patología.

A la Dra. Quetzali Navarro Hernández, del Hospital Regional de Alta Especialidad del Oaxaca por su apoyo en la revisión de la metodología y análisis estadístico.

A mi familia por siempre estar ahí.

A Cristina, por estar en mi vida, por su amor, por su apoyo.

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN
2. MARCO TEÓRICO
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
4. JUSTIFICACIÓN
5. CONSECUENCIAS DE LA INVESTIGACIÓN
ÁREA DE ESTUDIO
6. OBJETIVOS DEL ESTUDIO
 - a) Generales
 - b) Específicos
7. MATERIAL Y MÉTODOS
8. RESULTADOS
9. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES
10. BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

El término de fibrosis retroperitoneal incluye un espectro de enfermedades que se caracterizan por la presencia de tejido fibroso e inflamatorio que generalmente rodea la aorta abdominal y las arterias ilíacas. Este proceso puede involucrar estructuras adyacentes, con mayor frecuencia los uréteres.

La fibrosis retroperitoneal es una entidad poco común; aunque ciertos medicamentos, infecciones, cáncer, trauma, cirugía y radiación, han sido reportados como causas secundarias, la mayoría de los casos son idiopáticos. El diagnóstico es básicamente de exclusión y se basa en la historia clínica, estudios de imagen y patología para descartar causas secundarias, como las arriba mencionadas. El tratamiento requiere de esteroides con o sin otros inmunomoduladores como tamoxifeno o mofetil micofenolato. Ante la presencia de afección periureteral o perivascular, el tratamiento quirúrgico suele ser necesario.

Actualmente esta enfermedad se considera una entidad heterogénea, con la posible participación de factores autoinmunes e infecciones virales. Estos pacientes en ocasiones tienen lesiones esclerosantes en otros órganos (vgr: colangitis esclerosante, sialoadenitis esclerosante), y es una condición que se le conoce como fibrosis multifocal. Recientemente se ha sugerido una relación entre fibrosis multifocal y la inmunoglobulina IgG4. En el año 2001 Hamano y colaboradores (1) reportaron que los pacientes con pancreatitis esclerosante (o pancreatitis autoinmune), tenían niveles séricos elevados de IgG4. El mismo grupo reveló que la pancreatitis autoinmune se caracteriza a nivel histopatológico por infiltrados de células plasmáticas con presencia de IgG4. Desde entonces hallazgos similares han sido identificados en varios órganos y se propuso el nombre de enfermedad esclerosante relacionada a IgG4. Varios casos de fibrosis retroperitoneal asociada a IgG4 han sido reportados, algunos asociados a pancreatitis autoinmune, otros no. (2)

Se realizó este estudio de manera retrospectiva con la finalidad de establecer la experiencia en nuestro Instituto de esta rara enfermedad, se describen la presentación clínica, los hallazgos de laboratorio y gabinete, además se realizó, en conjunto con el servicio de Patología, tinciones de las biopsias obtenidas para identificar células plasmáticas con IgG4(+), con la finalidad de buscar una relación entre FRI y esta inmunoglobulina.

MARCO TEÓRICO

Los reportes que hablan de fibrosis retroperitoneal idiopática aparecieron por primera vez en la literatura médica en el año de 1948 (2). Este trastorno también ha sido llamado enfermedad de Ormond, periureteritis fibrosa, periureteritis plástica, periureteritis crónica, granuloma esclerosante retroperitoneal y retroperitonitis fibrosa (2).

El término fibrosis retroperitoneal se refiere a una entidad clínica y patológica caracterizada principalmente por tejido fibrótico localizado en el retroperitoneo, alrededor de la aorta y vasos ilíacos, que de manera frecuente puede envolver estructuras a este nivel, como los uréteres y la vena cava inferior. La causa más frecuente es idiopática, pero también puede ser secundaria a ciertos medicamentos, infecciones, cáncer u otros eventos iniciadores (ver tabla 1) (2). Además la fibrosis retroperitoneal puede ser localizada o desarrollarse en el contexto de una afección sistémica, caracterizada por fibrosis en otros órganos como páncreas, hígado, riñón, glándulas salivales, etc. La fibrosis retroperitoneal idiopática (FRI) presenta hallazgos histopatológicos característicos como son infiltrado por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos; junto con otras alteraciones como una alta frecuencia de anticuerpos circulantes (3).

Causas principales de fibrosis retroperitoneal secundaria (tabla 1)

Medicamentos	Bromocriptina, pergolida, ergotamina, hidralazina, beta bloqueadores, metildopa
Neoplasias	Tumor carcinoide, linfomas no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, sarcomas, carcinomas de colon, estómago, próstata, mama

Infecciones	Tuberculosis, histoplasma, actinomicosis
Radioterapia	Tratamiento de seminoma testicular, cáncer de colon, cáncer de páncreas
Cirugía	Colectomía, histerectomía, aneurisma aórtico, linfadenectomía
Otros	Trauma, colon por enema (bario), amiloidosis, histiocitosis

