



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

**AORTITIS Y PERIAORTITIS RELACIONADAS CON ENFERMEDAD
ESCLEROSANTE POR IGG4: INFORME DE 9 CASOS DE AUTOPSIA
ESTUDIADOS EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

PRESENTA

DR. ABRAHAM CAÑAVERA CONSTANTINO

Residente del Departamento de Anatomía Patológica

Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México

TUTOR

DRA. MINERVA LAZOS OCHOA

Profesor Titular A de Tiempo Completo Definitivo

Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México

Agosto de 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ÍNDICE

1.0	Datos de Identificación	6
2.0	Síntesis	7
3.0	Marco Teórico	8
3.1	Planteamiento del Problema	8
3.2	Antecedentes	8
Definición		8
Inmunoglobulina G4		9
Enfermedad relacionada con IgG4		12
Aortitis y periaortitis crónica torácica y abdominal		21
3.3	Justificación	25
3.4	Objetivos	26
3.5	Hipótesis	26
4.0	Diseño del Estudio	27
5.0	Metodología del Estudio	28
5.1	Descripción General del Estudio	28
5.2	Lugar donde se realizará el estudio	28
5.3	Universo y muestra	28
5.4	Obtención de la muestra	29
5.5	Estudio Clínico-patológico	29
5.6	Criterios de Inclusión y Exclusión	31
5.7	Variables	32
5.8	Análisis estadístico	35
5.9	Tiempo de realización	35
6.0	Aspectos Éticos	36
7.0	Organización	37
8.0	Financiamiento	38
9.0	Cronograma	39
10.0	Resultados y Análisis	40
11.0	Discusiones	53
12.0	Conclusiones	55
13.0	Bibliografía	57

1.0 **Datos de Identificación**

Titulado: Aortitis y periaortitis relacionadas con enfermedad esclerosante por IgG4:
Informe de 9 casos de autopsia estudiados en el Hospital General de México en un
período de 11 años.

1.1 **Autores y Grados**

- *Investigador Principal:*

- Dr. Abraham Cañavera Constantino
- Residente de tercer año de Anatomía Patológica
- Hospital General de México
- Dr. Balmis 148, Cuauhtémoc, Doctores, 06726 Ciudad de México, D.F.
- 01 55 2789 2000

- *Co-investigador:*

- Dra. Minerva Lazos Ochoa
- Médico Adscrito al Servicio de Patología Postmortem del Hospital General de México y Profesor Titular de Tiempo Completo Definitivo de la Facultad de Medicina de la UNAM
- Hospital General de México
- Dr. Balmis 148, Cuauhtémoc, Doctores, 06726 Ciudad de México, D.F.
- 01 55 2789 2000

1.2 **Departamentos Participantes**

- Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de México “ Dr Eduardo Liceaga”
- Departamento de Patología, Facultad de Medicina, UNAM

1.3 **Instituciones Participantes**

- Universidad Nacional Autónoma de México
- Hospital General de México “ Dr. Eduardo Liceaga”
- Centro Médico ABC. Campus Observatorio, Ciudad de México

1.4 **Área de Investigación**

- Laboratorio de Patología Postmortem del Hospital General de México
- Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General de México
- Laboratorio de Inmunohistoquímica del Centro Médico ABC. Campus Observatorio, Ciudad de México

1.5 Línea de Investigación

- Anatomía Patológica
- Patología Postmortem

1.6 Fecha Probable de Inicio y Terminación del Estudio

- Junio de 2015 a junio de 2016

2.0 **Síntesis**

La enfermedad esclerosante relacionada con IgG4 (ERIgG4) es una entidad fibroinflamatoria de nueva definición, de etiología aún no bien conocida caracterizada por varios aspectos:

- Tendencia a formar lesiones tumefactas pseudotumorales en órganos sólidos y causar afección difusa e infiltrante en las meninges, la piel, aorta o nervios periféricos.
- Aspecto histopatológico característico:
 - Infiltrado linfoplasmocitario intenso rico en células plasmáticas IgG4+
 - Fibrosis con patrón estoriforme
 - Flebitis obliterativa

Sobre la cual se desconocen un gran número de aspectos, entre los cuales se destaca la cantidad de tejidos que pueden ser afectados por ella.

La afección aortica y periaórtica ha sido descrita, manifestándose principalmente como aneurismas inflamatorios, sin embargo aún existe información limitada al respecto, con poco número de casos y series publicadas a nivel general, esto debido a lo reciente de su descripción, a la aparentemente baja incidencia y prevalencia de la enfermedad y a la falta de accesibilidad a dicho tejido.

En la presente investigación se plantean las interrogantes relacionadas con los aspectos epidemiológicos y hallazgos histopatológicos de la afección de la aorta en dicha enfermedad. El presente estudio se realizó con la finalidad de encontrar casos sugestivos del archivo de Patología Postmortem del Hospital General de México en un periodo de 11 años para posteriormente analizarlos de manera retrospectiva y aquellos con datos sugestivos de la enfermedad, realizar análisis de inmunohistoquímica para poder confirmar o descartar desde el punto de vista histopatológico dicha entidad y realizar correlación epidemiológica en uno de los hospitales referencia de México

3.0 **Marco Teórico**

3.1 **Planteamiento del Problema**

La enfermedad esclerosante relacionada con IgG4 (ERIgG4) es una entidad de reciente definición, sobre la cual se desconocen un gran número de aspectos, entre los cuales se destaca la cantidad de tejidos que pueden ser afectados por ella. La afección aortica y periaórtica ha sido descrita, manifestándose principalmente como aneurismas inflamatorios. Sin embargo, está poco definida y consiste principalmente en reportes de casos, por lo que cabe preguntarse:

- ¿La afección aortica y periaórtica presenta los mismos criterios histopatológicos que el resto de órganos descritos en la ERIgG4?
- ¿Cuál es la frecuencia y grupos etarios más afectados por aneurismas aórticos inflamatorios y periaortitis asociados con la ERIgG4?
- ¿Qué porcentaje de casos de aneurismas aórticos inflamatorios y periaortitis con presencia de fibrosis extensa y células plasmáticas están relacionados con la ERIgG4 corroborado con inmunohistoquímica?

3.2 **Antecedentes**

- *Definición*

La ERIgG4 es un padecimiento fibroinflamatorio de etiología aún no bien conocida caracterizada por varios aspectos ^(1, 2, 3,4):

- Tendencia a formar lesiones tumefactas pseudotumorales en órganos sólidos y causar afección difusa e infiltrante en las meninges, la piel, aorta o nervios periféricos.
- Aspecto histopatológico característico:
 - Infiltrado linfoplasmocitario intenso rico en células plasmáticas IgG4+
 - Fibrosis con patrón estoriforme
 - Flebitis obliterativa
- Elevaciones séricas de IgG4
 - 60% de los pacientes con ERIgG4 comprobada en biopsia tienen niveles séricos elevados de IgG4

Otros términos propuestos para la entidad son: enfermedad sistémica relacionada con IgG4 y síndrome proliferativo multiorgánico relacionado con IgG4, sin embargo, ERlgG4 es el más ampliamente aceptado.

- *Inmunoglobulina G4*

Las células plasmáticas son producto de diferenciación terminal de linfocitos B activados encargadas de producir inmunoglobulinas contra epítopes específicos. Dichas inmunoglobulinas se pueden encontrar almacenadas en el citoplasma y sobre la superficie de las células plasmáticas y libres en el plasma y diversos tejidos. Existen cinco grandes grupos de inmunoglobulinas con características estructurales y funcionales específicas: IgG, IgM, IgA, IgD e IgE. De los cinco grupos, la IgG representa el 75 a 80% del total, y a su vez, ésta molécula tiene 4 subclases designadas como IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4; cada subclase tiene una cadena pesada distinta y median diversas funciones. ^(5, 6)

La IgG4 es la inmunoglobulina menos prevalente de los cuatro subgrupos conformando usualmente entre el 4 y 5%^(5, 6) y tiene vida media de 21 días. Los niveles séricos estables de la IgG4 se alcanzan hasta la adolescencia y corresponden a 60 mg/dL (rango de 11 a 330 mg/dL). (**Figura 1**)

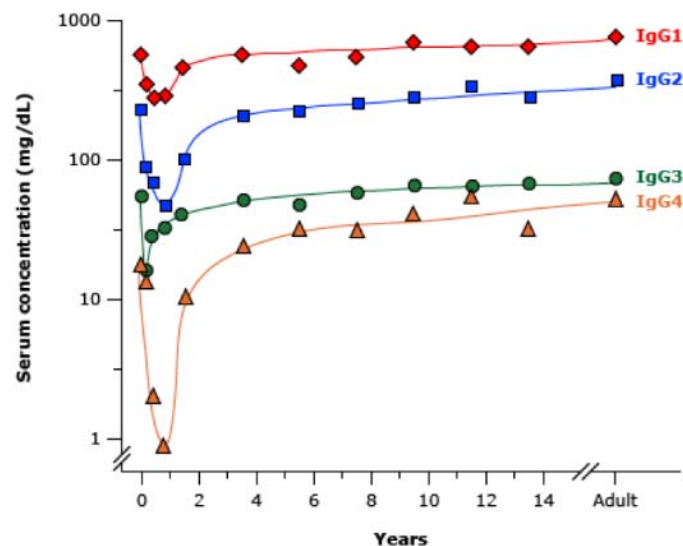


Figura1. Niveles séricos de los subtipos de moléculas IgG de acuerdo a edad.

Cada molécula de IgG4 tiene dos cadenas pesadas idénticas (H) y dos cadenas ligeras idénticas (L), con puentes disulfuro que unen de forma inestable las cadenas pesadas, lo que permite su separación y posterior fusión con otras cadenas pesadas separadas de la molécula conformando 2 sitios de unión antigénicos. Siendo así, la mayoría de las

moléculas de IgG4 intercambian parejas de dímeros H-L, resultando en un anticuerpo híbrido que contiene dos brazos Fab distintos con diferente especificidad antigénica. En relación a la conformación molecular de ésta inmunoglobulina, se ha observado que, aunque este anticuerpo puede unir antígenos de manera monovalente, tiene la capacidad de ser biespecífico, es decir, capaz de realizar enlace cruzado de dos antígenos distintos^(7, 8) (**Figura 2**). La IgG4 interactúa con la porción Fc de IgG1-3 y no a través de Fab-Fc, como ocurre con otras inmunoglobulinas. Por lo anterior, la IgG4 tiene poca o nula reacción cruzada entre antígenos y rara vez conforma complejos inmunitarios sin capacidad de activación del complemento⁽⁹⁾. Todas estas características resultan en una pérdida de la capacidad de formar complejos inmunes. Además, la IgG4 tiene baja afinidad por los receptores C1q por lo que tiene habilidad mínima para iniciar activación del complemento.

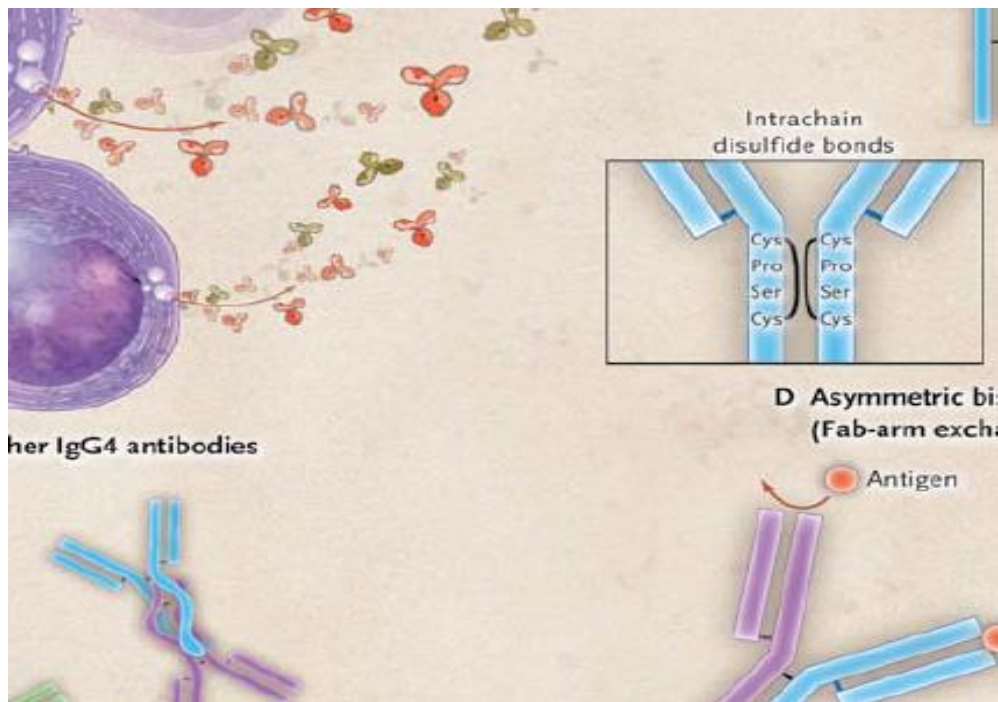


Figura 2. CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DE LA IGG4. Las moléculas son liberadas de las células plasmáticas como anticuerpos homobivalentes (A). Debido a la inestabilidad de los enlaces disulfuro entre las cadenas pesadas, algunos anticuerpos IgG4 forman enlaces disulfuro intracatenarios en la región de bisagra, los cuales consisten en cadenas pesadas ligadas por interacción no covalente (B). Análisis in vitro sugieren que las interacciones de las Fc entre moléculas de IgG4 son un estadio intermedio que precede el intercambio de los brazos Fab (C). La IgG4 se transforma en un anticuerpo biespecífico por medio del intercambio de medias moléculas entre moléculas de IgG4 (D). Las IgG4 con dos sitios distintos de unión antigénica se comportan como un anticuerpo

monovalente. El intercambio del brazo Fab resulta en la pérdida de la capacidad de hacer enlace cruzado de antígenos y de formar complejos inmunes, llevando a formación de complejos inmunes no efectivos con otros anticuerpos IgG4 u otros isotipos. (Figura tomada de: Stone JH, Zen Y, Deshpande V. *IgG4-related disease. N Engl J Med* 2012;366:539-551)

La IgG4 característicamente resulta protagónica en ^(6, 7, 9):

1. Antiinflamación: a través de la unión a antígenos solubles bloquea la interacción con IgE y células cebadas, con subsecuente inhibición de la respuesta alérgica.
2. Fisiopatogenicidad:
 - El pénfigo foliáceo, donde la IgG4 se dirige contra la desmogleína (proteína de unión dermoepidérmica).
 - La tercera parte de los pacientes con glomerulonefritis membranosa, en quienes la IgG4 interactúa con el receptor de fosfolipasa A2 tipo M de los podocitos y se asocia con niveles elevados de expresión de mRNA de interleucina-10 (IL-10) e interleucina-13 (IL-13).
 - La purpura trombocitopénica trombótica, donde autoanticuerpos IgG4 se dirigen contra la metaloproteinasa ADAMTS13⁽¹⁰⁾.
 - La ERlgG4, la cual comprende un conjunto de trastornos que comparten hallazgos patológicos, serológicos y clínicos con infiltrado linfoplasmocitario rico en células plasmática IgG4.
 - Trastornos alérgicos como la dermatitis atópica, cuyos pacientes afectados pueden mostrar niveles incrementados de IgG4, probablemente debido a estimulación alérgica prolongada.
 - Las respuestas inmunes contra enfermedades parasitarias, puesto que se ha encontrado en el caso de la esquistosomiasis y la filariasis crónica, que dichas respuestas están compuestas de manera primaria por moléculas de IgG4.
 - Además, una variedad de trastornos que se han asociado con niveles elevados de IgG4, sin describirse el papel que juega la inmunoglobulina

en ellos: síndrome de Loeffler, leiomiomas, periarteritis nodosa y micosis fungoides.

- *ENFERMEDAD RELACIONADA CON IgG4:*

- *Antecedentes*

La ERlgG4 fue inicialmente reconocida y definida en 2001 en casos de pancreatitis autoinmune con elevación de niveles séricos de IgG4. De esta forma la pancreatitis autoinmune, inicialmente descrita en 1961, se dividió en dos tipos:

- Tipo 1: relacionada con IgG4, con los cambios histopatológicos clásicos.
- Tipo 2: pancreatitis autoinmune relacionada con infiltrado neutrófilo y granulomas epitelioides ocasionales.

