

**CASO 2 -2019:****Sesión Anatomoclínica I-2018
Autopsia No 38190**

Femenina de 57 años con infertilidad primaria, fibrosis pleural
y enfermedad renal crónica estadio V secundaria a fibrosis
retroperitoneal por enfermedad relacionada con IgG4.

Recibido: 22/01/2019

Aceptado: 15/04/2019

¹ Nazareth Salazar Arias

² Gustavo Gaitán Brenes

³ Fabiola Fuentes Alfaro

⁴ Carlos Quesada Aguilar

⁵ Ernesto Jiménez Montero

- ¹ Médico Cirujano. Universidad de Costa Rica. Hospital San Juan de Dios. Correo electrónico: nazareth.sa@hotmail.com
² Médico Cirujano. Universidad de Ciencias Médicas. Hospital San Juan de Dios. Correo electrónico: gustavogaitanb@gmail.com
³ Médico Cirujano. Universidad de Costa Rica. Hospital San Juan de Dios. Correo electrónico: fabiola.fuentes18@gmail.com
⁴ Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna. Universidad de Costa Rica. Hospital San Juan de Dios. Correo electrónico: carlos.quesadaaguilar@ucr.ac.cr
⁵ Médico Cirujano, Especialista en Anatomía Patológica. Universidad de Costa Rica. Hospital San Juan de Dios.

Resumen

Se presenta el caso de una paciente de 57 años, con antecedente de infertilidad primaria, enfermedad renal crónica (ERC) estadio V secundaria a uropatía obstructiva, a quien en estudio por pérdida de peso, se le documentó biopsia retroperitoneal con metástasis de adenocarcinoma poco diferenciado sin primario identificado. La paciente evolucionó insidiosamente en el curso de 16 años. Posteriormente consultó por un cuadro progresivo de disnea, se documentó fibrosis pleural y velocidad de eritrosedimentación persistentemente elevada en el curso de los años. El cuadro evolucionó a insuficiencia respiratoria aguda, descompensación hídrica y falleció. La autopsia demostró hallazgos compatibles con fibrosis retroperitoneal por enfermedad relacionada con IgG4.

Palabras clave

Infertilidad; enfermedad renal crónica; fibrosis pleural; fibrosis retroperitoneal; enfermedad relacionada con IgG4.

Abstract

A case of a 57-year-old female patient, with history of primary infertility, chronic kidney disease (CKD) stage V secondary to obstructive uropathy; in whom, weight loss studies documented metastasis of poorly differentiated adenocarcinoma without identifying its origin in a retroperitoneal biopsy. The patient evolved insidiously in the course of 16 years. Subsequently, she consulted for progressive dyspnea. Pleural fibrosis and persistently elevated erythrocyte sedimentation rate over the years was documented. The patient progressed to acute respiratory failure, hydropic decompensation and died. The autopsy showed compatible findings with retroperitoneal fibrosis due to IgG4-related disease.

Key words

Infertility; chronic kidney disease; pleural fibrosis; retroperitoneal fibrosis; IgG4-related disease.

CASO CLÍNICO

■ Caracterización del caso

Paciente femenina de 57 años, con antecedente de infertilidad primaria, diagnóstico de metástasis de adenocarcinoma poco diferenciado retroperitoneal de primario desconocido de 16 años de evolución, ERC estadio V por uropatía obstructiva, fibrosis pleural y VES persistentemente elevada, quien progresa a insuficiencia respiratoria y fallece.

■ Resumen de la historia clínica

El caso corresponde a una paciente femenina de 57 años, costarricense, educadora; con diagnóstico de metástasis de adenocarcinoma poco diferenciado a nivel retroperitoneal de primario desconocido, de 16 años de evolución, antecedente de ERC estadio V por uropatía obstructiva, infertilidad primaria y rinitis alérgica.

Desde 1996 la paciente se encontraba en estudio por infertilidad y dolor abdominal crónico. Fue ingresada en 2001 para estudio por pérdida de peso. En la tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen se describió una masa de tejido blando periaórtica que producía hidronefrosis, la tomografía de tórax mostró paquipleuritis; la gastroscopía, colonoscopia y mamografía con hallazgos dentro de límites normales. Se realizó una biopsia retroperitoneal que documentó tejido fibroconectivo con infiltración por neoplasia epitelial, focalmente con estructuras pseudoglandulares, con diagnóstico de metástasis de adenocarcinoma poco diferenciado. En estudios complementarios no fue posible identificar el origen del mismo.