La fibrosis retroperitoneal idiopática ha sido reportada en varias series de pacientes con enfermedades inflamatorias o autoinmunes, que involucran otros órganos o estructuras, por ejemplo tiroiditis autoinmune, pancreatitis autoinmune y LEG (4,5). Se ha sugerido en estos casos que estas enfermedades tienen sobreposición de aspectos patogénicos, pero una relación clara de causa y efecto no ha sido demostrada; por lo tanto varios autores definen esta forma de fibrosis retroperitoneal idiopática como asociada a enfermedad autoinmune y no secundaria a ésta (6). Por último, existe un subgrupo de pacientes con FRI en el contexto de una entidad esclerosante sistémica, que involucra pancreatitis autoinmune, fibrosis mediastinal, tiroiditis de Riedel, sialoadenitis crónica y colangitis esclerosante, a esta entidad recientemente se la ha llamado fibroesclerosis multifocal (7). Además los hallazgos recientes de niveles séricos altos de IgG4, así como a la presencia de abundantes células plasmáticas portadoras de IgG4 en infiltrados inflamatorios de sitios afectados, ha llevado a algunos investigadores a formar el término síndrome de hiper-IgG4 (8).

Epidemiología, factores genéticos y ambientales.

En nuestro país no existe epidemiología como tal de esta enfermedad. Un estudio realizado en el año 2004 en Finlandia, de casos y controles, reportó una incidencia anual de 0.1 por 100, 000 personas, con prevalencia de 1.4 por 100, 000 habitantes. El pico de edad en la incidencia fue de los 40 a los 60 años de edad, con predominio en hombres, con una relación hombre/mujer de 2:1. No existe información sobre la

prevalencia e incidencia de causas secundarias, pero se cree que estas participan en menos de un tercio de los casos de fibrosis retroperitoneal. Se ha visto que agentes ambientales pueden contribuir al desarrollo de fibrosis retroperitoneal. Este mismo estudio demostró que fumar y la exposición ocupacional a asbestos aumentó de manera significativa el desarrollo de fibrosis retroperitoneal. Además el riesgo relativo de fibrosis retroperitoneal aumentó con la exposición acumulada a asbestos (9). En un estudio posterior realizado en los Países Bajos, la incidencia de la enfermedad demostró ser aproximadamente 10 veces más alta que la reportada previamente, es decir 1.3 por cada 100, 000 habitantes (10).

Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio

La fibrosis retroperitoneal idiopática se presenta generalmente con un cuadro de dolor abdominal, lumbar o en flancos, de manera insidiosa, persistente y en ocasiones tipo cólico. El dolor generalmente disminuye con analgésicos tipo antiinflamatorios no esteroideos, pero la eficacia de estos medicamentos es de corta duración. Además existen síntomas constitucionales como fiebre, pérdida de peso, anorexia, fatiga; que reflejan la naturaleza inflamatoria sistémica de la enfermedad. Manifestaciones menos comunes son dolor testicular, varicocele, hidrocele, claudicación, edema de miembros inferiores y trombosis venosa profunda. Estas manifestaciones son secundarias al efecto compresivo de la masa retroperitoneal en las estructuras, arteriales, venosas o linfáticas. En casos de uropatía obstructiva bilateral, predominan manifestaciones en relación a uremia y oliguria: hipertensión, alteraciones de líquidos y electrolitos, náusea y vómito. La obstrucción de los dos uréteres ocurre en un 50% o más de los casos; esta puede ocurrir de manera simultánea o metacrónica. Algunos pacientes tienen riñones atróficos al momento del diagnóstico, secundario a hidronefrosis de larga evolución. El tejido retroperitoneal generalmente rodea el origen de las arterias renales, si el paciente está hipertenso se debe considerar estenosis en de la arteria renal.

Los hallazgos de laboratorio no son específicos. La velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva generalmente están elevadas, así como otros reactantes de fase aguda como ferritina. En algunos pacientes se observa

hipergamaglobulinemia policlonal y de manera reciente, se ha establecido que un subgrupo de pacientes, puede cursar con elevación en los niveles de IgG subtipo G4. La magnitud de la falla renal depende del grado de obstrucción de los uréteres, pero además se han reportado enfermedades del parénquima renal (glomerulonefritis rápidamente progresiva). La falla renal y la inflamación sistémica contribuyen al desarrollo de anemia normocítica, normocrómica. De manera frecuente se han detectado autoanticuerpos. Hay reportes donde se documentó hasta en el 60% de los casos la presencia de anticuerpos antinucleares; el hallazgo de anticuerpos anti-musculo liso y factor reumatoide también es un evento frecuente (6). En la mayoría de los casos no son órgano específico, sus títulos son bajos y su presencia no contribuye en reducir el diagnóstico diferencial. Varios reportes han descrito la presencia de ANCA, sólo algunos de estos tuvieron características de granulomatosis de Wegener y poliangeitis microscópica. Los anticuerpos antitiroideos son positivos en un subgrupo de pacientes con FRI, algunas veces indicando la presencia de tiroiditis autoinmune. Finalmente otros anticuerpos como DNA de doble cadena, Ro y La, se han reportado, con asociación a LEG y síndrome Sjögren. No existen datos de laboratorio que sean útiles en diferenciar la FRI de fibrosis retroperitoneal secundaria (6).