Posteriormente, se identificaron subgrupos de pacientes con lesiones fibroinflamatorias en tejidos extra pancreáticos, ricas en células IgG4, con hallazgos morfológicos similares. Los órganos descritos a la fecha con afección por la enfermedad son: vía biliar, glándula salival, tejidos periorbitarios, riñón, tiroides, pulmón, ganglio linfático, meninges, aorta, mama, pericardio y piel. Además, se le han atribuido numerosas entidades clínico patológicas de etiología incierta dentro de las que se encuentra la fibroesclerosis multifocal, que incluye a la fibrosis retroperitoneal ^(1, 5), mediastinitis esclerosante, mesenteritis esclerosante, fibrosis cervical idiopática, lesión fibroesclerótica orbitaria inflamatoria, periaortitis inflamatoria y tiroiditis de Riedel. Todas estas entidades comparten aspectos histopatológicos que concuerdan con los criterios necesarios para diagnosticar a la ERlgG4, y no resulta sorprendente que algunos de estos pacientes presenten niveles séricos de IgG4 elevados.

En 2011 se llevó a cabo la “Declaración de Consenso sobre la Patología de la Enfermedad Relacionada con IgG4” en Boston, Massachusetts por un equipo internacional de patólogos donde se definieron los criterios histopatológicos generales, las consideraciones especiales por órgano y los criterios de inmunohistoquímica ⁽²⁾.

- *Epidemiología*

Debido a que es una entidad recientemente definida y con cambios continuos, no existen grandes estudios epidemiológicos al respecto. De manera general, la literatura reporta un predominio de afección al sexo masculino con una relación de 3:1, a excepción de la afección de cabeza y cuello, en donde la relación es de 1:1^(1, 6, 9, 11, 12). Se observa un predominio en el género masculino aún más marcado en la ERlgG4 con afección renal

y retroperitoneal, con casi el 90% de los casos afectando a hombres, pero estos reportes incluyen menos de unas pocas docenas de casos ⁽⁹⁾.

Los adultos mayores son el grupo etario principalmente afectado, siendo que la gran mayoría de los casos se han descrito en mayores de 50 años, con una edad media variable de 61.4 y 64 años entre los diferentes estudios. Solo dos estudios han encontrado una edad media menor a 50 años y solo uno ha reportado edad media mayor a 70 años. La persona más joven reportada fue de 14 años al momento de la presentación y la mayor de 88 años ^(1, 6, 9, 11, 12).

Respecto a las tasas de incidencia, los estudios más ampliamente realizados en relación a la pancreatitis autoinmune secundaria a ERlgG4 han sido llevados a cabo en Japón, estimándose una prevalencia de 0.8 a 6 casos por 100,000 personas ^(9, 12). Se discute si la ERlgG4 tiene predilecciones étnicas, con afección predominante en países asiáticos, en especial Japón, o si en realidad es en esta región del mundo donde se han realizado la mayor cantidad de estudios. En estudios japoneses se ha asociado que los casos diagnosticados con recaídas frecuentes corresponden en su mayoría a pacientes con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad: DRB1 *04015 y 0405, y los coreanos al DQB1; otros genes diferentes se han descrito para chinos y para expresiones clínicas selectas⁽⁵⁾.

Los sitios de afección por orden de frecuencia son: páncreas, tracto hepatobiliar, glándula salival, órbita, ganglios linfáticos (más comúnmente mediastinales, intraabdominales y axilares). La afección cardiovascular de la ERlgG4 es poco común. Abarca la fibrosis retroperitoneal (periaórtica), los aneurismas inflamatorios de la aorta abdominal (AIAA), la periarteritis inflamatoria y la pericarditis inflamatoria. El término periaortitis crónica (PC) ha sido utilizado para el compromiso combinado de la aorta abdominal y el tejido retroperitoneal que la rodea ⁽¹²⁾. En relación con la afección aórtica/periaórtica, se estima una incidencia de 1/1, 000,000 de personas, basado en un estudio finlandés retrospectivo de casos-contróles ⁽¹⁴⁾. Los datos reportados en cuanto a grupos etarios y frecuencia de afección por género presentan mucha variabilidad pues por lo general son reportes de pocos casos o de casos aislados, siendo que, de manera general, predomina la afección al igual que en otros órganos, en hombres mayores. ^(14, 15).

- *Fisiopatología*

La ERlgG4 es una enfermedad fibroinflamatoria crónica recurrente, probablemente de origen autoinmune. La elevación en las concentraciones séricas de IgG4 son útiles para sospechar el diagnóstico de ERlgG4; aunque no son suficientes ni necesarias. Los pacientes pueden tener elevaciones de hasta 25 veces los valores normales de IgG4 en suero, o incluso mayores; pero del 20 al 40% tienen concentraciones normales aun cuando presentan los criterios histopatológicos clásicos de la enfermedad ⁽¹⁶⁾. Las concentraciones séricas de IgG4 tienden a ser más elevadas en pacientes con afección multiorgánica y no son indicadores de la actividad de la enfermedad ni de su respuesta al tratamiento. Las lesiones multiorgánicas pueden aparecer de forma sincrónica o metacrónica ⁽¹⁷⁾. Por el contrario, los pacientes que se encuentran en las últimas etapas de la enfermedad, cuando el cuadro histológico que predomina es la esclerosis, tienden a tener concentraciones bajas de IgG4. El incremento de las concentraciones séricas de IgG4 no es exclusivo de ERlgG4, como se mencionó anteriormente, hay otras enfermedades que también presentan elevaciones de esta proteína.

La fisiopatología de la ERlgG4 aún no está clara. La enfermedad puede resultar de una reacción de hipersensibilidad / alergia o bien ser de origen autoinmune. Algunos estudios indican que se produce de manera bifásica; la etapa inicial se induce como respuesta hacia autoantígenos del tipo de anhidrasa carbónica y lactoferrina como consecuencia de la disminución de células T reguladoras-naturales. Además, hay activación de células T cooperadoras tipo 1 que liberan citoquinas pro inflamatorias como interleucina 10 que es responsable de aumentar las concentraciones séricas de IgG4 y de estimular a células plasmáticas productoras de esta inmunoglobulina. La segunda fase es consecuencia de activación de mayor cantidad de células T reguladoras de memoria y de células T cooperadoras tipo 2, que explica la inflamación crónica. El infiltrado inflamatorio está formado por una mezcla de células T y B, con aumento en células T CD4+, CD 25+, FOXP3+. Las citoquinas producidas por los linfocitos T cooperadores tipo 2 (LTh2) (interleucina 4, interleucina 5 e interleucina 13) y las citocinas reguladoras (interleucina 10 y factor de crecimiento transformante) están sobrerreguladas en los tejidos involucrados. Otras hipótesis proponen un aumento de la respuesta de células LTh2 ante la microflora intestinal o una respuesta inmune basada en la presencia de depósito de complejos inmunes en las membranas basales de los acinos pancreáticos y de los túbulos renales ^(18,19).

- *Cuadro Clínico*

Los pacientes con ERlgG4 generalmente son hombres mayores de 50 años y tienen tendencia a formar lesiones nodulares o infiltrantes según el órgano de afección. La

afección nodular, en forma de pseudotumores suele diagnosticarse de manera equivocada como neoplasias malignas; afectan comúnmente la órbita, glándula salival, pulmón, riñón, ganglio linfático, retroperitoneo y otros órganos. La afección difusa e infiltrante se ha descrito en las meninges, piel, aorta y nervios periféricos. En algunos casos solo están afectados uno o dos órganos y en otros hay afección multiorgánica ⁽²⁰⁾. Las lesiones multiorgánicas pueden aparecer de forma sincrónica o metacrónica ⁽²¹⁾. En la serie con mayor número de casos (N=114) publicada hasta la fecha por Zen y colaboradores, el 31% de éstos tuvieron afección sistémica o multiorgánica, el 24% presentaron afección pancreatobiliar, en el 20% la enfermedad se localizó en cabeza y cuello, el 14% presentaron afección torácica y retroperitoneal el 11% ⁽¹⁸⁾.

Los pacientes con ERlgG4 frecuentemente tienen historia de rinitis alérgica, sinusitis, asma y otras enfermedades alérgicas o atópicas. Algunos pacientes presentan elevaciones de la IgE sérica así como eosinofilia periférica.

Esta enfermedad tiene un curso clínico indolente con manifestaciones que pueden tener duración de meses o años; el diagnóstico tarda en hacerse en promedio 13.5 meses del inicio de los síntomas (4-60 meses) ⁽²¹⁾. La mayoría de los pacientes suelen tener síntomas generales inespecíficos recurrentes y/o de poca intensidad como malestar general, astenia, adinamia y en ocasiones fiebre y frecuentemente se sienten bien aun cuando tienen enfermedad sistémica. Sin embargo, un grupo pequeño de pacientes tienen una enfermedad aguda que se caracteriza por síntomas generales, fiebre y elevación sérica de reactantes de fase aguda ⁽²³⁾.

- *Hallazgos Histopatológicos*

Hay criterios generales para la enfermedad, los cuales se deben correlacionar con los criterios órgano-específicos, clínicos e imagenológicos, por lo que el diagnóstico definitivo se realiza de manera integral. A nivel histopatológico, aquellos casos con los criterios diagnósticos se reportan como: hallazgos “histológicamente sugestivos de enfermedad relacionada con IgG4”. Ni la elevación sérica ni el hallazgo de células IgG4 son específicos y no hay un biomarcador específico. Se debe tener el contexto clínico adecuado con los hallazgos morfológicos compatibles.

Como ya se mencionó anteriormente, los criterios histopatológicos descritos necesarios para orientar el diagnóstico son (2 de 3) ^(1-5, 11, 17-20):

- Infiltrado linfoplasmocitario denso
- Fibrosis, organizada al menos focalmente en patrón estoriforme

- Flebitis obliterativa

Otros hallazgos que apoyan el diagnóstico, pero que carecen de sensibilidad y especificidad, son:

- Flebitis sin obliteración del lumen
- Aumento en el número de eosinófilos
- Infiltrado linfoplasmocitario perineural

En algunos sitios (ganglio linfático, pulmón, glándula salival menor y glándula lacrimal) la fibrosis estoriforme y la flebitis obliterativa pueden ser leves o ausentes.

Los hallazgos morfológicos se deben correlacionar con un número elevado de células IgG4+, así como un ratio IgG4:IgG elevado (ver más adelante)

- *Definición de los Criterios Histopatológicos*

Infiltrado linfoplasmocitario denso: Predominio de linfocitos de distribución difusa con células plasmáticas alternadas. Las células plasmáticas son un componente esencial, y en ocasiones pueden predominar. Pueden llegar a formarse centros germinales. y se puede encontrar un número leve a moderado de eosinófilos, particularmente como fibrosis angiocéntrica eosinofílica, así como macrófagos dispersos.

Fibrosis estoriforme: Abundante fibrosis, mal delimitada, con patrón estoriforme, al menos de manera focal, la cual recuerda rayos de rueda de carreta con componente de células fusiformes (fibroblastos o miofibroblastos) radiando desde el centro. Se observa mezclada con el infiltrado inflamatorio y puede no detectarse en muestras limitadas (biopsias incisionales).

Flebitis obliterativa: Obliteración de canales venosos por células linfoplasmocitarias que infiltran la pared y dentro de la luz. La obliteración parcial con infiltrado transmural también es sugestiva, sin embargo, no tiene valor en ausencia de los otros hallazgos. Puede requerir tinción de fibras elásticas para reconocerlas.

Además, se puede observar arteritis de manera ocasional, la cual es no necrotizante y no granulomatosa, con infiltrado linfoplasmocitario, con o sin obliteración de la luz.

- *Órganos Específicos⁽²⁾*

- Hígado: hepatitis crónica activa con actividad de interfase, colapso del parénquima y rosetas hepatocelulares
- Pulmones: inflamación a nivel intersticial
- Aorta/arterias: inflamación predominantemente en la adventicia
- Fibrosis estoriforme ausente en ganglios y salivales menores

- *Hallazgos Incompatibles*

Existen hallazgos que no han sido descritos en el contexto de la ERlgG4, los cuales pueden omitirse en casos que existan otras causas que los expliquen, concomitantes a un contexto clínico-patológico de ERlgG4⁽²⁾:

- Presencia de granulomas: en la serie más grande reportada, sólo 2 de 114 casos presentaron reacción granulomatosa crónica, pero en ambos fue atribuible otras causas: un caso a un granuloma epitelioides por tuberculosis y otro a un nódulo reumatoide en un paciente con artritis reumatoide ⁽¹⁸⁾. En el resto de los casos reportados en la literatura no se ha presentado este hallazgo.
- Infiltrado neutrófilo prominente y/o necrosis: en solo 3 casos se ha encontrado infiltrado de neutrófilos, limitado a pulmón, en las luces alveolares. Los microabscesos de neutrófilos y la necrosis solo son compatibles cuando hay erosión o ulceración (en tracto gastrointestinal o respiratorio). La presencia de necrosis, neutrófilos e inflamación granulomatosa hacen sospechar granulomatosis con poliangiitis (granulomatosis de Wegener).

- *Valoración Cuantitativa de las Células IgG4+*

En aquellas personas con hallazgos histopatológicos compatibles por microscopía de luz se debe realizar valoración por inmunohistoquímica de las células IgG4+. Se tiene un punto de corte variable en cada órgano, por ejemplo: en la pancreatitis autoinmune tipo 1 se requiere al menos más de 30 células IgG4+/campo de alto poder (CAP) en muestras de espécimen quirúrgico y más de 10 células/CAP en especímenes de biopsia; un conteo mayor a 50 células positivas es altamente específico (**Tabla 1**).

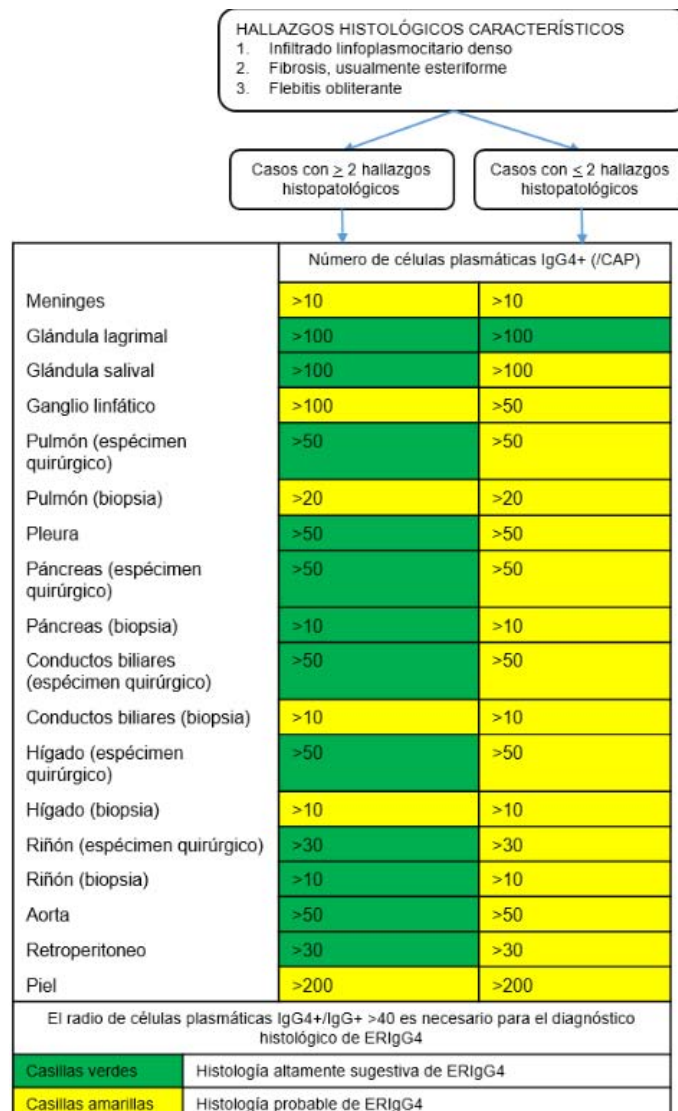


Tabla 1. Algoritmo diagnóstico con puntos de corte órgano específico para el conteo absoluto de células IgG4+ de acuerdo al consenso de Massachusetts

Sin embargo, la enfermedad no se define por alcanzar el umbral de positividad por inmunohistoquímica. El número de células positivas no debe usarse como un criterio diagnóstico de forma aislada, ya que hay casos en los que es razonable hacer el diagnóstico con pocas células plasmáticas IgG4 positivas, particularmente cuando existe esclerosis avanzada.