La paciente siguió control médico regular en oncología, recibió tratamiento con cisplatino y etopósido por 6 meses en el 2001 y posteriormente se determinó que su enfermedad se encontraba en remisión.

En el año 2006 requirió colocación de catéter doble J por uropatía obstructiva. En TAC de tórax y abdomen control en 2012 se evidenció mediastino sin masas, derrame pleural bilateral de predominio derecho, riñón derecho con hidronefrosis e izquierdo con varios quistes simples, retroperitoneo con formación de tejido blando de bordes mal delimitados, vascularizada, que comprimía la aorta, así como ambas iliacas comunes con ganglios inguinales bilaterales. Entre 2011 y 2013 la paciente se mantuvo sin seguimiento médico. Después, en 2013 se estableció que cursó con deterioro de función renal, por lo que se ingresó al programa de hemodiálisis intermitente.

Reingresó en 2017 por un cuadro crónico de disnea progresiva y se documentó descompensación hidrópica, con derrame pleural bilateral de predominio linfocitario. Se realizó biopsia pleural que mostró células inflamatorias que no permitían descartar entre mesotelioma y fibrosis pleural, pero no se logró tomar nueva biopsia retroperitoneal por ventana inadecuada para el procedimiento. Además se documentó VES persistentemente elevada en el curso de los años y la gammagrafía ósea documentó hipercaptación difusa en esqueleto axial y apendicular en patrón de superscan, lo que sugería enfermedad osteoblástica metastásica difusa; por lo que se definió manejo paliativo.

Posteriormente, la paciente reingresó en el año 2018 por disnea, y se evidenció insuficiencia respiratoria aguda y descompensación hidrópica, se brindó oxigenoterapia y medidas de soporte, sin embargo, la paciente posteriormente falleció.

- **Figura 1.** Línea del tiempo que muestra curso de la enfermedad de la paciente.



■ Comentario Clínico

El caso de esta paciente cuenta con varios elementos que generan la necesidad de replantear el diagnóstico inicial. Una paciente con el diagnóstico de adenocarcinoma poco diferenciado de primario desconocido que curse con una sobrevida de 16 años es lo primero que genera la duda. Está descrito que la sobrevida en promedio de cáncer con primario desconocido es de 6 a 10 meses y el curso de esta paciente que contaba con criterios desfavorables (adenocarcinoma metastásico) evolucionó en 16 años.

^(1,2) Adicionalmente, la sobrevida de estos casos cambia solamente un promedio de 8 a 12 meses al recibir tratamiento con quimioterapia.⁽³⁾ Esto ocasiona que se deba reanalizar el caso clínico.

La histología descrita en la biopsia retroperitoneal de esta paciente no coincide con la descripción clásica de un adenocarcinoma. En dicha biopsia se reportó tejido fibroconectivo con infiltración por neoplasia epitelial, focalmente con estructuras pseudoglandulares y en la descripción clásica se describe morfología glandular. Adicionalmente la inmunohistoquímica es útil para diferenciar entre neoplasias epiteliales, sarcomas, linfomas y melanomas, al igual para identificar el origen en caso de corresponder a metástasis de un adenocarcinoma y en este caso no se contaba con dicha información.⁽⁴⁾

Tomando en cuenta el cuadro clínico de la paciente, con un curso crónico que involucraba infertilidad primaria, una masa retroperitoneal con histología no concluyente, ERC estadio V por uropatía obstructiva, fibrosis pleural y VES persistentemente elevada sugieren fibrosis retroperitoneal. Dentro de las primeras etiologías de la misma existen las causas secundarias como procesos infecciosos, neoplasias y drogas. Inicialmente se deben descartar causas secundarias. Al haberlas excluido se debe tomar en cuenta la causa idiopática.⁽⁵⁾ Según los antecedentes de esta paciente el origen por drogas es poco probable y por el curso crónico de su cuadro se podrían considerar menos probables también la causa infecciosa y neoplásica.