Hallazgos de patología

Desde el punto de vista macroscópico la fibrosis retroperitoneal idiopática parece una masa firme, gris, que rodea la aorta abdominal y los vasos iliacos; generalmente se extiende desde el origen de las arterias renales a la porción caudal de los vasos iliacos comunes. Al examen microscópico se muestra la coexistencia de un componente de fibrosis y otro inflamatorio. El componente fibroso está constituido por una matriz abundante, compuesta por colágeno tipo I, fibroblastos y miofibroblastos; la población de fibroblastos no muestran signos activos de proliferación. El componente inflamatorio consiste en linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y escasos eosinófilos (2,6). Un estudio histopatológico de 24 casos de FRI mostró vasculitis de pequeños vasos retroperitoneales en la mitad de los casos. Además, se observó en el 90% de células plasmáticas identificadas la presencia de IgG4 (10).

Fisiopatología

Existen estudios que demostraron una correlación entre aterosclerosis en la pared de la aorta abdominal con fibrosis retroperitoneal y otras formas de aortitis crónicas; la hipótesis fue la presencia de una reacción inflamatoria contra antígenos en la placa de aterosclerosis, como lipoproteínas de baja densidad oxidadas y ceroides; este mismo grupo demostró la deposición de IgG cerca de los agregados de estos lípidos, así como los niveles séricos de anticuerpos contra partículas de LDL oxidadas y ceroides eran mayores en pacientes con aortitis crónica en comparación con los controles (11).

Sin embargo el concepto de inflamación local como respuesta a la aterosclerosis, no explica por qué una proporción tan grande de pacientes presentan características de enfermedad sistémica y autoinmunidad que involucra otros órganos (12). Existe evidencia de la asociación de FRI con un tipo de HLA (HLA-DRB1*03), sugiriendo que el repertorio de HLA es restringido y que sólo antígenos selectos pueden desencadenar la enfermedad. Además el HLA-DRB1*03 se conoce como factor de riesgo para el desarrollo de otras enfermedades autoinmunes como tiroiditis, diabetes mellitus tipo 1 y LEG. Su asociación con FRI da soporte a la hipótesis de un origen autoinmune de la enfermedad (12). Los pacientes con FRI, cuentan con autoanticuerpos, que junto con lo anterior, sugiere que los linfocitos B juegan un papel importante en la patogénesis de esta enfermedad.

Se ha sugerido un rol patogénico de las células plasmáticas portadoras de IgG4. Lo niveles elevados de IgG4 en suero fueron detectados de manera inicial en pacientes con pancreatitis autoinmune (13). Estudios subsecuentes han demostrado la presencia de numerosas células plasmáticas con IgG4 positivas infiltrando sitios de enfermedad en pacientes con fibroesclerosis del páncreas, conductos biliares y salivales (4). También se ha reportado que estas células plasmáticas son abundantes en biopsias de pacientes con FRI (10). No existe información sobre los niveles séricos de IgG4 en pacientes con FRI, sin lesiones en otro sitio. La interpretación de estos hallazgos hasta ahora es que existe un lazo patogénico entre células plasmáticas con IgG4 positivo y el desarrollo de lesiones esclerosantes.

Imagen

La tomografía y resonancia magnética son consideradas las modalidades diagnósticas de elección. La biopsia de tejido retroperitoneal se utiliza en casos con localizaciones atípicas o cuando los hallazgos clínicos y de laboratorio sugieren una causa secundaria o si un paciente requiere cirugía por ureterolisis o resección de un aneurisma (6). Aunque no es útil para el diagnóstico, el ultrasonido renal sirve de manera rutinaria para evidenciar la presencia de obstrucción e hidronefrosis, generalmente es el estudio inicial. Además el ultrasonido puede ser útil en formas perianeurismáticas y en periaortitis crónica con el fin de valorar el tamaño del aneurisma. La urografía excretora generalmente muestra una tríada de desviación de los uréteres de la línea media, compresión extrínseca de estas estructuras e hidronefrosis. Sin embargo, estos hallazgos pueden ser causados por tumores ureterales, procesos inflamatorios y adenopatías. Además, la desviación de los uréteres se observa hasta en un 20% de individuos sanos (2).

La tomografía muestra la presencia de una masa periaórtica, generalmente anterior y lateral a la aorta abdominal, con desviación medial y compresión extrínseca de los uréteres. La extensión craneocaudal de la masa en la mayoría de los casos va del origen de las arterias renales a los vasos iliacos comunes, pero en algunos casos también involucra la arteria mesentérica superior. La vena cava inferior generalmente queda comprimida y de manera secundaria se puede encontrar la presencia de circulación colateral. En la tomografía simple la fibrosis retroperitoneal aparece isodensa en comparación con el músculo y aumenta su densidad con la administración de contraste, sobre todo en las etapas iniciales, cuando el componente inflamatorio es mayor y la masa es más celular y vascular. La resonancia magnética de pacientes con FRI, muestra hipointensidad en T1 e hiperintensidad en T2 en la etapa inicial de la enfermedad (15). El uso de la tomografía con emisión de positrones, más F-fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) ha surgido como una herramienta útil en varios trastornos inflamatorios. Aunque los estudios son escasos, FDG-PET es no invasiva, segura, pero costosa, permite obtener una imagen de todo el cuerpo y revela sitios que se afectan de manera menos frecuente, como la aorta torácica o cuando existe

otro trastorno inflamatorio asociado; FDG-PET puede revelar procesos neoplásicos o infecciosos que pueden ser la causa de la fibrosis retroperitoneal (6).