- *Radio IgG4/IgG*

Dicho hallazgo tiene más peso diagnóstico que el conteo de células positivas para IgG4, sin embargo, es importante realizar ambos ya que puede haber abundancia en IgG4 solo por la gran densidad de células plasmáticas y a su vez, puede cumplirse el ratio requerido IgG4/IgG pero no tiene valor cuando el conteo absoluto es bajo o no hay los otros criterios. Al igual que el parámetro anterior, la relación IgG4/IgG tiene puntos de

cortes variables según el órgano. Inicialmente se consideraba mayor a 30% como positivo y un radio menor a 10% lo descartaba. Actualmente, en la mayoría de los órganos es necesario un radio mayor a 40%. Siempre hay que tomar en cuenta el contexto clínico e histopatológico, debido a que una variedad de entidades no asociadas a la ERlgG4 puede tener radios cercanos a 40%. Por ejemplo, condiciones asociadas con IL-6 como la enfermedad de Castleman multicéntrica y la artritis reumatoide pueden presentar abundantes células plasmáticas IgG4+ con radios IgG4:IgG cercanos al 40% (2).

- *Métodos para el Análisis Semicuantitativo IgG4+ y del Radio IgG4/IgG*

No hay un estándar de oro para el conteo de las células plasmáticas IgG4+ y el radio IgG/IgG4. Los métodos recomendados son:

- Valorar los 3 campos con mayor densidad (“puntos calientes”) y comparar dos fotomicrografías del mismo campo x40 con IgG y con IgG4. O
- Realizar conteo directo en “puntos calientes” (el infiltrado puede ser difuso y no en acúmulos). Es necesario especificar el tamaño del campo, lo cual es poco práctico para la práctica diaria.

- *Aspecto Técnico para Marcar las IgG4*(2)

Se recomienda utilizar anticuerpo (Ac) monoclonal de ratón contra IgG4 humana (clona HP6025) el cual une la porción Fc. También se han usado Ac policlonales. El Ac utilizado no tiene impacto, pero se prefiere el monoclonal por presentar una tinción más limpia. Se recomienda utilizar técnicas de recuperación antigénica para contrastar mejor, debido a que puede presentarse tinción de fondo por la IgG4 sérica y tisular libre.

- *Otros Biomarcadores* (2, 11)

Las células T reguladoras FOXP3+ pueden ser identificadas por estudio de inmunohistoquímica, las cuales, como se describió en el apartado de fisiopatología, se han encontrado en la enfermedad (sobre todo en páncreas) pero son menos específicas. Un grupo de investigadores ha propuesto que la enfermedad es caracterizada por una reacción inmune dominada por LTh2; otro grupo propuso una reacción inicial mediada por linfocitos T cooperadores de tipo 1, seguida por una reacción de LTh2 por lo que la inmunotinción para células LTh2 es de potencial utilidad, sin embargo, pero no hay un Ac comercialmente disponible en el momento.

- *Nomenclatura*(2)

En base a los hallazgos descritos, el consenso de Massachusetts dividió las categorías diagnósticas en 3 grupos:

- **Datos microscópicos altamente sugestivos de enfermedad relacionada con IgG4:**

Estos casos se caracterizan por cumplir con los siguientes criterios:

- Al menos 2 criterios de los característicos
 - Con excepción de las glándulas salivales con dacrioadenitis, donde pueden estar ausentes la fibrosis y flebitis.
- Conteo de IgG4 absoluto presente según el órgano y Radio IgG4/IgG presente según el órgano, usualmente >40%.
 - Cuando se evalúan especímenes aórticos se propone que el radio sea >50% como criterio mínimo, porque algunos casos de aterosclerosis y arteritis de células gigantes o aortitis infecciosa pueden mostrar radios cerca al 40%.

- **Probabilidad microscópica de enfermedad relacionada con IgG4**

Estos casos se caracterizan por que carecen de todo el espectro histológico o inmunohistoquímico:

- Casos con solo 1 criterio histopatológico por microscopía de luz, usualmente el infiltrado linfoplasmocitario denso, *más* el número requerido de células positivas para IgG4 por inmunohistoquímica.
- Biopsias por aguja fina.
- La enfermedad meníngea y cutánea, las cuales requieren para su confirmación, un valor de: IgG4 sérica >135 mg/dL y/o compromiso de otros órganos.

- **Datos microscópicos insuficientes para enfermedad relacionada con IgG4**

- *Criterios Mínimos para Proponer un Nuevo Órgano*

- Hallazgos característicos histopatológicos y de inmunohistoquímica
- IgG4 elevada
- Respuesta a glucocorticoterapia
- Compromiso de otros órganos involucrados

- *Diagnóstico Diferencial*

En un inicio se pensó que la elevación en el número de células plasmáticas IgG4+ era un marcador altamente específico de la enfermedad, sin embargo, ahora se sabe que este hallazgo es inespecífico, ya que enfermedades como la vasculitis asociada a ANCA, la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad de Rosai-Dorfman, la gastritis atrófica autoinmune, la enfermedad de Castleman, la colangitis esclerosante primaria, la colagenosis perforante, el tumor miofibroblástico inflamatorio y algunos carcinomas, entre otros, pueden cursar con un aumento en el número de células plasmáticas IgG4 positivas. Es por esto que es necesaria la correlación con el resto de hallazgos histopatológicos, la realización del conteo absoluto de células IgG4+, de la relación IgG4:IgG, y sobre todo, de la correlación clínico-patológica. En casos donde el infiltrado inflamatorio sea abundante, es importante excluir primero linfomas de bajo grado, sobretodo si hay atipia, ya que suelen ser linfomas extraganglionares de la zona marginal, a veces foliculares o angioinmunoblásticos.

- *Aortitis y Periaortitis Crónica Torácica y Abdominal*

Definición

La periaortitis crónica (PC) fue descrita en 1984 por Mitchinson, quien la definió como una enfermedad caracterizada por inflamación periaórtica grave, visible macroscópicamente, con reacción fibroinflamatoria que se extiende desde la adventicia de la aorta hacia tejidos adyacentes. Dicho concepto fue evolucionando, y se agregó el criterio de que no deben observarse cambios en la media sugestivos de arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu u otro tipo de arteritis. La PC se asocia al desarrollo de aneurismas aórticos, principalmente de la aorta abdominal ⁽¹⁵⁾.

Epidemiología

De manera general, la PC asociada a ERlgG4 predomina en individuos de sexo masculino en aproximadamente el 80% de los casos; los grupos etarios afectados son los adultos de edad media y mayores, con algunas diferencias entre los hallazgos demográficos de la aortitis/periaortitis torácica y la aortitis/periaortitis abdominal linfoplasmocitarias ^(1-4, 15, 25, 26).

La afección de la aortitis/periaortitis abdominal linfoplasmocitaria está relacionada altamente con ERIGg4 como parte del espectro de PC. A la ERlgG4 se le atribuyen más del 50% de los casos de aortitis/periaortitis. Afecta principalmente a hombres mayores de 50 años, relación hombre:mujer de hasta 10:1 ^(1-4, 15, 25, 26).

La aortitis/periaortitis torácica linfoplasmocitaria se relaciona en menor proporción a ERlgG4. Entre 5 y 20% de los casos de aortitis torácica corresponden a ERlgG4 ⁽⁷⁾, siendo otras causas las infecciosas (principalmente sífilis). Los casos confirmados de afección por la ERlgG4, afectan más a mujeres mayores de 50 años, el radio mujer:hombre varía de 4.1:1 a 1.5:1 (2.7:1 en promedio) ^(1-4, 15, 25, 26). El sitio más frecuente en esta región es el cayado aórtico, seguido de la aorta descendente torácica ^(5, 15, 27).

Aunque esto ha sido lo más común, recientemente se ha reportado una serie de casos por Abbas Agaimy y colaboradores, donde reportan un predominio de afección de mujeres con AIAA (60%). Además, la gran mayoría de casos en mujeres presentaron extensión extramural prominente de la inflamación asociada de manera directamente proporcional a la relación IgG4:IgG, y al contrario, en hombres predominó la inflamación confinada a la adventicia ⁽¹⁴⁾.

Actualmente a la afección de la aorta torácica le corresponden el 6% de los casos de ERlgG4 ⁽¹⁵⁾ y a la afección de aorta abdominal el 11% ⁽³⁾.

Fisiopatogenia

Diversos estudios ⁽⁵⁾ respaldan la hipótesis de Mitchinson y Parums que asocian la periaortitis por ERlgG4 con una reacción de autoanticuerpos IgG4 contra antígenos de la placa aterosclerótica (como LDL oxidados y ceroides). Sin embargo, dichos hallazgos deben ser interpretados con cautela, ya que se ha sugerido que la inflamación periaórtica en la ERlgG4, que causa la lesión en la pared y los consiguientes aneurismas, puede promover aterosclerosis, siendo ésta un fenómeno secundario. Además, las placas ateromatosas calcificadas pueden encontrarse en una gran cantidad de individuos del grupo etario afectado, pero solo pocos presentan periaortitis, por lo que se propone la existencia de otros factores ambientales desencadenantes o de algún factor de susceptibilidad individual ^(5, 15).

En general, los aneurismas de la aorta torácica tienden a tener más esclerosis, en comparación a los aneurismas de la aorta abdominal, a ser fusiformes y a estar caracterizados por menor frecuencia de trombos intraluminales debido a que la etiología más común es la degeneración de la capa media. El debilitamiento de la media en la aorta usualmente es debido a necrosis laminar secundaria a procesos inflamatorios. Se han descrito múltiples aneurismas torácicos inflamatorios con etiologías y clasificaciones variables, por ejemplo, la aortitis de Takayasu se observa como la causa

prototipo de aneurisma torácico con aortitis y muestra engrosamiento de la pared con infiltrado inflamatorio. Las disecciones aorticas antiguas y sanadas muestran engrosamiento de la adventicia y adherencias al tejido adyacente, recordando en ocasiones a aneurismas en el contexto de ERlgG4. Además, los aneurismas por aortitis pueden causar disección aortica, sobreponiéndose ambas entidades. El término de aneurisma aórtico inflamatorio secundario a ERlgG4 debe ser utilizado con precaución luego de excluir la posibilidad de otros tipos de aneurismas torácicos con aortitis (Takayasu, disección sanada, entre otros). En contraparte, el término de AIAA secundario a ERlgG4 si se utiliza frecuentemente cuando el contexto de periaortitis crónica y/o fibrosis retroperitoneal sea sugestivo, además que esta región es menos afectada por otras causas de aortitis ⁽²⁷⁾.

Cuadro Clínico

La afección aortica por ERlgG4 se describió inicialmente como parte del espectro de la PC. La periaortitis crónica, a su vez incluye a ⁽⁵⁾:

- La fibrosis retroperitoneal idiopática (Enfermedad de Ormod, i.e. fibrosis retroperitoneal sin afección aórtica pero con compromiso de ureteros)
- El aneurisma aórtico abdominal inflamatorio (sin compromiso de ureteros).
- La fibrosis retroperitoneal perianeurismática (afección aortica con extensión retroperitoneal y compromiso de ureteros).

Todas estas enfermedades tienen en común el engrosamiento fibroinflamatorio de los tejidos periadventiciales. En algunas ocasiones, la periaortitis crónica puede estar asociada con periarteritis coronaria y/o mediastinitis fibroesclerosante ⁽⁴⁾, y en otras, hay engrosamiento difuso de la pared abdominal y fibrosis extensa con infiltrado linfoplasmocitario abundante en la adventicia, que se adhiere a tejidos adyacentes como el duodeno en el 97-100%, vena cava inferior en el 63-70%, ureteros en el 20-44%, y a la vena renal izquierda en el 48-51% ^(4, 5, 13).

La PC asociada a ERlgG4 en general se manifiesta solamente como aneurismas y en ocasiones a manera de lesiones pseudotumorales en la adventicia y tejido periaórtico; hay pocos casos con afección multisistémica simultánea o metacrónica. Además de la afección aortica, se ha descrito afección de los siguientes vasos: carótida izquierda común, subclavia izquierda, mesentérica superior, esplénica, ilíaca común, ilíaca interna y arterias coronarias ^(14, 28).

Características Histopatológicas

La afección de la aorta por ERlgG4, independientemente de su localización, se caracteriza por infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario de la pared vascular de predominio en la adventicia, con extensión hacia la capa media y hacia el tejido periaórtico. Generalmente se asocia con desarrollo de aneurismas en distintos puntos del vaso, observándose en ellos los cambios histopatológicos descritos de manera general para la ERlgG4 (fibrosis con patrón esteriforme al menos focal y flebitis obliterante). Además, está descrito que los aneurismas aórticos asociados a ERlgG4 presentan mayor grosor de la pared en comparación con los no relacionados a esta enfermedad (incluyendo la arteritis de Takayasu), a excepción de la aortitis infecciosa. Sin embargo, la diferencia entre estas entidades es que el engrosamiento en la primera se da a expensas de engrosamiento de la adventicia por fibrosis (con extensión a tejido periaórtico) y en la segunda es a expensas de abundante infiltrado de predominio neutrofílico, así como de edema de la pared ^(2, 15, 26, 28). Con inmunohistoquímica, en la ERlgG4 se deben observar más de 50 células plasmáticas IgG4 positivas por tres campos alto poder. Además, el ratio IgG4+/IgG+ debe ser >50% ⁽²⁾.

Como ya se mencionó, en la mayoría de los casos hay afección de la adventicia y el tejido periaórtico, y de ahí surge la hipótesis que la afección inflamatoria no sigue la secuencia tradicional iniciando en la íntima (de adentro hacia afuera), sino de manera inversa, iniciando en la adventicia con extensión hacia el tejido periaórtico y en menor grado hacia la media del vaso ^(2, 15, 26, 28). Esta afección lleva a disrupción o disminución secundaria del número de fibras elásticas laminares de la media (necrosis degenerativa de la media), evento crítico en la transformación aneurismática y en la disección de la misma ^(13, 14); en cuanto a la íntima, los únicos hallazgos son aterosclerosis inespecífica en grados variables.

Otros datos sugestivos de PC asociada a ERlgG4, pero que no están incluidos como criterios diagnósticos, son la afección inflamatoria perineural y la presencia de eosinófilos (usualmente hasta 10 o más/CAP). Además, en casos de larga evolución, el infiltrado inflamatorio difuso y el número de células plasmáticas IgG4 positivas puede estar disminuido, dificultando el diagnóstico; los cambios residuales de fibrosis vagamente esteriforme, flebitis obliterativa e inflamación perineural son sugestivos de PC por ERlgG4 en regresión ⁽¹⁴⁾.

Tratamiento

La primera línea de tratamiento de la ERlgG4 son los corticoesteroides y gran parte de los pacientes presentan una respuesta clínica favorable; algunos casos requieren

tratamiento permanente o a largo plazo, y hay otros refractarios. La azatioprina, el metrotexate y el micofenolato de mofetilo han sido utilizados como agentes de segunda línea en pacientes resistentes o como parte del tratamiento durante la remisión. El rituximab se ha utilizado con buenos resultados en pacientes con respuesta refractaria o enfermedad recurrente. En el caso particular de los aneurismas aórticos, aquellos menores de 5.5cm de diámetro usualmente no requieren intervención quirúrgica, ya que no hay mejoría en la sobrevida. La terapéutica se basa en minimizar los factores de riesgo ateroscleróticos, así como el uso medido de corticoesteroides, pues su administración a largo plazo se restringe debido a que existe la sospecha que éstos pueden incrementar el riesgo de ruptura de los aneurismas asociados a la ERlgG4, porque al reducirse el proceso inflamatorio se disminuye el grosor de la pared aneurismática. En pacientes con aneurismas mayores a 5.5cm, el tratamiento tradicional consiste en terapia prequirúrgica con corticoesteroides, con posterior cirugía abierta con escisión del aneurisma y colocación de injerto, y como alternativa, la reparación endovascular.