La etiología idiopática de la fibrosis retroperitoneal corresponde a una enfermedad relacionada con IgG4. Las enfermedades relacionadas con IgG4 representan una serie de condiciones que simulan muchos trastornos malignos, infecciosos e inflamatorios y afectan prácticamente cualquier parte del cuerpo. Son patologías mediadas inmunológicamente, en las cuales

se da una proliferación de células plasmáticas que producen IgG4, infiltración por eosinófilos y fibrosis en diversos tejidos, lo cual puede generar disfunción orgánica.

Está descrito que el rol de los anticuerpos IgG4 podría relacionarse con un comportamiento destructivo de las inmunoglobulinas o de una sobreexpresión en respuesta a un fenómeno inflamatorio, sin embargo, aún no está del todo claro. Estas condiciones usualmente responden a terapia con glucocorticoides en su estado inflamatorio. Dentro de las manifestaciones clínicas de la fibrosis retroperitoneal se presentan ureterohidronefrosis, insuficiencia renal, dolor lumbar, fenómenos vasculares compresivos, masas intraabdominales e incluso infertilidad, como en el caso de esta paciente.^(6,7)

El diagnóstico de enfermedad relacionada con IgG4 requiere de correlación clínica e histológica. Existen criterios dados por el consenso japonés y el consenso internacional, sin evidencia de superioridad de unos sobre otros. Los criterios del consenso japonés requieren la presencia de masa o disfunción orgánica, IgG4 en suero mayor a 135 mg/dL y más de 10 células plasmáticas IgG4 positivas en gran aumento; por su lado el consenso internacional establece que se debe contar con infiltrado linfoplasmocitario y/o fibrosis en la biopsia más infiltración de 10-200 células plasmáticas IgG4 positivas en gran aumento.⁽⁸⁾ Sin embargo, debe prevalecer el criterio clínico, puesto que el 30% de estas patologías pueden cursar con niveles de IgG4 normales.⁽⁶⁾ La sospecha clínica debe orientar al médico a tener a las enfermedades relacionadas con IgG4 dentro de los diagnósticos diferenciales de casos como este.

Posible Evento Final: Con todo lo comentado anteriormente, el posible evento final de esta paciente fue insuficiencia respiratoria aguda secundaria a descompensación hidrópica por ERC secundaria a fibrosis retroperitoneal.

■ Comentario Anatomopatológico

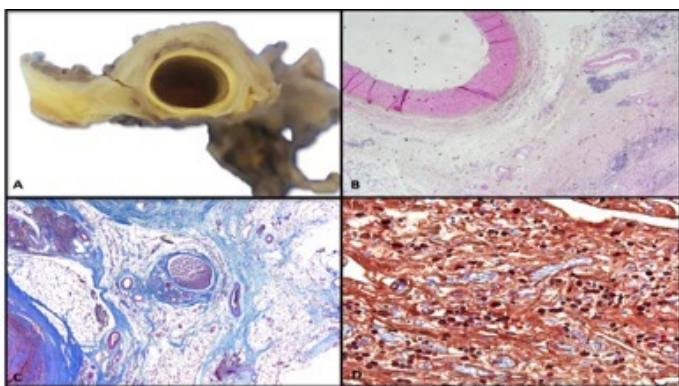
La enfermedad relacionada con IgG4 es una patología fibroinflamatoria autoinmune sistémica, que produce masas escleróticas, densas en tejido conectivo, que contienen un infiltrado linfoplasmocítico rico en células plasmáticas IgG4 positivas, afectando diversos sitios tales como retroperitoneo, páncreas,

uréteres, glándulas salivales, pulmones, riñones, aorta, tiroides, próstata, piel y meninges.^(9,10)