Tratamiento y pronóstico

El objetivo inicial en el tratamiento de la fibrosis retroperitoneal es resolver la obstrucción de los uréteres, sobre todo si está comprometida la función renal. Esto se logra con nefrostomía percutánea, colocación de un catéter doble J y cistoscopia (2). La cirugía, generalmente ureterolisis, es útil además para la toma de múltiples biopsias de la masa y reduce el riesgo de obstrucción recurrente (16).

Posteriormente, la terapia está dirigida a disminuir la fase aguda inflamatoria, inhibirla y evitar la progresión a fibrosis. Los esteroides son la base del tratamiento; suprimen la síntesis de la mayoría de las citocinas que participan en la reacción de fase aguda, reducen la inflamación e inhiben la síntesis de colágeno; disminuyen los síntomas y pueden conducir a una reducción en el tamaño de la masa retroperitoneal y a la resolución de complicaciones obstructivas. Sin embargo, algunos pacientes son resistentes a los esteroides. Además, la dosis óptima y la duración del tratamiento no están bien establecidas, porque la mayoría de estudios publicados son series de casos y retrospectivos. Una dosis inicial de prednisona de 40 a 60 mg generalmente se administra y para evitar recaídas se recomienda un curso de 2 o más años(22).

Otros esquemas se han propuesto: en una serie de casos que involucró 11 pacientes, se administró prednisona de manera inicial 60 mg cada 72 horas por 2 meses, con reducción a 5 mg al día en un periodo de 5 meses. En ese estudio 9 pacientes reportaron remisión de los síntomas y regresión del volumen de la masa peritoneal (17).

Otros autores han propuesto el tratamiento en forma inicial de esteroides junto con inmunosupresores como mofetil micofenolato, ciclofosfamida y azatioprina, con buenos resultados, pero estos han sido reportados de manera anecdótica(23). Otros expertos reservan el uso adicional de estos medicamentos para pacientes que recurren al reducir la dosis de esteroide o que tienen contraindicación de dosis altas

de tratamiento. Un estudio de 26 pacientes tratados con prednisona en combinación con ciclofosfamida o azatioprina por 6 a 12 meses, reportó en todos, excepto uno (murió por neumonía) resolución de los síntomas y de la obstrucción urinaria. Varios pacientes sufrieron efectos adversos como leucopenia y sepsis(18).

Series de casos recientes han reportado la eficacia y seguridad de mofetil micofenolato en combinación con esteroides. Finalmente varios estudios han reportado la eficacia y pocos efectos adversos del tamoxifeno, incluyendo una descripción de 19 pacientes, 15 de los cuales parece que se beneficiaron de este medicamento (20).

La respuesta al tratamiento se puede monitorizar con los síntomas del paciente, los niveles de los reactantes de fase aguda, el grado de hidronefrosis por ultrasonido y los niveles de creatinina. Se recomienda que se realice una tomografía o resonancia magnética entre 2 a 4 meses después de iniciar al tratamiento. Sin no hay mejoría radiológica se tiene que considerar un diagnóstico diferente a fibrosis retroperitoneal idiopática; sin embargo la mejoría clínica puede ocurrir a pesar de la ausencia de regresión de la masa en estudios de imagen. Existe un riesgo importante de recurrencia de la enfermedad, por lo que debe ser monitorizada durante y después que se suspende el tratamiento; la recurrencia pueden ocurrir años después de que el tratamiento terminó(2).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La fibrosis retroperitoneal idiopática es una entidad poco conocida y probablemente infradiagnosticada, con consecuencias serias como el deterioro de la función renal. Su patogenia probablemente de carácter inmunológico permite brindar tratamiento con inmunosupresores además de la resolución mecánica de la obstrucción de la vía urinaria y nos permite sospechar y buscar la presencia de otras enfermedades autoinmunes asociadas.

Los estudios realizados en la última década indican sobre la frecuencia de la fibrosis peritoneal idiopática han mostrado una incidencia y prevalencia más alta de la que se pensaba; en nuestro país no existe reportada la experiencia sobre las características clínicas, laboratorio, imagen, tratamiento y desenlace de estos enfermos.

Además, su asociación con un tipo específico de HLA, niveles séricos elevados de IgG4, infiltración por células plasmáticas que expresan esta inmunoglobulina, la presencia de otras enfermedades autoinmunes, la afección a otros órganos (como páncreas, vía biliar, glándula tiroides y salivares) y la respuesta a terapia con esteroides y otros inmunosupresores nos llevan a considerar a esta enfermedad como una de etiología y patogenia con carácter inmunológico. No hay estudios en México que busquen una relación entre los casos de fibrosis retroperitoneal idiopática y la presencia de IgG4.

En nuestro Hospital existe una población grande de pacientes con problemas inmunológicos, por lo que es posible que la ocurrencia de la enfermedad sea mayor.

CONSECUENCIAS DE LA INVESTIGACIÓN (éticas, daño a pacientes)

A partir de la realización de esta investigación, no se generaron ningún tipo de repercusiones en el ámbito legal, económico ni ético.

AREA ESTUDIO

Área clínica. Sectores de hospitalización.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

a) Generales.

1. Describir la experiencia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el diagnóstico y manejo de pacientes con fibrosis retroperitoenal idiopática.
2. Determinar la presencia de células plasmáticas con expresión de IgG4 en pacientes con fibrosis retroperitoneal idiopática en el INCMNSZ.

b) Específicos

1. Describir las características clínicas, laboratorio, gabinete y tratamiento utilizado en pacientes con diagnóstico de fibrosis retroperitoneal idiopática en el INCMNSZ
2. Describir la afección de otros órganos en pacientes con FRI (hígado, páncreas, glándulas salivales)

MATERIAL Y MÉTODOS

Alcance del estudio de investigación: observacional, retrospectivo, descriptivo.