3.3 Justificación

La importancia de esta investigación radica en establecer una relación causal entre un subgrupo de casos de aortitis y periaortitis con la enfermedad esclerosante relacionada a IgG4. La ERlgG4 es una entidad de diagnóstico reciente, a la que cada vez se le asocia con afección de mayor número de órganos y sistemas. Dicha afección puede ser en órganos individuales de manera aislada, de manera sincrónica o metacrónica, y que, además, requiere tratamiento específico. La información respecto a la afección aórtica es limitada y hasta el momento no se han realizado estudios en series de casos postmortem, mismos que permiten una valoración extensa de dicho órgano. Hasta la fecha no existen trabajos publicados acerca del tema en pacientes mexicanos o de otro país latinoamericano. Este sería el primer estudio realizado en México enfocado en la afección aórtica, llevándose a cabo en uno de los hospitales de mayor afluencia en el país: el Hospital General de México.

3.4 Objetivos

- Objetivo General

Definir la relación causal y epidemiológica entre los casos postmortem de aortitis, periaortitis y aneurismas aórticos inflamatorios y la enfermedad esclerosante relacionada a IgG4 en base a los hallazgos histopatológicos y de inmunohistoquímica.

- *Objetivos Específicos*

- Seleccionar casos postmortem de aortitis, periaortitis y aneurismas aórticos y analizar su histopatología para valorar aquellos en búsqueda de criterios para enfermedad esclerosante relacionada con IgG4.
- Clasificar aquellos casos con criterios histopatológicos en base a estudios de inmunohistoquímica como casos compatibles con enfermedad esclerosante relacionada con IgG4, casos con datos histopatológicos probables y casos con evidencia histopatológica insuficiente.
- Valorar la extensión de afección aórtica y periaórtica, así como afección concomitante de otros órganos por la enfermedad esclerosante por IgG4 u otras patologías.
- Realizar una correlación epidemiológica en relación a todos los casos compatibles con la entidad mencionada.

3.5 Hipótesis

Los casos de aortitis, periaortitis y aneurismas aórticos inflamatorios ricos en células plasmáticas tienen como causa subyacente la enfermedad esclerosante relacionada con IgG4. Es necesario corroborar por inmunohistoquímica los hallazgos a la microscopía de luz para confirmar el diagnóstico histopatológico de compatible con enfermedad esclerosante relacionada con IgG4.

4.0 **Diseño del Estudio**

4.1 **Tipo de Investigación**

- *Observacional*

4.2 **Características del Estudio**

- *Transversal*

4.3 **Tipo de Análisis**

- *Descriptivo*

4.4 **En relación al tiempo**

- *Retrospectivo*

5.0 **Metodología del Estudio**

5.1 **Descripción General del Estudio**

Se realizó un análisis histopatológico de casos de necropsia con diagnóstico final de aneurisma aórtico inflamatorio rico en células plasmáticas y/o aortitis inflamatoria con predominio de células plasmáticas en búsqueda de criterios compatibles con enfermedad esclerosante relacionada con IgG4, posteriormente se llevó a cabo confirmación del diagnóstico anatomopatológico con estudios de inmunohistoquímica en casos con los criterios histopatológicos.

5.2 **Lugar Donde se Realizará el Estudio**

Hospital General de México

- Obtención de la base de datos demográfica.
- Revisión de laminillas en H-E y tinciones especiales.
- Obtención de cortes en parafina para la realización de estudio de inmunohistoquímica.

5.3 **Universo y Muestra**

- *Universo*

- Número de pacientes atendidos en el Hospital General de México entre los años 2004 y 2015: 3, 556,680.
- Número de cadáveres recibidos en la morgue del Hospital General de México entre los años 2004 y 2015: 30,184.
- Número de cadáveres a los que se les realizó necropsia en el Hospital General de México entre los años 2004 y 2015: 6,988.
- Número de diagnósticos postmortem de aortitis y/o periaortitis no especificadas entre los años 2004 y 2015: 45.

- *Muestra*

El número de la muestra estuvo limitado al número de casos que cumplan con los criterios de inclusión y cuenten con el material disponible para el análisis.

5.4 Obtención de la Muestra

Se incluyeron como participantes los casos de pacientes fallecidos en el Hospital General de México a quienes se les realizó estudio de necropsia en el período comprendido entre 2004 y 2015, y en los que se diagnosticó tras el estudio anatomopatológico: aortitis rica en células plasmáticas, periaortitis rica en células plasmáticas y/o aneurismas aórticos inflamatorios. Estas muestras se encuentran en forma de laminillas en el Archivo del Servicio de Patología. Se usaron las muestras de forma anónima, resguardando la identidad del paciente de la cual provienen.

Se revisó la base de datos digital e impresa del Servicio de Patología Postmortem, encontrando 9 casos con diagnóstico patológico de aortitis rica en células plasmáticas, periaortitis rica en células plasmáticas y/o aneurismas aórticos inflamatorios en el periodo comprendido entre 2004-2015. Una vez identificados los casos, se procedió a buscar, dentro del archivo del laboratorio, las laminillas y bloques de parafina que correspondieron a dichos pacientes; estas muestras fueron re-evaluadas por un patólogo, el cual identificó los tejidos correspondientes a aorta y tejido periaórtico, y confirmó los hallazgos. Se buscaron los expedientes clínicos de manera retrospectiva para corroborar datos demográficos y clínicos de los pacientes.

5.5 Estudio Clínico-patológico

Se incluyó en el estudio todo aquel caso con diagnóstico de aortitis rica en células plasmáticas, periaortitis rica en células plasmáticas y/o aneurismas aórticos inflamatorios. El diagnóstico fue dado en base a un reporte de patología avalado por un patólogo certificado de la institución participante, siendo aortitis y/o periaortitis y/o aneurismas aórticos inflamatorios descritos con presencia de inflamación linfoplasmocitaria aórtica y periaórtica considerable. Se excluyeron aquellos pacientes que, en la revisión de material, cambien el diagnóstico, pacientes con información incompleta para evaluación retrospectiva.

Una vez seleccionados los casos, se realizó revisión de las laminillas en el estudio de la entidad, teñidas con tinciones de Hematoxilina-Eosina (H-E) para valorar el infiltrado inflamatorio con predominio de células plasmáticas; tricómico de Masson para valorar

el grado y patrón de fibrosis y tinción de Verhoeff Van Gieson en búsqueda de flebitis obliterante.

Así mismo se valoraron como otros hallazgos no indispensables:

- Arteritis obliterante, no necrosante
- Infiltrado eosinofílico leve a moderado
- Venas con obliteración parcial e infiltrado inflamatorio transmural

Y como hallazgos no compatibles/inconsistentes

- Presencia de granulomas epitelioides
- Infiltrado neutrófilo prominente
- Arteritis necrosante

En aquellos casos que cumplieron los criterios histopatológicos (2 de 3 como mínimo), se realizó reacción de inmunoperoxidasa utilizando anticuerpos contra IgG e IgG4 y que en base a ellos se contabilizó el número de células plasmáticas, y se llevó a cabo el ratio IgG4/IgG en base a lo señalado en apartados anteriores. Además, se examinaron el resto de los órganos en búsqueda de afección de otros tejidos por la enfermedad en cuestión o por alguna otra comorbilidad.

En base a los hallazgos obtenidos en microscopía de luz e inmunohistoquímica y de acuerdo al consenso sobre la patología de la enfermedad esclerosante por IgG4 de Boston, 2011, se clasificaron los casos como:

- Histología altamente sugestiva de enfermedad esclerosante relacionada con IgG4 (Los casos deben cumplir con todos los siguientes puntos):
 - a. 2 de 3 criterios histopatológicos
 - b. Conteo de IgG4+ >50/CAP
 - c. Relación IgG4:IgG >50%
- Datos histológicos probables de enfermedad esclerosante relacionada con IgG4.
 - a. Falta de todo el espectro histológico
 - I. Casos con solo 1 dato histopatológico, típicamente infiltrado linfoplasmocitario denso, pero con el número de células IgG4+ requerido.
 - II. Casos de infiltrado linfoplasmocitario pero con fibrosis no esteriforme o flebitis sin obliteración completa.

- i. Aquellos casos con diagnóstico de histológicamente probable requieren información clínica, serológica (IgG4 sérica >135 mg/dL) o evidencia radiológica y/o patológica de compromiso a otros órganos.
- Evidencia histopatológica insuficiente de enfermedad esclerosante relacionada con IgG4

En base a los hallazgos encontrados se realizó un análisis de los datos epidemiológicos principales de los casos altamente sugestivos (edad, género, proporción de aneurismas aórticos inflamatorios con esta enfermedad y en relación con los casos de aneurismas aórticos en general).

5.6 Criterios de Inclusión y Exclusión

- *Criterios de Inclusión*

- Caso de necropsia con diagnóstico anatomopatológico final de aortitis rica en células plasmáticas y/o periaortitis rica en células plasmáticas y/o aneurisma aórtico inflamatorio.

- *Criterios de Exclusión*

- Casos con diagnóstico de arteritis necrosante.
- Casos de aortitis y/o periaortitis de células plasmáticas secundario a otras entidades definidas, principalmente sífilis secundaria.
- Casos de aortitis y/o periaortitis y/o aneurisma aórtico inflamatorio que presenten en sus antecedentes enfermedades que puedan cursar con radio IgG4:IgG elevados como: enfermedad de Castleman multicéntrica y artritis reumatoide.
- Casos de aortitis y/o periaortitis y/o aneurisma aórtico inflamatorio con presencia de granulomas atribuibles a otra entidad coexistente definida, incluyendo vasculitis de grandes vasos (tuberculosis, arteritis de Takayasu y arteritis de células gigantes)
- Casos de aortitis y/o periaortitis y/o aneurisma aórtico inflamatorio con infiltrado neutrofílico prominente.

5.7 Variables

Las variables del estudio se dividieron según su naturaleza en cualitativas y cuantitativas (**Figura 3**) y según su posición en el estudio como dependiente, independientes y confusoras (**Figura 4**).

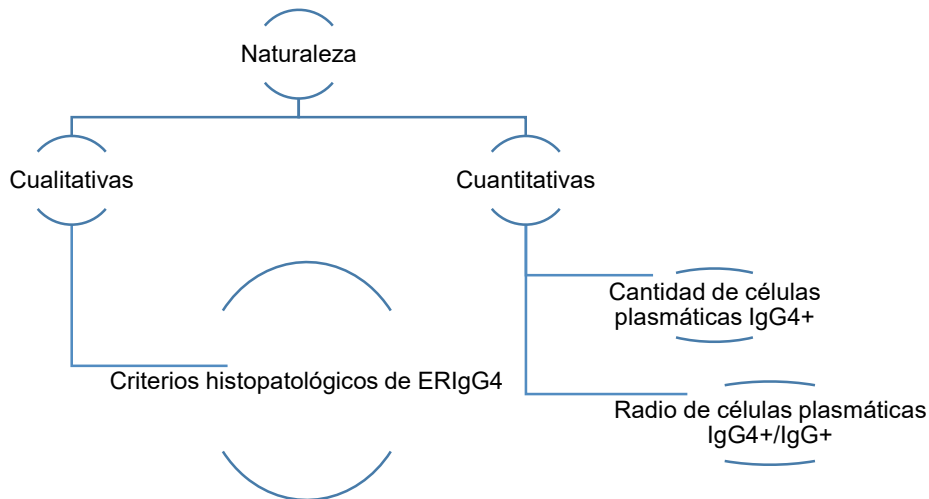


Figura 3. Variables del estudio según su naturaleza.

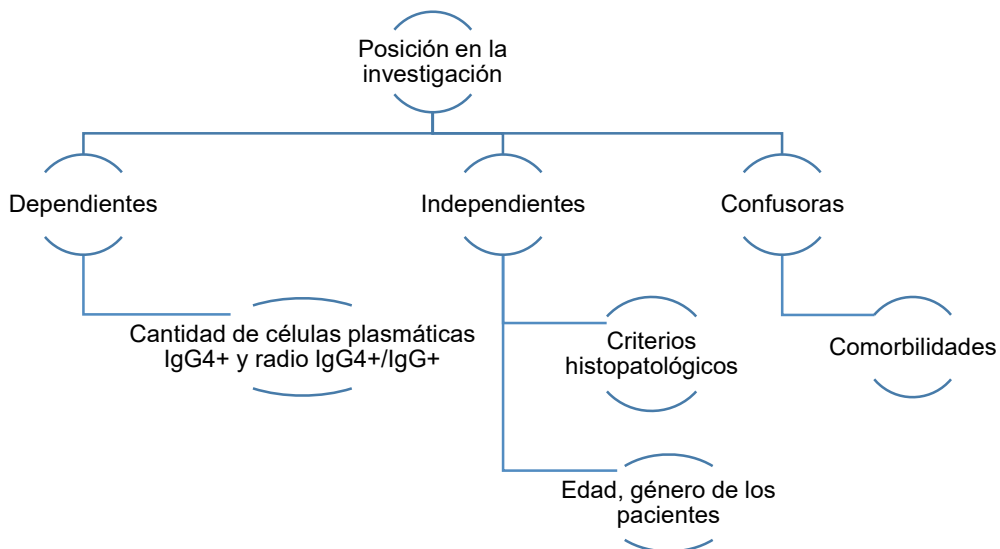


Figura 4. Variables del estudio según su posición en la investigación.

CRITERIOS HISTOPATOLÓGICOS

Definición conceptual: Los criterios histopatológicos para enfermedad relacionada con IgG4 en tejido aórtico y periaórtico son comunes a los descritos de la

mayoría de los órganos afectados y se basan en el consenso de Massachusetts 2011 y consisten en:

- Fibrosis con patrón esteriforme, al menos de manera focal. La fibrosis fue clasificada en base a su extensión en una escala semicuantitativa de 0 a 3+ de la siguiente manera:
 - 0 sin fibrosis
 - 1+ fibrosis limitada a la adventicia
 - 2+ fibrosis en adventicia con extensión a tejido periaortico O media
 - 3+ fibrosis fibrosis adventicial con extensión a la media Y al tejido periaortico
- Infiltrado inflamatorio con predominio de células plasmáticas
 - Infiltrado multifocal: aquel donde se encontraron zonas con agregados de linfocitos y células plasmáticas alternando con áreas libres de éstos, como hallazgo adicional, se observó que los acúmulos predominaban alrededor de la vasa vasora
 - Infiltrado difuso: aquel donde los linfocitos y las células plasmáticas se encontraron de manera generalizada en todo el tejido, sin formar acúmulos
- Flebitis obliterante

Es necesario encontrar 2 de los 3 criterios para sugerir la enfermedad. Otros hallazgos sugestivos que pueden o no encontrarse son: flebitis sin obliteración luminal, incremento en el número de eosinófilos, arteritis no necrosante linfoplasmocitaria.

Definición operacional: Los criterios histopatológicos se determinarán mediante valoración por microscopía de luz en cortes histológicos de fragmentos obtenidos en aortas y tejidos periaórticos tanto en los sitios con aneurismas como en otros puntos del vaso.

Tipo de variable: Independiente, cualitativa

Escala de medición de la variable: Cada uno de los criterios histopatológicos será valorado como presente o ausente.

Objetivo que representa: El reunir los criterios histopatológicos dictaminará la realización de estudios de inmunohistoquímica para respaldar y corroborar el diagnóstico.

CANTIDAD DE CÉLULAS PLASMÁTICAS IgG4

Definición conceptual: Véase marco teórico.

Definición operacional: La presencia de células plasmáticas IgG4+ se avalará mediante realización de estudio de inmunoperoxidasa usando anticuerpos contra dicha molécula y tomando como positivas solo las células con expresión franca citoplásmica.

Tipo de variable: Dependiente, cuantitativa

Escala de medición de la variable: El punto de corte varía según el órgano estudiado, en el caso de aorta y tejido periaórtico se requieren 50 células plasmáticas IgG4+/campo de alto poder, con expresión citoplásmica. Debido a que la distribución de las células IgG4+ puede ser parcheado, se recomienda del identificar los 3 campos con mayor intensidad y densidad de expresión (“puntos calientes”) y calcular el promedio de células positivas.

Objetivo que representa: Confirmar el diagnóstico patológico de esta entidad. Esto es particularmente útil para casos sin elevación en la concentración sérica de IgG4.

RADIO IGG4+:IGG+

Definición conceptual: Véase marco teórico.

Definición operacional: La presencia de células plasmáticas IgG4+ e IgG+ se avalará mediante realización de estudio de inmunoperoxidasa usando anticuerpos contra dichas moléculas y tomando como positivas solo las células con expresión franca citoplásmica.