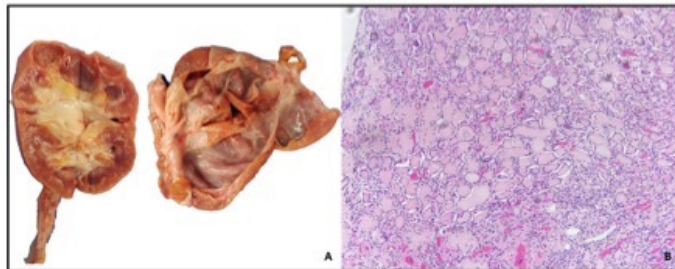
En la autopsia de esta paciente macroscópicamente se documentó una masa retroperitoneal que comprimía la aorta y ocasionaba hidronefrosis derecha, como causa de enfermedad renal crónica. La histología demostró fibrosis e infiltración linfocítica a nivel periaórtico, pleural y en cortes de órganos reproductores femeninos. En cortes renales se evidenció aspecto de tiroidización y atrofia, clásicamente observado en la enfermedad renal crónica en estadio final.⁽¹¹⁾

Además, se demostró positividad para la tinción inmunohistoquímica IgG4. El cuadro clínico descrito de esta paciente que incluye infertilidad, fibrosis pleural y enfermedad renal crónica por uropatía obstructiva, es explicado por la disfunción de dichos órganos secundario al daño tisular asociado. Los hallazgos anatomopatológicos anteriormente discutidos son consistentes con el diagnóstico de fibrosis retroperitoneal por enfermedad relacionada con IgG4.

- **Figura 2.** Fibrosis retroperitoneal periaórtica (A), Músculo psoas, obsérvese la fibrosis e infiltrado linfocítico perivascular, tinción Hematoxilina-eosina (B). Fibrosis que compromete estructuras neurovasculares retroperitoneales, tinción Tricrómico de Masson (C). Linfocitosis en tejido pleural expresando positividad para la tinción inmunohistoquímica de IgG4 con cromógeno rojo y café (D).



- **Figura 3.** Riñones derecho e izquierdo; con hidronefrosis importante en el riñón derecho y quistes simples en el riñón izquierdo (A). Dilatación tubular con atrofia, aspecto de tiroidización, tinción Hematoxilina-eosina (B).



CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Las enfermedades relacionadas con IgG4 abarcan diversas entidades mediadas inmunológicamente que se documentaron en los últimos 15 años y que son poco reconocidas. Este caso clínico es sumamente importante ya que genera conciencia de la existencia de este grupo de condiciones, lo cual es necesario para diagnósticos más tempranos, que pueden prevenir fibrosis tisular, daño orgánico severo y muerte.

En todo paciente que tenga una evolución clínica atípica o diferente a lo esperado de acuerdo con el diagnóstico establecido, es saludable hacer un alto y replantear las posibilidades diagnósticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pavlidis N Fizazi K. *Cancer of unknown primary (CUP)*. Crit Rev Oncol Hematol 2009;69(3):271-278.
2. Pavlidis N Briasoulis E Hainsworth J, et al. *Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary*. Eur J Cancer 2003;39(14):1990-2005.
3. Golfopoulos V Pentheroudakis G Salanti G, et al. *Comparative survival with diverse chemotherapy regimens for cancer of unknown primary site*. Cancer Treat Rev 2009;35(7):570-573.
4. Oien K. *Pathologic Evaluation of Unknown Primary Cancer*. 8 Semin Oncol 2009;36(1):8-37.
5. Pipitone N Vaglio A Salvarani C. *Retroperitoneal fibrosis*. Best Practice & Research Clinical

Rheumatology 2012;26: 439–448.

6. Stone J Zen Y Deshpande V. *IgG4-Related Disease*. N Engl J Med 2012;366:539-551.

7. Terumi K Zen Y Pillai S *et al.* *IgG4-related disease*. Lancet 2015;385:1460-1471.

8. Martinez F Orozco O Fernández A. *Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad relacionada con la IgG4*. Medicina Clínica 2018;151(1):18–25.

9. Weindorf S Frederiksen J. *IgG4-Related disease. A reminder for practicing pathologists*, Arch Pathol Lab Med 2017;141:1476–1483.

10. Deshpande V Zen Y Chan J *et al.* *Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease*, Modern Pathology 2012 Sep;25(9):1181-1192.

11. Valencia P Ancer J. *Patología: Capítulo 39 Patología renal*. Patología New York, NY: McGraw-Hill;2014. <http://accessmedicina.mhmedical.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/content.aspx?bookid=1493§ionid=102858034>.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no existió ningún conflicto de interés en el presente reporte.