Población: El estudio involucra un total de 14 pacientes, seleccionados de un grupo de 730. Los datos obtenidos se recabaron de manera retrospectiva con los expedientes de los pacientes con diagnóstico en el CIE-10 de “fibrosis retroperitoneal idiopática”, “estenosis ureteropielica”, “aortitis-periureteritis crónica” internados en los sectores de hospitalización del INCMNSZ en un periodo comprendido de enero de 1987 a marzo de 2011.

Criterios de inclusión:

1. Mayores de 18 años
3. Cualquier género
4. Pacientes con el diagnóstico principal o relacionado de fibrosis retroperitoneal idiopática o con estenosis ureteropielica sin una causa determinada, con reporte de patología de la pieza quirúrgica, generalmente una ureteroplastia desmembrada.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de fibrosis retroperitoneal por causas secundarias (radioterapia, quimioterapia, cáncer, cirugía); así como diagnóstico de estenosis ureteropielica secundaria a una causa definida (malformación congénita, compresión extrínseca por un vaso, cirugía previa, litiasis).
2. Aquellos sin datos completos en el expediente clínico que imposibiliten su análisis.

Patología

Las muestras de patología fueron valoradas por el servicio de Patología del INCMNSZ. La determinación de IgG e IgG4 se realizó de acuerdo con los protocolos preestablecidos con modificaciones mínimas. Se eliminó la parafina en baños consecutivos en xilol y alcohol hasta llevar a Tris pH 7.6. Se realizó recuperación antigénica colocando las laminillas en olla de presión, usando solución buffer de

EDTA a pH 8.0, 10mM por un máximo de 20 min. Los anticuerpos empleados fueron serán anti-IgG (monoclonal de ratón; 1:1000; DAKO) e IgG4 (monoclonal de ratón; 1:400; DAKO).

Recolección de datos.

Se elaboraron hojas para la captura de datos con las siguientes variables:

1. Características demográficas de los pacientes: nombre, registro, edad
2. Enfermedades de base: diabetes, hipertensión, obesidad, hepatitis autoinmune, pancreatitis crónica, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado, enfermedad tiroidea autoinmune, cirrosis o algún otro tipo de afección a hígado y a páncreas.
3. Características clínicas y seguimiento: dolor abdominal, pérdida de peso, fiebre, astenia, diaforesis, náusea, vómito, síntomas urinarios; el tiempo que tardó en realizarse el diagnóstico. Se valoró también si recibieron tratamiento con esteroides y/o inmunosupresores; también se documentó la sobrevida.
4. Los parámetros de laboratorio que fueron medidos fue la hemoglobina, leucocitos totales, plaquetas, glucosa, creatinina, pruebas de función hepática completa. También se documentó la presencia o ausencia de ANAs, ANCAS, factor reumatoide, anticuerpos antitiroideos.
5. Se buscó si se realizó o no ultrasonido (especificando hallazgos como hidronefrosis con dilatación pielocalicial, nefropatía crónica o normal), así como si se realizó o no urografía excretora. Se documentó si se realizó tomografía y los hallazgos encontrados en esta (sólo fibrosis retroperitoneal, hepatomegalia, esplenomegalia, hepatoesplenomegalia, páncreas edematoso, dilatación de la vía biliar, afección renal, líquido en cavidad, colelitiasis, afección de intestino delgado, afección de estómago y afección de colon.
6. De manera inicial en el reporte de patología se buscó la presencia de fibrosis, infiltrado inflamatorio, infiltrado inflamatorio y fibrosis y “otros”.

RESULTADOS

Se capturaron 14 pacientes con diagnóstico registrado en el sistema CIE-10 como fibrosis retroperitoneal idiopática a quienes se les realizó ureteroplastía desmembrada en el periodo comprendido de enero de 1987 a marzo de 2011 en el INCMNSZ.

Los resultados se presentan como medias se utilizó el paquete estadístico SPSS, versión 15.0

Se describen los resultados obtenidos del análisis realizado, en donde se observa que la distribución por sexo fue de la siguiente manera 65%(n=9) correspondió a mujeres y 35% (n=5) a hombres. En cuanto a edad; la media para el grupo analizado fue de 37 años, con un rango de 17-70 años y con una desviación estándar de ± 16.5 , con un intervalo de confianza de 95%.

Variable	n	media	rango
Edad global	14	37	17-70
Mujer	9	43.6	23-70
Hombre	5	27	17-34

Solo el 14.2% (n=2) presento como enfermedad de base la Hipertensión y el 7.1% (n=1) como segunda enfermedad de base la Obesidad. En cuanto al tiempo del diagnóstico la media fue de 2.3 meses, empero el 64.2% fue diagnosticado en un mes.

En cuanto a la supervivencia a partir del diagnóstico fue en promedio de 82.4 meses, con un rango de 0-369, y con una desviación estándar de ± 99 meses.

Ninguno del grupo examinado presento antecedente de uso de esteroides o de algún otro inmunosupresor.