Tipo de variable: Dependiente, cuantitativa

Escala de medición de la variable: Se valorará la expresión de células plasmáticas IgG+ y la de células IgG4+ en los mismos 3 campos de mayor intensidad y densidad de expresión. Se recomiendan para el conteo tanto el uso de fotografías impresas del mismo campo microscópico con aumento x40 de la reacción de inmunohistoquímica contra IgG como contra IgG4, o el conteo directo en el microscopio.

Objetivo que representa: Confirmar el diagnóstico histopatológico y ayudar en el diagnóstico diferencial. Algunas lesiones distintas a la entidad estudiada pueden cursar con número elevado de IgG4+/CAP simplemente por la abundancia de células plasmáticas, por lo que el conteo solo de células IgG4+ no ayudaría en el diagnóstico diferencial. Investigaciones recientes recomiendan un radio >40% como valor de corte en la mayoría de los órganos, con excepción de especímenes aórticos, en los cuales se propone un radio >50% debido a que algunos casos de aterosclerosis, aortitis de células gigantes o aortitis infecciosas pueden mostrar radios cercanos al 40%. En ausencia del resto de hallazgos o en aquellos con un conteo absoluto de células plasmáticas positivas (en especial IgG4+), este hallazgo no tiene validez.

5.8 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizará utilizando un software computacional para realizar análisis estadísticos (SPSS 22 y Excel). Para aquellas variables cuantitativas se utilizarán medidas descriptivas como media y mediana. En el caso de que sean categóricas se usarán proporciones.

5.9 Tiempo de Realización

El estudio se llevó a cabo durante 8 meses, se recolectaron muestras histopatológicas, mismas 31 de marzo del 2016; se realizó la recolección de datos clínicos, valoración de laminillas, pruebas de inmunohistoquímica, análisis, resultados y conclusiones hasta el 30 de junio del 2016; se realizó la presentación del estudio en julio de 2016 y se envió para publicación durante agosto de 2016.

6.0 **Aspectos Éticos**

6.1 **Clasificación de la investigación**

Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo N° 17 en:

- **Investigación sin riesgo:** Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

6.2 **Riesgos Previsibles y Probables**

- Estudio sin riesgos.

6.3 **Protección Frente al Riesgo Físico y/o Emocional**

- Debido a que es un estudio anónimo en el que no se tiene contacto con pacientes vivos y donde la identidad del mismo será resguardada, no existen riesgos físicos y/o emocionales.

6.4 **Archivo Confidencial de la Investigación**

- Estudio anónimo retrospectivo en donde solo se tomará en cuenta la información clínica obtenida del reporte de patología y expediente clínico.

- Las laminillas utilizadas NO SALDRÁN de las instalaciones del Hospital General de México, y tras ser examinadas, regresarán al archivo de láminas.

- Los bloques de parafina utilizados para la reacción de inmunohistoquímica contra IgG4 serán llevados al Centro Médico ABC Observatorio de la Ciudad de México y posterior a la realización del estudio, regresarán al archivo de bloques.

7.0 **Organización**

7.1 **Recursos Humanos**

- Dr. Abraham Cañavera Constantino, Residente de 3er año de Anatomía Patológica.
 - Cargo: Autor principal del proyecto.
 - Funciones: Recolección de datos y muestras, revisión de material en parafina, elección del bloque, transportación del material, recolección de resultados, análisis de resultados, redacción del proyecto.
 - Tiempo invertido: 8 meses.

- Dra. Minerva Lazos Ochoa
 - Cargo: Médico Adscrito al Servicio de Patología Postmortem del Hospital General de México y Profesor Titular de tiempo completo de la Facultad de Medicina de la UNAM
 - Funciones: Asesoría en metodología y aspectos referentes a morfología de las lesiones estudiadas, así como re-evaluación de los casos elegidos.
 - Tiempo invertido: 8 meses

7.2 **Recursos Materiales**

- Base de datos del Servicio de Patología Postmortem
 - Diarios escritos
 - Base de datos digital

- Archivo de material del Laboratorio de Patología Postmortem del Hospital General de México.
- Microscopio de luz.
- Micrótopo y tren de tinción en H-E.
- Anticuerpos contra IgG e IgG4.
- Computadora con office y SPSS.

Todos los insumos se encuentran en existencia

7.3 **Capacitación del Personal**

Todo el personal cuenta con la capacitación necesaria para realizar las funciones previamente especificadas.

8.0 **Financiamiento**

- Laboratorio de patología postmortem del Hospital General de México, Ciudad de México (procesamiento de las muestras histopatológicas para tinciones de H-E, tricrómico de Masson, fibras elásticas, y la reacción de inmunoperoxidasa con el anticuerpo contra IgG)
- Centro Médico ABC-Campus Observatorio, Ciudad de México (reacción de inmunoperoxidasa con el anticuerpo contra IgG4)

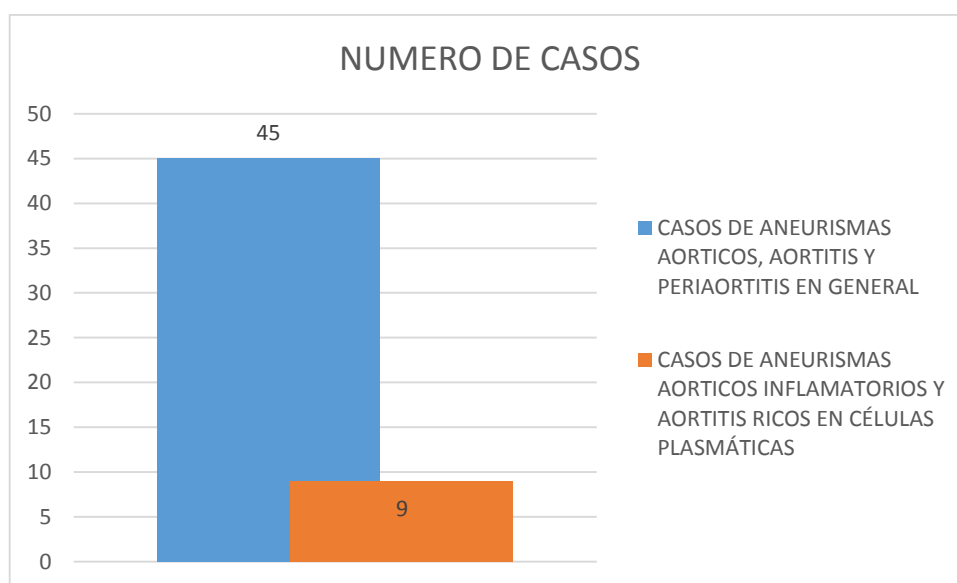
9.0 Cronograma

	Nov. 2015	Dic. 2015	Enero a Marzo 2016	Abril a Mayo 2016	Junio 2016	Julio 2016	Agosto 2016
Elaboración de documento y recolección de Bibliografía							
Sometimiento y Probable Aprobación							
Recolección de Datos							
Análisis y Registro de Datos							
Presentación de Resultados							
Publicación de Documento							

10.0 Resultados y Análisis

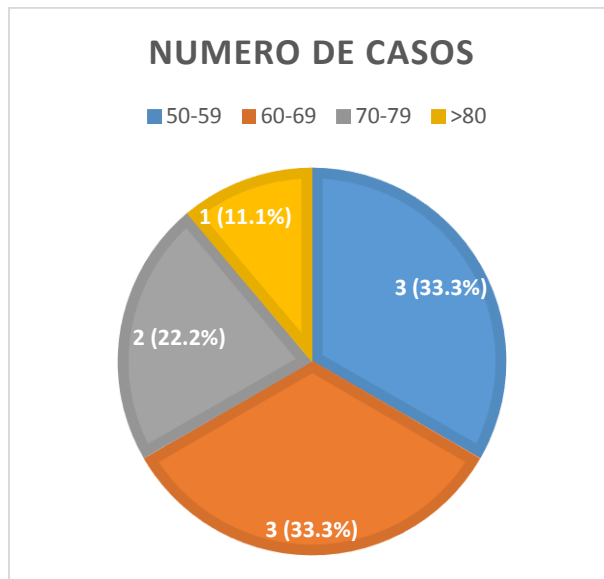
El Hospital General de México tuvo un influjo de pacientes aproximado de 3,556,680 durante los 11 años en los que se realizó la revisión (2004 – 2015); en este periodo se presentaron 30,184 defunciones, de las cuales se realizaron 6,988 estudios de necropsia (23.15% del total de las defunciones). Del total de necropsias, se reportaron 45 (0.64% de las necropsias realizadas) con diagnósticos de aortitis y/o periaortitis inespecíficos y/o aneurismas aórticos en general.

De los 45 casos, 9(0.12% de las necropsias realizadas) presentaron aortitis, periaortitis y/o aneurismas aórticos inflamatorios ricos en células plasmáticas (ver Gráfica 1).

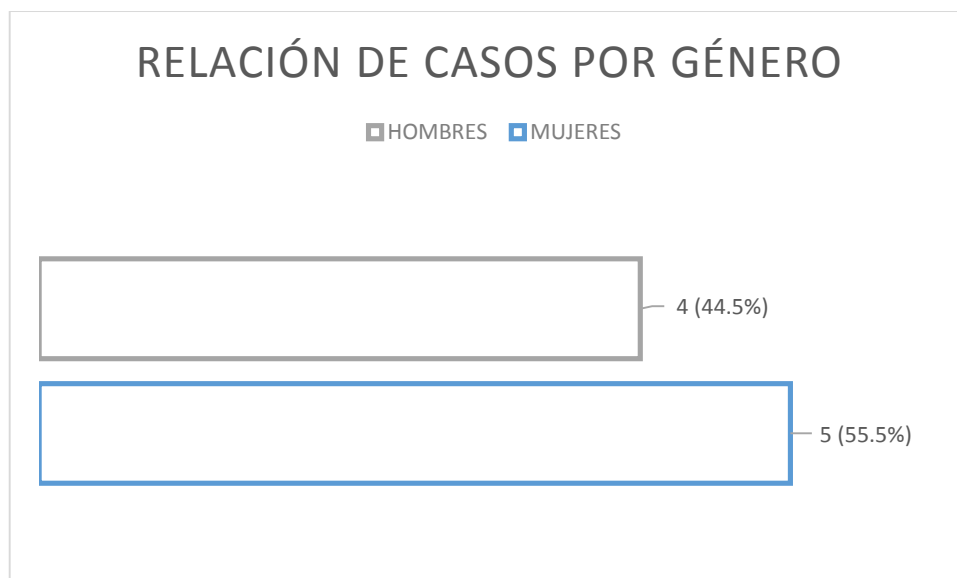


Gráfica1. Proporción del número de casos postmortem de aneurismas aórticos, aortitis y periaortitis en general vs aquellos ricos en células plasmáticas

El rango de edad de los casos fue de 50 a 81 años (promedio de 66 años), con 3 casos (33.3%) de los 50 a 59 años, 3 casos (33.3%) de los 60 a 69 años, 2 casos (22.2%) de los 70 a 79 años y un caso mayor de 80 años (11.1%) (ver Gráfica 2). Respecto al género, 5 casos (55.5%) correspondieron a mujeres y 4 (44.5%) a hombres (ver Gráfica 3).

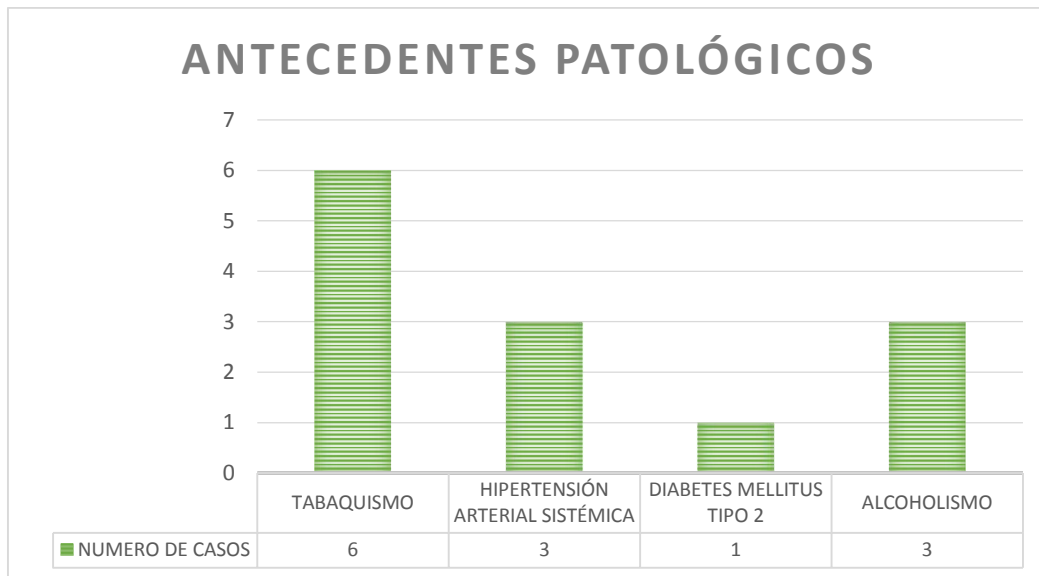


Gráfica 2. Distribución de los casos por edad



Gráfica 3. Distribución de los casos por género

Como antecedentes personales patológicos, solo un caso no tuvo antecedentes de relevancia, del resto, 6 (66.6%) tenían antecedente de tabaquismo, 3 (33.3%) de alcoholismo y 3 (33.3%) de hipertensión arterial sistémica; 4 casos (44.5%) tuvieron 2 o más factores de riesgo (ver Gráfica 4)



Gráfica4. Factores de riesgo presentes en los casos (4 casos presentaron 2 o más factores)

Macroscópicamente, 7 casos presentaron aneurismas aórticos (ver Gráfica 4), de los cuales, 2 (28.5%) se presentaron con doble aneurisma en aorta torácica y aorta abdominal, 1 (14.3%) con aneurisma en aorta torácica y 4 (57.1%) con aneurisma de la aorta abdominal; todos los casos presentaron grados variables de fibrosis perianeurismática a tejidos adyacentes (ver imágenes 1 y 3). Los dos casos restantes presentaron solo engrosamiento con fibrosis periaórtica extensa, uno de ellos con fibrosis retroperitoneal extensa y otro con mediastinitis esclerosante (ver imagen 2)



Imagen 1. Fotografía de aneurisma en aorta descendente correspondiente al Caso 2

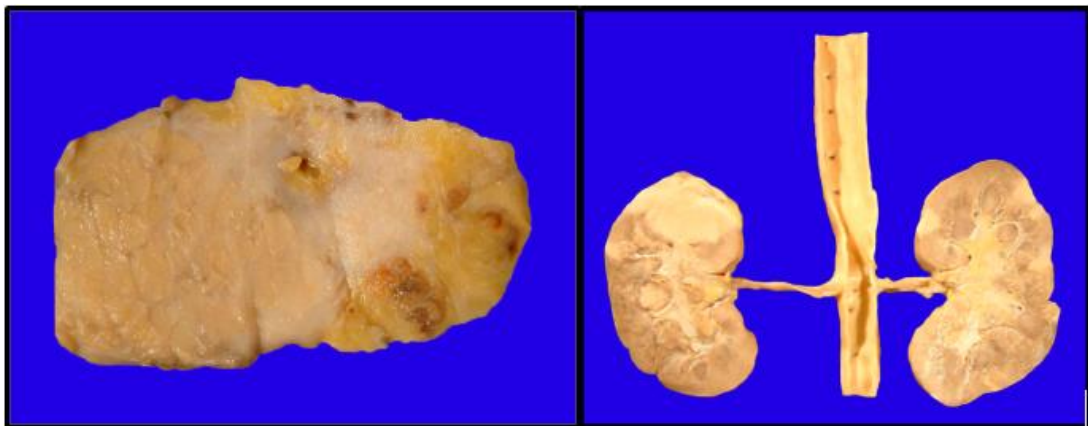
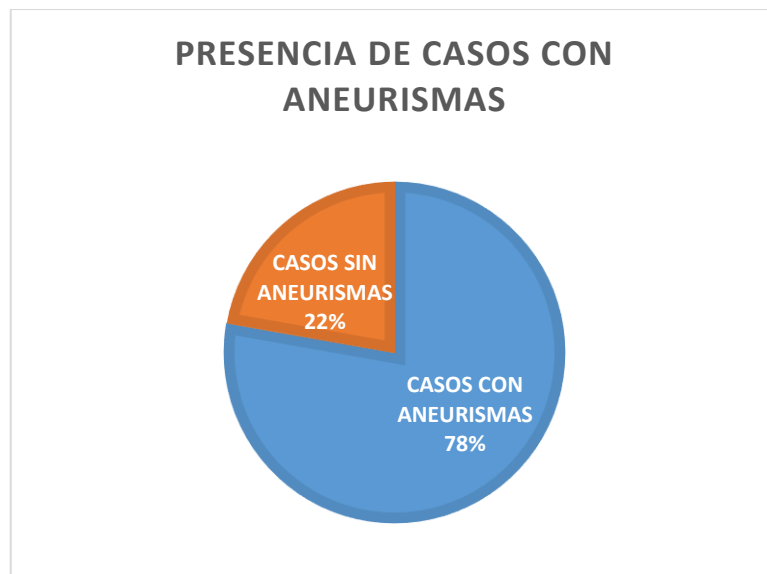


Imagen 2. Fotografías del caso 3, caso con fibrosis retroperitoneal extensa. En la imagen de la izquierda se observa acercamiento a la cola del páncreas en donde hay lesión de aspecto sólido, mal delimitada que se extiende a tejido peripancreático. En la imagen de la derecha se observa la superficie de corte renal con múltiples nódulos de tejido fibroso en ambos riñones con predominio cortical



Imagen 3. Fotografías del caso 8. Doble aneurisma aórtico en aorta torácica a nivel del cayado y en aorta abdominal infrarenal



Gráfica 5. Proporción de casos con aneurismas aórticos

Histopatológicamente, en los 9 casos seleccionados, el infiltrado inflamatorio encontrado fue multifocal en 4 de los casos (44.5%) (ver Imagen 4 Izquierda e Imagen 5) y difuso en 5 (ver Imagen 1 Derecha) (55.5%) (ver apartado Variables)

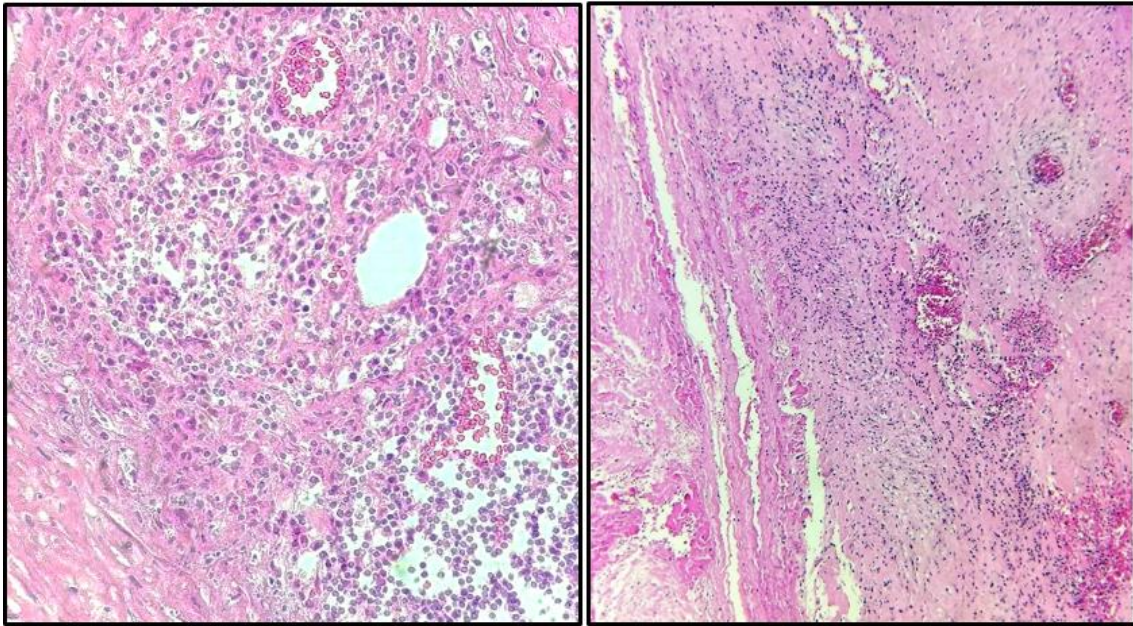


Imagen 4. IZQUIERDA. Fotomicrografía tomada del Caso 1 (véase Tabla 2), muestra infiltrado inflamatorio formando un nódulo alrededor de la vasa vasora aórtica (Aorta, H-E, x400). DERECHA. Fotomicrografía tomada del caso 8 (véase Tabla 2), caso confirmado por inmunohistoquímica, con infiltrado inflamatorio distribuido de manera difusa y con extensión a tejido periaórtico (Aorta, H-E, x50)

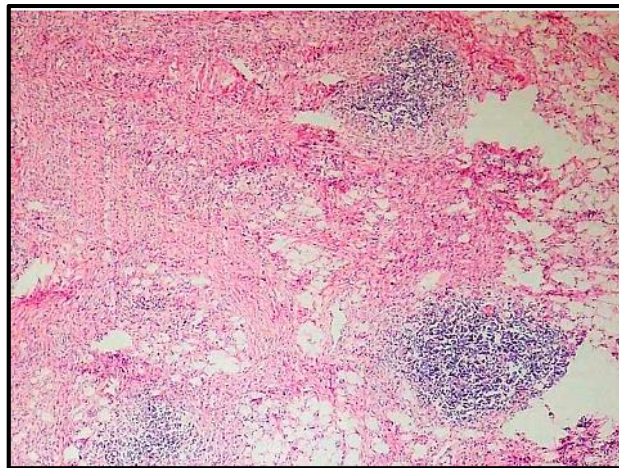


Imagen 5. Fotografía tomada del Caso 3 (Véase Tabla 2), se observan agregados múltiples de infiltrado linfoplasmocitario entre áreas sin dichas células (Tejido periaórtico, H-E, x50)

Con las tinciones especiales de Masson y fibras elásticas, se encontró que 7 de los 9 casos (77.7%) presentaron fibrosis esteriforme (ver Imágenes 6, 7 y 8). La fibrosis esteriforme fue clasificada en base a su extensión en una escala semicuantitativa de 0 a 3+ como fue descrito en el apartado de Variables

- 0+: 2 de 9 casos (22.2%)
- 1+: 0 de 9 casos (0%)
- 2+: 3 de 9 casos (33.3%), en los tres extendiéndose a la capa media
- 3+: 5 de 9 casos (55.5%)

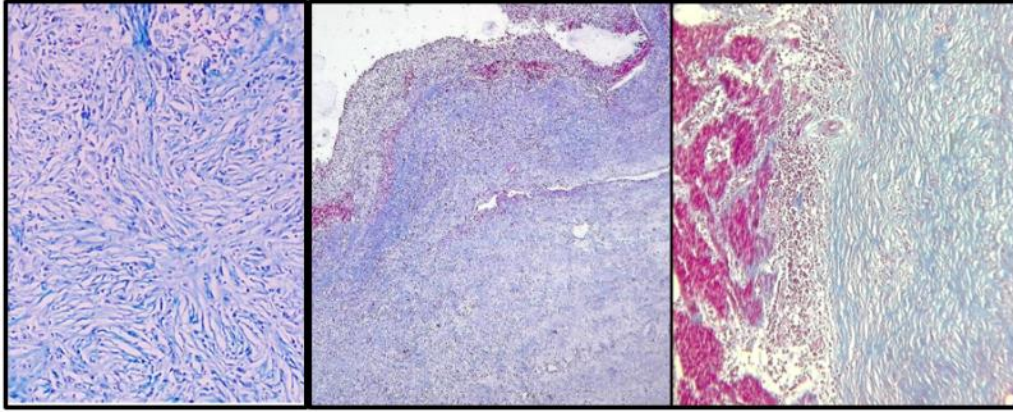


Imagen 6. IZQUIERDA y CENTRO. Fotomicrografías correspondientes al Caso 3 (véase Tabla 2), se observa fibrosis con patrón estoriforme y afección de manera difusa involucrando hasta la capa media del vaso (Aorta, Tricrómico de Masson, IZQUIERDA x400 y DERECHA x50). CENTRO Fotomicrografía correspondiente al Caso 9 (véase Tabla 2), se aprecia la afección fibrosa con predominio en adventicia y tejido periaórtico, con patrón estoriforme de manera focal (Aorta, Tricrómico de Masson, x200). DERECHA. Fotomicrografía correspondiente al caso

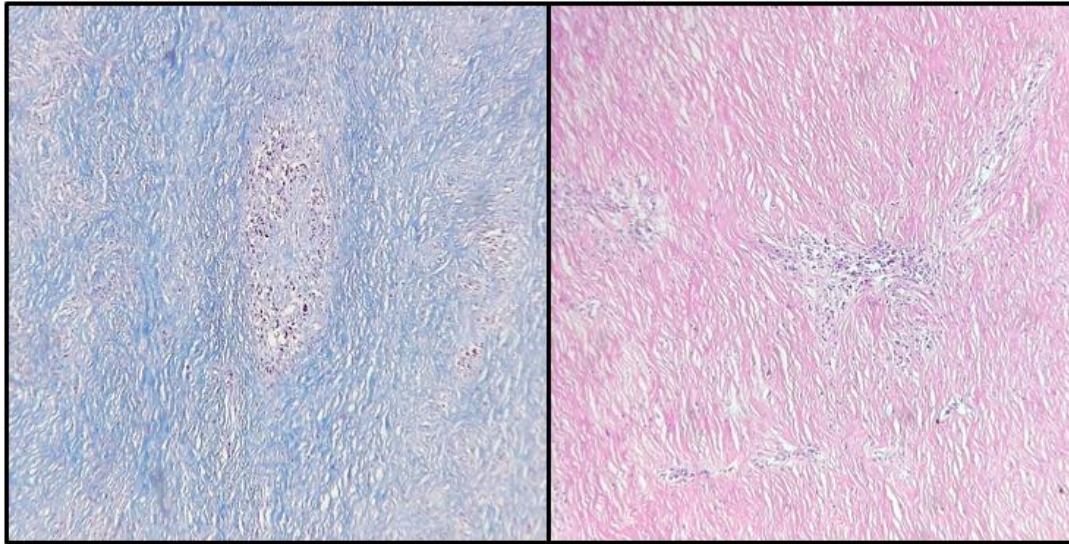


Imagen 7. Fotomicrografías donde se observa fibrosis densa de la adventicia con patrón estoriforme focal y extensión al tejido periaórtico, sin poder delimitarse ambas capas. En cada una de las imágenes se aprecia además un vaso con obliteración de su luz e infiltrado inflamatorio alrededor de él (IZQUIERDA, tomada del caso 2. Aorta, Tricrómico de Masson, x50. DERECHA, tomada del caso 4. Aorta, H-E, x50)

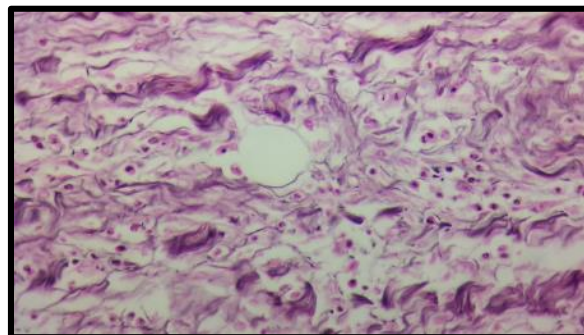


Imagen 8. Ruptura y desorganización de las fibras elásticas en la media aórtica, entre las cuales se observa el infiltrado linfoplasmocitario (Aneurisma aorta torácica, x5 –arriba-, x40 –abajo-, Van Giesson)

En relación con la flebitis obliterante, se encontró en 5 de 9 casos (55.5% del total), obliteración parcial en 2 casos (22.2%), y ninguno de estos cambios en los 2 casos restantes (22.2%). Cabe señalar que los 2 casos que no presentaron fibrosis esteriforme son los mismos 2 casos que no presentaron flebitis obliterante ni obliteración parcial por lo que 7 de los 9 (77.7%) casos presentaron 2 de los 3 criterios por microscopía de luz para ERlgG4 (ver Gráfica 6) (ver Imágenes 7 y 9).

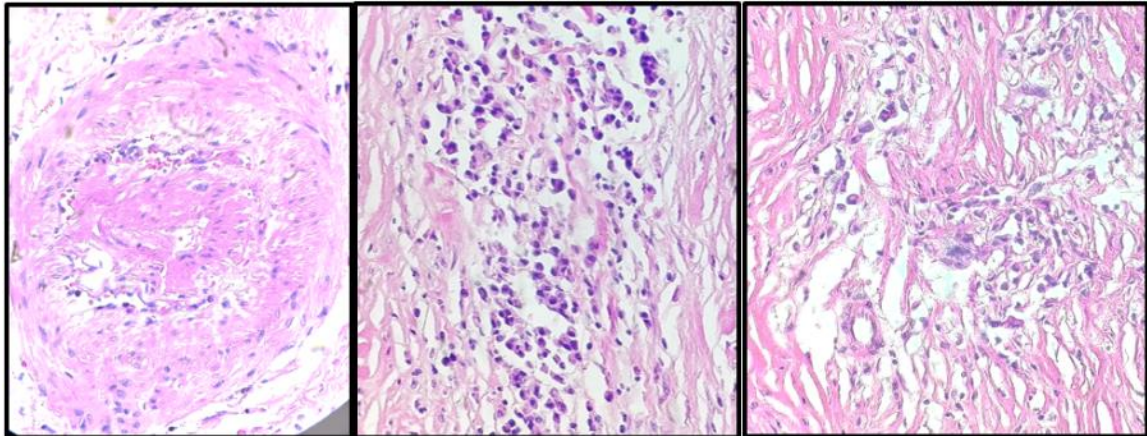
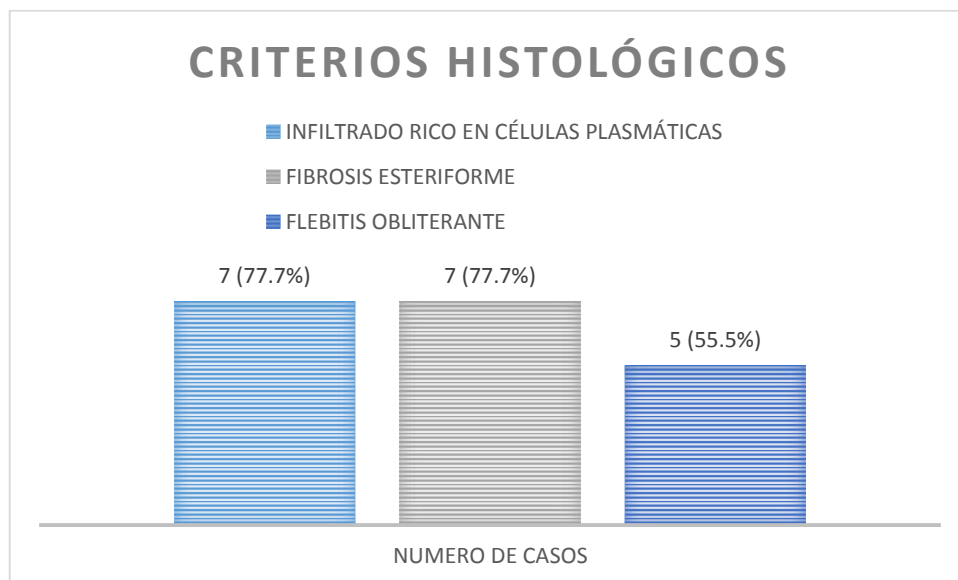


Imagen 9. Se observa obliteración parcial de las luces vasculares, así como infiltrado linfoplasmocitario alrededor de ellos y difuso entre la fibrosis (IZQUIERDA Caso 3, Aorta, H-E, x400. CENTRO Caso 4, Aorta, H-E, x200, DERECHA Caso 8, x50)



Gráfica 6. Cantidad de casos con los criterios histopatológicos descritos en la ERlgG4

Una vez hecho este análisis, se llevó a cabo la reacción de inmunohistoquímica utilizando anticuerpos contra IgG e IgG4, sin embargo, no se tuvo acceso a 2 de los

casos por lo que este estudio fue llevado a cabo en 5 de los 7 casos. En todos, la población de células plasmáticas estaba compuesta en más del 90% por células IgG+, con rangos variables entre 120 a 210 células IgG+/CAP. En relación a las células IgG4+ el rango de células positivas fue más amplio, variando entre 0 y 100 células/CAP, siendo mayor de 50 solo en dos casos (un caso de 150 células IgG4+/CAP, el cual presentó 180 células IgG+/CAP para un ratio de 83% en un caso, y 100 células IgG4+/CAP en el otro, con 130 células IgG+/CAP para un ratio IgG4+:IgG+ de 76.9%) (ver imágenes 10 y 11). Otros hallazgos encontrados fueron la presencia de células plasmáticas con patrón perineural, así como la disrupción de fibras elásticas en los casos con doble aneurisma aórtico.