Como síntoma inicial, el 78.5% (n= 11) manifestó dolor abdominal; como síntoma secundario el 21.4% (n= 3) refirió náuseas.

En cuanto al análisis de los exámenes de laboratorio, se encontró de la siguiente manera:

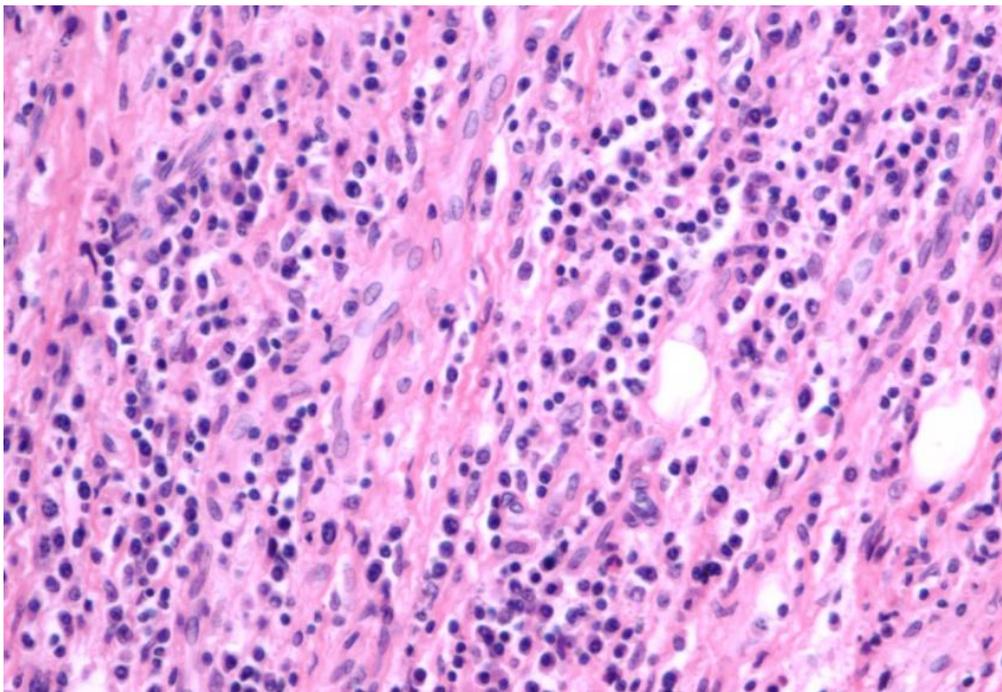
Variable	Media	Rango
Hemoglobina gr/dl	12.79	11.7 - 18.1
Leucos (X 1000)	6.23	3.8 - 10.7
Plaquetas (X 1000)	229.42	153 - 385
Creatinina MG/DL	0.99	0.7 - 2.7
Glucosa MG/DL	83.28	63 - 109
Bilirrubina total	0.78	0.5 - 1.6
Bilirrubina directa	0.12	0.1 -0.4
Bilirrubina indirecta	0.65	0.4 -1.4
ALT	24.14	12 - 49
AST	25.35	14 - 46
FA	68.35	26 - 111
Globulina	2.64	2.3 -3.9
Albumina	3.77	2.4 - 4.5

Además se realizaron los anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos los cuales resultaron negativos en el 100% (n=14); también se realizaron al 92.8%(n=13) anticuerpos antinucleares, Factor Reumatoide y anticuerpos antitiroideos, siendo todos los anteriores negativos.

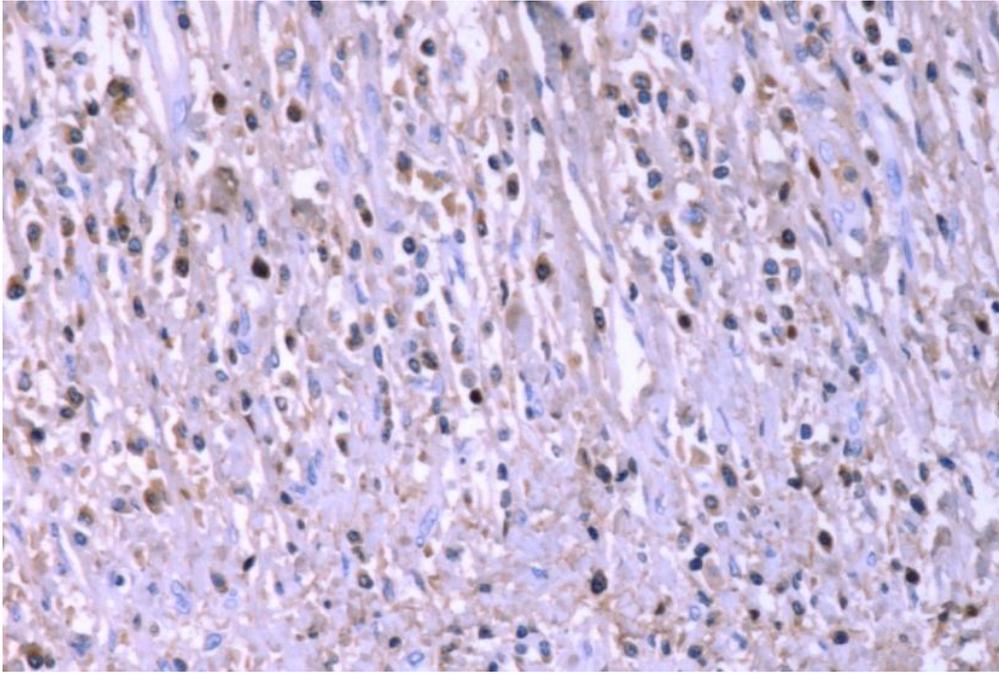
Como parte del abordaje diagnóstico, se pudo realizar solo al 50% (n=7) ultrasonido renal dentro del Instituto, los cuales fueron reportados como hidronefrosis y dilatación sistema pielocalicial. Además también se obtuvieron datos de estenosis ureteropielica a través de la urografía excretora la cual se realizó al 42.8%(n= 6).