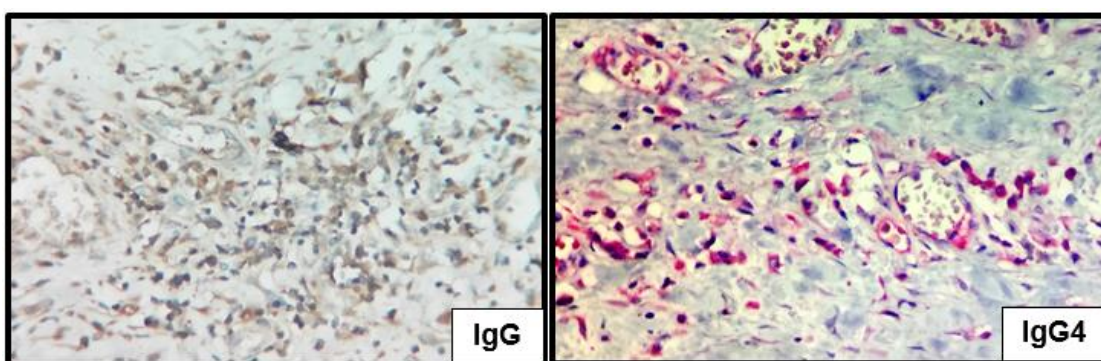


Imagen 10. Fotomicrografías del caso 8. En la imagen de la izquierda se observa reacción de inmunohistoquímica con técnica de inmunoperoxidasa utilizando anticuerpo contra IgG donde se observan abundantes células expresando dicho marcador. En la imagen de la derecha se observan células plasmáticas IgG4+ marcadas con reacción de inmunohistoquímica con técnica de avidina biotina con anticuerpo contra IgG4 en la pared del aneurisma de la aorta abdominal. Tras el conteo en los mismos campos en ambas laminillas el resultado fue positivo para 100 células IgG4+/CAP en promedio y relación IgG/IgG4 de 76.9%.

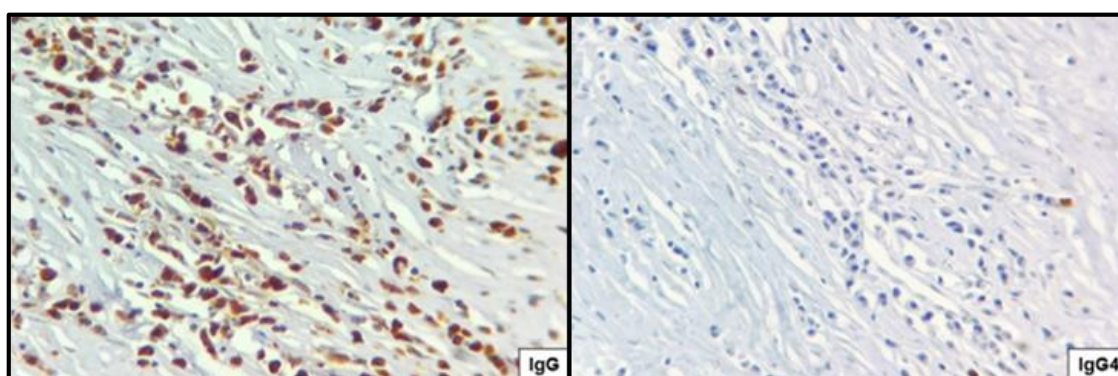
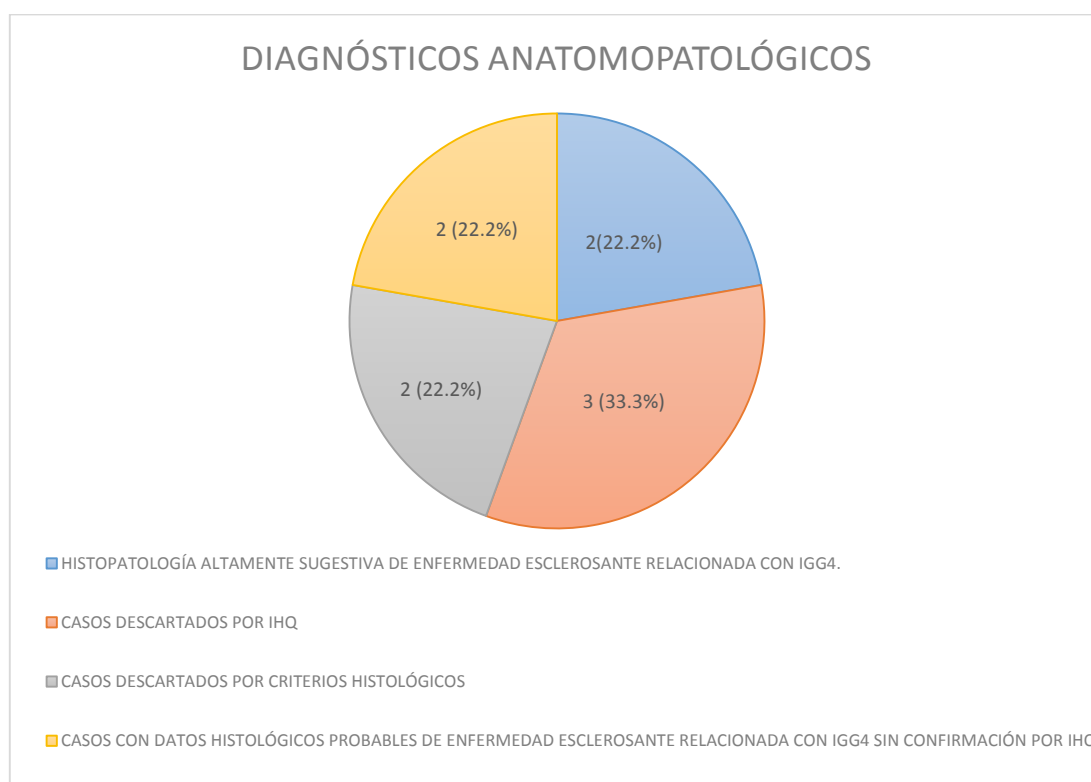


Imagen 11. Fotomicrografías del caso 9. En la imagen de la izquierda se observa reacción de inmunohistoquímica con técnica de inmunoperoxidasa utilizando anticuerpo contra IgG donde se observan abundantes células expresando dicho marcador. En la imagen de la derecha se observan escasas células plasmáticas IgG4+ marcadas con técnica de inmunoperoxidasa con anticuerpo contra IgG4 en la pared de la aorta torácica y tejido mediastinal. Tras el conteo en los mismos campos en ambas laminillas el resultado fue positivo para <2 células IgG4+/CAP en promedio y relación IgG/IgG4 de <1% (0.008%).

En base a los hallazgos observados, se evidenció lo siguiente: 2 casos fueron descartados por insuficiencia de los criterios histopatológicos (22.2%), 3 casos (33.3%) presentaron evidencia histopatológica de ERlgG4, sin embargo, fueron descartados por no cumplir los criterios de inmunohistoquímica, 2 casos (22.2%) presentaron evidencia histopatológica con 3 de 3 criterios pero sin confirmación por IHQ por falta de disponibilidad de material (bloques de parafina no disponibles) y 2 casos (22.2%) con hallazgos histopatológicos y de inmunohistoquímica clasificados como altamente sugestivos de ERlgG4 de acuerdo al consenso de Boston (ver Gráfica 7)

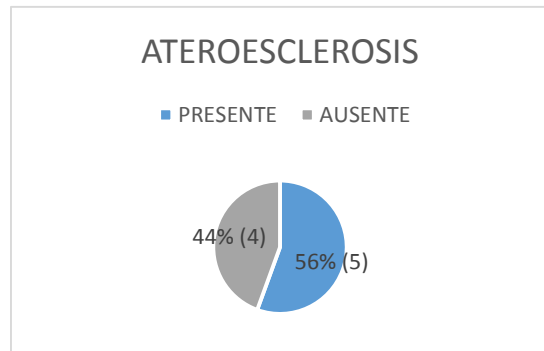


Gráfica 7.. Proporción de diagnósticos histopatológicos finales

En relación a los casos confirmados por inmunohistoquímica, uno de ellos corresponde a una mujer de 50 años sin antecedentes de importancia, con aortitis sin presencia de aneurisma y afección multisistémica (tiroiditis esclerosante, fibrosis retroperitoneal con extensión a riñón y suprarrenal y pancreatitis esclerosante). El otro caso corresponde a un hombre de 81 años con lesión exclusiva de la aorta, presentando aortitis y doble aneurisma aórtico, con antecedentes de tabaquismo y alcoholismo. El caso confirmado con doble aneurisma aórtico presentó aterosclerosis severa (placas ulceradas en >75% del vaso) mientras que el caso con afección multisistémica no presentó.

Los dos casos altamente sugestivos de ERlgG4 por criterios anatomopatológicos pero sin confirmación por inmunohistoquímica corresponden a un hombre de 63 años con antecedente de alcoholismo, tabaquismo y Diabetes Mellitus tipo 2 y a una mujer de 74 años con antecedente de alcoholismo, tabaquismo e hipertensión arterial sistémica, ambos con compromiso exclusivo de la aorta.

En relación con aterosclerosis, dicho hallazgo se presentó en 5 de los 9 casos (55.5%); en los casos presentes las placas de ateroma abarcaron >50% de la superficie aortica (ver Gráfica 8).



Gráfica 8. Proporción de casos con aterosclerosis

C A S O	S E X O	EDAD (AÑOS)	INFILTRADO EN C.P.	F.E. (A, M, PA)	F.O. / O.P.	C.P. IGG+ /CAP	C.P. IGG4+ /CAP	INDICE IgG4+/IgG+	AFECCIÓN DE OTROS ORGANOS	PRESENCIA DE ANEURISMA (S)	LOCALIZA CIÓN DEL ANEURIS MA	DIMENSION DEL ANEURISMA	APP	ATEROSC LEROSIS	DX CLINICOS FINALES	DX ANATOMOPATOLOGICO
1	M	74	P	SI (A, M, PA)	OP	NR	NR	NR	AUSENTE	SI	AT, AA, ILIACAS	AT: 3X2.5X3CM AA 9X5X3CM ID: 4.5X3X2.5CM II: 4X2.8X2CM	TABAQUISMO (40 años) DM2 (2 años) HAS (2 años)	AORTICA Y CORONA RIA IIB	POSTOPERATORIO DE ANEURISMECTOMÍA CON COLOCACIÓN DE PUENTE AORTOBIFEMORAL FALLA ORGÁNICA MÚLTIPLE	ANEURISMA ATEROESCLERÓTICO EN AORTA ABDOMINAL E ILIACAS PRIMITIVAS CON AGREGADOS LINFOPLASMOCITARIOS INTRAMURALES, FIBROSIS CON PATRÓN ESTERIFORME SUGESTIVO DE ER-IgG4
2	H	63	P	SI (A, M, PA)	FO	NR	NR	NR	AUSENTE	SI	AT	SIN ESPECIFICAR	ALCOHOLISMO (25 años) TABAQUISMO (25 años) HAS (8 años)	NO	PROBABLE CARCINOMA BRONCOGÉNICO PROBABLE INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO	ANEURISMA DE LA AORTA TORÁCICA CON CAMBIOS HISTOLÓGICOS SUGESTIVO DE ER- IgG
3	M	50	P	SI (A, M, PA)	FO	180	150	83%	PANCREATITIS ESCLEROSANTE TIROIDITIS ESCLEROSANTE FIBROSIS RETROPERITONEAL QUE SE EXTIENDE A RIÑONES Y GLANDULA SUPRARRENAL DERECHA	NO	NA	NA	SIN ANTECEDENTES DE RELEVANCIA	NO	FALLA ORGANICA MÚLTIPLE. INSUFICIENCIA RENAL AGUDA, DESEQUILIBRIO HIDROELECTROLITICO, EDEMA CEREBRAL SECUNDARIO, STATUS DE APOYO VENTILATORIO MECÁNICO, STATUS POSTRAQUEOSTOMIA	ENFERMEDAD ESCLEROSANTE RELACIONADA CON IGG-4 (PANCREATITIS ESCLEROSANTE, TIROIDITIS ESCLEROSANTE, FIBROSIS RETROPERITONEAL QUE SE EXTIENDE A RIÑONES Y GLANDULA SUPRARRENAL DERECHA Y PERIAORTITIS)
4	H	60	P	SI (A, M)	FO	120	5	4.1%	AUSENTE	SI	AA	SIN ESPECIFICAR	ANEURISMA ABDOMINAL CON COLOCACIÓN DE INJERTO DE UN AÑO.	NO	PO DE EXCLUSIÓN AÓRTICO Y PUENTE SUBCLAVIO FEMORAL, CHOQUE HIPOVOLÉMICO CORREGIDO Y DISOCIACIÓN ELECTROMECAÁNICA.	AORTITIS RICA EN CÉLULAS PLASMÁTICAS HISTORIA DE ANEURISMA DE LA AORTA ABDOMINAL CON COLOCACIÓN DE INJERTO UN AÑO PREVIO CON RECIDIVA CON DISECCIÓN HACIA COLUMNA
5	M	53	P	SI (A, M)	OP	210	12	5.7%	AUSENTE	SI	AA	18X15CM	TABAQUISMO	AORTICA Y CORONA RIA IIB	TUMOR RETROPERITONEAL (LINFOMA VS ANEURISMA)	ANEURISMA ATEROESCLEROTICO DE LA AORTA ABDOMINAL TROMBOSADO, ROTO E INFECTADO AORTITIS DE C.P.
6	M	60	ESCASO	NO	NO	NA	NA	NA	AUSENTE	SI	AA, RENALES, ILIACAS	SIN ESPECIFICAR	HAS	AORTICA IIA CORONA RIA IIIC	ANEURISMA ABDOMINAL ROTO.	SINDROME DE MARFAN HEMATOMA DISECANTE DE AORTA ABDOMINAL, ROTO CON INFILTRADO LINFOPLASMOCITARIO EN LA CAPA MEDIA

7	H	73	ESCASO	NO	NO	NA	NA	NA	AUSENTE	SI	AA	SIN ESPECIFICAR	TABAQUISMO ALCOHOLISMO TVP	AORTICA IIIC	PROBABLE CARCINOMA BRONCOGENICO INSUFICIENCIA CARDIACA CHOQUE MIXTO SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO ALTO	ADEOCARCINOMA MUCOPRODUCTOR PAPILAR CON AREAS FOCALES DE CARCINOMA EPIDERMIOIDE DE PULMON DERECHO CON METASTASIS EN GANGLIO LINFATICO PERIBRONQUIAL, MIOCARDIO, PERICARDIO Y GLANDULAS SUPRARENALES. ANEURISMA GIGANTE DE AORTA ABDOMINAL CON EXTENSO INFILTRADO INFLAMATORIO
8	H	81	P	SI (A, M, PA)	FO	130	100	76.9	AUSENTE	si	AT, AA	AT: 9X6X4CM AA: 12X10X6CM	TABAQUISMO ALCOHOLISMO	AORTICA Y CORONARIA IIIC	INFARTO CEREBRAL IZQUIERDO MALIGNO DE PROBABLE ORIGEN CAROTIDEO HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA	ENFERMEDAD ESCLEROSANTE RELACIONADA CON IGG-4 CON AFECION AORTICA (DOBLE ANEURISMA AORTICO TORACICO Y ABDOMINAL). ANEURISMAS TROMBOSADOS EN CAYADO AORTICO Y AORTA ABDOMINAL INFRARRENAL INFARTO DE HEMISFERIO CEREBRAL IZQUIERDO
9	M	54	P	SI (A, M, PA)	FO	250	2	0%	MEDIASTINITIS FIBROSANTE	NO	NA	NA	TABAQUISMO	NO	CHOQUE HIPOVOLÉMICO HEMORRÁGICO GRADO IV ANEMIA GRADO IV ESTENOSIS DEL TERCIO DISTAL DEL ESOFAGO	MEDIASTINITIS FIBROSANTE COMPATIBLE CON ENFERMEDAD RELACIONADA CON IgG4 QUE AFECTA PARED ESOFÁGICA, DE BRONQUIOS PRINCIPALES, AORTA TORÁCICA Y PLEURAS

Tabla 2. Resumen .Las filas sombreadas color gris corresponden a los casos con diagnóstico confirmado por inmunohistoquímica. (C.P. = células plasmáticas; P = Presente; F.E. = Fibrosis esteriforme; F.O. = Flebitis obliterante; O.P. = Obliteración parcial; APP = Antecedentes personales patológicos; A = adventicia; M = Media; PA = tejido periaórtico NR = No Realizado; AT = Aorta Torácica; AA = Aorta Abdominal; NA = No Aplica)

11.0 Discusión

La principal expresión de la ERlgG4 en aorta es la periaortitis y los aneurismas inflamatorios de la aorta, pero debido a que los pacientes usualmente son asintomáticos o pauci-sintomáticos sin ningún dato clínico particular sugestivo de la enfermedad, y los parámetros de laboratorio no son del todo específicos; la mayoría de casos se identifican como hallazgo incidental en estudios de imagen ^(4, 5, 13, 14, 15, 28).

Se sabe que la ERlgG4 suele presentarse como una enfermedad sistémica con compromiso multifocal, y la aortitis/periaortitis asociada a ERlgG4 parece más una excepción, debido a que la mayor parte de los casos publicados se presentan de manera aislada ^(14, 28). En este estudio, la ERlgG4 en aorta confirmada se presentó en un caso de manera aislada y en otro como parte de enfermedad multisistémica, con fibrosis retroperitoneal, pancreatitis esclerosante y tiroiditis esclerosante, las dos últimas corresponden a las primeras entidades en las que se describió la ERlgG4. Sin embargo, siempre hay que tomar en cuenta que algunos pacientes con periaortitis por ERlgG4 pueden desarrollar lesiones sistémicas con el paso del tiempo ^(14, 27, 28), con periaortitis como la primera manifestación de la enfermedad; los dos casos que no se pudieron confirmar (por falta de bloques) por inmunohistoquímica presentaron afección aislada. A diferencia de los aneurismas aórticos de otro origen, los aneurismas aórticos inflamatorios asociados a IgG4 tienen menor riesgo de ruptura debido al engrosamiento fibroso de la pared; sin embargo, este riesgo aumenta al administrar esteroides como parte del tratamiento ^(15, 25-28), de ahí la utilidad de ampliar el conocimiento de esta enfermedad y poder desarrollar métodos diagnósticos y terapéuticos con el fin de evitar desenlaces fatales.

En base a la literatura consultada, este es el primer estudio realizado en pacientes postmortem y en población mexicana enfocado a la afección aórtica por la ERlgG4, en el cual resalta que dicha entidad tiene muy baja incidencia; solo 2 casos fueron confirmados en 11 años, representando el 0.02% de las afecciones en general en pacientes fallecidos, teniendo además 2 casos con características altamente sugestivas por microscopía de luz pero sin confirmación por inmunohistoquímica.

De los dos casos confirmados, uno de ellos es el primer caso de doble aneurisma aórtico asociado a esta enfermedad, además, uno de los dos casos no confirmados también presentó doble aneurisma aórtico.

En comparación a lo informado en la literatura ^(1-4, 14, 15, 25, 26), el grupo etario de ambos casos confirmados concuerda con el grupo etario más afectado (50 y 80 años en los

casos encontrados). Ninguno tenía sintomatología específica de afección aortica y los exámenes de laboratorio fueron inespecíficos, no se realizó serología de ninguna inmunoglobulina pues el diagnóstico no fue sospechado, de manera que el diagnóstico se realizó con el estudio posmortem. En relación con el género, un caso fue paciente masculino, con afección exclusivamente aortica, al igual que lo reportado en la literatura; el otro caso fue de paciente femenino, con afección multisistémica, que como ya se mencionó, es lo menos común en casos de aortitis relacionada a ERlgG4. Recientemente ésta diferencia entre géneros se ha ido reduciendo conforme aumenta el número de estudios y casos publicados ⁽¹⁴⁾.

En pacientes con síntomas inespecíficos, el diagnóstico usualmente se hace por medio de estudios de imagen, ya sea por tomografía axial computarizada o por PET con fluorodeoxiglucosa (FDG-PET); el dato característico que diferencia a la PC de otras vasculitis de grandes vasos es la presencia de un manguito inflamatorio periaórtico, que corresponde a la fibrosis e inflamación de predominio en la adventicia y tejidos periaórticos, las cuales se observan histopatológicamente ^(13-15, 28).

Los datos de laboratorio son inespecíficos, el de mayor utilidad es la determinación de niveles plasmáticos de IgG4 mayores a 135 mg/dL, parámetro que, aunque no define la enfermedad, es sugestivo de la misma ^(1-6, 23, 28). Entre el 20 al 40% de los casos pueden tener niveles séricos de IgG4 normales; mientras más órganos estén afectados mayor posibilidad de elevación sérica de la inmunoglobulina ^(1-6, 23, 28). Hasta el momento no se considera el nivel sérico como indicador de actividad o respuesta a tratamiento ⁽²⁾. Otros exámenes de laboratorio relacionados con procesos inflamatorios como la proteína C reactiva y la elevación de la velocidad de eritrosedimentación, a pesar de encontrarse usualmente elevados, no son útiles para diferenciar entre periaortitis por ERlgG4 y periaortitis idiopática o por otras causas ^(2, 13, 23, 25). Otro hallazgo de laboratorio es la elevación de IgE sérica, que aunque no es específica, ayuda para sospechar en el diagnóstico ⁽²⁾.

En ninguno de los casos del presente estudio se tuvo sospecha del diagnóstico clínico, imagenológico ni serológico por lo que no se realizó búsqueda intencionada de hallazgos sugestivos de la enfermedad. En el caso con afección multisistémica, la afección periaórtica no pudo ser particularmente valorada debido a la afección fibrosa retroperitoneal extensa; y en el caso con afección exclusivamente aortica, se observó engrosamiento de la pared aórtica y tejido periaórtico, probablemente en relación con manguito perivascular, principalmente alrededor de los aneurismas; pero este dato no se tomó en cuenta para sospechar el diagnóstico. En ninguno de los casos se realizó

medición sérica de IgG4 por lo que se hace énfasis en que es importante conocer la entidad para tener la sospecha clínica, indicar los exámenes de laboratorio y gabinete pertinentes para administrar tratamiento oportuno.

El estudio histopatológico sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico. En este estudio, se sospechó el diagnóstico de ERlgG4 en los casos de aortitis con células plasmáticas pues es el parámetro más fiable para orientar el diagnóstico histopatológico. En base a esto se realizó la búsqueda dirigida del resto de los criterios. Con este método se encontró que 7 de los 9 (77.7%) casos cumplían con los criterios histopatológicos de compatibilidad, de manera que el criterio histopatológico más común es el infiltrado inflamatorio rico en células plasmáticas y en segundo lugar está la fibrosis esteriforme. De los 7 casos restantes, se llevó a cabo la reacción de inmunoperoxidasa contra IgG e IgG4 en 5 de ellos, porque no se localizó el bloque de parafina en 2 casos. Sólo 2 de los cinco casos estudiados con inmunohistoquímica fueron positivos. Llama la atención que uno de los casos descartados por inmunohistoquímica tenía características floridas de la enfermedad con los 3 criterios por microscopía de luz y afección multiorgánica, con mediastinitis esclerosante severa con extensión a esófago, pleura y bronquios principales. Los otros dos casos descartados por inmunohistoquímica tenían afección exclusivamente aortica, uno de ellos con los 3 criterios histopatológicos y el otro con infiltrado linfoplasmocitario, fibrosis y flebitis obliterativa parcial. La negatividad inmunohistoquímica en estos tres casos podría explicarse por varias situaciones, una de ellas es que seguramente estaban en la etapa avanzada de la enfermedad, ya que se ha descrito que el número de células plasmáticas IgG4 positivas disminuye a medida que el infiltrado inflamatorio se substituye por tejido conectivo ^(2, 9, 11, 16-19). Es por eso que en los casos que muestran fibrosis vagamente esteriforme, flebitis obliterativa e inflamación perineural son sugestivos de PC por ERlgG4 en regresión. Otra explicación podría ser que no se traten de dicha entidad y que sean cambios inflamatorios inespecíficos secundarios (se ha descrito aortitis abdominal inflamatoria secundario a bacterias gram positivas) o de otra índole. Cabe aclarar que se descartaron otros tipos de aortitis como arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes y sífilis.

12.0 Conclusiones

Los criterios histopatológicos para hacer el diagnóstico de enfermedad relacionada con IgG4 son: vasculitis obliterante, infiltrado inflamatorio linfoplasmocítico con predominio de células plasmáticas IgG4+ y fibrosis esteriforme. En los casos analizados confirmados no pudimos correlacionar los niveles serológicos de hiperproducción IgG4 por carecer de ellos, sin embargo, se cumplen con los criterios histológicos y de inmunohistoquímica necesarios para diagnosticar la entidad. La periaortitis crónica secundaria a ERlgG4 es muy rara, por lo que es importante informar casos como los estudiados para conocer mejor la enfermedad. El diagnóstico de PC asociado a ERlgG4 aislada puede ser difícil pues en tejidos como la aorta la biopsia no puede realizarse de manera sencilla, y aunque en estos casos el nivel sérico de IgG4 como biomarcador sigue siendo inespecífico, su elevación en combinación con los datos clínicos y estudios imagenológicos pueden ser altamente sugestivos del diagnóstico. En relación con la poca accesibilidad a las biopsias aórticas radica la importancia de tener disponibilidad de tejido para estudiar y reportar la entidad, tomando importancia el estudio de casos postmortem. Ante la presencia de un caso de periaortitis crónica de causa no conocida debe considerarse ERlgG4, pues su reconocimiento requiere pautas terapéuticas específicas y vigilancia en relación a afección multiorgánica. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio a gran escala realizado en población postmortem mexicana, incluyendo el primer caso de autopsia con doble aneurisma aórtico relacionado con esta enfermedad.

En este trabajo se encontró que los casos confirmados presentaron los mismos criterios histopatológicos que el resto de los órganos descritos con afección por la entidad. Sin embargo, cabe resaltar que también se presentaron casos en los que, a pesar de encontrarse cambios histopatológicos altamente sugestivos, no se confirmó el diagnóstico por falta de criterios de inmunohistoquímica. Todos los casos sometidos a estudio de inmunoperoxidasa presentaron células plasmáticas IgG+ en prácticamente el 100% de las células estudiadas, pero hubo pocas células IgG4+, por lo que no se cumplieron los criterios de conteo absoluto, ni de la relación IgG4+:IgG+. Una vez analizados todos los datos, el 42% de los casos fueron descartados por inmunohistoquímica (sin descartar que sea una ERlgG4 en regresión), 28.5% fueron confirmados y 28.5% no fueron confirmados por falta de material para realizar inmunohistoquímica. En base a los datos presentados podemos concluir que la ERlgG4 es una causa de aneurismas aórticos inflamatorios y periaortitis de células plasmáticas con baja incidencia y que no abarca la totalidad de los casos siendo necesario el estudio

de inmunohistoquímica para corroborarlo, así como la obligada correlación clínico-patológica.

13.0 **Bibliografía**

1. Cheuk W, Chan J K., IgG4-related Sclerosing Disease. A Critical Appraisal of an Evolving Clinicopathologic Entity. *Adv Anat Pathol.* 2010;17:303–332
2. Zen, Y., Chan, J. K., et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012 Sep; 25(9):1181-92
- 3 Ochoa ML, et al. IgG4-related multiorgan disease: report of the first autopsy case. *BMJ Case Rep.* 2013
- 4 Sakamoto, A., et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis, inflammatory aortic aneurysm, and inflammatory pericarditis--Retrospective analysis of 11 case histories. *J Cardiol.* 2012; 59: 139—146.
- 5 Abud-Mendoza C. Enfermedades relacionadas con IgG4 (IgG4-RD), con horizonte no limitado a la enfermedad de Mikulicz. *Reumatol Clin.* 2013;9: 133-5
- 6 Carrillo-Esper R., Echeverría-Vargas JA. Enfermedad relacionada con IgG4. *Med Int Mex.* 2013; 29(1):53-61
- 7 Keith-Lemmon J, Knutsen AP. IgG subclasses: Physical properties, genetics, and biologic functions [Monografía en Internet]. Editorial Wolters Kluwer; 2016 [accesado: 23 Junio 2016]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/igg-subclasses-physical-properties-genetics-and-biologic-functions?source=search_result&search=IgG+subclasses%3A+Physical+properties%2C+genetics%2C+and+biologic+functions&selectedTitle=1%7E150
8. van der Neut Kofschoten M, Schuurman J, Losen M, et al. Antiinflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science.* 2007; 317(5844):1554-7.
9. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med,* 366 (2012), pp. 539-551
- 10 Ferrari S, Mudde GC, Rieger M, Veyradier A, Kremer Hovinga JA, Scheiflinger F. IgG subclass distribution of anti-ADAMTS13 antibodies in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2009 Oct;7(10):1703-10. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03568.x. Epub 2009 Aug 1
- 11 Stone JH. IgG4-related disease: nomenclature, clinical features, and treatment. *Semin Diagn Pathol.* 2012 Nov;29(4):177-90
12. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bosch X, Stone JH. The clinical spectrum of IgG4-related disease. *Autoimmun Rev.* 2014 Dec;13(12):1203-10
13. Agaimy A, Weyand M, Strecker T. Inflammatory thoracic aortic aneurysm (lymphoplasmacytic thoracic aortitis): a 13-year-experience at a German Heart Center with emphasis on possible role of IgG4. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013 Aug 15;6(9):1713-22

14. Zen Y, Kasashima S, Inoue D.. Retroperitoneal and aortic manifestations of immunoglobulin G4-related disease. *Semin Diagn Pathol*. 2012 Nov;29(4):212-8
15. Ketha, S. S., Warrington KJ, McPhail. Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysm: A Case Report and Review of Literature, *Vasc Endovascular Surg*. 2014 Jan;48(1):65-9.
16. Kamisawa T, Okamoto A, Funata N. Clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in relation to elevation of serum IgG4. *Pancreas*. 2005 Jul;31(1):28-31.
17. Hirabayashi K, Zamboni G. IgG4-related disease. *Pathologica*. 2012 Apr;104(2):43-55.
18. Zen Y, Path F and Nakanuma Y. IgG4-related disease. A cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34(12):1812-1819
19. Divatia M, Kim SA, Ro JY. IgG4-related sclerosing disease, an emerging entity: a review of a multi-system disease. *Yonsei Med J*. 2012 Jan;53(1):15-34.
20. Kamisawa T1, Zenimoto M, Obayashi T. IgG4-related sclerosing disease.[Article in Japanese]. *Rinsho Byori*. 2009 Nov;57(11):1113-9.
21. Ebbo M, Grados A, Daniel L, Vély F, Harlé JR, Pavic M, Schleinitz N. IgG4-related systemic disease: emergence of a new systemic disease? Literature review. *Rev Med Interne*. 2012 Jan;33(1):23-34.
22. *Intern Med J*. 2013 Apr;43(4):417-23. Extra-pancreatic manifestations of IgG4-related systemic disease: a single-centre experience of treatment with combined immunosuppression. Bosco JJ, Suan D, Varikatt W, Lin MW
23. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol*. 2012 Feb;22(1):1-14.
24. Castelein, T., et al. IgG4-related periaortitis vs idiopathic periaortitis: Is there a role for atherosclerotic plaque in the pathogenesis of IgG4-related periaortitis?. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jul;54(7):1250-6
25. Maleszewski, J. J.. Inflammatory ascending aortic disease: Perspectives from pathology. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Feb;149(2 Suppl):176-83.
26. Kasashima, S., Zen, Y. IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Jan;23(1):18-23.
27. Satomi Kasashima, Yoh Zen. IgG4-related Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysm, Spectrum of IgG4-related Chronic Periaortitis. *Ann Vasc Dis*. 2010; 3(3): 182–189.
28. Stone JH. Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestation of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Jan;23(1):88-94.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO



Facultad de Medicina