Posteriormente se llevaron a cirugía al 93% (n=13); realizándoles una ureteroplastia desmembrada, finalmente el Reporte de Histopatología menciona: infiltrado inflamatorio y fibrosis 43%(n=6); fibrosis 36% (n=5); infiltrado inflamatorio 14% (n=2).

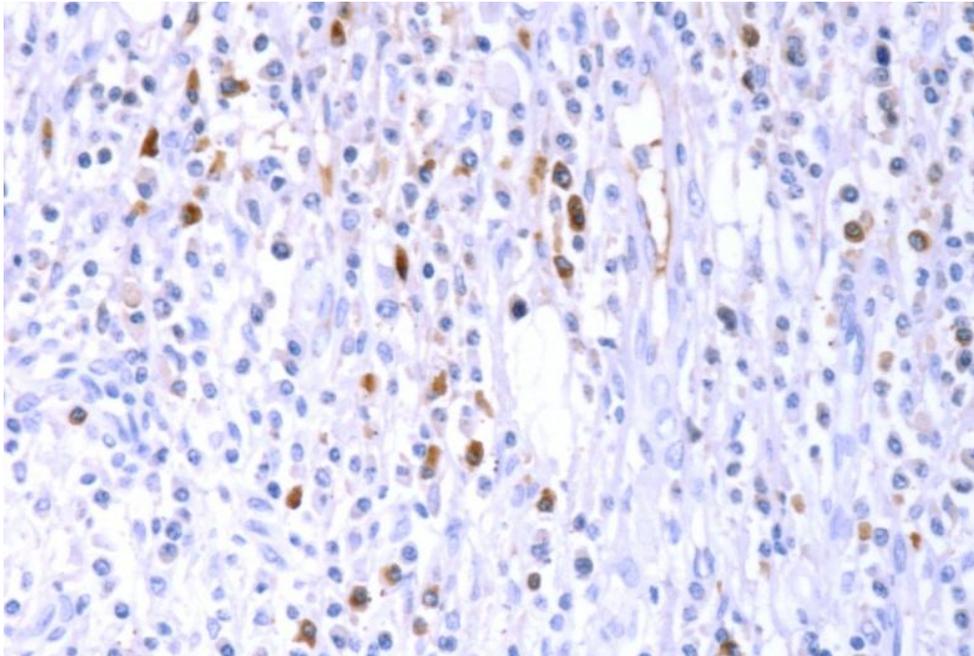
Se realizaron en todas las muestras quirúrgicas (laminillas) revisión por parte del servicio de patología, posteriormente tinción para IgG e IgG 4, con la técnica previamente descrita. De estas fue positiva en un paciente, sus características demográficas y clínicas fueron: edad de 23 años, sin diagnósticos previos, fue la única paciente que presentó fiebre como síntoma principal además de dolor abdominal como síntoma asociado, fue la paciente que as su ingreso presentó la hemoglobina más baja (11.7 gr/dl), la cuenta de leucocitos más alta (10.7 x 1000), así como falla renal (creatinina de 1.3 mg/dl), con anticuerpos negativos, no recibió tratamiento inmunosupresor de ningún tipo, asociada a litiasis renal, con cuadros de obstrucción de repetición, no contó con imagen para su diagnóstico de manera inicial (tomografía o urografía excretora) dentro del Instituto, requirió posteriormente nefrectomía, el reporte de patología fue de infiltrado inflamatorio y fibrosis.



Muestra de patología con tinción de hematoxilina eosina



Muestra de patología con tinción para IgG



Muestra de patología con tinción para IgG4

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

A pesar de que nuestro Instituto es centro de referencia de múltiples enfermedades, se encontraron sólo 14 casos, de estos la mayoría fueron hombres, con media de 37 años, datos que concuerdan con lo descrito en la literatura a nivel mundial, a diferencia que en nuestra población la mayoría de los pacientes no presentaron otras comorbilidades. Los síntomas principales fueron el dolor abdominal y náusea en la mayoría de los pacientes, llama la atención que el paciente con tinciones positivas para IgG4 se presentó con fiebre; los exámenes de laboratorio estuvieron en rangos normales en la mayoría de los pacientes, pero la hemoglobina más baja y los leucocitos más altos fueron en el paciente positivo para IgG4, además de que este presentó falla renal junto con otro paciente secundario a uropatía obstructiva, no hubo presencia de anticuerpos en ningún paciente. En cuanto al abordaje diagnóstico se enfocó a encontrar datos de uropatía obstructiva, principalmente con ultrasonido renal y/o urografía excretora, en la literatura a nivel mundial se recomienda la realización de tomografía o resonancia magnética, los cuales no se hicieron dentro del Instituto. Ningún paciente recibió tratamiento con prednisona u otros inmunosupresores, sólo quirúrgico, no se documentó ningún fallecimiento en los expedientes revisados.

La importancia de estos hallazgos son varias, llamó la atención que la mayoría de los casos fueron encontrados en los últimos 10 años, posiblemente reflejo de mayor búsqueda de esta entidad. Otro dato interesante fue que el único paciente con síntomas iniciales predominantemente sistémicos fue positivo para la infiltración de células plasmáticas con IgG4, posiblemente como manifestación de una respuesta inflamatoria sistémica. En esta serie no se encontraron datos de afección hepática o pancreática.

Una limitante fue la ausencia de estudios de gabinete como tomografía o resonancia magnética, ya que no se pudo documentar la presencia o ausencia de una masa inflamatoria, el diagnóstico se basó principalmente en la detección de una uropatía obstructiva y las tinciones se hicieron en base a los casos con piezas quirúrgicas disponibles.

Hasta este momento se puede afirmar que la fibrosis retroperitoneal idiopática es una entidad poco frecuente, sin un estándar para su búsqueda y diagnóstico; probablemente ante un paciente con dolor abdominal y datos compatibles con uropatía obstructiva, con o sin síntomas sistémicos, la FRI debe formar parte de nuestro diagnóstico diferencial, realizar estudios de laboratorio generales y gabinete previamente comentados para posteriormente buscar de manera intencional afección de otros órganos (hígado, páncreas, tiroides o glándulas submaxilares), en caso de documentar la presencia de una masa inflamatoria o alteraciones en la función o morfología de estos órganos, se deberán medir niveles séricos de IgG4 (de los cuales existe ya un corte establecido como valor superior normal) y de igual forma, en los procedimientos quirúrgicos que se realicen buscar de manera intencionada con tinciones para esta inmunoglobulina, ya que además del tratamiento quirúrgico estos pacientes se beneficiaran de tratamiento con esteroides.

Esta entidad a pesar que fue descrita desde 1948, aun es poco conocida, en nuestro Instituto como centro de referencia se pueden documentar los casos que se presenten en el futuro y continuar buscando su relación con IgG4, además buscar si hay o no relación con otras enfermedades como pancreatitis autoinmune o colangitis esclerosante primaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001; 344:732–738.
2. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2006;367(9506):241–51.
3. Hughes D, Buckley PJ. Idiopathic retroperitoneal fibrosis is a macrophage-rich process. Implications for its pathogenesis and treatment. *Am J Surg Pathol* 1993; 17(5):482–90.
4. Ohara H, Nakazawa T, Ando T, et al. Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2007; 42(Suppl 18):15–21.
5. Okada H, Takahira S, Sugahara S, et al. Retroperitoneal fibrosis and systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(5):1300–2.
6. Vaglio A, Palmisano A, et al. Retroperitoneal fibrosis: evolving concepts. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33: 803-817.
7. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002; 359(9315):1403–4.
8. Neild GH, Rodriguez-Justo M, Wall C, et al. Hyper-IgG4 disease: report and characterization of a new disease. *BMC Med* 2006; 4:23.
9. Uibu T, Oksa P, Auvinen A, et al. Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2004; 363:1422.
10. Van Bommel EF, Jansen I, Hendriksz TR, Aarnoudse AL. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88:193.
11. Corradi D, Maestri R, Palmisano A, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Kidney Int* 2007.
12. Parums DV, Brown DL, Mitchinson MJ. Serum antibodies to oxidized low-density lipoprotein and ceroid in chronic periaortitis. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114(4):383–7.
13. Martorana D, Vaglio A, Greco P, et al. Chronic periaortitis and HLA-DRB1*03: another clue to an autoimmune origin. *Arthritis Rheum* 2006;55(1):126–30.

14. Vaglio A, Corradi D, Manenti L, et al. Evidence of autoimmunity in chronic periaortitis: prospective study. *Am J Med* 2003;114(6):454–62.
15. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344(10):732–8.
16. Kottra JJ, Dunnick NR. Retroperitoneal fibrosis. *Radiol Clin North Am* 1996;34(6):1259–75.
17. Baker LR, Mallinson WJ, Gregory MC, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. A retrospective analysis of 60 cases. *Br J Urol* 1987; 60(6):497–503.
18. Kardar AH, Kattan S, Lindstedt E, et al. Steroid therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: dose and duration. *J Urol* 2002; 168(2):550–5.
19. Marcolongo R, Tavolini IM, Laveder F, et al. Immunosuppressive therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective analysis of 26 cases. *Am J Med* 2004;116(3):194–7.
20. Scheel PJ Jr, Piccini J, Rahman MH, et al. Combined prednisone and mycophenolate mofetil treatment for retroperitoneal fibrosis. *J Urol* 2007;178(1):140–3 [discussion: 143–4].
21. Van Bommel EF, Hendriksz TR, Huiskes AW, et al. Brief communication: tamoxifen therapy for nonmalignant retroperitoneal fibrosis. *Ann Intern Med* 2006;144(2):101–6.
22. Jois RN, Gaffney K, Marshall T, Scott DGI. Chronic periaortitis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1441–46.
23. Marzano A, Trapani A, Leone N, et al. Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis using cyclosporin. *Ann Rheum Dis* 2001;60: 427–28.